

Année 2005



ETUDE RETROSPECTIVE CONCERNANT L'INDUCTION
PAR LE MITOTANE DE CHIENS ATTEINTS DE MALADIE
DE CUSHING

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Le

.....

par

Ghita BENCHEKROUN

Née le 01 septembre 1979 à Casablanca (Maroc)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Monsieur Dan ROSENBERG

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Monsieur Laurent TIRET

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Invitée : Madame Pauline DE FORNEL-THIBAUD

Docteur Vétérinaire

Table des matières

<u>TABLE DES MATIÈRES.....</u>	<u>2</u>
<u>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</u>	<u>6</u>
<u>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</u>	<u>8</u>
<u>INTRODUCTION.....</u>	<u>10</u>
<u>3 ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	<u>12</u>
<u>4 LA GLANDE CORTICO-SURRÉNALE</u>	<u>12</u>
<u>4.1 Structure générale et fonctions de la cortico-surrénale</u>	<u>12</u>
<u>4.2 Synthèse par la cortico-surrénale des hormones stéroïdes</u>	<u>13</u>
4.2.1 Le système du cytochrome P450	13
4.2.2 Biosynthèse des hormones stéroïdes	13
4.2.3 Spécificité enzymatique des zones cortico-surrénales	14
<u>4.3 Régulation de la synthèse des hormones stéroïdes</u>	<u>15</u>
4.3.1 L'hypothalamus et la sécrétion de corticolibérine (CRH).....	16
4.3.2 L'hypophyse et la sécrétion de corticotropine (ACTH)	16
4.3.3 La corticosurrénale et la sécrétion d'hormones stéroïdes	17
<u>4.4 Effets physiologiques des glucocorticoïdes.....</u>	<u>19</u>
<u>5 SYNDROME ET MALADIE DE CUSHING</u>	<u>20</u>
<u>5.1 Etiologie de la Maladie de Cushing</u>	<u>20</u>
5.1.1 Lésions adénohypophysaires associées à la maladie de Cushing chez le Chien.....	20
5.1.1.1 Incidences et types des lésions adénohypophysaires.....	20
5.1.1.2 Proposition d'un modèle de tumorigenèse des cellules corticotropes.....	21
5.1.2 Atteinte primitivement hypothalamique ?.....	21
<u>5.2 Physiopathologie de la maladie de Cushing.....</u>	<u>22</u>
5.2.1 Excès d'ACTH et de cortisol.....	22
5.2.2 Conséquences de l'excès en glucocorticoïdes sur les fonctions hypophysaires	22
<u>5.3 Epidémiologie de la maladie de Cushing.....</u>	<u>23</u>
5.3.1 Age.....	23
5.3.2 Sexe.....	23
5.3.3 Race.....	23
<u>5.4 Etude clinique de la maladie de Cushing.....</u>	<u>23</u>
5.4.1 Polyuro-polydipsie.....	23
5.4.2 Polyphagie.....	24
5.4.3 Distension abdominale	24
5.4.4 Léthargie, faiblesse musculaire et fatigabilité.....	24
5.4.5 Symptômes cutanés	25
5.4.5.1 Alopécie	25

5.4.5.2	Peau fine et télangiectasie.....	25
5.4.5.3	Pyodermite.....	25
5.4.5.4	Comédons.....	25
5.4.5.5	Calcinose.....	25
5.4.6	Symptômes respiratoires.....	26
5.4.7	Atrophie testiculaire et anoestrus.....	26
5.4.8	Calcifications ectopiques.....	26
5.4.9	Pseudomyotonie.....	26
5.4.10	Complications.....	26
5.4.10.1	Hypertension artérielle.....	26
5.4.10.2	Insuffisance cardiaque.....	27
5.4.10.3	Pyélonéphrite et calculs urinaires.....	27
5.4.10.4	Glomérulopathie.....	27
5.4.10.5	Pancréatite.....	27
5.4.10.6	Diabète sucré et insulino-résistance.....	27
5.4.10.7	Thromboembolie pulmonaire.....	27
5.4.10.8	Atteinte neurologique lors de macroadénome hypophysaire.....	28
5.5	Diagnostic de la maladie de Cushing.....	28
5.5.1	Examens d'orientation.....	28
5.5.1.1	Modifications biochimiques sanguines non spécifiques.....	28
5.5.1.2	Hémogramme.....	29
5.5.1.3	Examen radiographique.....	29
5.5.2	Examens diagnostiques de l'hypercorticisme spontané.....	29
5.5.2.1	Exclusion du syndrome de Cushing.....	29
5.5.2.2	Confirmation du syndrome de Cushing.....	30
5.5.2.2.1	Le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH.....	30
5.5.2.2.2	Le test de freinage de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible.....	30
5.5.3	Diagnostic étiologique de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire.....	31
5.5.3.1	Explorations biologiques.....	31
5.5.3.1.1	Le test de freinage de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose forte.....	31
5.5.3.1.2	Le dosage de l'ACTH endogène.....	32
5.5.3.2	Examens d'imagerie.....	32
5.5.3.2.1	L'échographie.....	32
5.5.3.2.2	L'examen tomodensitométrique.....	33
5.5.3.3	Autres moyens diagnostiques de l'origine du syndrome de Cushing.....	33
5.6	Autres traitements que le mitotane du syndrome de Cushing.....	34
5.6.1	Kétoconazole.....	34
5.6.2	Trilostane.....	34
5.6.3	L-déprényl (ou sélégiline).....	34
5.6.4	Hypophysectomie.....	34
5.6.5	Radiothérapie.....	34
6	L'O,P'-DDD (MITOTANE) DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CUSHING.....	36
6.1	Mode d'action du mitotane.....	36
6.1.1	Présentation d'études pharmacodynamiques.....	36
6.1.2	Proposition de modes d'action du mitotane au sein de la cellule surrénalienne.....	37
6.2	Pharmacocinétique.....	37
6.2.1	Pénétration, biodisponibilité.....	37
6.2.2	Distribution.....	38
6.2.3	Métabolisme.....	38
6.2.4	Élimination.....	38
6.3	Protocole de traitement, par le mitotane, de la Maladie de Cushing en médecine vétérinaire.....	39
6.3.1	Traitement de la maladie de Cushing.....	39
6.3.1.1	Protocoles de traitement à la dose de 50 mg.....	39

6.3.1.2 Protocole à 75 mg	40
6.3.2 Traitement au mitotane du syndrome de Cushing d'origine surrénale.....	40
6.4 Effets de l'o,p'-DDD lors du traitement de la maladie de Cushing.....	41
6.4.1 Effets biochimiques.....	41
6.4.2 Effets sur les manifestations cliniques du syndrome de Cushing.....	41
6.4.3 Effets indésirables.....	42
6.4.3.1 Surdosage et effets secondaires.....	42
6.4.3.2 Insuffisance surrénale iatrogène.....	42
6.5 Absence ou insuffisance de réponse au traitement de la maladie de Cushing par le mitotane	43
6.5.1 Echec de l'induction.....	43
6.5.2 Persistance de la polyuro-polydipsie malgré une cortisolémie satisfaisante.....	43
6.5.3 Rechute	44
8 ETUDE EXPÉRIMENTALE	46
1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	46
3 MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	48
3.1 Critères d'inclusion.....	48
3.2 Explorations fonctionnelles	50
3.2.1 Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH	50
3.2.2 Test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible.....	50
3.2.3 Test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose forte.....	50
3.2.4 Dosage de l'ACTH.....	50
3.3 Examens d'imagerie.....	51
3.3.1 Echographie.....	51
3.3.2 Scanner.....	51
3.4 Protocole thérapeutique.....	51
3.5 Allotement des chiens de l'étude.....	53
3.6 Analyse statistique.....	53
4 RÉSULTATS.....	54
4.1 Description de la population.....	54
4.1.1 Age.....	54
4.1.2 Sexe.....	54
4.1.3 Race.....	54
4.1.4 Tableau clinique.....	54
4.2 Etude de la phase d'induction.....	54
4.2.1 Analyse des valeurs de cortisol obtenues lors des tests de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH.....	54
4.2.2 Durée de l'induction.....	55
4.2.3 Résultats au premier contrôle post-induction.....	57
4.2.4 Réponse précoce au traitement.....	59
4.2.5 Surdosage et hypocorticisme.....	59
4.2.6 Réponse insatisfaisante au bout de dix jours.....	60
4.2.7 Passage à une dose de 75 mg/kg/j en cours d'induction.....	60
4.3 Etude de trois groupes répartis en fonction de la durée d'induction.....	61

<u>4.4 Etude de trois groupes répartis en fonction de la conformation des surrénales.....</u>	<u>63</u>
<u>4.5 Etude de la réponse clinique à la fin de l'induction.....</u>	<u>65</u>
<u>4.6 Etude de la phase de maintenance.....</u>	<u>67</u>
<u>5 DISCUSSION.....</u>	<u>70</u>
<u>5.1 Efficacité et innocuité du protocole employé en induction.....</u>	<u>70</u>
<u>5.2 Variabilité des doses d'induction enregistrées.....</u>	<u>72</u>
<u>5.3 Remise en question du protocole de maintenance.....</u>	<u>73</u>
<u>5.4 Principaux points non élucidés au cours de l'étude.....</u>	<u>74</u>
<u>5.5 Perspectives.....</u>	<u>74</u>
<u>7 CONCLUSION.....</u>	<u>76</u>
<u>ANNEXES.....</u>	<u>78</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>82</u>
<u>REMERCIEMENTS.....</u>	<u>88</u>

Table des illustrations

<u>Figure 1</u> : Représentation schématique d'une glande surrénale	11
<u>Figure 2</u> : Voies de synthèse des hormones stéroïdiennes par le cortex surrénalien d'après (53).....	13
<u>Figure 3</u> : Régulation de l'axe corticotrope d'après (53).....	14
<u>Figure 4</u> : A: Régulation de l'axe corticotrope et stimulation de la sécrétion de CRH. B: Synthèse des hormones stéroïdes par la glande surrénale, utilisation, métabolisme et élimination, d'après (21)	17
<u>Figure 5</u> : Modèle de la tumorigenèse hypophysaire d'après (3)	20
<u>Figure 6</u> : Démarche suivie pour effectuer un diagnostic de syndrome de Cushing sur les chiens inclus dans l'étude.....	48
<u>Figure 7</u> : Démarche suivie pour effectuer un diagnostic étiologique du syndrome de Cushing sur les chiens inclus dans l'étude.....	48
<u>Figure 8</u> : Protocole thérapeutique suivi pour l'induction au mitotane des chiens inclus dans l'étude.....	51
<u>Figure 9</u> : Représentation des valeurs de cortisol basal avant et après l'induction au mitotane chez 39 chiens atteints de maladie de Cushing.....	54
<u>Figure 10</u> : Représentation des valeurs de cortisol 1h30 après stimulation à l'ACTH, avant et après l'induction chez 39 chiens atteints de maladie de Cushing.....	54
<u>Figure 11</u> : Représentation graphique (Kaplan Meier) de la durée d'induction chez 35 chiens induits au mitotane à la dose de 50 mg/kg/j.....	55
<u>Figure 12</u> : Représentation graphique (Kaplan Meier) de la durée d'induction chez 39 chiens induits au mitotane à la dose moyenne de 50,7 mg/kg/j.....	55
<u>Figure 13</u> : Représentation graphique de la relation entre la durée de l'induction en fonction du cortisol après stimulation par l'ACTH avant le traitement.....	56
<u>Figure 14</u> : Représentation des valeurs de cortisol basal et après stimulation à l'ACTH (nmol/L) chez 39 chiens atteints de maladie de Cushing à l'issue de la période d'induction initiale.....	57
<u>Figure 15</u> : Représentation graphique des mesures de la cortisolémie après stimulation au bout de la période d'induction initiale en fonction du nombre de chiens.....	58
<u>Figure 16</u> : Représentation graphique des valeurs du cortisol après stimulation chez les 4 chiens ayant nécessité le passage à la dose de 75 mg/kg/j pendant l'induction. Les points ajourés représentent le moment du passage à la dose de 75mg/kg/j.....	59

<u>Figure 17</u> : Représentation graphique du cortisol basal avant le début de l'induction en fonction des trois groupes répartis selon la durée d'induction.....	60
<u>Figure 18</u> : Représentation graphique du cortisol après stimulation avant le début de l'induction en fonction des trois groupes répartis selon la durée d'induction	61
<u>Figure 19</u> : Représentation graphique du cortisol après stimulation avant le début de l'induction quand les groupes A et B sont rassemblés	61
<u>Figure 20</u> : Représentation graphique du cortisol basal en fonction des trois groupes répartis selon la conformation des surrénales	62
<u>Figure 21</u> : Représentation graphique du cortisol après stimulation en fonction des trois groupes répartis selon la conformation des surrénales	63
<u>Figure 22</u> : Représentation de la durée d'induction en fonction des trois groupes répartis selon la conformation des surrénales	63
<u>Figure 23</u> : Représentation graphique de la durée d'induction en fonction des trois groupes répartis selon la régression des symptômes clinique	64
<u>Figure 24</u> : Représentation graphique du nombre de chiens en fonction de la régression des symptômes cliniques et de la durée d'induction.....	65
<u>Figure 25</u> : Représentation graphique du cortisol basal à la fin de l'induction en fonction des trois groupes répartis selon la régression des symptômes cliniques.....	65
<u>Figure 26</u> : Représentation graphique du cortisol après stimulation à la fin de l'induction en fonction des trois groupes répartis selon la régression des symptômes cliniques	66
<u>Figure 27</u> : Représentation graphique de Kaplan Meier de la durée de maintenance (en mois) avant rechute après une induction réussie.....	67
<u>Figure 28</u> : Représentation graphique de Kaplan Meier de la durée de maintenance (en mois) après une induction réussie, en tenant compte de tous les patients suivis.....	67
<u>Figure 29</u> : Représentation graphique de la relation entre la durée de la maintenance avant rechute et du cortisol après stimulation par l'ACTH à la fin du traitement d'induction	68
<u>Annexe 2</u> : Récolte des données concernant les 39 chiens inclus dans l'étude répartis selon leur durée d'induction	80
<u>Tableau 1</u> : Groupe A (Durée d'induction inférieure à 10 jours)	80
<u>Tableau 2</u> : Groupe B (Durée d'induction égale à 10 jours)	80
<u>Tableau 3</u> : Groupe C (Durée d'induction supérieure à 10 jours)	81

Liste des abréviations

ACTH : AdrenoCorticoTropic Hormone, hormone corticotrope, corticotropine.

ADH : Anti-Diuretic Hormone, hormone antidiurétique.

AMP_c : Adénosine 5' MonoPhosphate cyclique.

ALAT : ALanine Amino-Transférase.

CRH : Corticotropin Releasing Hormone, corticolibérine.

CYP11A1 : Enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol.

CYP11B1 : 11 β -Hydroxylase.

CYP11B2 : Aldostérone synthase.

CYP17 : 17 α -Hydroxylase/17,20-lyase.

CYP21A2 : 21-Hydroxylase

3 β -HSD : 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase

EDTA : acide Ethylène DiamineTétraAcétique.

FAN: Facteur Atrial Natriurétique

FSH : Follicle Stimulating Hormone, hormone folliculo-stimulante.

GH: Growth Hormone, hormone de croissance.

LH: Luteinizing hormone, hormone lutéinisante.

Lysodren ND: Lysodren Nom Déposé.

Mitotane AP-HP: Mitotane (pharmacie centrale de l'Assistance Publique, Hôpitaux de Paris).

α -MSH : α -Melanocyte stimulating hormone.

O,p'-DDD: dichloro-1,1(chloro-2 phényl)-2(chloro-4 phényl)-2 éthane

PAL: Phosphatase ALcaline.

POMC: ProOpioMélanoCortine.

Protéines G: Protéines liant le guanosine triphosphate.

T4: Thyroxine, tetra-iodothyronine.

TSH: Thyroid Stimulating Hormone, hormone thyroestimulante.

