

UTILISATION D'IMPLANTS SOUS-CUTANÉS D'AGONISTES DE LA GNRH CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES POUR MAÎTRISER LA REPRODUCTION

USE OF SUB-CUTANEOUS IMPLANTS CONTAINING GNRH AGONISTS FOR THE CONTROL OF REPRODUCTION IN DOMESTIC CARNIVORES

Par Alain FONTBONNE⁽¹⁾, Cindy MAENHOUDT, Paulo BORGES, Natalia SANTOS et Emmanuel FONTAINE
(Communication présentée le 20 février 2014)

RÉSUMÉ

La mise récente sur le marché européen d'implants sous-cutanés contenant un agoniste de l'hormone hypothalamique GnRH, la desloréline, offre une alternative chimique à la castration chirurgicale du chien mâle adulte. Ces implants agissent sur la fonction endocrine (effondrement de la testostéronémie), sur la fonction exocrine (altération de la qualité du sperme et infertilité) et permettent un suivi de l'évolution clinique (diminution de la taille des testicules). Leur disponibilité a également ouvert la voie à de multiples autres indications dans les espèces canines et félines. Ils présenteraient un intérêt pour améliorer certains comportements gênants du mâle, potentiellement liés à la testostérone, pour bloquer la fertilité du chat mâle et éviter l'apparition de l'œstrus chez la chienne ou la chatte. L'implantation d'animaux pré-pubères dans le but de retarder la puberté semble efficace. Chez la chienne adulte, l'induction d'un œstrus induit post-implantation est même possible, ce qui présente un intérêt zootechnique. Toutefois, les effets secondaires potentiels, la durée d'action et la reprise de la fertilité après implantation ne sont pas encore bien connus et doivent être davantage étudiés.

Mots-clés : GnRH, GnRH agonistes, reproduction, chien, chat, carnivores.

SUMMARY

The recent commercialisation in Europe of sub-cutaneous implants containing an agonist of the hypothalamic hormone GnRH, called deslorelin, has been done in the purpose of offering a chemical alternative to surgical castration in the adult male dog. The efficacy of these implants in this indication is real. They have an action on the endocrine function (spectacular diminution of testosterone), on the exocrine function (alteration of sperm quality and infertility) and on the clinical evolution (diminution of the size of the testis). The availability of these implants also gave rise to numerous other indications in the canine and feline species. Many recent publications, or even unpublished studies still going on, seem to show an interest in the improvement of unpleasant behavior potentially linked with testosterone in the male, but also to prevent fertility in the adult male cat and to prevent oestrus in the bitch or in the queen. Implantation of pre-pubertal animals to postpone puberty seems successful. In the adult bitch, induction of a fertile oestrus post-implantation is even possible, which bears a zootechnical interest. However, secondary effects, duration of action and further fertility after implantation are not well known at the moment and need to be further studied.

Key words: GnRH, GnRH agonists, reproduction, dog, cat, carnivores.

(1) Docteur-Vétérinaire, Docteur 3^{ème} cycle, Dip.ECAR, Maître de Conférences ;
Centre d'Étude en Reproduction des Carnivores (CERCA), École Nationale Vétérinaire d'Alfort
Courriel : afontbonne@vet-alfort.fr

INTRODUCTION

La castration chirurgicale des chiens et des chats est très pratiquée dans le monde, bien que des différences culturelles notables existent entre le monde anglo-saxon et latin par exemple. Dans certains pays, la stérilisation chirurgicale « de convenance », non motivée par des raisons médicales (tumeurs, pyomètres...) est interdite. C'est le cas de la Norvège. En France, de plus en plus de propriétaires sont réticents à l'idée d'une solution chirurgicale, car ils craignent la souffrance de leur animal et considèrent cette approche comme une mutilation. L'apparition récente en Europe d'implants sous-cutanés d'un agoniste de la GnRH, la desloréline, révolutionne les moyens de la maîtrise de la reproduction des carnivores domestiques, en offrant la perspective d'une réelle stérilisation médicale, éventuellement réversible.

