

**VETORYL®**

Hypercorticisme.

Perte de vitalité ? Vitalité retrouvée !




Dechra
Veterinary Products

Qu'est-ce que l'hypercorticisme chez le chien ?

L'hypercorticisme, également connu sous le nom de **syndrome de Cushing**, est l'une des affections endocriniennes les plus fréquentes chez le chien.

Le syndrome de Cushing peut avoir une étiologie iatrogène ou être d'apparition spontanée.

- Les cas iatrogènes résultent de l'administration prolongée de glucocorticoïdes exogènes.
- Les cas spontanés sont associés à une surproduction chronique de glucocorticoïdes par les glandes surrénales.

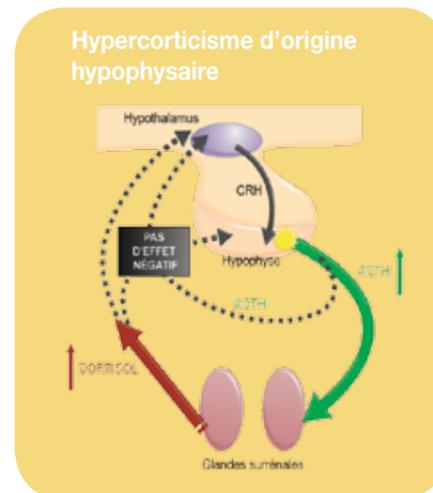
L'exposition prolongée à des concentrations plasmatiques excessives de glucocorticoïdes, et surtout de cortisol, peut entraîner un grand nombre de modifications physiques et biochimiques.

Différents types d'hypercorticisme

Hypercorticisme d'origine hypophysaire

La plupart des cas spontanés d'hypercorticisme (80-85 %) sont provoqués par une production excessive d'ACTH due à une tumeur de l'hypophyse. On parle alors d'**hypercorticisme d'origine hypophysaire**.

Ce phénomène entraîne une hyperplasie bilatérale des glandes surrénales et une sécrétion accrue de glucocorticoïdes.

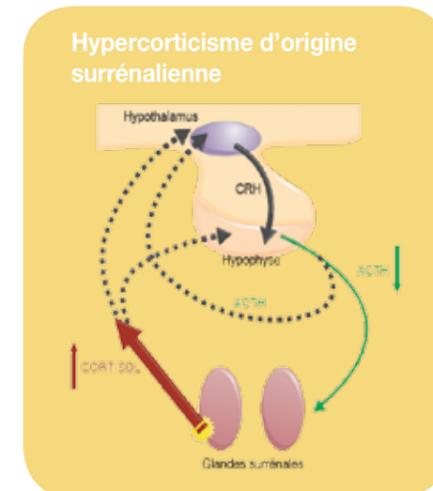


→ Effet positif
 - - - - - Effet négatif

Hypercorticisme d'origine surrénalienne

Les autres cas spontanés d'hypercorticisme (15-20 %) sont causés par un adénome ou carcinome autonome de la corticosurrénale, qui entraîne une production accrue de glucocorticoïdes. On parle alors d'**hypercorticisme d'origine surrénalienne**.

La production excessive de cortisol conduit à une inhibition de la sécrétion d'ACTH au niveau de l'hypophyse, ce qui entraîne une atrophie du tissu corticosurrénalien sain.



→ Effet positif
 - - - - - Effet négatif

Comment traiter le syndrome de Cushing ? Une prise en charge en 3 étapes



ÉTAPE 1 Diagnostic

Retrouver notre nouvelle application d'aide à la décision dans l'hypercorticisme sur : www.dechra.be/cushingdecisionapp



Symptômes cliniques

Les symptômes du syndrome de Cushing sont plutôt aspécifiques. Il est donc difficile de poser un diagnostic définitif sur la seule base des symptômes cliniques. La réalisation d'analyses complémentaires endocrinologiques sera dès lors indispensable.

Tableau 1. Signes cliniques d'hypercorticisme chez le chien¹.

