

# Suivi et surveillance du traitement au trilostane

Thomas MaufRAS<sup>1</sup>, Virginie Fabrès<sup>2</sup>

**Le syndrome de Cushing (ou hypercorticisme spontané) est la dysendocrinie la plus couramment diagnostiquée chez le chien. Bien que la prise en charge chirurgicale représente le seul traitement étiologique, la majorité des animaux sont traités médicalement, notamment à l'aide de trilostane.**



Thomas MaufRAS



Virginie Fabrès

Depuis quelques années en Europe, le traitement de l'hypercorticisme spontané, qu'il soit d'origine hypophysaire (maladie de Cushing) ou surrénalienne, repose sur l'utilisation du trilostane (Vétoryl®, Dechra). Cette molécule est un inhibiteur compétitif de l'enzyme 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase, qui intervient dans la synthèse de plusieurs stéroïdes. Cette inhibition a pour conséquence une diminution de la concentration en cortisol circulant, ainsi qu'en aldostérone dans une moindre mesure. Le but du traitement est de contrôler les signes cliniques imputables à l'hypercorticisme spontané, tout en limitant les effets secondaires, afin d'améliorer la qualité de vie du patient. Par conséquent, un suivi rapproché des chiens recevant du trilostane est nécessaire.

## RECOMMANDATIONS INITIALES

La dose initiale de trilostane actuellement recommandée par le fabricant est de 2 mg/kg/jour en une prise quotidienne. Ce dosage est inférieur à celui préconisé il y a quelques années (2,2 à 6,6 mg/kg/jour) et se rapproche du dosage de 1 à 2 mg/kg/jour rapporté dans la littérature scientifique [1, 2]. À noter que dans ces mêmes études, la fréquence d'administration du trilostane est biquotidienne (0,5-1 mg/kg 2 fois par jour). En effet, l'administration biquotidienne du trilostane permettrait un meilleur contrôle des signes cliniques d'hypercorticisme sans majoration des effets secondaires [3]. Par ailleurs, les chiens de plus grande taille peuvent nécessiter un dosage plus faible que celui des chiens de petite taille [4]. Ainsi, la dose initiale maximale pour un chien de plus de 30 kg devrait être de 30 mg/chien [5].

## EFFETS SECONDAIRES

Le traitement au trilostane est relativement bien toléré par le chien. Ce traitement non cytotoxique est majoritairement

dose-dépendant et réversible. L'effet secondaire le plus rapporté est l'hypocorticisme iatrogène, qui se manifeste en présence d'un excès de suppression de l'axe corticotrope. Toutefois, le risque de développer cet effet secondaire reste relativement faible (15 % des cas au cours des deux premières années de traitement) [6]. Dans la majorité des situations, un arrêt du traitement permet une augmentation rapide de la concentration de cortisol. Rarement, l'hypocorticisme peut être permanent, notamment à la suite d'une nécrose surrénalienne qui peut mener au décès de l'animal [6]. Les causes de cette nécrose surrénalienne ne sont pas clairement identifiées. Certaines études suggèrent que la concentration élevée d'ACTH, dont l'origine peut être endogène (production augmentée suite à l'inhibition de synthèse du cortisol) ou exogène (test de stimulation à l'ACTH), pourrait être impliquée dans les mécanismes menant à la nécrose, plus que le traitement au trilostane lui-même [7]. Malgré la présence d'effets secondaires, le traitement au trilostane reste recommandé compte tenu d'une médiane de survie des chiens traités (et correctement suivis), supérieure à celle des chiens ne recevant pas de traitement [8].