Introduction

L'hypercorticisme d'origine hypophysaire ou **Maladie de Cushing** est la dysendocrinie la plus fréquemment rencontrée chez le Chien (7,21). Il est du à un excès de sécrétion d'ACTH (Adrenocorticotropie Hormone) par un adénome (ou plus rarement un adénocarcinome) hypophysaire entraînant une hyperplasie bilatérale des deux surrénales. Le traitement de choix, appliqué chez l'Homme, est l'exérèse de la tumeur corticotrope ; en médecine vétérinaire, une approche relativement analogue, l'adénohypophysectomie *in toto* par voie transphénoïdale, est actuellement développée dans quelques centres universitaires (44,47,48). La principale alternance à l'hypophysectomie chez le Chien consiste en l'emploi d'un agent corticolytique, le **mitotane** (o,p'DDD). Il est utilisé depuis plus de 30 ans chez le Chien (65) et les protocoles concernant son utilisation ne cessent d'évoluer. Le protocole actuellement retenu comprend deux phases. Pendant la phase d'**induction** (d'environ 10 jours), la dose administrée est quotidienne. Son but est la destruction des zones surrénales sécrétant les glucocorticoïdes jusqu'à l'obtention d'un état d'eucortisolisme. La phase suivante est dite de maintenance (la dose est alors hebdomadaire), son but est d'entretenir cet état d'eucortisolisme.

En France, l'utilisation de ce principe actif repose sur son **conditionnement extemporané** en gélules. Toutes les publications au sujet de l'utilisation du mitotane dans le traitement de la maladie de Cushing concernent l'administration d'une autre forme galénique : le **Lysodren ND** commercialisé sous forme de comprimés dosés à 500 mg. Le manque d'information concernant la forme galénique utilisée en France a inspiré notre étude rétrospective des animaux traités ces dernières années à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, dans le cadre des activités d'endocrinologie ; l'objectif est de déterminer si l'utilisation de **cette forme galénique** différente conduit à des **modifications** en terme de **durée d'induction** ou d'**efficacité**.

Cette étude porte sur 39 chiens atteints de maladie de Cushing et sur leur réponse clinique et biologique pendant la phase d'induction du traitement au mitotane.

Nous présenterons dans une première partie notre étude bibliographique. Elle reprend la physiologie des glandes surrénales et de l'axe corticotrope, décrit le Syndrome de Cushing et pointe les données relatives à l'utilisation de l'o,p'DDD dans le traitement de la Maladie de Cushing. Puis, dans une deuxième partie, seront abordés le cadre expérimental de l'étude et les résultats obtenus et nous concluons par une discussion reprenant l'ensemble de ces données.

3 Etude bibliographique

4 La glande cortico-surrénale

Chez les mammifères, les glandes surrénales sont deux petites glandes endocrines situées à proximité des reins (53). Chacune est constituée de la réunion de deux tissus d'origines embryonnaires et de fonctions distinctes formant la glande **cortico-surrénale** en périphérie et la glande médullo-surrénale au centre ; une même capsule les entoure (Figure 1).

Dans la suite, nous nous limiterons à l'étude de la glande cortico-surrénale.

4.1 Structure générale et fonctions de la cortico-surrénale

La cortico-surrénale est un organe encapsulé et sa structure histologique est celle d'un épithélium glandulaire richement vascularisé. Ses cellules glandulaires possèdent les organites caractéristiques des cellules endocrines élaborant les hormones stéroïdes : abondance du réticulum endoplasmique lisse, mitochondries à crêtes tubulaires, et enclaves lipidiques (53).

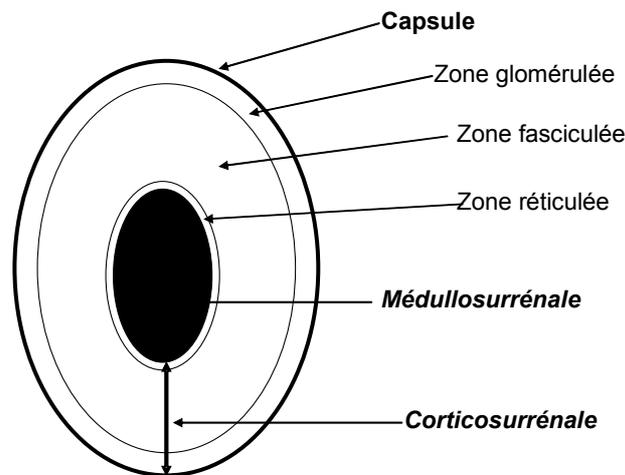


Figure 1 : Représentation schématique d'une glande surrénale.

Son examen microscopique, associée à des critères fonctionnels, révèle son organisation en trois zones concentriques (35,53) :

- La zone **glomérulée** représente 15% du tissu cortico-surrénalien. Elle sécrète des minéralo-corticoïdes, essentiellement l'aldostérone. Cette hormone favorise:
 - la réabsorption active du sodium et du chlore,
 - l'excrétion du potassium et des protons par les tubules distaux du rein.

La rétention sodée conduit à la réabsorption passive d'eau par le rein. Elle participe ainsi à la régulation de la volémie et de la natrémie. La régulation de sa sécrétion dépend du système rénine angiotensine et de la concentration sérique en potassium.

- La zone **fasciculée** représente la plus grande partie (80%) de la cortico-surrénale. Elle sécrète des glucocorticoïdes, le cortisol principalement.
- La zone **réticulée** représente 5% de la cortico-surrénale. Sa structure est semblable à celle de la zone fasciculée, elle sécrète des stéroïdes sexuels. Cette sécrétion est minimale par rapport à la sécrétion par les organes sexuels.

4.2 Synthèse par la cortico-surrénale des hormones stéroïdes

4.2.1 Le système du cytochrome P450

Dans la synthèse des hormones stéroïdes, les réactions d'hydroxylation jouent un rôle très important. Elles requièrent l'activation de l'oxygène. Cette activation est réalisée par la famille des **cytochromes P450** (53). P450 est le composant terminal d'une chaîne de transport des électrons dont le rôle est l'hydroxylation ; il a été découvert dans les mitochondries de la cortico-surrénale et dans les microsomes hépatiques. Le système P450 intervient également dans la détoxification de substances étrangères (par exemple l'hydroxylation du phénobarbital augmente sa solubilité et facilite son excrétion).

Les enzymes P450 des mammifères sont codées par 10 familles de gènes et leur nom commence par CYP. Elles agissent sur une large gamme de substrat. Certaines de ces enzymes sont exprimées par la cortico-surrénale ; elles interviennent dans la synthèse de certaines hormones stéroïdes.

4.2.2 Biosynthèse des hormones stéroïdes

Les hormones stéroïdes, quel que soit leur type (minéralo-corticoïdes, glucocorticoïdes ou stéroïdes sexuels) dérivent du **cholestérol**. Les différentes voies de synthèse sont représentées par la figure 2.

Ces réactions sont catalysées par un faible nombre d'enzymes spécifiques. Les enzymes CYP11A1 (enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol), CYP11B1 (11 β -Hydroxylase) et CYP11B2 (Aldostérone synthase) sont sur la membrane interne mitochondriale, les enzymes CYP17(17 α -Hydroxylase), CYP21A2 (21-Hydroxylase) et 3 β -HSD (3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase) sont enchassés dans la membrane du réticulum endoplasmique lisse (33).

La voie de départ est commune à tous les types hormonaux, elle correspond à la transformation du cholestérol en pregnénolone (35,53).

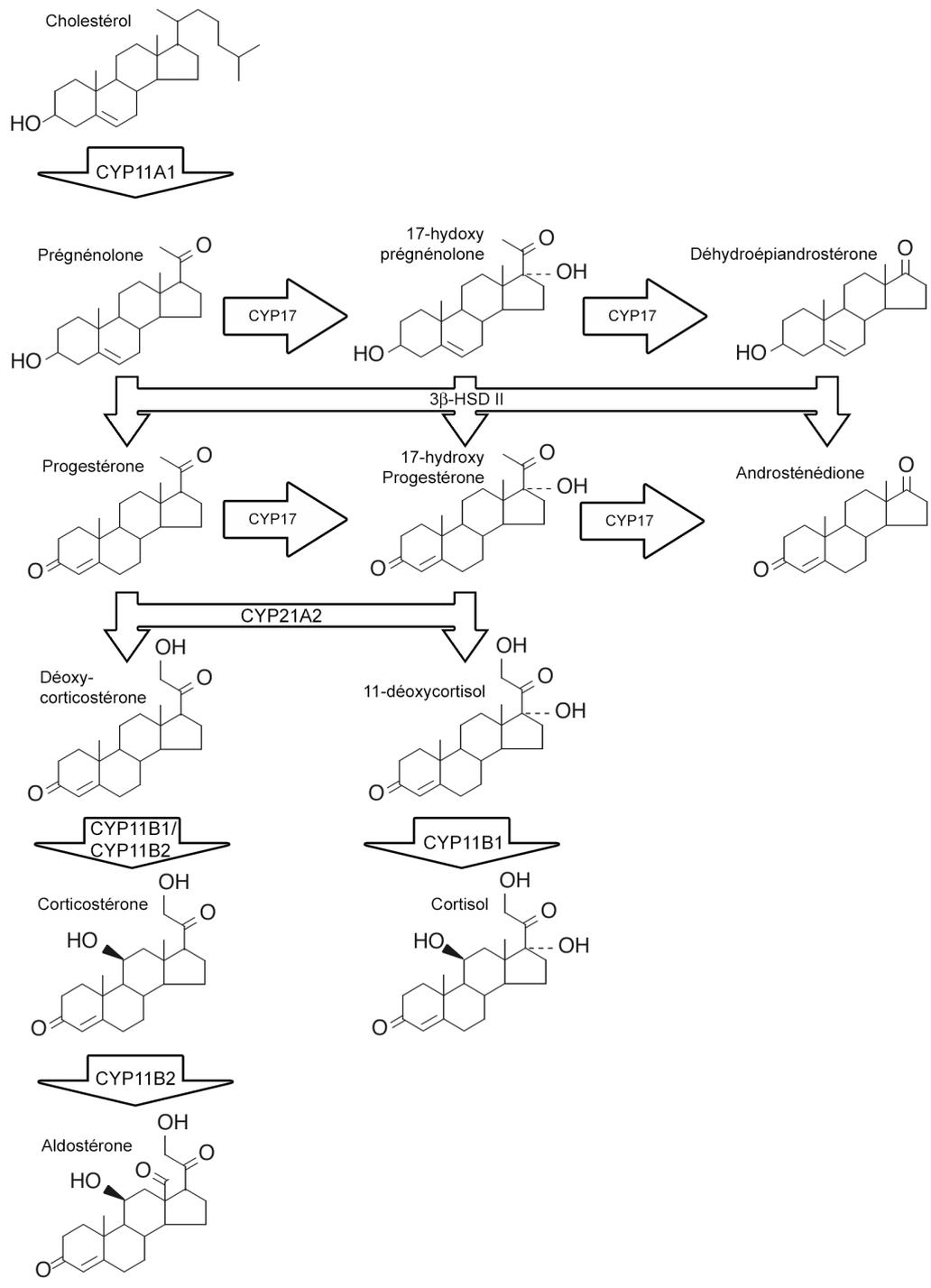


Figure 2 : Voies de synthèse des hormones stéroïdiennes par le cortex surrénalien d'après (53).

4.2.3 Spécificité enzymatique des zones cortico-surrénales

La sécrétion de tel ou tel type d'hormones stéroïdes par chaque zone s'explique par l'expression d'enzymes différentes par chacune d'elle (33,53):

- La zone glomérulée exprime spécifiquement CYP11B2 qui intervient dans la synthèse de l'aldostérone.
- La zone fasciculée exprime spécifiquement CYP17 (activité d'hydroxylation) et CYP11B1 qui interviennent dans la synthèse des glucocorticoïdes.
- La zone réticulée exprime spécifiquement CYP17 et la stimulation de ces deux activités d'hydroxylation et d'hydrolyse permet la synthèse des précurseurs des hormones stéroïdes sexuelles au sein de cette zone.

4.3 Régulation de la synthèse des hormones stéroïdes

Seules les zones réticulées et fasciculées nous intéresseront dans la suite de ce manuscrit. Le principal régulateur de leur fonction est la corticotropine (ou ACTH, Adrenocorticotropie Hormone).

L'étude de cette régulation repose sur celle de l'axe corticotrope.

Schématiquement, l'axe corticotrope correspond à l'association des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, des cellules corticotropes du lobe antérieur (ou *pars distalis*) de l'adénohypophyse et du cortex surrénalien. (Figure 3). Cependant, chez le Chien, un autre axe mettant en jeu la partie intermédiaire (ou *pars intermedia*) de l'adénohypophyse doit être pris en considération (80).

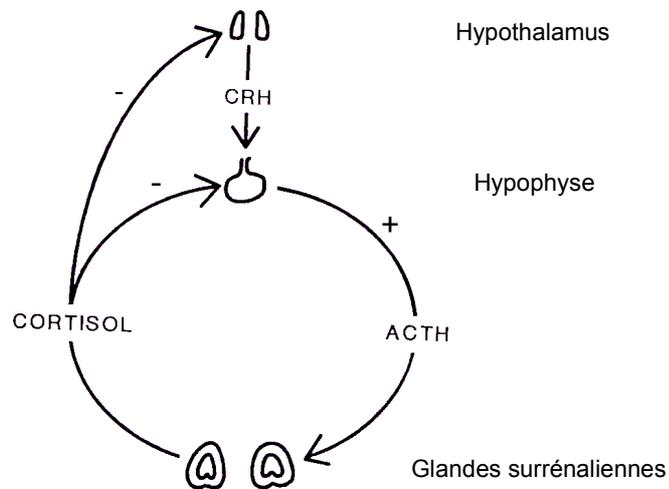


Figure 3: Régulation de l'axe corticotrope d'après (53). De manière schématique, les neurones paraventriculaires de l'hypothalamus libèrent la CRH (Corticotropin Releasing Hormone). La CRH stimule la synthèse et la sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes de l'hypophyse. Les principales cibles de l'ACTH sont les zones fasciculées et réticulées des glandes surrénaliennes qui sécrètent principalement le cortisol parmi de nombreux autres stéroïdes. A son tour, le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH et d'ACTH.

4.3.1 L'hypothalamus et la sécrétion de corticolibérine (CRH)

Les corps cellulaires des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus synthétisent la corticolibérine (ou CRH). Elle est transportée par les neurones sécréteurs vers le premier réseau capillaire du système porte hypophysaire où elle est excrétée. Les veines portes hypophysaires la transportent vers le second réseau capillaire du système porte hypophysaire où elle stimule les cellules corticotropes au niveau du lobe antérieur de l'adénohypophyse grâce à des récepteurs membranaires spécifiques.

La vasopressine (ou ADH, hormone antidiurétique) est parallèlement sécrétée et chez certaines espèces elle stimule la sécrétion d'ACTH.

L'hypothalamus a également des neurones sécréteurs qui se dirigent vers le lobe intermédiaire, ils sécrètent la dopamine qui inhibe la synthèse et la sécrétion d'ACTH. Chez le Chien, la sécrétion de CRH stimule également la sécrétion d'ACTH par le lobe intermédiaire (80).

4.3.2 L'hypophyse et la sécrétion de corticotropine (ACTH)

L'ACTH est l'une des hormones produites à partir de la POMC (pro-opiomélanocortine) (21). En réponse à la stimulation par la CRH, les cellules corticotropes du lobe antérieur de l'adénohypophyse sécrètent l'ACTH par clivage de la POMC.

La glande hypophysaire du Chien a la particularité d'avoir un lobe intermédiaire très développé : il possède deux types de cellules, les cellules A et B qui expriment toutes deux la POMC. Elle est transformée majoritairement en α -MSH (α -Mélanocyte Stimulating Hormone) par les cellules A et en ACTH par les cellules B.

Le lobe intermédiaire a quelques particularités physiologiques (intéressantes pour l'interprétation des tests diagnostiques de l'hypercorticisme) (80):

- Les cellules A et B sont sous l'influence négative de la dopamine (36,37).
- La sécrétion d'ACTH n'est pas sous l'influence des glucocorticoïdes (37).
- Seules les cellules B sont stimulées par la CRH (37).
- Il produit plus de la moitié de la forme biologique d'ACTH mais le rôle physiologique (particulier ou non) de l'ACTH circulante produite par le lobe intermédiaire n'est pas déterminé (80).

La CRH stimule la synthèse et la libération d'ACTH de manière pulsatile (Figure 4). Chez l'Homme, la sécrétion de cortisol est soumise à un rythme circadien spontané. La valeur maximale des pics de sécrétion pulsatile est atteinte en fin de période nocturne, produisant un pic circulant au petit matin. Chez le Chien, un tel rythme n'a pas été établi mais la sécrétion d'ACTH est stimulée par le repas, la douleur, les traumatismes, l'hypoxie, l'hypoglycémie, le froid et toute maladie chronique... Ces stimulations passent par l'intermédiaire de la stimulation de la CRH et de la vasopressine et elles sont à l'origine de variations importantes du cortisol sanguin au cours de la journée (21).