Fréquent	Moins fréquent	Rare
Polydipsie	Léthargie	Thromboembolie
Polyurie	Hyperpigmentation	Déchirure ligamentaire
Polyphagie	Comédons	Paralysie faciale
Halètement	Atrophie cutanée	Pseudomyotomie
Abdomen pendulaire	Mauvaise repousse des poils	Atrophie testiculaire
Alopécie endocrinienne	Fuites urinaires	Anoestrus persistant
Hépatomégalie	Diabète insulino-résistant	
Faiblesse musculaire		
Hypertension systémique		

Tableau 2. Anomalies biologiques chez le chien atteint d'hypercorticisme¹.

Hématologie	Biochimie	Urine
Neutrophilie	Élévation du taux de phosphatases alcalines (PAL)	Densité urinaire faible
Lymphopénie	Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	Protéinurie
Éosinopénie	Hypercholestérolémie	Infection urinaire
Thrombocytose	Hypertriglycéridémie	
Érythrocytose	Hyperglycémie	

Au final, le chien peut décéder des complications d'une maladie de Cushing non traitée, telles que diabète, hypertension systémique, pancréatite et embolie pulmonaire crurorique².

Mais, à un stade bien plus précoce, le syndrome de Cushing aura une influence considérable sur la **qualité de vie** du chien et de son propriétaire.



© Dr. S. Galac
Teckel de 11 ans présentant des symptômes typiques d'hypercorticisme



© Dr. S. Galac
Boxer de 10 ans présentant des symptômes typiques d'hypercorticisme



Pour plus d'infos sur le diagnostic :
<http://fr.dechra.be/campaigns/vetoryl-diagnosis>

Diagnostic d'hypercorticisme spontané chez le chien

Une déclaration de consensus publiée en 2013 dans le « Journal of Veterinary Internal Medicine » résume l'avis de spécialistes quant au diagnostic d'hypercorticisme chez le chien. Cet article peut être consulté pour plus d'informations¹.

Présentation clinique : quand réaliser des tests diagnostiques ?

- La suspicion du syndrome de Cushing chez le chien repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et les tests de laboratoire. Les analyses endocrinologiques seront de préférence réservées aux cas où les symptômes cliniques coïncident avec le tableau de Cushing.
- Les tests diagnostiques d'hypercorticisme sont indiqués en présence d'un ou plusieurs symptômes repris au tableau 1.
- Plus ces symptômes sont nombreux, plus les tests diagnostiques complémentaires sont indiqués.
- Lorsque les symptômes plus rares sont remarqués en premier, une étude approfondie de l'anamnèse, de l'examen clinique et des analyses biochimiques (tableau 2) permet souvent de mettre au jour d'autres symptômes.
- Si le chien ne présente aucune des anomalies reprises aux tableaux 1 et 2, il n'est pas judicieux de le soumettre à de quelconques tests diagnostiques pour l'hypercorticisme.
- Lorsque les anomalies se limitent aux analyses biochimiques et qu'il n'y a pas de symptômes cliniques, les tests diagnostiques pour le syndrome de Cushing ne sont pas justifiés.

Analyses d'endocrinologie

Il n'existe aucun test fiable à 100 % pour le diagnostic d'hypercorticisme. Mais la **fiabilité augmentera** pour chaque test au fur et à mesure que la prévalence de la maladie au sein de la population testée augmentera, donc **en testant uniquement les animaux qui présentent des symptômes cliniques du syndrome de Cushing**.

Le diagnostic d'hypercorticisme ou de Cushing se fonde sur la présence avérée d'une :

- 1) Production accrue de cortisol (cependant, le dosage du cortisol basal dans le sang est insuffisant à cause des variations constantes).
- 2) Sensibilité réduite de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à la rétroaction négative induite par les glucocorticoïdes.