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

Synthétisée principalement dans des neurones de l'aire préoptique de l'hypothalamus, la GnRH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*) est l'hormone clé de la fonction de reproduction chez les mammifères. Ce décapeptide, à la structure hautement conservée chez les vertébrés, est sécrété de façon pulsatile dans le système porte hypothalamo-hypophysaire ; véhiculé jusqu'à l'hypophyse, il entraîne la libération dans la circulation systémique des gonadotrophines FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) et LH (*Luteinizing Hormone*). Celles-ci agissent sur la production des stéroïdes par les gonades, principalement la testostérone chez le mâle, l'oestradiol et la progestérone chez la femelle. La sécrétion pulsatile de GnRH agit comme un véritable chef d'orchestre dans la fonction de reproduction.

Plus de 2000 molécules agonistes et antagonistes de GnRH ont été synthétisées au cours des 30 dernières années. Leur usage s'est généralisé en médecine humaine et également en médecine vétérinaire mais essentiellement chez les animaux de rente. Si l'utilisation de formes antagonistes en médecine vétérinaire se révèle compliquée et coûteuse (Gobello, 2012), à l'inverse, les formes agonistes ont été largement utilisées. Leur mode d'action est fonction des conditions d'administration : une injection unique provoque la stimulation de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et par voie de conséquence, de celle des hormones stéroïdes sexuelles ; leur administration pendant plusieurs jours entraîne secondairement la désensibilisation des cellules gonadotropes, qui empêche la sécrétion de FSH et de LH et met au silence l'axe hypophyso-gonadique. Cette désensibilisation est en fait due à un mécanisme intra-cellulaire post-récepteur qui induit un arrêt de la synthèse des sous-unités LH β et FSH β (Navarro & Schober, 2012). Ces deux effets sont largement documentés et permettent leur utilisation aujourd'hui en médecine humaine, en gynécologie et en andrologie, dans le traitement de déficits hormonaux et dans les protocoles de procréation médicalement assistée.

Toutefois, en injection unique, leur intérêt chez les carnivores domestiques est quasi-nul. L'arrivée sur le marché européen d'un implant sous-cutané de desloréline à libération continue et prolongée (Suprelorin®)⁽²⁾, le seul commercialisé pour l'instant, a suscité de nouvelles utilisations chez ces espèces. Les modifications apportées dans la séquence initiale des acides aminés de la GnRH font de cette molécule un super-agoniste : sa stabilité est augmentée et son affinité de liaison pour les récepteurs spécifiques de GnRH est multipliée par sept. L'implant, vecteur de la molécule, est composé d'une matrice lipidique (triglycéride) qui ne pose aucun problème de biocompatibilité. De multiples indications potentielles sont en cours d'étude, comme son utilisation lors de troubles prostatiques, en traitement adjuvants de certaines tumeurs mammaires, de troubles du pelage et de l'incontinence urinaire de la chienne ovariectomisée. Posé par voie sous-cutanée à l'aide d'un implanteur, de la taille d'un implanteur pour puces électroniques, la Suprelorin® permet ainsi la libération continue d'une molécule agoniste de GnRH, dont les propriétés déjà rappelées permettent une action durable et efficace. Aussi cet implant trouve-t-il sa justification, comme nous allons le voir, dans les procédures de maîtrise de la reproduction chez les carnivores domestiques.

CASTRATION « MÉDICALE » CHEZ LE CHIEN MÂLE ADULTE

C'est la seule indication officielle prévue par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Toutefois, des implants sont couramment posés sur les chiens en Australie où la desloréline est commercialisée depuis plus de 15 ans. Deux implants différents sont disponibles en France : Suprelorin 4,7 mg® et Suprelorin 9,4 mg®. Ces implants ont une durée minimale d'efficacité de six mois pour le premier et d'un an pour le second.