L'ACTH exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre production en inhibant la sécrétion de CRH (rétrocontrôle court).

4.3.3 La corticosurrénale et la sécrétion d'hormones stéroïdes

Les principales cibles de l'ACTH sont les cellules fasciculées et réticulées des corticosurrénales (Figure 4). Le récepteur de l'ACTH (appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (protéines liant le guanosine triphosphate) se trouve sur leur membrane cellulaire où il est fortement exprimé. La liaison de l'ACTH à son récepteur stimule très rapidement (en quelques minutes) la synthèse et la production d'hormones stéroïdes (les glucocorticoïdes essentiellement). Son rôle est également trophique pour les cellules surrénales : son excès est à l'origine d'une hypertrophie des cortico-surrénales alors que sa privation est à l'origine de leur atrophie.

Le couplage de l'ACTH à son récepteur active la voie de l'AMP_c (adénosine monophosphate cyclique) dont l'une des principales cibles est la protéine kinase A. En réponse à l'activation de cette protéine, l'augmentation de la synthèse stéroïdienne s'effectue selon deux étapes : une réponse immédiate qui consiste en un afflux de cholestérol libre vers la membrane mitochondriale interne où il est transformé en pregnénolone, et une réponse tardive qui nécessite l'activation de la transcription des gènes de la stéroïdogénèse. Les étapes suivantes, décrites dans le paragraphe 1.2.2, se déroulent dans les mitochondries et dans le réticulum endoplasmique lisse (21).

Les glucocorticoïdes sécrétés se lient à des protéines de transport (transcortine, albumine) et sont ainsi acheminés par voie sanguine vers les sites où ils exercent leurs actions biologiques.

Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la CRH et de la vasopressine au niveau de l'hypothalamus et sur l'expression de la POMC et la sécrétion d'ACTH au niveau du lobe antérieur de l'adénohypophyse. En revanche, ils ne semblent pas exercer de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH par le lobe intermédiaire (37).

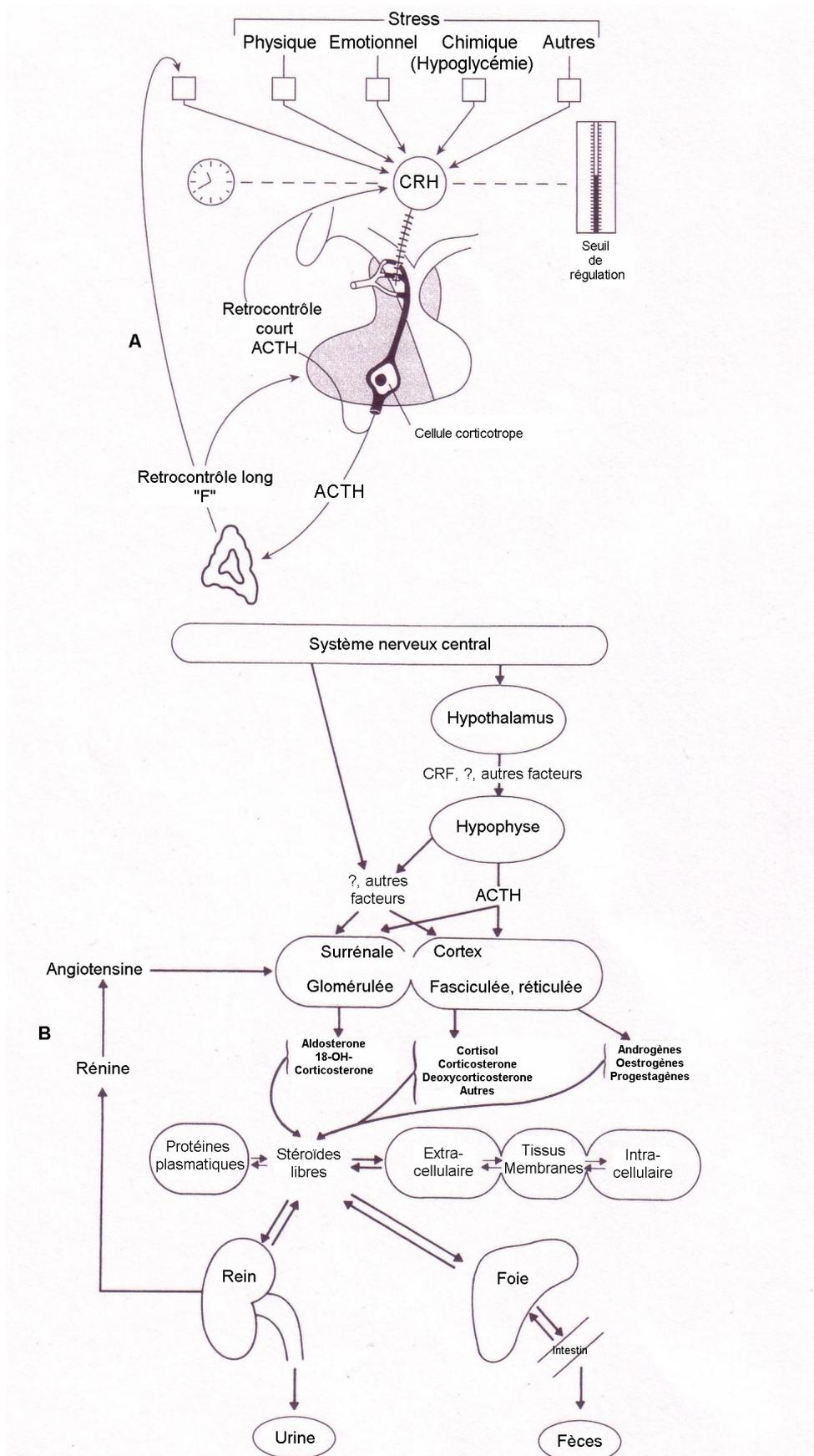


Figure 4: A: Régulation de l'axe corticotrope et stimulation de la sécrétion de CRH. B: Synthèse des hormones stéroïdes par la glande surrénale, utilisation, métabolisme et élimination, d'après (21).

4.4 Effets physiologiques des glucocorticoïdes

Les effets physiologiques des glucocorticoïdes sont (28):

- une stimulation de la glycémie : ils renforcent la résistance à l'insuline, diminuent l'utilisation périphérique du glucose et stimulent la néoglucogenèse,
- une augmentation du catabolisme protéique : fonte musculaire, amaigrissement du tissu cutané, fragilisation des structures ligamentaires et de la matrice protéique osseuse,
- une inhibition de la croissance de certains types cellulaires dont les fibroblastes,
- une diminution de la réponse immunitaire (spécifique et non spécifique),
- une redistribution des lipides : effet lipolytique au niveau du tissu adipeux de certaines régions et parallèlement dépôt de tissu adipeux dans d'autres régions (par exemple chez l'Homme description d'une nuque épaisse par dépôt adipeux (bosse de bison) ; distribution des graisses en région abdominale chez le Chien),
- un effet minéralocorticoïde (rétention de sodium et sécrétion de potassium) plus faible que celui de l'aldostérone,
- une augmentation de la diurèse par stimulation de la filtration glomérulaire,
- une action sur le métabolisme calcique : diminution de l'absorption intestinale et augmentation de la résorption osseuse à l'origine d'une augmentation de la calciurèse,
- une action sur l'hématopoïèse et sur la lymphopoïèse :
 - érythrocytose,
 - toxicité directe sur les lymphocytes et lymphopénie,
 - séquestration médullaire des éosinophiles et éosinopénie,
 - démargination des neutrophiles et neutrophilie,
 - thrombocytose,
- un effet psychotonique,
- un effet asthénique.

La connaissance de ces effets est essentielle à la compréhension des symptômes décrits lors de syndrome de Cushing.

5 Syndrome et Maladie de Cushing

L'hypercorticisme correspond par définition à un excès de stéroïdes surrénaliens circulants et l'hypercortisolisme à un excès de glucocorticoïdes circulants.

Le syndrome de Cushing correspond à l'ensemble des manifestations (cliniques et biologiques) secondaires à un excès de stéroïdes surrénaliens dans le sang. Cet excès peut être d'origine exogène (syndrome de Cushing iatrogène) ou endogène (**hypercorticisme spontané**). Les différentes causes de l'hypercorticisme spontané sont (21):

- l'existence d'une tumeur hypophysaire sécrétant de l'ACTH à l'origine d'un hypercortisolisme et d'une hypertrophie surrénalienne bilatérale,
- une tumeur surrénalienne sécrétant en excès des glucocorticoïdes indépendamment de la régulation des centres supérieurs,
- une sécrétion paranéoplasique d'ACTH par certaines tumeurs (phénomène décrit chez l'homme essentiellement lors de cancer broncho-pulmonaire anaplasique à petites cellules, suspecté deux fois chez le Chien, lors d'un carcinome hépatique (13) et lors d'une tumeur pancréatique (24)),
- un dérèglement de la sécrétion de CRH (désordre hypothalamique) à l'origine d'une hyperplasie hypophysaire et surrénalienne (encore jamais démontré chez le Chien, suspecté parfois chez l'Homme).

La Maladie de Cushing désigne l'affection responsable d'un hypercortisolisme dont l'origine est un **adénome** (ou un foyer d'hyperplasie) **hypophysaire corticotrope**. Il s'agit de la forme la plus courante de syndrome de Cushing chez le Chien (et chez la majorité des autres espèces); elle représente près de 85% des cas. Seule cette affection fera l'objet d'une description par la suite.

5.1 Etiologie de la Maladie de Cushing

L'étiologie de l'hypercorticisme spontané d'origine hypophysaire reste imprécise et plusieurs mécanismes sont classiquement proposés. L'un met en jeu un phénomène d'induction tumorale hypophysaire et l'autre, moins robuste, un dysfonctionnement hypothalamique.

5.1.1 **Lésions adénohypophysaires associées à la maladie de Cushing chez le Chien**

5.1.1.1 **Incidences et types des lésions adénohypophysaires**

Chez le Chien, les adénomes hypophysaires restent les plus fréquents tandis que l'hyperplasie hypophysaire ou les carcinomes sont rares. Plus précisément, les microadénomes (définis comme tels lorsque le diamètre de la tumeur est inférieur à 1 cm) sont les atteintes les plus fréquentes, ils représentent 80 à 85 % des tumeurs hypophysaires. Les macroadénomes (10 à 15% des tumeurs hypophysaires) entraînent des symptômes neurologiques supplémentaires dus à la compression, par la masse, du tissu nerveux (21).

Chez le Chien, les tumeurs hypophysaires à l'origine d'un hypercortisolisme peuvent se développer dans le lobe antérieur ou intermédiaire (59,80) en touchant 3 types cellulaires : les cellules hypophysaires du lobe antérieur, les cellules A du lobe intermédiaire ou les cellules B

du lobe intermédiaire. A l'heure actuelle, l'identification précise de la région hypophysaire atteinte ne semble d'aucun intérêt pronostic ou thérapeutique (21).

5.1.1.2 Proposition d'un modèle de tumorigénèse des cellules corticotropes

Le développement d'une tumeur (ou hyperplasie) hypophysaire semble plutôt primaire et non pas secondaire à un excès de CRH ou à un déficit en dopamine (3). La plupart des tumeurs hypophysaires sont monoclonales (un seul type de cellules est atteint) (3). Les mécanismes moléculaires de la tumorigénèse hypophysaire ne sont pas identifiés.

A partir de ces données contradictoires, un modèle de la tumorigénèse hypophysaire a été proposé et il associe la stimulation hypothalamique de la croissance hypophysaire au phénomène de mutation (Figure 5).

Deux séries d'événements sont proposées :

- L'excès de CRH et de facteurs de croissance hypophysaire ou le déficit en dopamine stimule la prolifération des cellules hypophysaires et cette prolifération prédispose les cellules hypophysaires à la mutation et à la formation d'adénomes hypophysaires.
- Une altération génétique des cellules hypophysaires les rend plus vulnérables à la stimulation hormonale et leur prolifération est à l'origine de la formation d'un adénome hypophysaire.

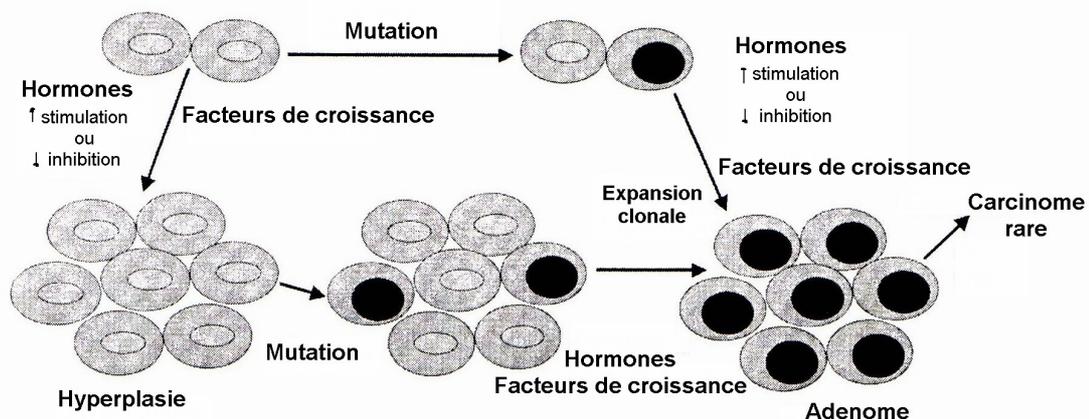


Figure 5 : Modèle de la tumorigénèse hypophysaire d'après (3). L'excès de CRH, le déficit en dopamine ou l'excès en facteurs de croissance prédispose à une hyperplasie (à gauche sur le schéma) : la multiplication cellulaire augmente le risque de mutagenèse (cellules avec un noyau noir) et la formation d'adénome. A droite, une mutation génique (cellule avec un noyau noir en haut à droite) affecte une cellule et elle devient la cible des hormones ou des facteurs de croissance qui stimulent sa multiplication.

5.1.2 Atteinte primitivement hypothalamique ?

Il existe des arguments en faveur d'un déterminisme hypothalamique des maladies de Cushing. L'observation, dans quelques cas, d'une double atteinte hypophysaire (lobe antérieur et intermédiaire) suggère une origine hypothalamique (80). Dans ce cas, une stimulation excessive de l'adénohypophyse par la CRH pourrait être à l'origine d'une augmentation de la sécrétion d'ACTH et de la formation de foyers d'hyperplasie hypophysaire. De la même

manière, une chute de la sécrétion hypothalamique de neurotransmetteurs telle que la dopamine pourrait être à l'origine des mêmes anomalies. Chez certains chiens atteints d'hypercorticisme d'origine hypophysaire, de faibles concentrations en dopamine ont été mises en évidence au niveau de l'éminence médiane (neuro-hypophyse). L'origine exacte de ce phénomène et sa signification n'ont pas été réellement déterminées. La même observation est réalisée chez des chiens traités par corticothérapie (80). Cependant, l'administration chronique d'un antagoniste de la dopamine a montré une augmentation de la sécrétion d'ACTH insensible au rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes (sécrétion par les cellules hypophysaires du lobe intermédiaire) rappelant les observations associées *in vivo* aux maladies de Cushing (79,80).

Malgré ces arguments, force est de constater que chez l'Homme, la résection chirurgicale d'une tumeur hypophysaire corticotrope entraîne une normalisation des sécrétions d'ACTH et de cortisol et montre même un déficit transitoire de ces hormones. Cette observation va à l'encontre de l'existence d'une origine hypothalamique (21).

5.2 Physiopathologie de la maladie de Cushing

5.2.1 Excès d'ACTH et de cortisol

Chez l'individu normal, la sécrétion d'ACTH est pulsatile et soumise à une régulation complexe. Lors de Maladie de Cushing, la quantité d'ACTH sécrétée est augmentée et par ailleurs, le rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes sur la tumeur hypophysaire est inefficace: la fréquence et l'amplitude de la sécrétion d'ACTH sont donc augmentées. Par conséquent, les surrénales s'hypertrophient et la quantité de cortisol libéré dans le sang augmente. En particulier, la sécrétion pulsatile résultant du rythme circadien de la stimulation hypophysaire est perdue. En conséquence, la mesure statique de ces hormones à un temps donné chez un individu malade ne donne pas de valeurs anormalement élevées et n'a donc pas d'intérêt diagnostique (21). C'est **l'excès chronique et l'absence de variations au cours de la journée** qui est à l'origine de l'ensemble du tableau clinique du syndrome de Cushing (21).