## SUIVI DES PATIENTS

Il est recommandé d'effectuer un contrôle clinique et biologique 10 à 14 jours après la mise en œuvre du traitement au trilostane, puis à 1 mois et à 3 mois, ainsi qu'après chaque modification de dosage. Lorsque

<sup>1</sup> Résident du collège européen de médecine interne (ECVIM-CA)

<sup>2</sup> DMV, Dip ECVIM-CA  
Centre Hospitalier Vétérinaire Aquivet,  
Parc d'activités Mermoz,  
19, av. de la Forêt,  
33320 Eysines  
France

↳Crédit Formation Continue :  
0,05 CFC par article

l'hypercorticisme est bien contrôlé, le suivi peut être réalisé tous les 3 à 6 mois. Les signes cliniques et la concentration de cortisol évoluent au cours du premier mois de traitement. Par conséquent, le premier contrôle réalisé 10 à 14 jours après le début du traitement a pour seul but de s'assurer de l'absence de signes d'hypocorticisme iatrogène. Une augmentation de la dose n'est donc pas recommandée à ce stade. Les contrôles suivants permettent d'évaluer l'efficacité du traitement et d'augmenter la dose si nécessaire.

### Paramètres cliniques et biologiques

Le suivi du traitement au trilostane repose en premier lieu sur l'évaluation des signes cliniques rapportés par le propriétaire du chien. L'interrogatoire mené par le clinicien vise à rechercher des signes évoquant :

- un contrôle satisfaisant de la maladie (résolution des symptômes dans leur totalité) ;
- un contrôle insuffisant (persistance de la polyuro-polydipsie, de la polyphagie et/ou des troubles dermatologiques) ;
- un excès d'efficacité du traitement, avec apparition de signes pouvant évoquer un hypocorticisme (abattement, dysorexie, diarrhée, vomissements, faiblesse).

Une amélioration de l'activité et une diminution de la polyuro-polydipsie et de la polyphagie peuvent être notées dès les premières semaines de traitement, parfois dès 7 à 10 jours seulement. Cependant, les troubles dermatologiques ne régressent qu'après quelques mois de traitement. Une aggravation de ces derniers peut même être observée initialement, ce qui ne doit pas mener à modifier la dose de trilostane. Les contrôles biologiques visent à évaluer la réserve surrénalienne à l'aide d'un test de stimulation à l'ACTH. L'examen biochimique (paramètres rénaux et électrolytes notamment) peut également être utile pour mettre en évidence des signes d'hypocorticisme.

### Modalités du test de stimulation à l'ACTH

Le test de stimulation à l'ACTH (Synacthène immédiat®, laboratoire Alfasigma ou Cosacthen®, laboratoire Dechra) utilise la molécule de synthèse (tétracosactide) injectée à la dose de 5 µg/kg par voie intraveineuse ou intramusculaire. La concentration de cortisol est mesurée avant (T0) puis une heure à une heure et demie après l'injection d'ACTH (cortisol post-ACTH). Pour

favoriser une meilleure absorption, il est recommandé d'administrer le trilostane en même temps qu'un aliment, le matin du test.

Le test de stimulation à l'ACTH présente plusieurs limites.

En effet, il a été montré que la concentration en cortisol deux heures après la prise du trilostane est significativement plus faible que celle mesurée après 4 heures [9]. Par conséquent, des décisions thérapeutiques complètement différentes peuvent être prises, uniquement en fonction de l'heure à laquelle le test a été réalisé. Alors que le fabricant conseille de réaliser le test de stimulation à l'ACTH 4 à 6 heures après la prise du trilostane, d'autres auteurs recommandent de l'effectuer au moment du pic d'action du trilostane, c'est-à-dire après 2 à 4 heures [10]. Pour un même patient, il est donc recommandé de réaliser le suivi à heure fixe, afin d'améliorer la cohérence des résultats et d'ajuster au mieux le traitement.

Enfin, à l'heure actuelle, ce test ne permet pas d'identifier de façon certaine les chiens pour lesquels la maladie est contrôlée de façon insuffisante, adéquate ou excessive. Certaines études ont même montré une absence de corrélation entre la valeur de cortisol post-ACTH et les signes cliniques observés [5, 11, 12].

### Alternatives au test de stimulation à l'ACTH

En raison de ses limites et d'une pénurie d'ACTH synthétique en Europe dans les années 2010, des recherches ont été menées pour trouver une alternative au test de stimulation à l'ACTH.