Toute analyse endocrinologique peut donner un résultat (faux-)négatif chez un patient atteint du syndrome de Cushing. En cas de test négatif mais de forte suspicion de Cushing, il est préférable de réaliser une autre analyse. Si plusieurs tests sont négatifs, il faut envisager la possibilité que le chien ne souffre pas du syndrome de Cushing. Mais il se peut aussi que le chien présente une forme (encore) légère de Cushing, ce qui explique que les analyses ne confirment pas encore le diagnostic. Dans ce cas, il est conseillé de répéter les tests après 3-6 mois, lorsque les symptômes cliniques seront plus marqués.

Confirmation du diagnostic

Il existe 3 tests diagnostiques, chacun ayant ses avantages et ses inconvénients :

Test	Sensibilité et spécificité	Informations complémentaires
Test de suppression à faible dose de dexaméthasone	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilité élevée et spécificité modérée Très fiable en cas de résultats négatifs et possibilité de résultats faux-positifs 	<ul style="list-style-type: none"> Test de longue durée (8h) Dans certains cas, on peut déjà différencier un hypercorticisme d'origine hypophysaire ou surrénalienne
Ratio cortisol : créatinine urinaire	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilité la plus élevée de tous les tests et faible spécificité Très fiable en cas de résultat négatif et résultats faux-positifs relativement fréquents 	<ul style="list-style-type: none"> Pour éviter les faux-positifs, les échantillons d'urine seront de préférence prélevés à la maison et au moins 2 jours après une visite chez le vétérinaire
Test de stimulation à l'ACTH	<ul style="list-style-type: none"> Spécificité la plus élevée des trois tests et faible sensibilité Très fiable en cas de résultat positif, mais résultats faux-négatifs relativement fréquents 	<ul style="list-style-type: none"> Test relativement rapide (1h) Très utile pour le suivi du traitement des patients souffrant de Cushing, mais moins souvent utilisé pour le diagnostic en raison des faux-négatifs en présence de tumeurs de la corticosurrénale Test par excellence en cas de traitement antérieur par des corticoïdes exogènes

Différenciation des différentes formes

Pour pouvoir donner un pronostic précis et discuter avec le propriétaire de tous les traitements possibles, il est indispensable de différencier l'hypercorticisme d'origine hypophysaire de l'hypercorticisme d'origine surrénalienne.

Pour différencier ces deux formes d'hypercorticisme, plusieurs tests sont possibles : dosage de l'ACTH endogène, test de suppression à faible dose de dexaméthasone et test de suppression à forte dose de dexaméthasone (moins utilisé), sans oublier l'échographie et autres techniques d'imagerie, comme l'IRM ou le scanner.