Effets sur la fonction endocrine

Après la pose de l'implant, la desloréline stimule les sécrétions hypophysaires de LH et de FSH : cet effet ou flare-up entraîne une augmentation transitoire de la testostéronémie, qui peut s'accompagner d'une légère augmentation d'activité et/ou de marquage urinaire du chien. L'effet de castration intervient dans un second temps : la testostéronémie devient nulle chez 80% des chiens 17 jours après la mise en place de l'implant (Trigg *et al.* 2006). La **figure 1** montre, après l'effet de flare-up, l'effondrement de la testostéronémie pendant au minimum 200 jours chez 10 chiens ayant reçu un implant Suprelorin 4,7 mg®, alors que le chien porteur d'un implant placebo montre une testostéronémie normale avec ses variations classiquement décrites. La diminution de l'effet de l'implant est attestée par la reprise progressive de la sécrétion de testostérone. Son taux plasmatique normal est récupéré 18 mois après la pose d'un implant Suprelorin 4,7 mg® chez 98% des chiens (Trigg *et al.*

(2) Desloréline : molécule active de l'implant Suprelorin® (Virbac).

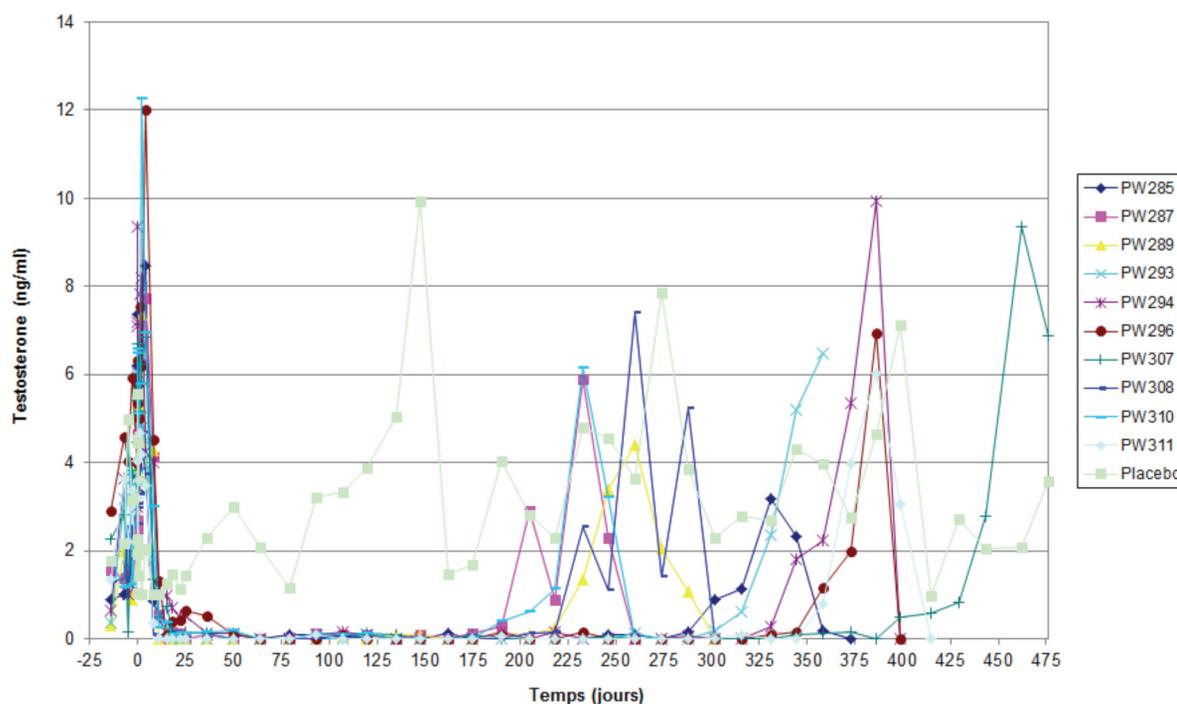


Figure 1 : Variations de la testostéronémie chez 10 chiens (PW 285 à PW 311) chez lesquels un implant Suprelorin 4,7 mg® a été posé au temps 0 : après une phase de stimulation de l'axe hypophysogonadique (phase de flare up) pendant deux à trois jours, le niveau de testostérone diminue sévèrement et reste proche de 0 pendant 200 à 400 jours selon les animaux. Comparer les courbes avec celle témoin (courbe en rouge) de la testostéronémie d'un chien porteur d'un implant placebo : celui-ci présente une testostéronémie élevée variant de 2 à 10 ng/ml. Tous les autres chiens, implantés, présentent une testostéronémie basale. (Avec autorisation).

2006). Cet effet inhibiteur dure en moyenne 10 mois chez des chiens de taille moyenne ou grande et 13 mois dans les petites races (Trigg *et al.* 2006). Les races miniatures (Chihuahua, Pinscher Nain) peuvent présenter une inhibition plus prolongée ; il convient de le signaler au propriétaire au cas où il souhaiterait destiner ces chiens à une reproduction ultérieure (données non publiées).

Effets sur la fonction exocrine