La mesure du cortisol avant l'administration du trilostane et trois heures après a montré une meilleure évaluation que celle réalisée sur la base du cortisol post-ACTH [13]. De plus, la mesure du cortisol pré-trilostane serait plus fiable que celle du cortisol post-trilostane et pourrait par conséquent être utilisée pour ajuster le traitement [14]. Cependant, une étude récente n'a pas mis en évidence de corrélation entre cette méthode de suivi et l'évolution clinique des chiens traités pour hypercorticisme spontané [11]. Enfin, d'autres travaux semblent montrer l'intérêt du dosage des haptoglobines et, dans une moindre mesure, des ALAT et/ou des GGT sanguines dans le suivi de l'hypercorticisme spontané canin, bien que des recherches complémentaires soient nécessaires pour confirmer ce résultat [15].

Les données disponibles à l'heure actuelle ne nous permettent pas de déterminer la méthode de suivi idéale du traitement au trilostane. Le principal outil de suivi reste l'évaluation clinique de l'animal et chaque examen biologique doit être interprété à la lumière de celle-ci. De plus, en cas de suspicion d'hypocorticisme iatrogène, le test de stimulation à l'ACTH reste l'examen recommandé. En effet, le dosage du cortisol pré- et/ou post-trilostane ne permet pas de confirmer cette suspicion.

### Identification d'un hypocorticisme iatrogène

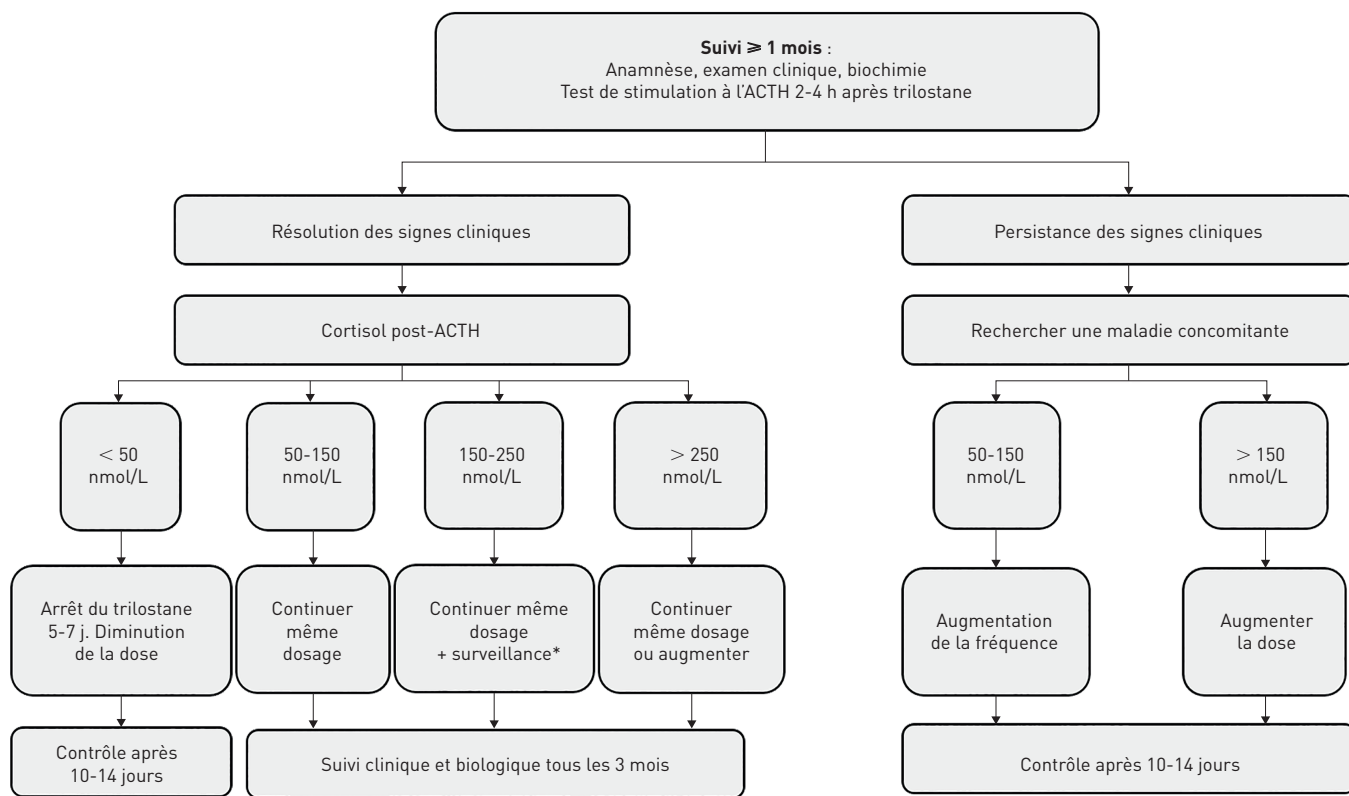
Un hypocorticisme iatrogène est à suspecter en présence de signes cliniques tels qu'un abattement, une