5.2.2 Conséquences de l'excès en glucocorticoïdes sur les fonctions hypophysaires

L'excès de glucocorticoïdes inhibe le fonctionnement des cellules hypophysaires autres que corticotropes (21). Aussi, lors de syndrome de Cushing, on observe parallèlement à la sécrétion excessive d'ACTH :

- une diminution de la sécrétion de TSH (thyroid stimulating hormone, hormone thyrostimulante) à l'origine d'une hypothyroïdisme réactionnelle (21),
- une diminution de la sécrétion des hormones gonadotropes, LH (luteinizing hormone, hormone lutéinisante) et FSH (follicle stimulating hormone, hormone folliculo-stimulante), à l'origine d'un anoestrus chez la femelle et d'une atrophie testiculaire chez le mâle (21),
- une diminution de la sécrétion de GH (growth hormone, hormone de croissance) à l'origine d'un nanisme chez l'animal en croissance (lors d'hypercorticisme iatrogène suite à une corticothérapie par exemple) (21).

5.3 Epidémiologie de la maladie de Cushing

5.3.1 Age

Les animaux atteints de syndrome de Cushing (et donc de maladie de Cushing) sont des animaux d'âge moyen ou avancé (supérieur à 6 ans dans 92% des cas (45)). Soixante dix sept pour cent des chiens ont plus de 9 ans et la médiane de l'âge est de 10 ans (62).

5.3.2 Sexe

Une prédisposition au syndrome de Cushing semble exister chez la femelle (53 à 57% des chiens atteints selon les études) (45,62).

5.3.3 Race

La Maladie de Cushing a été diagnostiquée chez plusieurs races mais certaines semblent plus souvent atteintes : le caniche, le teckel et le boxer (45). Les terriers, le berger allemand, le beagle et le boston terrier semblent également prédisposés (21).

Les chiens de moins de 20 kg sont, en plus grande proportion, atteints de maladie de Cushing (77% des cas) (21,62).

5.4 Etude clinique de la maladie de Cushing

Les symptômes du syndrome de Cushing ont une apparition progressive qui n'effraie généralement pas les propriétaires précocement. Ils sont multiples et très variés (polyphagie, polyuro-polydipsie, distension abdominale, léthargie, nombreux troubles cutanés...) mais ils ne sont pas tous concomitamment retrouvés chez le même patient. Ces signes cliniques sont les conséquences des effets physiologiques des glucocorticoïdes (lipolyse, catabolisme protéique, glucogénèse, effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur, cf paragraphe 1.4).

Le tableau clinique ou son évolution ne permettent pas, dans la plupart des cas de distinguer la cause du syndrome de Cushing.

5.4.1 Polyuro-polydipsie

La polyuro-polydipsie est un des symptômes les plus fréquemment décrits (80 à 85% des cas) ; elle constitue le principal motif de consultation (à l'origine d'une « incontinence » urinaire nocturne). La prise de boisson excède de 2 à 10 fois le volume normal. La densité urinaire est inférieure à 1,010 en l'absence de diabète sucré associé. L'origine du phénomène n'est pas clairement déterminée mais plusieurs explications ont été proposées :

- interférence du cortisol avec les récepteurs de l'ADH (Anti-Diuretic Hormone) au niveau du tube collecteur rénal à l'origine d'un effet anti-ADH (diabète insipide néphrogénique),
- augmentation de la filtration glomérulaire,
- augmentation du facteur atrial natriurétique (FAN),

- interférence du cortisol avec la sécrétion de l'ADH à l'origine d'un diabète insipide central (déficit en hormone ADH) (61).

Cette dernière hypothèse est soutenue par l'amélioration clinique observée lors de l'administration exogène d'ADH chez des chiens atteints et semble donc la plus envisageable (21,32,61).

5.4.2 Polyphagie

La polyphagie est également un symptôme très fréquemment retrouvé (80 à 90% des cas). Elle se traduit par un changement du comportement alimentaire (vol de nourriture, comportement agressif vis-à-vis de l'alimentation, pica...). La persistance d'un excellent appétit rassure le propriétaire et constitue rarement un motif de consultation. Ce symptôme est une conséquence directe de l'hypercortisolisme (21).

5.4.3 Distension abdominale

La distension abdominale est décrite chez 90 à 95% des chiens atteints. Elle est due à la redistribution des graisses vers l'abdomen et au relâchement de la sangle abdominale. L'hépatomégalie (effet direct du cortisol) et la réplétion vésicale (augmentation de la diurèse) accentuent la description d'un abdomen pendulaire (21).

5.4.4 Léthargie, faiblesse musculaire et fatigabilité

La léthargie, la faiblesse musculaire et la fatigabilité sont des symptômes rarement décrits par les propriétaires qui les associent à l'âge de l'animal. La faiblesse musculaire se traduit par l'incapacité des chiens à réaliser certains efforts (difficultés à monter les escaliers, à sauter...). La fatigabilité se traduit par une tolérance à l'effort moindre. Elle est à mettre en relation avec la distension abdominale et la faiblesse musculaire. La léthargie est imputable à la faiblesse musculaire et à une fatigabilité accrue. Elle peut se traduire dans certains cas, par des ulcères témoins d'un décubitus prolongé. Enfin, ces signes peuvent être aggravés par des affections ostéo-articulaires secondaires à l'hypercorticisme: rupture du ligament croisé antérieur, luxation de rotule et plus rarement fracture pathologique.

En revanche, avant la mise en place du traitement de la maladie de Cushing, l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes peut masquer les symptômes d'arthrose et les propriétaires doivent être prévenus de l'éventualité de leur apparition après la mise en place du traitement (21).

5.4.5 Symptômes cutanés

Les symptômes cutanés sont très fréquemment décrits lors de syndrome de Cushing et constituent un marqueur de cette maladie (77). Ils constituent fréquemment le motif de consultation (77).

5.4.5.1 Alopecie

La perte des poils évolue lentement mais elle peut aboutir à une alopecie généralisée habituellement non prurigineuse (en l'absence d'infection). Elle débute généralement au niveau des zones de proéminence osseuse puis s'étend aux flancs, à l'abdomen et la région périnéale en épargnant la tête et les extrémités. Cependant, cette alopecie peut au contraire se restreindre aux extrémités. Un squamosis peut y être associé.

L'examen du trichogramme met en évidence une majorité de poils en phase télogène. L'examen microscopique du tissu cutané met en évidence une atrophie du follicule pileux et des glandes sébacées avec accumulation de kératine dans les follicules atrophiés.

L'atrophie des follicules pileux compromet la repousse des poils en cas de tonte (21).

5.4.5.2 Peau fine et télangiectasie

En conséquence de l'augmentation du catabolisme protéique et de l'effet anti-mitotique des corticoïdes, la peau est fine et les vaisseaux cutanés sont visibles par transparence. Associée à la léthargie observée chez les sujets atteints, l'atrophie cutanée peut occasionner des ulcères de décubitus. Un retard de cicatrisation peut être observé lors d'hypercorticisme. La fragilisation des vaisseaux entraîne des saignements anormaux à l'origine d'hématomes. On peut également observé une hyperpigmentation de la peau. Son origine est inconnue (21).

5.4.5.3 Pyodermite

La fragilisation de la peau et l'effet immuno-suppresseur des corticoïdes favorisent les infections cutanées. Par exemple, la mise en évidence d'une démodécie chez un animal adulte est évocatrice d'une maladie interne sous jacente et tout particulièrement d'un syndrome de Cushing (77). La pyodermite est à l'origine d'un prurit (21).

5.4.5.4 Comédons

Des comédons sont souvent observés avec une localisation préférentielle autour des mamelles et sur la ligne du dos (21).

5.4.5.5 Calcinose

Les dépôts de calcium sous cutanés sont rarement décrits mais ils sont très évocateurs d'un syndrome de Cushing. Ces plaques cutanées ou sous cutanées de consistance assez dure se localisent autour de la tête, sur la ligne du dos, sur le ventre et les régions inguinales (21).

5.4.6 Symptômes respiratoires

Des difficultés respiratoires sont décrites chez les animaux atteints de syndrome de Cushing. Elles sont secondaires à la faiblesse musculaire, au dépôt de graisse autour du thorax et à l'hépatomégalie qui augmente la pression exercée sur le diaphragme (21).

5.4.7 Atrophie testiculaire et anoestrus

Le rétrocontrôle négatif exercé par l'excès de glucocorticoïdes conduit à une diminution de la sécrétion de gonadotropine par l'adénohypophyse.

Chez le mâle, la baisse de sécrétion de gonadotropine est à l'origine d'une atrophie testiculaire, d'une baisse de la libido et d'une diminution du taux de testotérone circulant. Parallèlement à la baisse de production testiculaire de testostérone, la production surrénalienne d'androgènes est augmentée (21). Cependant, cette production reste peu significative par rapport au taux circulant physiologique et on observe une féminisation des mâles atteints.

Chez la femelle, la baisse de sécrétion de gonadotropine est à l'origine d'un anoestrus prolongé. L'augmentation de la sécrétion surrénalienne d'androgènes est significative chez la femelle ; elle est à l'origine de leur virilisation. Quelques chiennes présentent une hypertrophie du clitoris (21). Un cas de circumanalome, affection habituellement réservée aux mâles (androgéno-dépendante), a même été décrit (16).

5.4.8 Calcifications ectopiques

Des calcifications ectopiques peuvent concerner les anneaux trachéaux, les parois bronchiques, les reins et plus rarement les vaisseaux (21).

5.4.9 Pseudomyotonie

La pseudomyotonie est une myopathie qui touche les chiens atteints d'hypercorticisme. Très rare outre atlantique, probablement beaucoup plus fréquente en France, elle se caractérise par une persistance de la contraction musculaire après un effort volontaire. L'examen électromyographique montre des décharges musculaires à haute fréquence. L'examen histologique montre une dégénérescence non inflammatoire des fibres musculaires (21).

5.4.10 Complications

5.4.10.1 Hypertension artérielle

Plus de la moitié des chiens atteints de maladie de Cushing sont hypertendus (21). Cette hypertension résulterait d'une augmentation de la sécrétion de rénine à l'origine d'une activation du système rénine - angiotensine - aldostérone, d'une diminution des facteurs vasodilatateurs (prostaglandines), et d'une augmentation des facteurs vasoconstricteurs (catécholamines) (21,52). Ses conséquences peuvent être délétères (hémorragie intraoculaire, cardiomyopathie hypertrophique, glomérulopathie...) (21). Elle régresse généralement lors de la mise en place d'un traitement adapté à l'hypercorticisme ; cependant, les lésions d'artériosclérose qu'elle entraîne peut expliquer l'observation ponctuelle d'une persistance de l'hypertension artérielle systémique malgré la résolution de l'hypercorticisme (52).

5.4.10.2 Insuffisance cardiaque

L'hypervolémie et l'hypertension secondaires à l'hypercorticisme peuvent favoriser une insuffisance cardiaque en augmentant le travail du muscle cardiaque (21,29). Cependant, le diagnostic d'une insuffisance cardiaque chez ces chiens est certainement majoré par la prévalence élevée d'endocardiose valvulaire au sein des races prédisposées à la maladie de Cushing.

5.4.10.3 Pyélonéphrite et calculs urinaires

Les infections du tractus urinaire sont des complications fréquentes du syndrome de Cushing. Plusieurs explications peuvent être avancées. D'une part, la baisse de la densité urinaire constitue un milieu favorable au développement bactérien et d'autre part, l'effet des glucocorticoïdes affaiblit les défenses immunitaires. Ces explications restent cependant spéculatives, des tentatives de modélisation de ces infections par administration chronique de cortisol ayant été infructueuses (23).

Les glucocorticoïdes augmentent la calciurèse ce qui, conjugué aux infections urinaires, favorise la formation des calculs de phosphate de calcium ou d'oxalate de calcium (21). Le risque de formation de calculs d'oxalate de calcium est dix fois plus élevé lors d'hypercorticisme (29).

5.4.10.4 Glomérulopathie

L'incidence des glomérulopathies n'est pas clairement établie ; cependant, certaines études mettent en évidence un ratio protéines urinaires / créatinine urinaire augmenté dans près de 50% des cas (ratio compris entre 2 et 3) (52). Cette protéinurie est rarement à l'origine de l'expression clinique d'un syndrome néphrotique (au sens strict) (21,29).

5.4.10.5 Pancréatite

L'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie sont des facteurs prédisposant à l'apparition d'une pancréatite (21).

5.4.10.6 Diabète sucré et insulino-résistance

L'existence d'un diabète sucré peut être consécutif à l'hypercortisolisme (10% des cas). Il est, dans ce cas, facilement mis en évidence chez les chiens atteints de syndrome de Cushing. En revanche, le diagnostic d'un syndrome de Cushing chez les chiens diabétiques est plus difficile. En effet, la majorité des symptômes associés à ces deux affections sont similaires et c'est souvent l'insulino-résistance et la recherche de sa cause qui permettent d'établir le diagnostic (21).

5.4.10.7 Thromboembolie pulmonaire

Le risque de thromboembolie est 4 fois plus élevé chez un patient atteint de syndrome de Cushing (34). La baisse d'antithrombine III et l'augmentation de facteurs de la coagulation (non déterminés avec précision), modifications fréquemment observées lors de syndrome de Cushing, augmentent le risque de thromboembolie (21,34). Les dernières études montrent que la diminution du taux d'antithrombine III est en corrélation avec la sévérité de l'hypertension et

de la protéinurie et qu'elle est à l'origine du risque plus élevé de thromboembolie pulmonaire (21).

5.4.10.8 Atteinte neurologique lors de macroadénome hypophysaire

Les macroadénomes hypophysaires peuvent entraîner des symptômes nerveux du fait de la compression de l'hypothalamus, de l'invagination de la tige hypophysaire ou de la dilatation du troisième ventricule. Ces symptômes sont très variables : anorexie, apathie, désorientation, stupeur, ataxie, tétraparésie, nystagmus, cécité, anisocorie... (21,41). Ils peuvent être présents dès le diagnostic ou apparaître après la mise en place d'un traitement hypocortisolémiant.

5.5 Diagnostic de la maladie de Cushing

5.5.1 Examens d'orientation

Lors de suspicion de syndrome de Cushing, deux étapes sont essentielles au diagnostic. La première est le diagnostic de l'hypercorticisme. Une fois l'hypercorticisme confirmé, la seconde étape consiste à déterminer son origine. Quelques examens d'orientation proposés de manière préalable peuvent parfois renforcer la suspicion du clinicien.

5.5.1.1 Modifications biochimiques sanguines non spécifiques

Les glucocorticoïdes ont un effet hyperglycémiant chez les patients atteints de syndrome de Cushing (21) mais dans la majorité des cas, l'insulinorésistance est compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline (29).

La concentration sérique en phosphatases alcalines (PAL) est élevée dans 80 à 95% des cas, elle est souvent supérieure à 1000 UI/L (21,67). Chez le Chien, les glucocorticoïdes induisent la synthèse hépatocytaire d'une iso-enzyme des phosphatases alcalines à l'origine de cette augmentation (29).

La cholestérolémie, la triglycéridémie et la lipidémie sont élevées dans 95% des cas suite à la stimulation de la lipolyse (29).

L'urémie est souvent diminuée, son excrétion étant augmentée par l'effet diurétique des glucocorticoïdes chez le Chien (29,67). Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, ses symptômes sont généralement masqués par ceux de l'hypercorticisme.

La concentration plasmatique en alanine amino-transférase (ALAT) est souvent modérément augmentée, cette augmentation est due à l'hépatopathie stéroïdienne (cytolyse hépatique) (21,29).

Une hypophosphatémie est présente chez un tiers des chiens, elle est secondaire à l'augmentation de la sécrétion urinaire de phosphate (21).

L'exploration de la fonction thyroïdienne met en évidence une baisse de la concentration en T4 (Thyroxine) basale, elle est due au rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes sur la sécrétion hypophysaire de TSH. Cette « hypothyroïdie » est considérée comme fonctionnelle (21,29).

5.5.1.2 Hémogramme

Les modifications constatées sont essentiellement une lymphopénie (par lympholyse cortico-induite), une éosinopénie (par séquestration), une neutrophilie (par démargination capillaire) et une monocytose ; plus rarement une discrète érythrocytose et thrombocytose. (21,67).

