

mode d'action de la desloréline et ses conséquences

Éléonore de Meyrignac

Docteur vétérinaire
Responsable Technique
Animaux de compagnie
VIRBAC France
3^e rue - LID
06510 Carros

La desloréline est une molécule de synthèse commercialisée en France, sous forme d'implant à libération continue pour la stérilisation temporaire et réversible du chien mâle et du furet mâle. Il est nécessaire de comprendre le mode d'action de cette molécule, afin d'appréhender les effets de cet implant sur la fertilité et sur le comportement sexuel de l'animal.

Le mode d'action se fait en deux étapes, lorsque la desloréline est administrée sous forme d'implant (figure 1) [1].

1. La desloréline se fixe sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH

- La desloréline se fixe tout d'abord sur les récepteurs hypophysaires de la GnRH, mimant ainsi ses effets.
- La sécrétion de LH et de FSH résultant de cette stimulation des récepteurs entraîne ensuite une production d'hormones sexuelles. On observe alors un possible déclenchement des chaleurs chez la femelle et un pic de testostérone chez le mâle. Ce pic initial de testostérone est appelé l'effet "flare-up" et dure en moyenne 1 à 2 semaines.

2. Une "désensibilisation" des récepteurs à la GnRH

- Lorsqu'elle est administrée sous forme d'implant, la libération prolongée en continu de la desloréline engendre une "désensibilisation" des récepteurs à la GnRH dans un second temps. Il s'agit d'un ensemble de mécanismes post-récepteurs qui entraînent une absence de réponse de ces récepteurs.
- Lorsque ces récepteurs sont activés, un couplage avec une protéine G active une phospholipase C (PLC) qui clive le phosphatidylinositol bisphosphate (PIP2) en inositol triphosphate (IP3) et en diacyl glycérol (DAG). Ces seconds messagers induisent respectivement une activation de la protéine kinase C (PKC) et une libération de calcium intracellulaire. Des canaux calciques voltage-dépendants participent également à l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium, qui provoque la réponse

— Encadré - un agoniste de la GnRH —

La GnRH

• La **Gonadotrophin Releasing Hormone, ou GnRH**, est une neurohormone (décapeptide) synthétisée de manière pulsatile au niveau de l'hypothalamus. La structure de la GnRH est similaire chez tous les mammifères. Elle joue un rôle clé dans la physiologie de la reproduction puisqu'elle est responsable de la sécrétion des gonatropines LH et FSH, via des récepteurs hypophysaires à la GnRH de type I. Des récepteurs à la GnRH de type II ont été identifiés dans d'autres tissus (comme la prostate par exemple) et joueraient un rôle dans le comportement de reproduction. Ces récepteurs de type II sont absents ou silencieux chez certains mammifères (homme, chimpanzé, vache, cheval, mouton, rat, souris).

La desloréline

- La desloréline est un analogue de synthèse de la GnRH, et a une structure chimique très proche de la GnRH endogène. Cependant, des modifications dans la séquence d'acides aminés ont été apportées*. Ainsi, la présence d'un acide aminé tryptophane dextrogyre en position 6 offre une meilleure protection contre les peptidases. L'addition d'un groupement éthylamine au niveau de la portion terminale en position 9 lui confère une stabilité et une puissance supérieure à celle de la GnRH. Sa demi-vie est de 20 à 50 min, alors que celle de la GnRH est de l'ordre de 5 min, et son affinité de liaison aux récepteurs à la GnRH est sept fois supérieure [6].
- Il s'agit donc d'un agoniste de la GnRH. Comme les autres agonistes de la GnRH, la desloréline nécessite une administration parentérale car elle est dégradée par les protéases digestives.

Objectif pédagogique

Comprendre le mode d'action de la desloréline pour anticiper ses effets sur la fonction de reproduction de l'animal.

NOTE

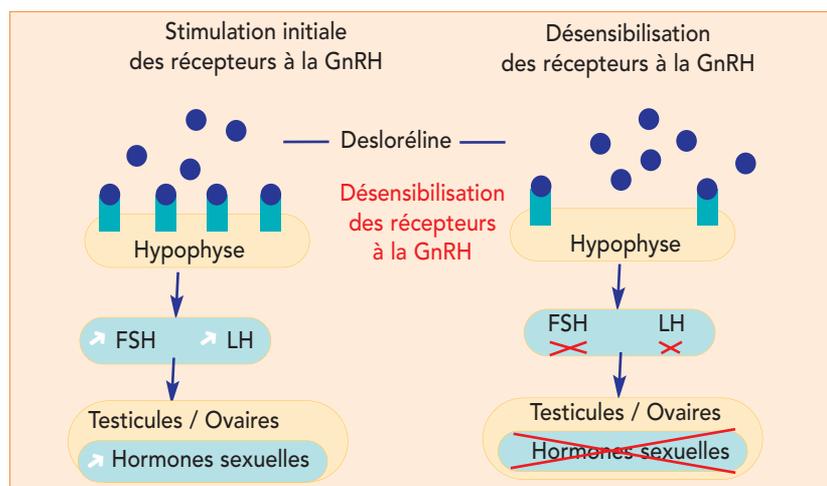
* cf. l'article "Principe actif - La desloréline" de R. Tissier et de M. Kohlhauser, dans ce même numéro.

Essentiel

La desloréline est un agoniste de la GnRH avec une affinité pour ses récepteurs sept fois supérieure.

Le mécanisme se fait en deux temps, une stimulation initiale des récepteurs à la GnRH, puis une désensibilisation de ses récepteurs qui entraîne secondairement une chute de LH et FSH et un effondrement des hormones sexuelles.

Figure 1 - Mode d'action de la desloréline en deux étapes



de la cellule hypophysaire et l'exocytose rapide de LH et de FSH.