On observe une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Après quatre à six semaines de traitement en moyenne, les animaux deviennent azoospermiques. Le passage à l'état azoospermique se fait cependant progressivement avec une augmentation de la téraatoospermie. Suite à la pose d'un implant de desloréline, le pourcentage de spermatozoïdes de forme anormale, présentant principalement des anomalies du flagelle, augmente en moyenne de sept à 70% en 35 jours (Trigg *et al.* (2006). Romagnoli *et al.* (2012) n'ont cependant pas noté un telle téraatoospermie et mettent en garde les vétérinaires sur le risque de saillies fécondantes dans le mois suivant l'implantation.

Les chiens présentent généralement au bout de cinq semaines des tubes séminifères atrophiques et aspermatogéniques, la spermatogenèse étant bloquée au stade spermatogonie (Junaidi *et al.* 2009).

À la fin de l'action de l'implant, l'architecture histologique testiculaire est restaurée et il faut attendre sept à neuf semaines, c'est-à-dire la durée de la spermatogénèse, pour que les sper-

matozoïdes réapparaissent. Il faut en général un à trois mois supplémentaires pour que le spermogramme soit complètement restauré et que le chien redevienne potentiellement fécondant (Trigg *et al.* 2006). Toutefois, il n'existe à notre connaissance aucune étude publiée sur le taux de reprise de la fécondation à la suite d'une implantation, bien que de très nombreuses observations concluantes aient été décrites dans des congrès. L'effet de d'implantations successives sur la fertilité ultérieure des chiens mâles n'a pas été décrit.

Évolution clinique

Toutes les études utilisant des agonistes de la GnRH décrivent une diminution du volume et, parallèlement, de la consistance des testicules. En général, le volume testiculaire est diminué d'environ trois fois cinq semaines après la pose de l'implant (Junaidi *et al.* 2003). Il s'agit d'une réelle castration et l'utilisation de Suprelorin® entraîne les mêmes effets qu'une castration chirurgicale. Notamment, certains chiens peuvent présenter une augmentation de l'appétit, ce qui présente un risque de prise de poids. Des conseils nutritionnels sont donc indispensables. De même, comme pour une castration chirurgicale, l'effet sur certains comportements est incertain, notamment les fugues, l'attrance pour les chiennes en chaleurs, le chevauchement et le marquage urinaire. Dans 50 à 60% des cas, ces comportements sont atténués par une castration, qu'elle soit médicale ou chirurgicale, mais rarement supprimés totalement. L'agressivité vis-à-vis d'autres mâles est le plus souvent nettement diminuée (Marion 2004).