### Objectifs pédagogiques

- Décrire les modalités de suivi clinique et biologique des chiens traités au trilostane.
- Expliquer les limites inhérentes aux outils de suivi biologiques.
- Prendre en charge une suspicion d'hypocorticisme iatrogène.

### Essentiel

- Le principal effet secondaire du trilostane est un hypocorticisme iatrogène.
- Dans le cadre d'une suspicion d'hypocorticisme, le test de stimulation à l'ACTH est l'examen indiqué.
- Le suivi des chiens traités est réalisé principalement par l'évaluation clinique.
- À ce jour, aucun des outils biologiques disponibles pour le suivi du traitement au trilostane n'est considéré comme un test de référence.



**Figure 1.** Recommandation pour le suivi biologique basée sur la concentration de cortisol post-ACTH (adaptation des recommandations Dechra).  
\* Surveillance de la récurrence de signes cliniques d'hypercorticisme.

dysorexie, des vomissements et/ou une diarrhée. Les principaux signes biologiques sont la présence d'une hyperkaliémie, d'une hyponatrémie et/ou d'une azotémie. La concentration de cortisol reste basse malgré la stimulation par l'ACTH (< 55 nmol/L). Dans ce cas, il est recommandé d'arrêter le traitement pendant 5 à 7 jours. Celui-ci peut être repris à une dose inférieure (de 25 à 50 %), en présence de signes cliniques d'hypercorticisme et si le test de stimulation à l'ACTH montre une résolution de l'hypocorticisme.

En cas de persistance de l'hypocorticisme, une nécrose surrénalienne est à suspecter. Un traitement adapté (complémentation en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) est alors à mettre en œuvre. Le test de stimulation à l'ACTH sera alors répété après 1 mois, puis tous les 3 à 6 mois, afin d'évaluer si le traitement de l'hypocorticisme peut être arrêté et, éventuellement, si l'administration de trilostane doit être reprise. En présence d'éléments cliniques en faveur d'une crise addisonnienne (signes d'hypovolémie, bradycardie ou arythmie cardiaque), une hospitalisation pour fluidothérapie devra être proposée en plus de la complémentation en gluco- et minéralocorticoïdes.

