

## TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'HYPERCORTICISME CHEZ LE CHIEN PAR LE TRILOSTANE

Depuis peu, une spécialité à usage vétérinaire à base de trilostane a été commercialisée pour le traitement médicamenteux de l'hyperadrénocorticisme ou de l'hypercortisolisme (HC) chez le chien.

### Trilostane

Le trilostane est commercialisé comme spécialité vétérinaire depuis une dizaine d'années au Royaume-Uni, et depuis 2006 également en Belgique. Le trilostane est un analogue stéroïdien à action courte qui inhibe de manière compétitive la synthèse de plusieurs stéroïdes dont le cortisol et l'aldostérone.

L'absorption du trilostane, relativement mauvaise, est améliorée par l'administration concomitante d'aliments. Le trilostane est très bien toléré contrairement au mitotane. Il est cependant recommandé aux femmes enceintes ou souhaitant le devenir, de porter des gants lorsqu'elles manipulent ce produit.

Le médicament est contre-indiqué chez les animaux souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

### Résultats thérapeutiques

Le trilostane est efficace chez environ 70% des patients. Les symptômes d'HC typiques tels que la polyurie, la polydipsie et la polyphagie, disparaissent après 4 semaines de traitement et la peau se rétablit endéans les 4 premiers mois. Après 10 jours de thérapie, la concentration en cortisol est réduite de manière significative après une stimulation à l'ACTH. Endéans le premier mois, cette concentration se

situe sous la limite de 250 mmol/l chez 80% des chiens.

La durée de survie moyenne des chiens souffrant d'HC et traités par trilostane, est de 22 mois.

Le risque d'effets indésirables est estimé à 10 – 15% et le nombre de complications à 5%.

Les résultats thérapeutiques et la durée de survie moyenne du trilostane sont comparables à ceux du mitotane. Le traitement par le trilostane s'accompagne cependant de moins d'effets indésirables et de moins de complications.

### Traitement

L'objectif est d'atteindre une concentration en cortisol post-ACTH entre 40 et 150 mmol/l, avec une amélioration des symptômes cliniques.

La dose initiale pour le chien est comprise entre 2 et 5 mg/kg<sup>1</sup> po 1 x pj avec une prise de nourriture, le matin. Le plus faible dosage est particulièrement conseillé pour les petits chiens.

Les animaux sont soumis à un test de stimulation à l'ACTH de 7 à 14 jours après le début du traitement. Les

<sup>1</sup> Cette dose, proposée lors du Vetoryl Consensus Meeting (Amsterdam), est plus basse que la dose de départ mentionné dans la notice.

symptômes cliniques sont également évalués lors de ce contrôle.

L'influence du trilostane sur la concentration en cortisol basique étant relativement courte, les différences de résultats sont grandes selon que le test est effectué 2 h ou 20 h après l'ingestion du médicament. C'est pourquoi il est conseillé d'effectuer ce test de stimulation à l'ACTH 2 à 3 h après l'administration de trilostane.

Le dosage du médicament sera éventuellement adapté selon les résultats du test de stimulation à l'ACTH et la situation clinique.

- **Lorsque que le patient ne présente pas de symptômes et que:**

(1) **la concentration en cortisol post-ACTH se situe entre 40 et 150 mmol/l,** la dose n'est pas adaptée.

(2) **la concentration en cortisol post-ACTH se situe entre 150 et 250 mmol/l,** la dose n'est pas adaptée mais un suivi minutieux du patient est nécessaire pour déceler le moindre signe d' HC.

(3) **la concentration en cortisol post-ACTH est inférieure à 40 mmol/l,** le traitement doit être arrêté pendant 5 – 7 jours puis repris à plus faible dose.

- **Lorsque le patient présente des symptômes et que:**

(1) **la concentration en cortisol post-ACTH dépasse 150 mmol/l,** la dose doit être augmentée.

(2) **la concentration en cortisol post-ACTH se situe entre 40 et 150 mmol/l,** la dose de trilostane est augmentée en fonction de la sévérité des symptômes ou une réévaluation est effectuée 4 semaines plus tard.

Le diagnostic doit être revu chez les animaux dont la dose quotidienne totale en trilostane dépasse 15 mg/kg pj sans induire une amélioration des symptômes cliniques.

Le test à ACTH est répété 30 jours puis 90 jours après l'instauration de la thérapie, ensuite tous les 3 à 4 mois. Un test de stimulation à l'ACTH doit être effectué 7 à 14 jours après la révision de la dose .