Conduite à tenir

Pour obtenir une castration médicale durable, il faut poser un nouvel implant, si possible avant la fin de l'activité du précédent. Il n'est pas souhaité d'attendre que les testicules montrent une augmentation de leur taille pour intervenir à nouveau. En effet, si on attend trop longtemps pour réimplanter, la pose du nouvel implant générera un nouvel effet stimulateur transitoire de flare-up et l'augmentation de la testostéronémie risque de provoquer, pendant une à deux semaines, des manifestations d'un comportement mâle indésirables. La cinétique de la libération du principe actif par la matrice de l'implant est différente selon les types d'implants et la castration chimique est plus rapidement obtenue avec l'implant de 4,7 mg qu'avec celui de 9,4 mg. Aussi recommandons-nous une première implantation avec un implant de 4,7 mg, agissant plus rapidement mais moins longtemps, suivie, au choix, de la pose six mois plus tard d'un implant de 4,7 mg ou de 9,4 mg. Si les testicules ont déjà augmenté de taille, on choisira un second implant de 4,7 mg. Le chien pourra ainsi recevoir régulièrement des implants tous les ans et donc être castré chimiquement tout au long de sa vie. Déjà, de nombreux confrères ont inclus dans leurs logiciels informatiques de suivi de clientèle des lettres de rappel pour l'implantation, comme cela existe pour les rappels de vaccination.

ÉTUDES HORS AMM CHEZ LE CHIEN MÂLE

Deux types d'études ont été menés hors AMM

Diagnostic d'une sociopathie stéroïdo-dépendante ; effet prédictif de l'implant

Des propriétaires demandent une castration chirurgicale de leur chien exprimant un comportement d'agression, principalement vis-à-vis d'autres chiens mâles. Si l'on craint que cette intervention soit sans effet sur de tels comportements car on ignore s'ils sont stéroïdo-dépendants (de Gier *et al.* 2012, Beata & Navarro, 2013), on peut en première intention poser un implant de Suprelorin® et si l'effet est positif, castrer chirurgicalement le chien. Il est à noter que les anti-androgènes n'ont pas cet intérêt prédictif car ils possèdent un effet de type neuroleptique qui calme les chiens et ne prédit en rien l'effet qu'aura une castration chirurgicale (Marion, 2004).

Effets chez les chiens pré-pubères

Chez des chiens pré-pubères âgés de quatre mois, des implants de desloréline retardent significativement la puberté qui se manifeste avant l'âge de 30 à 34 mois, sauf chez quelques chiens de la cohorte. Aucun effet indésirable sur la santé ou la croissance n'est observé (Sirivadyapong *et al.* 2012). Toutefois, un retard dans la fermeture des cartilages de croissance est mis en évidence chez des chiens et chiennes implantés au stade pré-pubertaire, sans incidence apparente sur leur développement corporel et génital (Schäfer-Somi 2013).

UTILISATION CHEZ LE CHAT MÂLE

Les indications d'une castration médicale chez le chat mâle semblent importantes, notamment pour les chats de race : les individus non castrés sont en effet générateurs de nuisances au sein des élevages (agressions envers les autres mâles, marquage urinaire), qui poussent souvent leurs propriétaires à les faire stériliser. Pourtant, l'utilisation d'agonistes de la GnRH, et notamment de Suprelorin® hors AMM, est aujourd'hui encore peu documentée chez le chat mâle.

L'administration d'un implant de desloréline de 4.7mg provoque une diminution de la taille des testicules de 60% en 12 semaines et les spicules péniennes androgéno-dépendantes disparaissent en moyenne deux mois après la pose de l'implant (Goericke-Pesch *et al.* 2011). Chez tous les chats, la libido, le marquage urinaire et l'agression inter-mâles sont significativement réduits. Le taux de testostérone devient inférieur au seuil de détection plus lentement que chez le chien, certains chats ne présentant un taux de testostérone indosable qu'après 11 à 27 semaines (Goericke-Pesch S *et al.* 2011). L'effet cesse en moyenne au bout de 11 mois mais certains chats restent stérilisés médicalement jusqu'à plus de deux ans après la mise en place de l'implant. Le retrait de l'implant quatre mois après sa mise en place permet une bonne récupération de la qualité de la semence chez tous les chats de la cohorte, dans les quatre mois suivant le retrait (Novotny *et al.* 2012). Toutefois, aucun chat n'ayant été mis à la reproduction dans cette étude, la fertilité de ces chats n'a pas été évaluée.