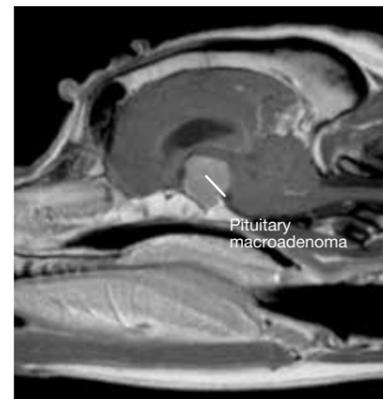
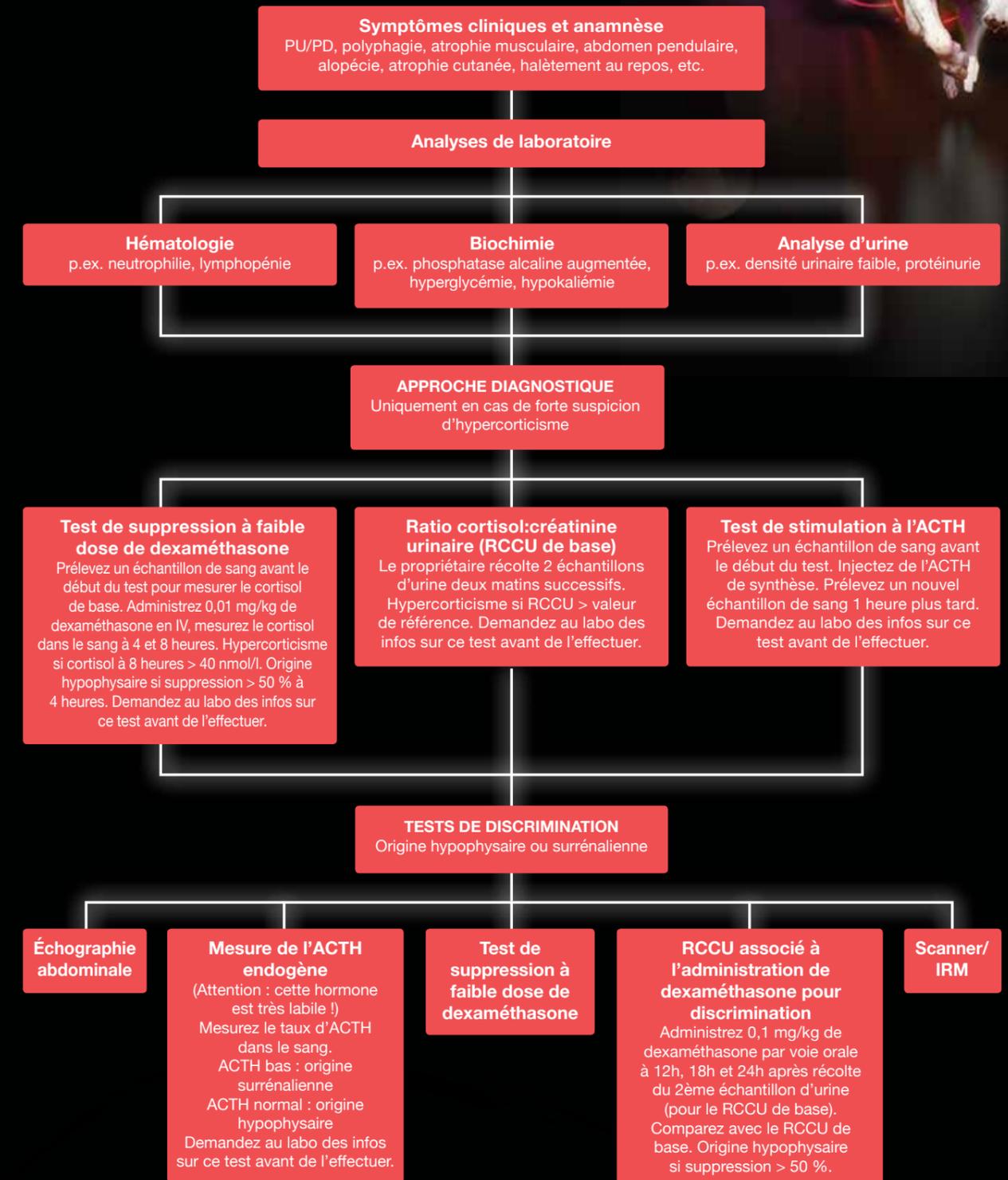


Image IRM d'un Boxer avec un macroadénome de l'hypophyse (image: Ruth Dennis, The Animal Health Trust, UK)

Le diagnostic en résumé

Pour un diagnostic correct du syndrome de Cushing, une confirmation doit être donnée par l'une des analyses disponibles en endocrinologie et par la présence de symptômes cliniques manifestes du syndrome de Cushing.

Diagnostic du syndrome de Cushing



ÉTAPE 2 Traitement



Le traitement de l'hypercorticisme peut consister en une intervention chirurgicale (surrénalectomie ou hypophysectomie), une radiothérapie ou un traitement médicamenteux. Les interventions chirurgicales et la radiothérapie étant souvent très complexes, le traitement médicamenteux est généralement privilégié.