L'adaptation de la dose est courante. Chez certains animaux, le contrôle des symptômes cliniques nécessite l'instauration d'une dose dix fois plus élevée que la dose de départ, alors que chez d'autres, un tiers de la dose de départ suffit.

## Effets indésirables

De la léthargie, de la diarrhée et une diminution de l'appétit sont parfois observés lors de l'instauration du traitement, mais ces effets sont généralement de nature passagère ou disparaissent après diminution de la dose. En cas d'effets indésirables graves tels que des vomissements, de la diarrhée sévère ou hémorragique et de la léthargie, le traitement doit être arrêté et de la prednisolone sera administrée pendant 1 à 2 jours. La dose de trilostane est ensuite diminuée.

De l'hyperkaliémie est fréquemment observée, les symptômes cliniques de l'hypoadrénocorticisme sont cependant rares. La concentration en potassium peut se rétablir au cours du traitement, sans que la dose de trilostane ne soit adaptée.

Des effets indésirables à long terme n'ont pas été décrits. La glande surrénale peut toutefois prendre du volume.

## Interactions

L'utilisation de diurétiques d'épargne potassique doit être évitée. Aucune interaction avec des AINS, des médicaments antimicrobiens, de l'insuline ou de la lévothyroxine, n'a été constatée.

## Complications

### Hypocortisolémie

De l'hypocortisolémie peut parfois survenir après l'instauration du traitement ou après quelques années de traitement. Parmi les symptômes, on compte : une diminution de l'appétit, des vomissements et, dans des cas plus sévères, de la diarrhée hémorragique. Le traitement par trilostane sera arrêté. On administrera une fluidothérapie par voie IV ainsi que des glucocorticoïdes (prednisolone). Un test à l'ACTH sera effectué et le traitement au trilostane adapté. Dans certains cas, l'animal devra cependant être traité à vie par des glucocorticoïdes.

### les pathologies sensibles aux stéroïdes sont ravivées

Les symptômes d'une arthrite ou d'une atopie déjà présentes peuvent apparaître après une thérapie de l'HC réussie. Le traitement de ces affections se fera de préférence sans avoir recours aux glucocorticoïdes mais en utilisant par exemple des AINS pour le traitement de l'arthrite. Lorsque l'usage de glucocorticoïdes s'avère nécessaire, ils seront administrés à la plus faible dose possible, selon le principe de l'« alternate day ».

### Diabetes mellitus

L'HC provoque de la résistance à l'insuline, ce qui peut conduire au diabète sucré. La normalisation des taux de cortisol facilitera probablement le contrôle de ce trouble métabolique. Des taux de cortisol bas entraîneront aussi un besoin plus faible en insuline. Un bon monitoring du besoin en insuline lors de l'instauration de la thérapie de l'HC est donc indispensable.

## Symptômes neurologiques

Le développement d'une tumeur de l'hypophyse et l'apparition d'œdème cérébral peuvent entraîner des symptômes neurologiques tels qu'une diminution de l'appétit, de la cécité et des troubles de la conscience. Une fois le diagnostic confirmé par des techniques d'imagerie médicale spécialisée, la thérapie de l'HC est suspendue et un traitement par des glucocorticoïdes est instauré à moins qu'une radiothérapie ne puisse être mise en place.

## Conclusion

Pour le traitement médicamenteux de l'HC, seul le trilostane, enregistré comme médicament vétérinaire, est disponible en Belgique. Ce traitement exige du médecin vétérinaire qu'il informe le propriétaire du patient des effets indésirables possibles de ce traitement à vie, des complications de celui-ci ainsi que des conséquences financières, aussi bien du traitement en soi que du biomonitoring. Ceci demande de la part du propriétaire, une prise de conscience et un engagement à long terme.

## Littérature

- Barker EN, Campbell S, Tebb AJ, Neiger R, Herrtage ME, Reid SW, Ramsey IK. A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2005 Nov-Dec;19(6):810-5.
- Chapman PS, Kelly DF, Archer J, Brockman DJ, Neiger R. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract.* 2004 Jun;45(6):307-10.
- Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, Hurley KJ, Mooney CT. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec.* 2002 Jun 29;150(26):799-804.
- Ramsey J., Neiger R.; *Treatment of canine hyperadrenocorticism In Practice* (2007) 29, 512 – 519
- Wenger M, Sieber-Ruckstuhl NS, Müller C, Reusch

*CE.Effect of trilostane on serum concentrations of aldosterone, cortisol, and potassium in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Am J Vet Res. 2004 Sep; 65(9):1245-50. Erratum in: Am J Vet*

*Res. 2004 Nov;65(11):1562.  
Consensus statement on trilostane, Amsterdam, 19th  
April 2006.*