UTILISATION HORS AMM CHEZ LA CHIENNE

Déclenchement de chaleurs fertiles

Chez la chienne adulte en anoestrus tardif, cinq mois au moins après les précédentes chaleurs, un œstrus fertile peut être obtenu après la pose d'un implant sous-cutané contenant 4,7 mg de desloréline, les chiennes entrant en chaleurs dans les trois à six jours qui suivent. Plus de 80% des chiennes implantées dans ces conditions (Walter *et al.* 2011) et 63 à 70% des chiennes (Fontaine *et al.* 2011) sont gestantes Il est conseillé de retirer l'implant au début de chaleurs ou au moment de l'ovulation afin d'éviter la survenue d'une insuffisance lutéale secondaire pouvant compromettre la poursuite de la gestation (Fontaine, 2011).

Prévention de l'apparition des chaleurs chez la chienne adulte

À la différence du chien mâle adulte, la prévention de la fertilité chez la chienne adulte par la pose d'implants sous-cutanés de desloréline pose un problème. Si la chienne est implantée en anoestrus (précoce ou tardif), elle entre en chaleurs dans les jours qui suivent dans presque 100% des cas, ce qui rend cette technique quasi-inapplicable commercialement pour le moment. L'utilisation préalable de progesta-

gènes (Corrada *et al.* 2006), d'antagonistes de la GnRH (Valiente *et al.* 2009) ou d'anti-androgènes (Anjolras, 2011) n'empêche pas cet œstrus induit chez 100% des chiennes porteuses d'implant. Romagnoli *et al.* (2009) préconisent une implantation soit en metoestrus, la probabilité d'avoir des chaleurs induites restant faible car la progestéronémie atteint 15 nmol/L, soit pendant les chaleurs, mais les résultats sont contradictoires (Fontaine 2011). Selon des études conduites à Alfort, des chiennes adultes ont reçu un implant de Suprelorin 4,7 mg® en anoestrus précoce ou tardif (dans ce cas, elles ont tout d'abord montré un œstrus induit), pendant les chaleurs (pro-œstrus ou œstrus) ou durant la phase dioestrale ; elles ne sont entrées en chaleurs que $10,2 \pm 5,1$ mois plus tard, quels que soient leur taille et le stade du cycle à l'implantation (Fontaine, 2011). En ce qui concerne la fertilité post-implantation, nos données montrent que sur trente chiennes, ayant reçu antérieurement un tel traitement au cours de leur vie et mises à la reproduction lors de chaleurs naturelles, vingt ont été gestantes (Borges *et al.* 2013).

Des effets indésirables peuvent apparaître après implantation (chaleurs prolongées, lactation induite, métropathies, changement comportementaux (Palm & Reichler, 2011 : Maenhoudt *et al.* 2012)). Aussi est-il recommandé de placer l'implant sous la peau fine de la région post-ombilicale ou de la face interne de la cuisse ; facilement repérable, ne migrant pas, il sera retiré facilement si un effet indésirable se produit.

Implantation de chiennes pré-pubères

Des études sont en cours. La plupart des chiennes implantées à un âge moyen de trois ou quatre mois présentent des premières chaleurs significativement retardées. L'intérêt est que la pose d'un implant aussi précocement n'entraîne pas de signes cliniques significatifs d'un œstrus induit. Lors du premier œstrus suivant la puberté, ces chiennes, implantées à un âge précoce, semblent ovuler normalement, mais leur fertilité ultérieure n'a pas été observée (Maenhoudt *et al.* 2012).