### Adaptation de la dose

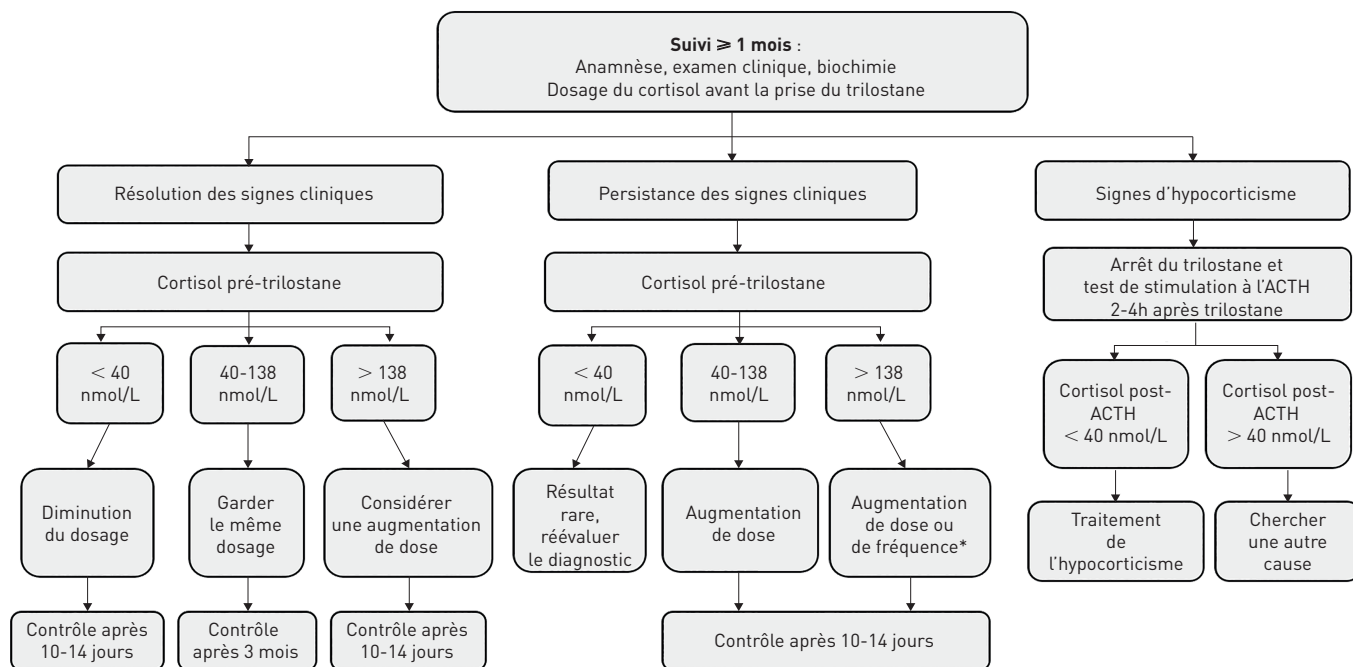
La décision d'adapter la dose de trilostane est fondée en premier lieu sur l'évaluation clinique (persistance ou non des signes d'hypercorticisme). Le dosage du corti-

sol donne une indication mais ne doit pas constituer le principal facteur décisionnaire [Figures 1 et 2].

En cas de persistance des signes cliniques d'hypercorticisme et d'une concentration de cortisol post-ACTH supérieure à 150 nmol/L, ou de cortisol pré-trilostane supérieure à 40 nmol/L, la dose de trilostane peut être augmentée. Une hausse de 25 % est théoriquement recommandée, en fonction de la galénique. Si la concentration de cortisol post-ACTH est satisfaisante (entre 40 et 150 nmol/L) alors que les signes cliniques d'hypercorticisme persistent et qu'aucune maladie concomitante n'a été identifiée, une augmentation de la fréquence d'administration est recommandée, en gardant la même dose journalière (par exemple : passer de 60 mg une fois par jour à 30 mg matin et soir ; si l'administration a lieu matin et soir, passer à trois fois par jour).