- Vetoryl® est le seul médicament à usage vétérinaire enregistré pour le traitement de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire et surrénalienne (syndrome de Cushing).
- Vetoryl® contient du trilostane, un inhibiteur sélectif et réversible du système enzymatique 3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase, qui est notamment impliqué dans la synthèse du cortisol et de l'aldostérone.
- Aux doses recommandées, Vetoryl® inhibe principalement la synthèse des glucocorticoïdes, mais le vétérinaire traitant doit toujours tenir compte d'un effet inhibiteur sur la production d'aldostérone.³
- Vetoryl® abaisse la cortisolémie, ce qui entraîne une réduction des symptômes cliniques caractéristiques de la maladie de Cushing.
- Vetoryl® existe en 5 dosages – 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg et 120 mg – disponibles en boîtes de 30 gélules.

Infos pratiques lors d'un traitement par Vetoryl® :

- Vetoryl® s'administre une fois par jour, **avec des aliments**.
- La dose initiale est d'environ 2 mg/kg en fonction des combinaisons disponibles de gélules.
- Une fois le traitement démarré, le propriétaire doit attentivement surveiller le comportement, l'appétit et la consommation d'eau de son chien. Si le chien est malade, le propriétaire doit arrêter le traitement et prendre immédiatement contact avec le vétérinaire.
- La dose optimale est déterminée sur base de la réponse de chaque animal ainsi que sur base des résultats des analyses de sang tels qu'elles sont recommandées durant le monitoring.
- Si les symptômes ne sont pas contrôlés de manière adéquate sur un intervalle de 24 heures, alors on peut envisager de diviser la dose de Vetoryl® en 2 administrations par jour, une le matin et une le soir.



ÉTAPE 3 Monitoring

- La dose optimale est déterminée sur base de la réponse de chaque animal ainsi que sur base des résultats des analyses de sang tels qu'elles sont recommandées durant le monitoring.
- Les prises de sang, tant pour la biochimie (y compris les électrolytes) que pour le test de stimulation à l'ACTH, sont faites juste avant le début du traitement, puis **10 jours, 4 semaines et 12 semaines plus tard, et ensuite tous les 3 mois**. Ces analyses doivent également être effectuées aux mêmes moments après toute adaptation de la posologie.
- L'effet inhibiteur sur la cortisolémie est à son maximum 3-8 heures après l'administration de Vetoryl®. Il est donc préférable d'effectuer le test de stimulation à l'ACTH 4-6 heures après l'administration de Vetoryl®. Ce timing permettra d'évaluer la cortisolémie à son plus bas niveau. Demandez toujours au propriétaire si le chien a bien pris Vetoryl® avec son repas du matin, comme les autres jours.
- La dose de Vetoryl® est jugée optimale lorsque les symptômes cliniques d'hypercorticisme ont considérablement diminué et que la cortisolémie post-ACTH se situe entre 50 et 200 nmol/l.
- Ian Ramsay BVSc, PhD, DSAM, Dipl. ECVIM-CA, FHEA, MRCVS, Fererico Fracassi DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA et Nadja Sieber-Ruckstuhl PhD, Dr. med.vet, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA ont développé une **méthode alternative** pour la surveillance des chiens traités pour le syndrome de Cushing : **le monitoring cortisol pré-Vetoryl**. Ce monitoring consiste à faire une prise de sang au chien pour une analyse du cortisol juste avant la prise du Vetoryl®. A l'aide du **tableau clinique** et de la valeur cortisol pré-Vetoryl, il est possible de déterminer les meilleures prochaines étapes du traitement. Voir **le diagramme « Cortisol pré-Vetoryl : un protocole de suivi alternatif »**.

Traitement par Vetoryl® : quels sont les changements visibles ?

Contrôle après 10 jours

Si la dose de Vetoryl® est déjà bien adaptée au patient, le propriétaire remarque déjà après 10 jours que son chien boit moins et urine moins. Les symptômes de polyphagie et d'halètement excessif pourraient également déjà être réduits. Le chien peut aussi déjà paraître moins léthargique.