UTILISATION CHEZ LA CHATTE

Une seule publication existe. La plupart des chattes adultes implantées montrent une augmentation de l'oestradiolémie après implantation mais très peu ont des signes cliniques visibles de chaleurs. Certaines peuvent même ovuler. Après implantation de chattes avec Suprelorin 4,7 mg®, la survenue de nouvelles chaleurs s'est produite 16 à 37 mois plus tard. Huit chattes se sont reproduites sans problème par la suite (Goericke-Pesch *et al.* 2013).

L'utilisation de Suprelorin® chez des chats et chattes pré-pubères est encore à l'état d'investigation (Risso *et al.* 2012).

CONCLUSION

L'utilisation d'implants sous-cutanés d'agonistes de la GnRH chez les carnivores domestiques, initialement proposés pour la castration chimique du chien mâle adulte, est en train de modifier considérablement les procédures utilisées par les vétérinaires pour maîtriser la reproduction du chien et du chat. D'une part, la castration chirurgicale, qui était considérée comme la base de l'art vétérinaire et comme un acte proposé couramment aux propriétaires, risque d'être reléguée au second plan dans les années à venir. D'autre part, lorsque les études en cours auront abouti, d'autres indications de ces implants pourront se révéler non seulement pour la maîtrise de la reproduction du mâle ou de la femelle, mais aussi dans l'exercice de la médecine. Ainsi, un intérêt de ces implants pourrait exister dans le traitement de certains troubles comportementaux, de l'incontinence urinaire de la chienne castrée, de troubles dermatologiques post-castration (développement d'un pelage juvénile notamment), de troubles de la prostate (dont l'hyperplasie bénigne) ou de certaines tumeurs androgéno-dépendantes (circumanalomes). L'utilisation des agonistes de la GnRH comme traitement adjuvant dans le cas de tumeurs mammaires de la chienne ou de la chatte, commence à être étudiée. Nul doute que ces molécules – sous forme d'implants particulièrement – sont appelées à une plus grande utilisation dans la médecine vétérinaire de demain.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier les Docteurs Christelle Navarro et Maxime Albouy pour leur confiance et leur soutien dans la conception et la réalisation des protocoles d'investigation clinique.

BIBLIOGRAPHIE

- Anjolras E. Prévention de l'œstrus induit par la pose d'un implant de desloreline: utilisation de l'acétate d'osatéron. Thèse de Doctorat vétérinaire, Alfort ; Créteil : Université Paris-Est Créteil Val de Marne 2011. 134 p.
- Beata C. & Navarro C. Use of desloreline, a GnRH analogue, in some behavior disorders: preliminary results of a randomized, placebo-controlled trial. Proceedings of the 16th European Veterinary Society for Small Animal Reproduction (EVSSAR) Congress, 2012 July 5th-6th, Toulouse (France); p.103.
- Borges P, Fontaine E., Maenhoudt C., Mir F, Santos N., Navarro C, Fontbonne A. Further fertility in adult bitches after a previous implantation with subcutaneous desloreline implants: a retrospective study. Proceedings of the 25th European Society for Domestic Animal Reproduction (ESDAR) Congress, 2013 September 11th-12th, Bologna (Italy); p.?
- Corrada Y., Hermo G., Johnson C.A., Trigg T.E., Gobello C. Short-term progestin treatments prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrus bitches. Theriogenology. 2006; 65(2): 366–73.
- De Gier J., Okkens A.C., Oei C.H.Y., Kooistra H.S., Vinke C.M. Behaviour and the pituitary