### Conduite à tenir en cas de cortisolémie basse

Si un patient présente une résolution des signes cliniques d'hypercorticisme en l'absence de signes d'hypocorticisme et que la concentration de cortisol post-ACTH est



**Figure 2.** Recommandation pour le suivi biologique d'après la concentration de cortisol pré-trilostane (adaptation des recommandations Dechra). \* Le dosage du cortisol 3 h post-trilostane peut aider à savoir si une augmentation du dosage ou de la fréquence est nécessaire. S'il est inférieur à 40 nmol/L, la dose est divisée en deux et administrée matin et soir. S'il est supérieur à 40 nmol/L, une augmentation de dose est recommandée.

basse (< 55 nmol/L), il est possible de répéter le test de stimulation 9 à 12 heures plus tard. Dans une étude s'intéressant à cette situation, il a été montré que la concentration en cortisol augmente lorsque le test de stimulation est réalisé plus tardivement,

justifiant la possibilité de conserver la même dose de trilostane [16]. Si au contraire, la concentration de cortisol reste basse lors du dosage réalisé 9 à 12 heures plus tard, une diminution ou un arrêt du traitement au trilostane est recommandé, dans l'hypothèse d'un hypocorticisme iatrogène débutant. ♦

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas être en situation de lien d'intérêt en relation avec cet article.

#### MOTS-CLÉS

hypercorticisme spontané, chien, trilostane, monitoring

#### RÉSUMÉ

Depuis quelques années, le traitement de l'hypercorticisme spontané repose sur l'utilisation du trilostane (Vétoryl®, Dechra). Le but du traitement est de contrôler les signes tout en limitant les effets secondaires. Un suivi clinique et biologique des patients traités à l'aide de trilostane est donc nécessaire. Le test de stimulation à l'ACTH a longtemps été utilisé pour adapter le traitement. Toutefois, ce dernier présente plusieurs limites, à l'origine de plusieurs études tentant de lui trouver une alternative telle que le dosage du cortisol avant et après administration du trilostane, des haptoglobines, des ALAT et/ou des GGT sanguines. Les données disponibles à l'heure actuelle ne nous permettent pas de déterminer la méthode de suivi idéale du traitement au trilostane. Le principal outil de suivi reste l'évaluation clinique de l'animal et chaque examen biologique doit être interprété à la lumière de celle-ci.

#### KEY WORDS

hyperadrenocorticisme, dog, trilostane, monitoring

#### SUMMARY

Trilostane (Vetoryl®, Dechra) is licensed for use in dogs for the treatment of hyperadrenocorticism for several years. The goal of therapy is to resolve clinical signs and avoid side effects. Monitoring of Cushing's syndrome dogs is essential in order to ensure optimal treatment. The ACTH stimulation test is the traditional method of monitoring. However, this test presents several limits. For these reasons, other methods to monitor trilostane treatment have been investigated as serum cortisol concentration before and after trilostane administration, serum haptoglobin, ALT and GGT concentrations. The ideal monitoring method for trilostane treatment is not yet determined. The most important is that clinical control and/or persistence of clinical signs have to be considered when interpreting the results of any monitoring test/protocol and determining if a trilostane dosage increase is necessary.