Contrôle après 12 semaines

Si la bonne posologie a déjà été trouvée pour le patient, il se peut que la distension abdominale soit déjà en régression, et que le chien ait davantage de tonus musculaire et de force. Le propriétaire peut également constater une certaine repousse des poils.

Contrôle après 6 mois

Si la bonne dose a été trouvée pour le patient, la plupart des symptômes de Cushing doivent avoir fortement diminué.

Pour un monitoring optimal, il est conseillé de programmer un contrôle après 10 jours, 4 semaines et 12 semaines de traitement, puis tous les 3 mois.



Pour plus d'infos sur le traitement et le suivi:
<http://fr.dechra.be/monitoring-and-treatment-of-cushings>



Saviez-vous que... ?

- Vetoryl® doit toujours être administré **pendant le repas**, car les aliments améliorent l'absorption du trilostane ?
- Le suivi régulier des patients sous Vetoryl® est très important car, au bout de quelque temps, certains patients ont besoin d'une dose plus faible de Vetoryl® ?
- Vetoryl® doit aussi être administré (pendant le repas) le jour du contrôle ? En effet, il est important de faire le test de stimulation à l'ACTH au moment où l'effet du trilostane est maximum, c'est-à-dire entre 4 et 6 heures après l'administration de Vetoryl®.
- L'hypocorticisme (ou maladie d'Addison) est un effet indésirable possible ? Il est dès lors important de bien informer le propriétaire des effets indésirables éventuels, de manière à permettre une réaction immédiate en cas de besoin.
- Cortisol pré-Vetoryl est une bonne alternative pour le monitoring des patients prenant Vetoryl®?
- La réponse clinique est le facteur le plus important pour déterminer le dosage optimal?

Soutien nutritionnel du patient atteint de Cushing

Le syndrome de Cushing nécessite un traitement chirurgical ou médicamenteux. Mais dans certains cas et face à certaines complications, il peut être conseillé d'offrir un soutien supplémentaire au patient, notamment sur le plan alimentaire.

Dans le syndrome de Cushing, la peau et le pelage sont souvent très atteints et un apport suffisant de nutriments est indispensable à leur régénération. C'est la raison pour laquelle Dechra a développé **SPECIFIC® CED Endocrine Support**, un aliment spécialement conçu pour aider à la prise en charge des affections endocriniennes chez le chien, notamment le syndrome de Cushing, l'hypothyroïdie et le diabète.

SPECIFIC® CED Endocrine Support contient des teneurs élevées en acides gras oméga-3 issus d'huile de poisson, de même que d'autres nutriments essentiels qui contribuent à la régénération de la peau. Les teneurs élevées en acides gras oméga-3 et les bêta-glucanes ajoutés peuvent aussi soutenir le système immunitaire, souvent soumis à rude épreuve chez ces patients.



Vetoryl 5 mg – 10mg – 30mg – 60mg – 120mg Gélules pour chiens
Substance active Trilostane 5 mg – 10mg – 30mg – 60mg – 120mg.
Spèces cibles Chiens. **Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles** Chez le chien: Traitement de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire (Maladie de Cushing) ou surrénalienne (Syndrome de Cushing).
Contre-indications Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'une affection hépatique primitive et/ou d'une insuffisance rénale. Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 3 kg. Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables (fréquence et gravité)** Une insuffisance surrénalienne complète doit être différenciée d'une hypocortisolémie isolée ou d'effets non spécifiques associés à une levée brutale de l'hypercorticisme par l'évaluation des électrolytes sériques. Des signes associés à une insuffisance surrénalienne iatrogène, tels que faiblesse, léthargie, anorexie, vomissements et diarrhée, peuvent être observés, particulièrement en cas de suivi insuffisant de l'animal. Ces signes sont généralement réversibles après une période variable suivant l'arrêt du traitement. Une crise addisonienne aiguë (choc) peut aussi se produire. Des effets indésirables tels que léthargie, vomissements, diarrhée et anorexie ont été constatés chez des chiens traités par le trilostane sans preuve pour autant d'insuffisance surrénalienne. Quelques rares cas isolés de nécrose de la glande surrénale risquant d'entraîner un hypocorticisme ont été signalés chez des chiens traités. Le traitement par le trilostane peut démasquer un dysfonctionnement rénal subclinique. Le traitement peut révéler une polyarthrite jusque-là cachée, par la réduction des quantités circulantes de corticostéroïdes endogènes. Quelques cas de morts subites en cours de traitement ont été rapportés. D'autres effets indésirables de faible intensité et rares comme une ataxie, une hypersalivation, des ballonnements, des trémulations musculaires et des symptômes cutanés peuvent apparaître. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités), fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités), peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités), rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités), très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés). **Posologie et voie d'administration** Voie orale. La dose initiale du traitement est d'environ 2 mg/kg, selon les combinaisons de tailles des gélules. Administrer une fois par jour, avec de la nourriture. La