5.5.1.3 Examen radiographique

La radiographie abdominale peut, dans de rares cas (66), constituer un élément d'orientation diagnostique du syndrome de Cushing :

- Le dépôt de tissu adipeux en région abdominale améliore le contraste radiographique (21).
- 80 à 90% des chiens présentent une hépatomégalie (21).
- La distension vésicale est souvent observée (atonie vésicale et augmentation de la diurèse) (21).
- La visualisation d'une tumeur surrénalienne peut être possible lorsque celle-ci est calcifiée (50% des tumeurs surrénaliennes) (21).
- Une diminution de la densité osseuse des vertèbres lombaires est visible dans 15% des cas ; elle est secondaire à l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (augmentation de la résorption osseuse et de l'excrétion urinaire de calcium, diminution de l'absorption intestinale du calcium) (21,66).
- Des sites de calcifications ectopiques sont visibles dans moins de 10% des cas ; ils touchent principalement le bassin, le foie, la muqueuse gastrique et les ramifications de l'aorte abdominale (21).

Les radiographies thoraciques montrent essentiellement une calcification des anneaux trachéaux et des parois bronchiques (66). Elles peuvent également mettre en évidence une dissémination métastatique d'un adénocarcinome surrénalien ou des signes de thromboembolie pulmonaire (21).

5.5.2 Examens diagnostiques de l'hypercorticisme spontané

En raison des variations importantes de la cortisolémie plasmatique chez l'animal sain ou malade, l'interprétation de sa valeur s'effectue toujours dans le cadre d'une exploration dynamique (21,60). Le cortisol est une hormone stable, la conservation et l'envoi des prélèvements sanguins ne requièrent donc pas de précaution particulière. Les prélèvements sont dans la plupart des cas réalisés sur des tubes secs ou héparinés, ils peuvent être conservés 2 semaines à +4°C et 1 an à -20°C (60). Les techniques de dosage (dosages radio-immunologique, enzymo-immunologique associée à la chimiluminescence) ont été développées pour un usage humain, les laboratoires utilisés doivent donc disposer d'une technique de dosage assez précise sur une grande échelle de cortisolémie (21,60).

5.5.2.1 Exclusion du syndrome de Cushing

Lorsque le tableau clinique ou les examens d'orientation sont peu évocateurs d'un syndrome de Cushing, les tests utilisés sont des tests sensibles (bonne valeur prédictive négative). Le calcul du **rapport cortisol urinaire / créatinine urinaire** permet d'apprécier la cortisolurie sur un unique échantillon urinaire, de préférence prélevé lors de la première

miction de la journée par le propriétaire. Ce prélèvement doit être conservé réfrigéré jusqu'à l'analyse.

Un résultat inférieur à 10.10^{-6} exclut un syndrome de Cushing. En revanche, un résultat supérieur à 10.10^{-6} ne permet pas de conclure et doit conduire au recours à d'autres examens complémentaires plus spécifiques (60). En effet, près de 80% des chiens ayant une affection sans relation avec l'hypercorticisme présentent des résultats compatibles avec l'évolution d'un syndrome de Cushing (21).

5.5.2.2 Confirmation du syndrome de Cushing

Lorsque le tableau clinique et les résultats des examens d'orientation sont évocateurs d'un syndrome de Cushing, le choix du clinicien se tourne de préférence vers des tests spécifiques.

5.5.2.2.1 *Le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH*

Le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH est l'examen le plus utilisé par de nombreux cliniciens pour le diagnostic du syndrome de Cushing. Il est plus particulièrement considéré comme l'examen de choix lors du suivi thérapeutique et c'est le seul test permettant le diagnostic d'un hypocorticisme iatrogène secondaire au traitement au mitotane (21,60).

Chez le chien malade, l'injection d'ACTH par voie intramusculaire ou intraveineuse produit une augmentation excessive de la cortisolémie plasmatique en 1 à 2 heures. Une valeur post stimulation supérieure à 500 ou 700 nmol/L selon les laboratoires est en faveur d'un hypercorticisme (60). Cependant, l'existence de maladies chroniques graves (cancer, pancréatite, diabète...) peuvent conduire à des valeurs identiques et le diagnostic doit alors être complété par de nouveaux tests. L'absence de résultats en faveur d'un hypercorticisme ne permet pas de conclure en présence d'un tableau clinique très évocateur. En particulier, lors de tumeur surrénalienne, ce test manque de sensibilité et un résultat négatif doit conduire au recours à un examen plus sensible : le test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible (17,21,60).

Lors de traitement médical au mitotane, le test de stimulation de la cortisolémie à l'ACTH est utilisé comme le test référence du suivi thérapeutique (21). De nombreux protocoles de traitement sont basés sur ses résultats : il témoigne de la réussite thérapeutique en évaluant les réserves en cortisol des surrénales et permet d'ajuster le traitement (augmentation ou diminution des doses prescrites, de la fréquence d'administration...). D'ailleurs, même si le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH n'a pas été diagnostique, il est conseillé de le réaliser avant la mise en place du traitement afin d'avoir une valeur de départ (17).

5.5.2.2.2 *Le test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible*

Extrêmement sensible et assez spécifique, le test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible permet souvent de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un syndrome de Cushing lorsque d'autres examens complémentaires n'ont pas permis de conclure. Pour de nombreux cliniciens, il constitue l'examen de première intention sous réserve d'une non utilisation préalable de corticoïde (9).

L'injection de 0,01 mg/kg de dexaméthasone (sous forme de phosphate sodique) par voie intraveineuse chez l'individu atteint d'un syndrome de Cushing n'entraîne pas de freination de l'axe corticotrope (contrairement à l'individu sain) (21,60). Les prélèvements sanguins sont effectués au moment de l'injection (T_0), 4h après ($T_0 + 4h$) et 8h après ($T_0 + 8h$) et sur chaque prélèvement le cortisol est dosé (60).

Le diagnostic de l'hypercorticisme est confirmé lorsque :

- la valeur du cortisol à T_0 est normale ou élevée,
- la valeur du cortisol à $T_0 + 8h$ est supérieure à 40 ou 50 nmol/L selon les laboratoires.

Lors de tumeur hypophysaire, la valeur obtenue à $T_0 + 4h$ peut mettre en évidence une freination relative de l'axe corticotrope (dans 60% des cas de tumeur hypophysaire), ce test constitue alors un élément du diagnostic de l'origine hypophysaire de l'hypercorticisme (60). Il repose sur l'obtention d'une valeur de cortisol :

- à $T_0 + 8h$ supérieure à 40 ou 50 nmol/L (diagnostic de l'hypercorticisme),
- à $T_0 + 4h$ inférieure à la moitié de celle à T_0 , ou
- à $T_0 + 8h$ inférieure à la moitié de celle à T_0 , ou
- à $T_0 + 4h$ inférieure à 40 nmol/L.

Toutes ces explorations fonctionnelles ne doivent jamais être interprétées seules, elles ne sont que des outils de confirmation de la **suspicion clinique**. Face à toutes valeurs biologiques, c'est la présentation clinique et l'anamnèse qui priment (21).

5.5.3 Diagnostic étiologique de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire

Le syndrome de Cushing est majoritairement d'origine hypophysaire chez le Chien. Face à cette situation, de nombreux cliniciens entreprennent un traitement adapté à la maladie de Cushing en l'absence d'origine étiologique certaine. Cependant, en présence d'une origine surrénalienne, le traitement sera souvent inefficace et l'existence d'adénocarcinomes surrénaliens sécrétants doit encourager au diagnostic étiologique afin d'entreprendre rapidement un traitement adapté.

Deux catégories de tests existent : les examens biologiques et les examens d'imagerie. Chaque clinicien, selon ses habitudes, choisit l'un des tests en première intention. Cependant, il n'est pas rare que les résultats de ces tests soient équivoques, ils doivent alors être complétés par d'autres tests.

5.5.3.1 Explorations biologiques

5.5.3.1.1 *Le test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose forte*

Lors de syndrome de Cushing d'origine hypophysaire, l'injection intraveineuse de dexaméthasone sous forme de phosphate sodique à dose forte (0,1 mg/kg) provoque une freination de l'axe corticotrope et une diminution de la cortisolémie 4 ou 8h après l'injection (21,60). En revanche, une telle freination n'est pas observée en cas d'origine surrénalienne (60). Cependant, 25% des adénomes hypophysaires ne répondent pas à cette freination et tout résultat négatif doit donc être interprété avec précaution.

Les prélèvements sanguins sont effectués au moment de l'injection (T_0), 4h après ($T_0 + 4h$) et 8h après ($T_0 + 8h$) et sur chaque prélèvement le cortisol est dosé.

L'origine hypophysaire de l'hypercorticisme est confirmée lorsque (60):

- la valeur du cortisol à $T_0 + 4h$ ou à $T_0 + 8h$ est inférieure à la moitié de celle à T_0 ,
- la valeur du cortisol à $T_0 + 4h$ ou à $T_0 + 8h$ est inférieure à 40 ou 50 nmol/L selon les laboratoires.

5.5.3.1.2 Le dosage de l'ACTH endogène

Le dosage de l'ACTH peut être fait avec la plupart des trousse de dosage humaines (dosage radio-immunologique). Toutefois, son extrême fragilité impose de disposer d'un matériel spécifique et de suivre une procédure de prélèvement et d'acheminement rigoureuse. Le sang doit être prélevé sur un tube EDTA (acide éthylènediamnetétraacétique) et centrifugé immédiatement à froid (nécessité de disposer d'une centrifugeuse réfrigérée), sinon il doit être prélevé sur un tube EDTA et aprotinine et centrifugé immédiatement à température ambiante. Le plasma est ensuite congelé et acheminé au laboratoire sans rupture de la chaîne du froid (27,60).

Les valeurs usuelles sont comprises entre 10 et 80 pg/mL. Une valeur inférieure à 10 pg/mL est en faveur d'une origine surrénalienne (rétrocontrôle négatif de la synthèse de cortisol sur la sécrétion d'ACTH) alors qu'une valeur supérieure à 10 pg/mL est en faveur d'une origine hypophysaire (synthèse accrue d'ACTH par la tumeur hypophysaire) (40,60).

La confrontation d'un test d'exploration fonctionnelle avec un examen d'imagerie facilite souvent le diagnostic étiologique du syndrome de Cushing. En particulier, la combinaison de l'échographie et du dosage d'ACTH endogène offre une sensibilité et une spécificité excellentes (27). En revanche, ces deux examens ne permettent pas de différencier un macroadénome d'un microadénome hypophysaire.

5.5.3.2 Examens d'imagerie

5.5.3.2.1 L'échographie

La visualisation des surrénales à l'échographie est étroitement liée à l'expérience du manipulateur, à la qualité du matériel utilisé et à la coopération du patient (21,27). Quatre vingt cinq à quatre vingt quinze pour cent des surrénales chez des chiens sains sont visibles à l'échographie. La surrénale gauche, plus caudale, est plus aisément visualisée. Une discrète asymétrie ne doit pas être interprétée comme anormale, en effet, les deux surrénales n'ont ni la même forme ni la même taille (7).

L'utilisation de l'échographie revêt plusieurs avantages :

- Elle permet une exploration de la cavité abdominale et la détection de masses abdominales ou de calculs urinaires.
- Elle permet de déterminer la cause du syndrome de Cushing : la visualisation des deux surrénales symétriques de taille normale ou augmentée est en faveur d'une origine hypophysaire alors que la visualisation de surrénales asymétriques ou d'une masse surrénalienne est en faveur d'une origine surrénalienne.
- Elle permet d'effectuer un bilan d'extension quand une tumeur surrénalienne est identifiée (métastases hépatiques, embolisation métastatique dans la veine cave...).

La taille des surrénales est essentiellement déterminée en mesurant la largeur maximale de la glande en coupe transversale et la limite normale supérieure de cette mesure est de 7,5mm (4). L'intérêt de cette mesure (notamment par rapport à celle de la longueur de la glande en coupe longitudinale) est son absence de relation avec la taille du chien (4). Elle peut également être jugée en mesurant l'épaisseur des surrénales (c'est-à-dire leurs dimensions dans l'axe dorso-ventral) (7). D'autres mesures peuvent être effectuées lors de l'examen (longueur (en coupe longitudinale), largeur maximale et minimale (en coupe transversale)) ; l'obtention de plusieurs mesures augmente la sensibilité et la spécificité de l'examen échographique.

Au cours de l'examen échographique, quand les deux surrénales ne sont pas visibles, plusieurs cas peuvent se présenter (21):

- La surrénale droite n'est pas visible et la surrénale gauche est normale ou de taille discrètement augmentée : l'examen échographique ne permet pas de conclure quant à l'origine de l'hypercorticisme, le clinicien doit renouveler l'examen ou avoir recours à un autre examen (examen tomodensitométrie, test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone forte, dosage de l'ACTH).
- Seule la surrénale droite (plus difficile à identifier) hyperplasiée est visible : l'examen échographique est en faveur d'une origine surrénale.
- Seule une des deux surrénales est visible, elle est de taille augmentée, de morphologie irrégulière et d'échogénicité hétérogène, paraît invasive ou compressive : l'examen échographique est fortement en faveur d'une origine surrénale.
- Aucune des deux surrénales n'est visible : l'examen échographique ne permet d'établir aucune conclusion, il doit être renouvelé.

5.5.3.2 L'examen tomodensitométrie

L'examen tomodensitométrie de l'abdomen permet de visualiser les surrénales, d'apprécier leurs tailles et d'explorer la région abdominale de manière analogue à l'échographie (7,21).

L'examen de l'encéphale permet de visualiser la région hypophysaire et de mettre en évidence 50% des tumeurs hypophysaires quand leur taille est suffisamment sensible à leur détection (73). Le scanner de l'encéphale est particulièrement indiqué quand l'animal présente des troubles neurologiques : la visualisation de macrotumeurs hypophysaires établit alors le diagnostic.

5.5.3.3 Autres moyens diagnostiques de l'origine du syndrome de Cushing

D'autres examens peuvent être utilisés afin de diagnostiquer l'origine hypophysaire ou surrénale du syndrome de Cushing (21) :

- L'imagerie par résonance magnétique : quand elle est disponible c'est l'examen de choix de l'encéphale, elle permet une détection plus précise des tumeurs hypophysaires (y compris les adénomes intrasellaires).
- Le test de stimulation de la cortisolémie par la CRH : une injection de 1µg/kg de CRH augmente de manière importante le taux de cortisol plasmatique chez les animaux atteints de maladie de Cushing ; son effet est plus modéré lors d'origine surrénale.
- La scintigraphie : l'injection par voie intraveineuse de iode-131-19-iodocholestérol permet une visualisation des deux cortex surrénales.
- Le test à la metyrapone : cette enzyme inhibe l'action de la 11-β-hydroxylase (CYP11B1) au cours de la synthèse des hormones stéroïdiennes. Son administration, répétée 4 fois toutes les 6 heures, entraîne, lors d'origine hypophysaire, une diminution du cortisol plasmatique et une augmentation concomitante de 11-désoxycortisol alors que le cortisol et le 11-désoxycortisol diminuent lors d'origine surrénalienne.

5.6 Autres traitements que le mitotane du syndrome de Cushing

Dans cette partie, seules les thérapeutiques autres que le mitotane sont succinctement présentées. Les protocoles de traitement au mitotane sont envisagés dans la troisième partie de cette étude.

5.6.1 Kétoconazole

Le kétoconazole inhibe la synthèse des stéroïdes en interagissant avec le cytochrome P450. Il n'a aucune action cytolytique et il est inefficace dans 50% des cas (57). Il constituait le traitement médical de choix de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire jusqu'à la généralisation de l'emploi du mitotane en médecine vétérinaire (30).

5.6.2 Trilostane

Le trilostane est principalement un inhibiteur enzymatique de la 3 β -Hydroxystéroïde déshydrogénase qui intervient dans la production de nombreuses hormones stéroïdes comme le cortisol et l'aldostérone. Il inhibe la conversion de la prégnénolone en progestérone (11). Son utilisation nécessite un traitement quotidien à vie. Son efficacité, probablement comparable à celle du mitotane, a été récemment démontrée chez le Chien : rémission clinique et diminution importante des valeurs de cortisol obtenues lors du test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH (49,64).

5.6.3 L-déprényl (ou sélégiline)

Le L-déprényl est un inhibiteur de la monoamine oxydase et augmente la concentration en dopamine. L'effet inhibiteur de la dopamine sur la production d'ACTH présente un intérêt lors d'adénome hypophysaire (notamment de la pars intermedia) (6). Son taux d'efficacité est faible (20% de réussite) ; en revanche, son utilisation offre une grande sécurité d'emploi (55,63).

5.6.4 Hypophysectomie

L'hypophysectomie est une technique chirurgicale délicate encore très peu pratiquée. Elle est associée à de nombreuses complications, et la disponibilité d'autres traitements alternatifs n'encourage pas sa pratique en clientèle (48). Son taux de réussite approche celui du mitotane (près de 73% de réussite (48)) mais sa pratique reste limitée à des centres spécialisés. Chez l'Homme, l'exérèse de la tumeur corticotrope constitue le traitement de choix de la maladie de Cushing ; c'est le seul traitement étiologique (20).