- axis in dogs before and after surgical or chemical castration with the GnRH agonists deslorelin. Proceedings of the 7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction; 2012 July 26th-29th, Whistler (Canada); pp. 54–5.
- Fontaine E. & Fontbonne A. Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species. *Reprod Domest Anim.* 2011; 46(2):344–53.
 - Fontaine E., Mir F., Vannier F., Gérardin A., Albouy M., Navarro C., Fontbonne A. Induction of fertile oestrus in the bitch using Deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology.* 2011 6(8):1561–6.
 - Fontaine E. Maîtrise de la folliculogénèse chez la chienne à l'aide d'agonistes de la GnRH. Thèse de Doctorat de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (AgroParisTech). 2011. 135 pages.
 - Fontaine E. Maîtrise de la folliculogénèse chez la chienne à l'aide d'agonistes de la GnRH. Thèse de Doctorat de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (AgroParisTech). 2011, 135 pages.
 - Gobello C. Effects of GnRH antagonists vs agonists in domestic carnivores, a review. *Reprod Domest Anim.* 2012 ; 47 (Suppl 6) :373–6.
 - Goericke-Pesch S., Georgiev P., Antonov A., Albouy M., Wehrend A. Clinical efficacy of a GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin, Suprelorin, regarding suppression of reproductive function in tomcats. *Theriogenology.* 2011; 75(5): 803–10.
 - Goericke-Pesch S., Georgiev P., Atanasov A., Albouy M., Navarro C., Wehrend A. 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(4): 640–6.
 - Junaidi A., Williamson P.E., Cummins J.M., Martin G.B., Blackberry M.A., Trigg T.E. 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(6):317–22.
 - Junaidi A., Williamson PE, Trigg TE, Cummins JM, Martin GB. Morphological study of the effects of the GnRH superagonist deslorelin on the canine testis and prostate gland. *Reprod Domest Anim.* 2009; 44(5): 757–63.
 - Maenhoudt C. *et al.* Results of GnRH agonist implants in oestrous induction and oestrous suppression in bitches and queens. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47 (Suppl 6) : 393–7.
 - Marion M. Influence de la stérilisation sur le comportement. *Le Point Vétérinaire.* 2004: 56–59.
 - Navarro C. & Schober P.A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a sustained-release implant of deslorelin in companion animals. Proceedings of the 7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction; 2012 July 26th-29th, Whistler (Canada); pp.177–8.
 - Novotny R., Cizek P., Vitasek R., Bartoskova A., Prinosilova P., Janosovska M. Reversible suppression of sexual activity in tomcats with deslorelin implant. *Theriogenology.* 2012; 78(4): 848–57.
 - Palm J. & Reichler I.M. The use of deslorelin acetate (Suprelorin®) in companion animal medicine. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2012; 154(1): 7–12.
 - Risso A., Corrada Y., Barbeito C., Diaz J.D., Gobello C. Long-term-release GnRH agonists postpone puberty in domestic cats. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47(6): 936–8.
 - Romagnoli S., Stelletta C., Milani C., Gelli D., Falomo M.E., Mollo A. Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reprod Domest Anim.* 2009; 44 (Suppl 2) : 36–9.
 - Romagnoli S., Siminica A., Sontas B.H., Milani C., Mollo A., Stelletta C. Semen quality and onset of sterility following administration of a 4.7-mg deslorelin implant in adult male dogs. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47 (Suppl 6): 389–92.
 - Schäfer-Somi S. Suppression of fertility in prepubertal dogs and cats. Proceedings of the 16th European Veterinary Society for Small Animal Reproduction (EVSSAR) Congress, 2012 July 5th-6th, Toulouse (France); pp. 27–31.
 - Sirivaidyapong S., Mehl N.S., Trigg T.E. Delay of puberty and reproductive performance in male dogs following the implantation of 4.7 and 9.4 mg GnRH-agonist deslorelin at an early pre-pubertal age. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47 (Suppl 6): 400–2.
 - Trigg T.E, Doyle A.G., Walsh J.D., Swangchanuthai T. A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology.* 2006; 66(6-7): 1507–12.
 - Valiente C., Diaz J.D., Rosa D.E., Mattioli G., García Romero G., Gobello C. Effect of a GnRH antagonist on GnRH agonist-implanted anestrous bitches. *Theriogenology.* 2009; 72(7): 926–9.
 - Walter B., Otzdorff C., Brugger N., Braun J. Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg Deslorelin. *Theriogenology.* 2011; 75(6): 1125–9.