dose journalière sera ajustée en fonction de la réponse de chaque animal, telle que déterminée par les résultats individuels d'analyses de sang (voir ci-dessous). S'il est nécessaire d'augmenter la dose journalière, il convient d'utiliser une combinaison des différents dosages disponibles pour le faire de façon progressive, en conservant une seule administration par jour. Les différents dosages existants doivent permettre de trouver la dose optimale pour chaque animal. Il convient d'administrer la plus petite dose efficace au contrôle des signes cliniques. Enfin, si les symptômes ne sont pas contrôlés de manière satisfaisante sur une période complète de 24h entre deux administrations, il convient d'augmenter la dose totale d'un maximum 50% et de la répartir en deux prises journalières : le matin et le soir. Ne pas diviser ou ouvrir les capsules. Un petit nombre d'animaux peut nécessiter une posologie supérieure à 10 mg/kg/j. Dans de telles situations, il conviendra de les surveiller de manière encore plus attentive. **Suivi** Des prélèvements sanguins pour analyses biochimiques (y compris le dosage des électrolytes) et un test de stimulation à l'ACTH devront être effectués avant le début du traitement puis à 10 jours, 4 semaines, 12 semaines et après tous les 3 mois après le diagnostic initial et lors de chaque ajustement de la posologie. Les tests de stimulation à l'ACTH devront impérativement être effectués 4 à 6 heures après l'administration du médicament vétérinaire pour garantir l'interprétation correcte des résultats. Il est préférable d'administrer la dose requise le matin pour permettre au vétérinaire d'effectuer les tests de suivi 4 à 6 heures après l'administration. L'amélioration clinique devra aussi être évaluée lors de chaque contrôle sanguin. En cas d'absence de réponse au test de stimulation à l'ACTH en cours de suivi, le traitement devra être interrompu pendant 7 jours puis repris à une dose plus faible. Refaire un test de stimulation à l'ACTH 14 jours plus tard. Si le résultat est toujours négatif (absence de réponse à la stimulation), le traitement devra être suspendu jusqu'à la réapparition des signes cliniques d'hyperadrenocorticisme. Refaire un test de stimulation à l'ACTH un mois après la reprise du traitement. **Nature et composition du conditionnement primaire** 30 gélules, contenues dans trois plaquettes thermoformées. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** Dechra Regulatory B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel Pays-Bas **Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché** 5mg : BE-V579360 10mg : BE-V301086 30mg : BE-V279246 60mg : BE-V279255 120mg : BE-V279264 **À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.**

Vitalité retrouvée.





Références

1. Behrend *et al* (2013) Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal) *JVIM* 1-13
2. Mooney (2009) Hyperadrenocorticism - to treat or not to treat? *UK Vet* **14(6)**: 1-5
3. Wenger *et al* (2004) Effects of trilostane on serum concentrations of aldosterone, cortisol and potassium in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *AJVR* **65(9)**: 245-50

Dechra Veterinary Products SA

Achterstenhoek 48, B-2275 Lille, Tél +32 (0) 14 44 36 70
info.be@dechra.com – <http://fr.dechra.be>