5.6.5 Radiothérapie

Associée au mitotane, la radiothérapie est utilisée lors de macrotumeurs hypophysaires afin de réduire la taille de la tumeur (20). Elle est efficace lorsque les symptômes neurologiques associés sont modérés ou faibles et permet une nette diminution de la taille de la tumeur ; cependant, elle ne semble pas agir sur la sécrétion d'ACTH, l'hypercortisolisme et ses symptômes (26,72).

6 L'O,p'-DDD (Mitotane) dans le traitement de la Maladie de Cushing

La dénomination O,p'-DDD désigne un hydrocarbure halogéné : le dichloro-1,1(chloro-2 phényl)-2(chloro-4 phényl)-2 éthane. La formule chimique de ce composé est similaire aux insecticides DDT et DDD. Chez l'Homme, il est utilisé pour le traitement du carcinome corticosurrénalien avancé (non opérable) depuis 1959 (1,70). Cette utilisation résulte de l'observation, lors d'études toxicologiques chez le Chien, que le cortex surrénalien était gravement endommagé par la présence de l'isomère O,p' du DDD. (1,14,58)

Chez le Chien, il fait partie du traitement de choix du syndrome de Cushing d'origine hypophysaire depuis 1972 (1).

Ce principe actif est également connu sous le nom de « mitotane ». Le nom déposé de cette substance est le Lysodren qui existe sous la forme de comprimés dosés à 500 mg. En médecine vétérinaire internationale, toutes les publications concernent l'utilisation du Lysodren ND. Le Lysodren n'a cependant une autorisation de mise sur le marché en France que depuis l'année 2004. Jusque là, le mitotane était utilisé en gélules reconditionnées à partir du composé délivré sous forme de poudre par la pharmacie centrale de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Ceci explique que notre étude rétrospective ne porte que sur cette forme galénique alternative et pas sur le Lysodren.

6.1 Mode d'action du mitotane

6.1.1 Présentation d'études pharmacodynamiques

En 1974, Kirk *et al.* ont administré du mitotane à 4 chiens sains pendant 10 jours à la posologie de 100 mg/kg/j et des tests de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH ont été régulièrement réalisés pendant cette période. A la fin du traitement, les chiens ont été euthanasiés et leurs foies, leurs rates et leurs glandes surrénales ont été prélevés (42). Les résultats ont montré une diminution significative des taux de cortisol après 3 jours, 6 jours ou plus de 10 jours de traitement (1 chien). Les examens histologiques ont montré une désorganisation et une dégénérescence des zones réticulées et fasciculées d'importance variable et sans relation avec la réponse au test de stimulation. Il est donc impossible de prévoir la réponse à un traitement au mitotane.

En 1978, Anderson *et al.* ont voulu déterminer les effets du mitotane sur la sécrétion des hormones glucocorticoïdes. Le mitotane a été administré à 5 chiens aux posologies recommandées pour le traitement d'une maladie de Cushing (50 mg/kg/j) pendant 7 jours (1) ; ont été mis en évidence :

- Une diminution significative des taux de cortisol avant et après stimulation chez les 5 chiens.
- Une absence d'apparition des symptômes d'un hypocorticisme (fatigue, anorexie...)
- Une persistance de taux de cortisol abaissés malgré l'arrêt du traitement pendant les 4 semaines qui ont suivi.
- Une augmentation progressive de ces taux après l'arrêt du traitement.

Les auteurs ont donc montré la persistance des effets du mitotane, malgré l'arrêt de son administration, pendant au moins 4 semaines et la récupération fonctionnelle progressive du cortex surrénalien, il s'agit d'une observation essentielle à l'application des protocoles de traitement.

6.1.2 Proposition de modes d'action du mitotane au sein de la cellule surrénalienne

Le mitotane exerce un effet cytotoxique direct et sélectif sur le cortex surrénalien : les zones réticulées et fasciculées s'atrophient et nécrosent progressivement sous son effet. La zone réticulée est la plus sensible alors que la zone glomérulée est très peu sensible à cette cytotoxicité et la sécrétion d'aldostérone n'est pas modifiée (2,58). L'examen histologique montre une nécrose des zones fasciculées et réticulées du cortex surrénalien, un envahissement de lymphocytes et des foyers hémorragiques après une semaine à deux semaines de traitement (43). Cependant, dans de rares cas, la zone glomérulée y est sensible et un hypoaldostéronisme s'installe. La nécrose totale du cortex surrénalien a été observée chez 5 chiens sur 10 après 6 semaines de traitement au mitotane à la dose de 50 mg/kg/j (43).

Le mécanisme impliqué serait la liaison de la forme active du mitotane aux macromolécules présentes dans les mitochondries des cellules du cortex surrénalien entraînant leur mort et leur nécrose (58). Dès 12 heures après une administration de mitotane, une dégénérescence des mitochondries est visible en microscopie électronique (46).

Le mitotane interfère également avec la stéroïdogenèse en inhibant les enzymes CYP17 et CYP11A1. Le mécanisme exact demeure inconnu mais semble relié à l'inhibition de la glucose-6-phosphate déshydrogénase ou à la baisse de production de triphosphopyridine réduite (46,58).

Par ailleurs, le mitotane modifie le métabolisme extrasurrénalien des hormones stéroïdes. L'action du cortisol et sa biotransformation semblent altérées : la proportion excrétée de 6- β -hydroxycortisol augmente et rentre en compétition avec le cortisol au niveau des sites effecteurs (46).

En revanche, le mitotane n'a aucun effet sur la sécrétion hypophysaire d'ACTH. Après la phase d'induction, la mesure du taux plasmatique d'ACTH montre une augmentation de ces valeurs malgré une réussite thérapeutique (rémission des signes cliniques et valeurs de cortisol dans les intervalles de référence). Cette augmentation est due à la levée du rétrocontrôle négatif exercée par les glucocorticoïdes sur le système hypophalamo-hypophysaire et représente une conséquence directe de l'effet corticolytique et anti-stéroïdogénique du mitotane (50).

6.2 Pharmacocinétique

6.2.1 Pénétration, biodisponibilité

Le mitotane est administré par voie orale. Il existe sous la forme de comprimés dosés à 500 mg (Lysodren ND) et sous une forme poudre conditionnée extemporanément en gélules (mitotane AP-HP, pharmacie centrale de l'Assistance Publique, Hôpitaux de Paris). Cette forme n'est plus disponible pour l'homme depuis 2004. L'o,p'-DDD est une molécule liposoluble et plusieurs études menées chez l'Homme et chez le Chien consistent à vérifier si cette liposolubilité influence sa biodisponibilité.

Le mitotane est administré à des chiens sains ou malades et la concentration plasmatique de mitotane est mesurée, sa biodisponibilité est :

- Faible quand les comprimés sont donnés intacts à des animaux à jeun,
- Bonne quand les comprimés sont donnés dans un corps gras,
- Très bonne quand les comprimés sont mélangés à un corps gras et donnés au moment du repas.

Ainsi, l'absorption de l'o,p'-DDD est nettement améliorée par la prise du produit dans un corps gras et au moment du repas (12,75,76).

La disponibilité du mitotane, administré dans des conditions identiques, est augmentée chez des patients atteints de maladie de Cushing ou traités par des glucocorticoïdes par rapport à des patients sains et non traités (69). Il semble que les glucocorticoïdes endogènes ou exogènes améliorent l'absorption intestinale des lipides et des substances lipophiles. Ainsi, au cours du traitement, la disponibilité du mitotane diminue malgré le maintien d'un mode d'administration idéal.

Chez l'Homme, la mesure de la mitotanémie pendant le traitement est un atout primordial. Des études ont permis d'établir les concentrations plasmatiques minimales efficaces et celles à partir desquelles des signes de toxicité apparaissent (74).

6.2.2 Distribution

Du fait de sa liposolubilité, le mitotane se distribue essentiellement dans le tissu adipeux, le foie, le cerveau et les glandes surrénales (10). Le mitotane s'accumule dans le tissu adipeux et sa libération durable conduit, chez l'Homme, à une augmentation de sa concentration plasmatique (58).

6.2.3 Métabolisme

Le mitotane est converti en sa forme active circulante (o,p'-DDA) par le système du cytochrome P450 (58).

Le mitotane est également un inducteur du système enzymatique du cytochrome P450.

L'administration d'autres agents métabolisés par ce système diminue la concentration de mitotane et aux posologies habituellement prescrites, le mitotane a alors un effet corticolytique insuffisant (2,58). Par exemple, l'administration simultanée de phénobarbital au cours d'une thérapie au mitotane conduit à l'augmentation des doses de mitotane habituellement prescrites. De plus, au cours du traitement au mitotane, l'induction du système enzymatique du cytochrome P450 (par le mitotane) conduit à une augmentation du métabolisme du mitotane et une diminution de son effet (58).

6.2.4 Elimination

Le mitotane et ses métabolites sont éliminés par la bile et les urines (2). La demi-vie plasmatique du mitotane après une administration unique est plus faible chez le Chien que chez l'Homme. Elle est de 2 à 3 heures et la courbe de décroissance ne présente qu'un seul pic alors qu'elle en présente plusieurs chez l'Homme. Chez l'Homme, lors d'administration prolongée, le temps de demi-vie est augmenté. Le relargage de mitotane du tissu adipeux où il est stocké est progressif, le temps de demi vie est alors compris entre 18 et 159 jours chez l'Homme (76).

6.3 Protocole de traitement, par le mitotane, de la Maladie de Cushing en médecine vétérinaire

6.3.1 Traitement de la maladie de Cushing

Le mitotane est, encore actuellement, le traitement de référence de la maladie de Cushing d'origine hypophysaire et son utilisation est restée jusqu'à maintenant largement majoritaire par rapport aux autres traitements disponibles (8,21,39,57,58).

6.3.1.1 Protocoles de traitement à la dose de 50 mg

Parmi tous les protocoles suggérés, ceux pour lesquels la dose quotidienne d'induction est de 50 mg/kg/j sont les plus largement décrits et employés. Validés par l'expérience, ou plus rarement par publications, ils sont tous basés sur l'emploi de mitotane sous la forme Lysodren ND.

Cependant, selon les auteurs, quelques différences ont été notées.

Une démarche a consisté à accorder beaucoup d'importance à la consommation d'eau sur 24 heures et à la présenter comme un caractère primordial de suivi de traitement. La dose initiale a été de 50 mg/kg/j en 2 prises quotidiennes. Le traitement a été arrêté dès que la consommation d'eau devenait inférieure à 60 mL/kg/j, dès que le chien montrait des signes de baisse d'appétit ou dès l'apparition d'effets secondaires (diarrhée, vomissement, prostration...). En moyenne, la durée nécessaire avant que la consommation d'eau chute en dessous de 60 mL/kg/24h a été comprise entre 5 et 14 jours. Dans tous les cas, un test de stimulation de la cortisolémie à l'ACTH a été réalisé au bout de 8 à 9 jours. Selon la réponse clinique, le traitement au mitotane a été poursuivi ou arrêté en attendant les résultats du test. La dose employée après cette phase a été choisie en fonction de la rapidité du traitement d'induction : 25 mg/kg/semaine lorsque l'induction a duré moins de 10 jours et 50 mg/kg/semaine lorsqu'elle a duré plus de 10 jours (20).

Une autre démarche a consisté à prescrire le mitotane à une dose de 50 mg/kg/j pendant 10 jours et une supplémentation orale en prednisone ou cortisone. Cette supplémentation est controversée car elle masque les effets d'un surdosage en o,p'DDD ou la réponse clinique. Il est tout de même conseillé de prescrire des glucocorticoïdes au cas où des effets secondaires apparaissent. A l'issue de ce traitement, un test de stimulation de la cortisolémie à l'ACTH a été pratiqué, toute supplémentation en glucocorticoïdes a dû être arrêtée 24 heures auparavant. Le suivi des autres paramètres cliniques a été jugé comme étant non spécifique et même source d'erreurs. Le traitement d'entretien a ensuite été entrepris à la posologie de 50 mg/kg/semaine sans aucune supplémentation en glucocorticoïde. En cas de rechute, une réinduction a été entreprise jusqu'à l'obtention de résultats biochimiques (dosage de cortisol) conformes à l'objectif thérapeutique et la dose de maintenance a été doublée (10,58).

L'étude de référence concerne l'usage du mitotane dans le traitement de l'hypercorticisme spontané d'origine hypophysaire chez 200 chiens (39). Son but a été d'obtenir des données sur le traitement à long terme par l'o,p'-DDD. Le mitotane a été, là encore, utilisé sous forme de Lysodren ND.

Les 200 chiens ont reçu une dose d'induction de 21 à 69 mg/kg/j (en moyenne 45 mg/kg/j) pendant 5 à 14 jours et une supplémentation en cortisone ou en prednisone.

50 chiens ont manifesté des effets secondaires : faiblesse (14%), vomissement (12,5%), anorexie (7,5%), diarrhée (6,5%) et ataxie (1%).

Après le traitement d'induction, les valeurs de cortisol avant et après stimulation à l'ACTH ont chuté de manière significative. Cependant, 25 chiens (12,5%) ont présenté des valeurs de cortisol après stimulation supérieures à 125 nmol/L et le traitement a été poursuivi pendant 5 à 55 jours supplémentaires ; 70 chiens (35%) ont eu des valeurs de cortisol après stimulation inférieures à 25 nmol/L et le traitement a alors été arrêté.

La période d'induction a nécessité 5 à 65 jours (moyenne=11,6 ± 0,41 et médiane=10 jours) et seulement 13 chiens ont nécessité un traitement d'induction pendant plus de 20 jours. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la durée d'induction et les valeurs de cortisol avant le traitement.

184 chiens ont reçu un traitement de maintenance à la dose de 49,1 mg/kg/j. Parmi ces chiens, 107 ont eu une ou plusieurs rechutes et 97 d'entre eux ont rechuté la première année. Chez tous ces chiens, la dose hebdomadaire de mitotane a été augmentée. La dose finale de mitotane nécessaire pendant la phase de maintenance a alors été comprise entre 26,8 mg/kg/semaine et 330,2 mg/kg/semaine. Pendant cette phase, des effets secondaires se sont développés chez 57 chiens (31%). Une insuffisance surrénalienne iatrogène a été diagnostiquée chez 11 chiens (5,5%), en moyenne 4,6 mois après le début du traitement de maintenance, et aucun de ces chiens n'a reçu de mitotane par la suite.

La durée de survie des 200 chiens a été comprise entre 10 jours et 8,2 ans (moyenne=2,2±1,9 ans et médiane=1,7 ans).

6.3.1.2 Protocole à 75 mg

Le protocole à 75 mg est différent de ceux présentés auparavant. Il vise à détruire complètement les glandes surrénaliennes et à provoquer, en conséquence, un hypocorticisme total. Il repose sur la constatation que les rechutes sont fréquentes après le début de la phase de maintenance et qu'une insuffisance surrénale se produit dans 5% des cas.

Le mitotane a donc été administré pendant 25 jours à la dose de 75 mg/kg/j et dès le troisième jour, une supplémentation en glucocorticoïdes (cortisone 2 mg/kg/j) et fludrocortisone (0,0125 mg/kg/j) a également été administrée. Ce protocole a été utilisé initialement chez 129 chiens atteints de maladie de Cushing (15) : 19 d'entre eux ont reçu un traitement pendant moins de 25 jours (15 sont morts et 4 ont manifesté des effets secondaires). Pour 111 chiens une rémission a eu lieu et 43 d'entre eux (39%) ont rechuté 84 à 1148 jours après le début du traitement (médiane = 402 jours) (15).

Les avantages d'un tel protocole sont, d'après les auteurs, la disparition totale du syndrome de Cushing, la prévention d'une crise d'hypocorticisme iatrogène, une prise en charge d'un diabète sucré concomitant plus facile et un coût de traitement plus faible. Cependant, le risque de crise d'hypocorticisme mortelle est plus élevé et malgré l'existence d'une rémission systématique à la fin du traitement les rechutes restent fréquentes.