#### TITLE

Follow up and monitoring of trilostane treatment

## RÉFÉRENCES

1. Cho KD, Kang JH, Chang D, et coll. Efficacy of low and high-dose trilostane treatment in dogs (< 5 kg) with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2013;27:91-8.
2. Feldman EC, Kass PH. Trilostane dose *versus* body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med.* 2012;26:1078-80.
3. Arenas C, Melian C, Perez-Alenza MD. Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: Twice daily *versus* once daily. *J Vet Intern Med.* 2013;27:1478-85.
4. Feldman EC. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.* 2011;238:1441-51.
5. Lemetayer J, Blois S. Update on the use of trilostane in dogs. *Can Vet J.* 2018;59:397-407.
6. King JB, Morton JM. Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. *Vet J.* 2017;230: 24-9.
7. Burkhardt WA, Boretti FS, Reusch CE, et coll. Evaluation of baseline cortisol, endogenous ACTH, and cortisol/ACTH ratio to monitor trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *J Vet Intern Med.* 2013;27:919-23.
8. Nagata N, Kojima K, Yuki M. Comparison of survival times for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a primary-care hospital: treated with trilostane *versus* untreated. *J Vet Intern Med.* 2017;31:22-8.
9. Bonadio CM, Feldman EC, Cohen TA, et coll. Comparison of adrenocorticotrophic hormone stimulation test results started 2 *versus* 4 hours after trilostane administration in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2014;28:1239-43.
10. Griebisch C, Lehnert C, Williams GJ et coll. Effect of trilostane on hormone and serum electrolyte concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2014;28:160-5.
11. Arenas Bermejo C, Pérez Alenza D, García San José P et coll. Laboratory assessment of trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2020;34:1413-22.
12. Boretti FS, Holzthuem J, Reusch CE et coll. Lack of association between clinical signs and laboratory parameters in dogs with hyperadrenocorticism before and during trilostane treatment. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde.* 2016;158:631-8.
13. Golinelli S, de Marco V, Leal RO, et coll. Comparison of methods to monitor dogs with hypercortisolism treated with trilostane. *J Vet Intern Med.* 2021; 35: 2616-27.
14. Macfarlane L, Parkin T, Ramsey I. Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. *Vet Rec.* 2016;179(23):597.
15. Midence JN, Drobatz KJ, Hess RS. Cortisol concentrations in well-regulated dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *J Vet Intern Med.* 2015;29(6):1529-33.
16. Ramsey IL, Fracassi F, Galac S, et coll. The repeatability of various cortisol measurements in clinically stable dogs with hyperadrenocorticism being treated with trilostane. *ECVIM Congress (abstract)*, 2016.

## Tests de formation continue

1. En ce qui concerne la mise en place du traitement à base de trilostane :
  - a. l'administration du trilostane trois fois par jour permettrait un meilleur contrôle des signes cliniques d'hypercorticisme sans majoration des effets secondaires
  - b. l'administration du trilostane dans l'aliment améliore son absorption
  - c. la dose de départ de 6,6 mg/kg/jour est actuellement recommandée
  - d. les chiens de plus grande taille peuvent nécessiter un dosage plus fort que celui des chiens de petite taille
2. En ce qui concerne les effets secondaires du trilostane :
  - a. le risque de développer un hypocorticisme iatrogénique est élevée (> 50 %)
  - b. l'effet du trilostane est dose-dépendant et irréversible
  - c. dans de rares cas, le trilostane peut induire un hypocorticisme permanent
  - d. la médiane de survie des chiens traités avec du trilostane est inférieure à celle des chiens ne recevant pas de traitement.
3. En ce qui concerne le suivi du traitement au trilostane :
  - a. en cas de persistance des signes cliniques d'hypercorticisme et de valeur de cortisol post-ACTH élevée après 12 jours de traitement, il est recommandé d'augmenter la dose de 25 %.
  - b. il est recommandé de donner le trilostane sans aliment car l'animal doit être à jeun.
  - c. le chien doit être réévalué 10 à 14 jours après chaque changement de dosage
  - d. les troubles dermatologiques régressent rapidement à la suite de l'initiation du trilostane.
4. En ce qui concerne les outils de suivi du trilostane :
  - a. lors de suspicion d'hypocorticisme iatrogénique la réalisation d'un test de stimulation à l'ACTH est recommandée
  - b. le test de stimulation à l'ACTH montre une très bonne corrélation avec le contrôle clinique des chiens traités avec du trilostane selon des études récentes
  - c. le dosage du cortisol post-trilostane serait plus fiable que celui du cortisol pré-trilostane pour adapter la dose de trilostane
  - d. le dosage du cortisol prime sur l'évaluation clinique pour adapter la dose de trilostane.
5. En ce qui concerne l'hypocorticisme iatrogène :
  - a. les principaux signes biologiques sont la présence d'une hypokaliémie, d'une hyponatrémie et/ou d'une azotémie
  - b. en présence d'une suspicion clinique et biologique d'hypocorticisme iatrogénique, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement.
  - c. même en l'absence de signes cliniques évocateurs, une concentration de cortisol post-ACTH basse (< 2 µg/dL) confirme l'hypocorticisme iatrogénique
  - d. en cas de persistance de l'hypocorticisme sans anomalie des électrolytes, une complémentation en glucocorticoïdes est recommandée