6.3.2 Traitement au mitotane du syndrome de Cushing d'origine surrénale

La surrénalectomie est le traitement de choix de l'hypercorticisme d'origine surrénale. Cependant, quand la tumeur est inopérable ou métastasée, quand le patient ne peut pas supporter la chirurgie ou quand le propriétaire s'y oppose, le mitotane est un traitement alternatif satisfaisant (22). Les doses de mitotane et la durée nécessaire avant d'obtenir une rémission sont plus élevées et les tumeurs surrénaliennes sont plus résistantes aux effets corticolytiques du mitotane que les surrénales des chiens atteints de maladie de Cushing (40). Les doses initialement recommandées s'élèvent à 50-75 mg/kg/j pendant 10 à 14 jours. Un test de stimulation de la cortisolémie à l'ACTH est alors pratiqué, si l'objectif n'est pas atteint les

doses sont augmentées de 50 mg/kg/j pendant 10 à 14 jours et ce jusqu'à l'obtention de valeurs de cortisol satisfaisantes (38).

6.4 Effets de l'o,p'-DDD lors du traitement de la maladie de Cushing

6.4.1 Effets biochimiques

La mesure des taux de cortisol lors du test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH est le paramètre de suivi le plus fiable du traitement au mitotane (58). Quand elle a lieu, la supplémentation en glucocorticoïdes doit être suspendue le jour du test afin d'éviter des interférences avec le dosage du cortisol.

Le but de la thérapie est d'atteindre des valeurs de cortisol compatibles avec un hypocorticisme subclinique (51). Lorsque l'induction est réussie, le cortisol après stimulation est compris entre 25 et 125 nmol/L (seuils variables d'un laboratoire à l'autre). Toute valeur inférieure à 25 nmol/L (un tiers des patients traités (51)) entraîne la suspicion d'une insuffisance surrénalienne partielle ou totale et doit être complétée d'un bilan électrolytique (dosage de la natrémie et de la kaliémie). Dans ce cas, le mitotane est arrêté et des glucocorticoïdes sont prescrits, généralement le retour à des valeurs normales a lieu en 2 à 6 semaines mais peut aussi se prolonger jusqu'à 6 à 18 mois (56). En l'absence d'hypocorticisme total, d'autres auteurs préconisent le passage à la phase de maintenance malgré une cortisolémie après stimulation inférieure à 30nmol/L et le contrôle des valeurs de cortisol au bout de 2 semaines (6). Une valeur après stimulation supérieure à 125 nmol/L (15% des patients traités pendant 10 jours (51)) doit conduire au prolongement du traitement d'induction et à la recherche d'éventuelles causes de résistance au produit (58). La nécessité de prolonger un traitement d'induction au-delà de 14 jours est exceptionnelle (20) mais dans quelques cas la durée d'induction est de 2 mois (57).

6.4.2 Effets sur les manifestations cliniques du syndrome de Cushing

La surveillance de la prise de boisson, de l'appétit et de l'activité de l'animal est essentielle au cours du traitement, le propriétaire doit y être sensibilisé afin d'éviter le risque d'hypocorticisme. Après 5 à 10 jours de traitement, les premiers symptômes qui rétrocedent sont la polyurie, la polydipsie, la polyphagie et la léthargie.

La disparition de la polyuro-polydipsie est un témoin important de la réussite du traitement d'induction. La prise de boisson peut redevenir normale dans un délai de 2 à 35 jours après la mise en place du traitement (moyenne de 5 à 14 jours).

Comme évoqué précédemment, certains auteurs recommandent aux praticiens de préconiser le suivi exact de la consommation d'eau par le propriétaire avant et au cours du traitement et dès que cette consommation baisse en dessous de 60 mL/kg/j, le traitement doit être arrêté (20). La baisse de l'appétit, l'apparition de diarrhée ou de vomissements sont autant de facteurs devant motiver l'arrêt du traitement.

En général, la baisse de l'appétit et le retour à une prise de boisson normale témoignent de la réussite de l'induction (20).

Si la polyuro-polydipsie est absente (20% des chiens), l'attention du propriétaire doit être portée sur l'appétit du chien et toute modification (temps de repas plus long, perte d'appétit...) doit être un signe d'appel pour le propriétaire. Dans tous les cas, il est recommandé d'observer le chien consommer son repas et de ne pas lui administrer son traitement en cas de modifications de l'appétit (56). L'administration du tiers de la ration alimentaire en deux repas dès le début de la thérapie permet de noter la moindre réduction de l'appétit et d'arrêter le mitotane avant que le chien ne devienne anorexique (21).

La résolution de tous les signes cliniques nécessite quelques mois et les signes cutanés sont les derniers à disparaître.

6.4.3 Effets indésirables

6.4.3.1 Surdosage et effets secondaires

En 1975, Kirk *et al.* ont administré 50 mg/kg/j de mitotane à 10 chiens sains pendant de longues périodes (jusqu'à 150 jours) afin d'objectiver les effets du mitotane sur le cortex surrénale. Aucun effet toxique n'a été remarqué et même à l'autopsie, l'examen du foie, des reins et de la rate n'a pas montré d'anomalies. Cependant, l'examen histologique des surrénales a témoigné d'une nécrose des zones fasciculées et réticulées en une à deux semaines, et du cortex surrénale dans sa totalité en 6 semaines. L'état général est resté satisfaisant jusqu'à 16 semaines de traitement (43). Les auteurs ne précisent pas si le mitotane a été administré au moment du repas ou accompagné de graisse.

Cependant, lors du traitement de la maladie de Cushing, les effets secondaires sont fréquents pendant la phase d'induction. Ils peuvent être dus au mitotane lui-même ou à l'hypocorticisme qu'il entraîne (20). Les symptômes de faiblesse, vomissements, diarrhée, anorexie et ataxie sont les plus fréquents et touchent près du quart des chiens traités (51,54). Ils sont le plus souvent dus à l'hypocorticisme provoqué mais peuvent témoigner d'une intolérance au traitement (58). Dans le cas d'un hypocorticisme, l'administration de glucocorticoïdes doit améliorer les symptômes rapidement (dans la journée) ; sinon l'hypothèse d'un hypocorticisme total doit être envisagée (57).

L'apparition de signes d'atteinte du système nerveux central tels que ataxie, cécité, pousser au mur, marche sur le cercle peut survenir après la prise de mitotane et persister 12 à 24 heures après. Ils ne sont pas imputables à un hypocorticisme et apparaissent plutôt pendant la phase de maintenance lorsque la dose de mitotane est administrée en une prise (58). Ces signes neurologiques peuvent également apparaître au cours du traitement et ne pas rétrocéder à son arrêt ou à l'administration de glucocorticoïdes : ils évoquent alors la présence d'un macroadénome hypophysaire (58). De plus, l'augmentation de sécrétion d'ACTH consécutive à l'effet corticolytique du mitotane pourrait accélérer la croissance des tumeurs hypophysaires (syndrome de Nelson) (46).

6.4.3.2 Insuffisance surrénale iatrogène

Sur des chiens sains, l'atrophie complète du cortex surrénalien n'a été mise en évidence qu'après 6 semaines de traitement à une dose de 50 mg/kg/j (43).

Au cours du traitement et très rarement (moins de 5% des cas), une insuffisance surrénale peut avoir lieu à tout moment et témoigne d'une atrophie complète du cortex surrénalien. Le diagnostic repose sur des valeurs de cortisol effondrées lors du test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH, sur une hyperkaliémie et une hyponatrémie. La supplémentation en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes doit être immédiate. Le traitement de l'insuffisance surrénale est alors poursuivi toute la vie de l'animal, le recours au mitotane est inutile (54,58).

Entre 1978 et 1980, 26 chiens atteints de maladie de Cushing ont été traités au mitotane (dose d'induction de 50 mg/kg/j) ; Willard *et al.* ont présenté les cas de quatre chiens qui ont développé une insuffisance surrénale 2 à 8 semaines après le début de la phase de maintenance. Aucune raison ne justifiait l'atrophie complète du cortex surrénalien. Cependant, la réponse à l'induction a été très précoce chez ces chiens (durée d'induction de 56 jours) et pourrait témoigner d'une extrême sensibilité au produit. De plus, l'apparition des symptômes pendant la

phase de maintenance témoigne de l'effet cumulatif du mitotane (78). Aucun signe ne permet de prévoir et prévenir un hypocorticisme iatrogène (57).

6.5 Absence ou insuffisance de réponse au traitement de la maladie de Cushing par le mitotane

6.5.1 Echec de l'induction

Au bout de dix jours d'induction, les valeurs de cortisol lors du test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH demeurent élevées chez 10 à 15% des patients traités (58). L'échec thérapeutique doit être pris en considération suite à l'absence de réponse après 14 à 21 jours de traitement. Plusieurs explications peuvent alors être proposées :

- Le diagnostic étiologique du syndrome de Cushing est erroné (origine surrénalienne ou mixte). En effet, lors d'hypercorticisme spontané d'origine surrénalienne, le mitotane est peu efficace aux posologies prescrites lors de maladie de Cushing.
- Quelques chiens nécessitent une durée d'induction plus longue (jusqu'à 60 jours) ou une dose d'induction plus élevée (jusqu'à 100-150 mg/kg/j).
- Une augmentation du métabolisme du mitotane peut contribuer également à un échec thérapeutique. Il faut rechercher l'administration simultanée de médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450 et augmenter les doses de mitotane afin d'atteindre une concentration efficace.
- L'administration simultanée de spironolactone bloque l'action du mitotane, le mécanisme est inconnu (2).
- Le mitotane n'est pas absorbé correctement : manque de graisse au moment de l'administration, administration à distance des repas.
- Le diagnostic d'hypercorticisme spontané est erroné, les valeurs de cortisol sont faussées par la présence d'autres maladies (diabète sucré, maladies rénales ou hépatiques...) ou les symptômes d'hypercorticisme sont dus à un hypercorticisme iatrogène.

Dans cette situation, si le diagnostic d'hypercorticisme spontané d'origine strictement hypophysaire est certain, il convient de prolonger la phase d'induction en vérifiant le mode d'administration et d'augmenter les doses quotidiennes.

6.5.2 Persistance de la polyuro-polydipsie malgré une cortisolémie satisfaisante

Généralement, les symptômes de polyurie et de polydipsie diminuent mais n'ont pas encore complètement disparu à la fin de la phase d'induction. L'appréciation de la réussite de l'induction ne doit donc pas reposer uniquement sur leurs disparitions (58).

La persistance prolongée de la polyuro-polydipsie doit conduire à la recherche d'autres maladies intercurrentes : diabète sucré, diabète insipide généralement associé à la présence d'un macroadénome, insuffisances rénale ou hépatique, hypercalcémie... Elle peut également être en relation avec la supplémentation en glucocorticoïdes administrée pendant l'induction.

6.5.3 Rechute

Les rechutes sont fréquentes pendant la phase de maintenance et touchent près de la moitié des chiens au cours de la première année de traitement (51,58). Plusieurs facteurs contribuent à l'apparition des rechutes :

- Une dose hebdomadaire insuffisante: elle doit être au minimum de 50 mg/kg/semaine.
- L'augmentation du taux d'ACTH entre en compétition avec l'effet corticolytique du mitotane et stimule la régénération du cortex surrénalien.
- Une mauvaise absorption du mitotane en relation avec la chute du taux de cortisol et la diminution de l'absorption intestinale des substances lipidiques.
- Une augmentation de la clairance du mitotane suite à l'accélération de son métabolisme hépatique soit par la prescription de substances métabolisées par la même voie (phénobarbital) soit à cause de sa propre induction du système enzymatique microsomiale hépatique.

8 Etude expérimentale

Induction au mitotane (Op'DDD) de 39 chiens atteints d'une maladie de Cushing.

1 Objectifs de l'étude

Le traitement de la maladie de Cushing par le mitotane en France est basé sur l'emploi de gélules conditionnées extemporanément au dosage prescrit. Ces modalités thérapeutiques diffèrent de celles employées dans d'autres pays, nord américains tout particulièrement, où le mitotane est disponible sous forme de comprimés (Nom Déposé : Lysodren). L'essentiel des publications concernant l'emploi du mitotane chez le Chien ont été publiées par des équipes nord américaines. Elles sont donc toutes basées sur l'utilisation du Lysodren ND. Par conséquent, et bien que le mitotane soit utilisé en France depuis de nombreuses années, le traitement de la maladie de Cushing repose en France sur une absence de données pharmacocinétiques et thérapeutiques spécifiques à la forme galénique gélule.

Pourtant, chez l'Homme, la comparaison d'études employant le mitotane sous sa forme gélule ou sous forme de Lysodren ND indique des comportements très différents (en terme de doses de charges et de temps d'induction) (5,71). Cette observation nous a conduit à envisager une étude rétrospective chez le Chien afin de rechercher si des différences semblables seraient relevées par la comparaison de nos résultats avec ceux disponibles dans les publications nord américaines concernant l'utilisation du Lysodren ND.

L'objectif de cette étude est donc de décrire, de manière rétrospective, les réponses thérapeutiques de 39 chiens atteints de maladie de Cushing et traités par mitotane (conditionnement extemporané).

Plus précisément, cette étude vise:

- à déterminer la durée d'induction nécessaire avec cette forme de mitotane,
- à évaluer s'il serait possible de prédire, avant démarrage du traitement, une durée d'induction en fonction de la conformation des surrénales, la valeur du cortisol plasmatique avant ou la valeur du cortisol plasmatique après stimulation à l'ACTH.

Parallèlement à ces objectifs, cette étude peut permettre d'évaluer le comportement d'un nombre plus restreint de chiens en maintenance (date de rechute, éventuels facteurs pronostiques de cette rechute).

Nos résultats seront par la suite confrontés essentiellement avec ceux de l'étude référence concernant l'emploi du Lysodren ND, réalisée entre 1979 et 1985 sur 200 chiens (39). Cette confrontation est justifiée du fait de l'autorisation de mise sur le marché française récente (2004) obtenue en médecine humaine pour le Lysodren ND. Pour l'instant, s'il est difficile voire impossible pour les vétérinaires français de le prescrire, on ne peut exclure qu'à terme le Lysodren sera utilisé en médecine vétérinaire. Nous espérons que nos données rétrospectives concernant l'emploi chez le Chien de la forme gélule pourront alors servir de base à une étude comparative qui permettra d'anticiper d'éventuels changements d'habitude.

3 Matériel et méthodes

Parmi tous les chiens présentés en consultation d'endocrinologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort entre novembre 1999 et décembre 2003, les patients atteints de maladie de Cushing, pour lesquels un traitement d'induction à base de mitotane a été instauré et réussi, ont été inclus dans cette étude.

3.1 Critères d'inclusion

Les chiens retenus pour cette étude répondent aux critères d'inclusion suivants :

- Une expression clinique compatible avec une Maladie de Cushing.
- Un diagnostic d'hypercorticisme spontané (Figure 6) toujours confirmé par des explorations fonctionnelles (test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH ou de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible).
- Une absence de traitement antérieur par mitotane le plus souvent, ou dans le cas d'un traitement antérieur sans succès par mitotane, une valeur de cortisolémie après stimulation au moment de la mise en place du nouveau traitement supérieure à 500 nmol/L.
- Une affirmation de l'origine hypophysaire (Figure 7) par au moins un des examens complémentaires suivants :
 - l'échographie,
 - le scanner,
 - le test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose forte.
- Un traitement d'induction efficace à base d'O,p'DDD (Mitotane AP-HP) à la dose initiale de 50 mg/kg/j. L'efficacité est objectivée par le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH à la fin de l'induction : cortisol après stimulation conforme à l'objectif inférieur à 150 nmol/L.

Toutes ces données ont été récoltées à partir des dossiers cliniques répertoriés par numéro au secrétariat des consultations de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort et complétées à partir des informations disponibles sur support informatique : logiciel Clovis.

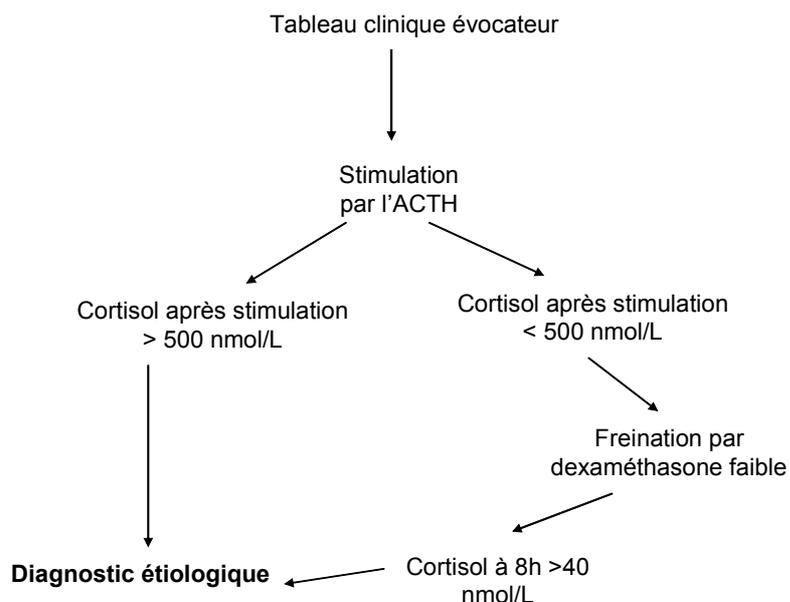


Figure 6 : Démarche suivie pour effectuer un diagnostic de syndrome de Cushing sur les chiens inclus dans l'étude.

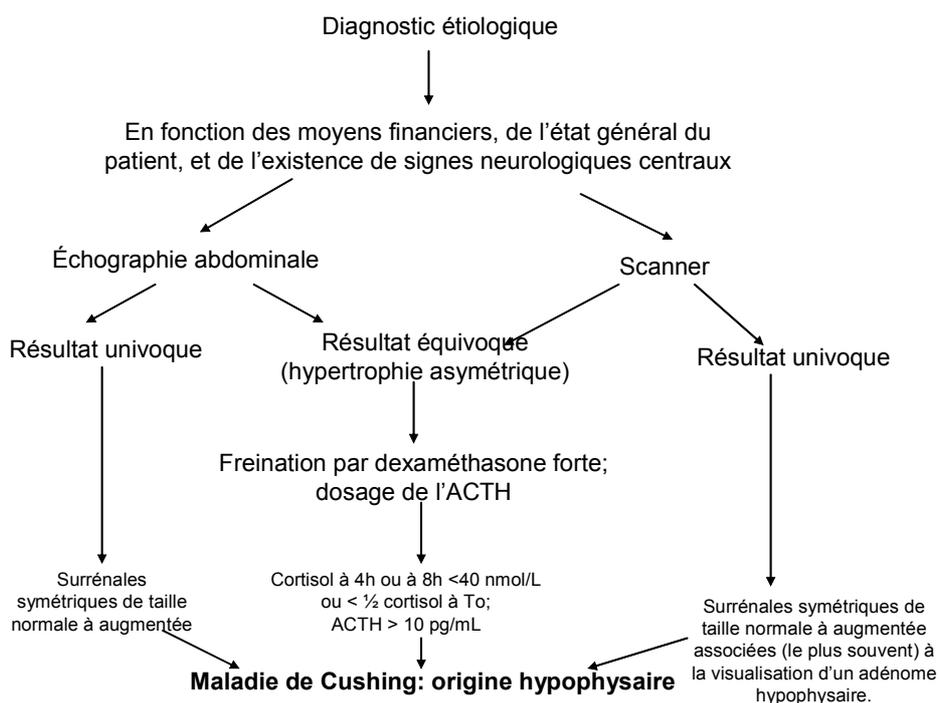


Figure 7 : Démarche suivie pour effectuer un diagnostic étiologique du syndrome de Cushing sur les chiens inclus dans l'étude.

3.2 Explorations fonctionnelles

Pour l'ensemble des tests dynamiques employés, le dosage du cortisol sérique basal et après stimulation par l'ACTH ou freination par la dexaméthasone, est réalisé à l'aide d'un kit de dosage précédemment validé (25).

3.2.1 Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH

Lors du test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH, 0,25 mg de tétracosactide, ACTH de synthèse, (Synacthène immédiat ND) pour un chien de poids inférieur à 25 kg et 0,5 mg pour un chien de poids supérieur à 25 kg sont injectés par voie intramusculaire. Les mesures de la cortisolémie sont effectuées avant et 1h30 après l'injection. Le résultat est considéré en faveur d'un syndrome de Cushing dès que la valeur du cortisol est supérieure à 500 nmol/L 1h30 après stimulation par l'ACTH (18,19,31). Ce test est effectué en première intention sur tous les animaux inclus dans cette étude.

3.2.2 Test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible

Lors du test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible, 0,01 mg/kg de dexaméthasone sous forme de phosphate sodique (Soludécadron ND) sont injectés par voie intraveineuse stricte. Une mesure de la cortisolémie est effectuée avant l'injection et une autre 8h après. Le résultat est considéré en faveur d'un syndrome de Cushing dès que la valeur du cortisol est supérieure à 30 nmol/L 8h après freination à la dexaméthasone (7). Le test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible est effectué en seconde intention lorsque le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH n'est pas concluant.

3.2.3 Test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose forte

Lors du test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose forte, 0,1 mg/kg de dexaméthasone sous forme de phosphate sodique (Soludécadron ND) sont injectés par voie intraveineuse stricte. Une mesure de la cortisolémie est effectuée avant l'injection, une autre 4h après et une autre 8h après. Le résultat est considéré en faveur d'une maladie de Cushing dès que la valeur du cortisol, 4 ou 8 heures après l'administration de dexaméthasone, est inférieure à la moitié de celle du cortisol basal ou inférieure à 40 nmol/L (18). Le test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose forte est effectué en seconde intention lorsque les résultats de l'imagerie (images des surrénales à l'échographie ou au scanner) sont équivoques.

3.2.4 Dosage de l'ACTH

Lors du dosage de l'ACTH plasmatique, le prélèvement sanguin est réalisé sur un tube EDTA ; il est instantanément centrifugé dans une centrifugeuse à froid (1500 tours par minute pendant 8 minutes à 4°C). Le plasma est ensuite conservé dans un congélateur à -20°C puis acheminé au laboratoire de dosage sans rupture de la chaîne du froid (68). Une mesure non

effondrée (>10 pg/mL) est en faveur d'un syndrome d'origine hypophysaire (18,19,68). Le dosage de l'ACTH est effectué en complément des résultats d'imagerie lorsqu'ils sont équivoques.

Il peut également être associé à la mesure du cortisol lors du test de freination à la dexaméthasone forte et permet là encore, en cas de mesure basale non effondrée, de confirmer l'origine hypophysaire de la maladie.

3.3 Examens d'imagerie

L'utilisation d'examens d'imagerie (scanner ou échographie) s'effectue dans les conditions suivantes.

3.3.1 Echographie

L'examen des surrénales est effectué sur animal vigile généralement en décubitus dorsal. L'examen échographique est réalisé par un échographe ATL Philips 3500. Leur morphologie est appréciée par la mesure de leur largeur maximale (en coupe transversale) à l'aide d'une sonde ultrasonore d'une fréquence de 7,5 Mhz (chiens de petite taille) ou de 5 Mhz (chiens de grande taille) ; une mesure dépassant 7,5 mm est considérée comme caractéristique d'une hypertrophie surrénale (4).

3.3.2 Scanner

L'examen de l'encéphale et de la région abdominale est effectué sur animal anesthésié (induction au propofol 6,5 mg/kg par voie intraveineuse et maintien à l'halothane et oxygène) placé en décubitus ventral. L'examen tomодensitométrique est réalisé par un appareil de 4^{ème} génération (le Hispeed CT/e plus scanner, General Electric medical systems, Milwaukee) avant et après injection de produit de contraste (Telebrix 35). Des coupes transversales de l'encéphale et de la région abdominale sont réalisées. L'examen des surrénales permet de mettre en évidence une tumeur surrénale, une hypertrophie bilatérale des surrénales, ou des surrénales normales ; la taille des surrénales étant appréciée par comparaison avec la taille de l'aorte sur la même coupe (diamètre surrénale normal inférieur au diamètre de l'aorte). L'examen de l'encéphale permet le diagnostic d'un macroadénome ou d'un microadénome hypophysaire.

3.4 Protocole thérapeutique

La démarche thérapeutique est représentée par la figure 8.

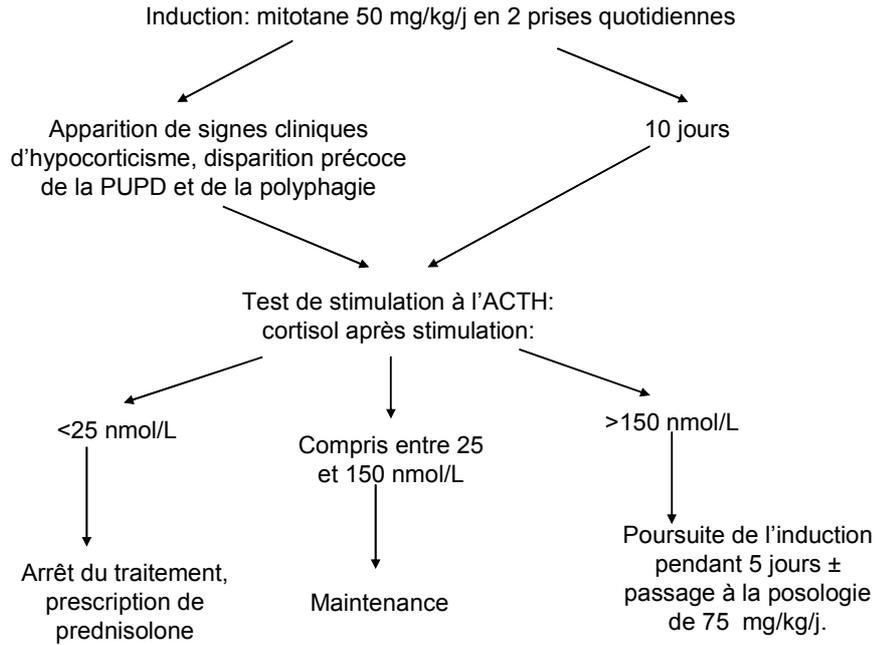


Figure 8 : Protocole thérapeutique suivi pour l'induction au mitotane des chiens inclus dans l'étude.

Tous les chiens de l'étude sont traités par l'op'DDD (mitotane AP-HP) conditionné en gélule et administré par voie orale.

Le traitement commence par une phase d'induction : administration journalière d'une dose initiale de 50 mg/kg/j en deux prises quotidiennes, au moment des repas et dans un corps gras. La prescription initiale est de dix jours sauf en cas d'apparition des symptômes d'un hypocorticisme (diarrhée, vomissements, anorexie). Cette situation conduit à l'arrêt du traitement et à une consultation. Pendant l'induction, les propriétaires donnent des nouvelles par téléphone tous les deux jours afin de déceler un hypocorticisme iatrogène.

Au terme des dix jours d'induction ou plus tôt en cas d'apparition d'effets secondaires ou de disparition précoce des symptômes, un contrôle des valeurs du cortisol basal et du cortisol après stimulation à l'ACTH permet de décider du suivi thérapeutique :

- Une cortisolémie après stimulation à l'ACTH inférieure à 150 nmol/L conduit au passage à la phase de maintenance.
- Une cortisolémie supérieure à 150 nmol/L conduit à la prolongation de la phase d'induction par palier de cinq jours et à une éventuelle augmentation de la dose de mitotane.
- Une cortisolémie atteignant des valeurs très basses (inférieure à 25 nmol/L) conduit à un arrêt temporaire du traitement et à une complémentation à l'aide de la prednisone (0,2 mg/kg/j). La reprise du traitement par la phase de maintenance se fait quand la valeur du cortisol après stimulation est comprise entre 25 et 200 nmol/L.

Pendant la phase de maintenance, des contrôles sont effectués par intervalles de 2 à 3 mois et en cas de rechute (réapparition des symptômes initiaux et mesure de la cortisolémie après stimulation supérieure à 400 nmol/L), une réinduction est réalisée.

3.5 Allotement des chiens de l'étude

Plusieurs allotements sont réalisés sur les chiens de l'étude.

La durée de la phase d'induction permet de former trois groupes :

- Le groupe A « <10 jours » quand la durée d'induction est inférieure à 10 jours.
- Le groupe B « 10 jours » quand la durée d'induction est de 10 jours.
- Le groupe C « >10 jours » quand la durée d'induction excède 10 jours.

L'appréciation de la morphologie des surrénales au moment du diagnostic permet de former trois groupes :

- Le groupe 1 « asymétriques » quand leur morphologie est modifiée, que la taille d'une des deux surrénales apparaît hypertrophiée à l'imageur.
- Le groupe 2 « normales » quand leur taille et leur morphologie sont normales.
- Le groupe 3 « symétriques » quand leur taille est augmentée de manière symétrique.

L'observation clinique des chiens en fin d'induction (régression ou non des symptômes) permet de former trois groupes :

- Le groupe I « régression totale » quand tous les symptômes ont disparu.
- Le groupe II « régression partielle » quand au moins un symptôme a disparu.
- Le groupe III « aucune régression » quand aucun symptôme n'a disparu.

3.6 Analyse statistique

Les résultats ont été analysés par le logiciel StatView (SAS Institute Inc Copyright version 5.0). Tous les résultats sont présentés sous la forme de la moyenne, la médiane et l'écart type. La normalité des variables comparées est testée par le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov. Quand la distribution de la variable dans la population n'est pas normale, les tests choisis sont non paramétriques et les valeurs obtenues pour les différents groupes sont comparées par des tests de Mann Withney (comparaison de deux groupes non appariés) ou par des tests Wilcoxon (comparaison de deux groupes appariés). Quand la distribution des variables est normale, les tests choisis sont paramétriques et les valeurs obtenues pour les différents groupes sont comparées par des tests t non pairé (comparaison de deux groupes non appariés) ou par des tests t pairé (comparaison de deux groupes appariés). Le test de corrélation de Spearman est utilisé pour quantifier une association entre deux variables. Pour tous ces tests, les résultats sont jugés significatifs quand $p \leq 0,05$.

4 Résultats

4.1 Description de la population

4.1.1 Age

Les chiens sont âgés de 5 à 15 ans (moyenne d'âge = 10 ans, médiane \pm écart type = 10 ± 2).

4.1.2 Sexe

Vingt deux chiens sont des femelles (61.36%) et 17 des mâles (38.64%).

4.1.3 Race

Seize chiens (41 %) sont des caniches ; 32 (82 %) appartiennent à des petites races (PV inférieur à 15 kg) et 7 à des moyennes ou grandes races (18 %).

4.1.4 Tableau clinique

Les symptômes les plus fréquemment rapportés par les propriétaires ont été la polyuro-polydipsie (35 chiens soit 89.7%), la polyphagie (34 chiens soit 87.2%), les troubles cutanés (37 chiens soit 94.9%) et la ptose abdominale (24 chiens soit 61.5%). Les symptômes plus rarement décrits par le propriétaire ou les cliniciens ont été la léthargie, l'anoestrus ou l'atrophie testiculaire, la pseudomyotonie et la présence de troubles urinaires.

4.2 Étude de la phase d'induction

4.2.1 Analyse des valeurs de cortisol obtenues lors des tests de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH

Les résultats des tests de stimulation ont été comparés avant et après l'induction.

A l'issue de l'induction, une diminution significative ($p < 0,0001$) de la cortisolémie basale (39 ± 87 nmol/L contre 145 ± 88 nmol/L avant induction) et de la cortisolémie après stimulation (87 ± 49 nmol/L contre 874 ± 402 nmol/L avant induction) a été observée. (Figure 9 et 10).

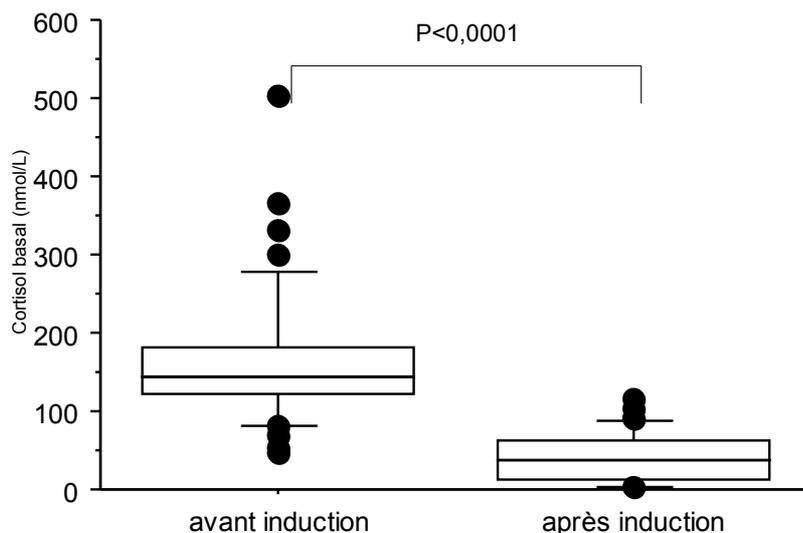


Figure 9 : Représentation des valeurs de cortisol basal avant et après l'induction au mitotane chez 39 chiens atteints de maladie de Cushing.

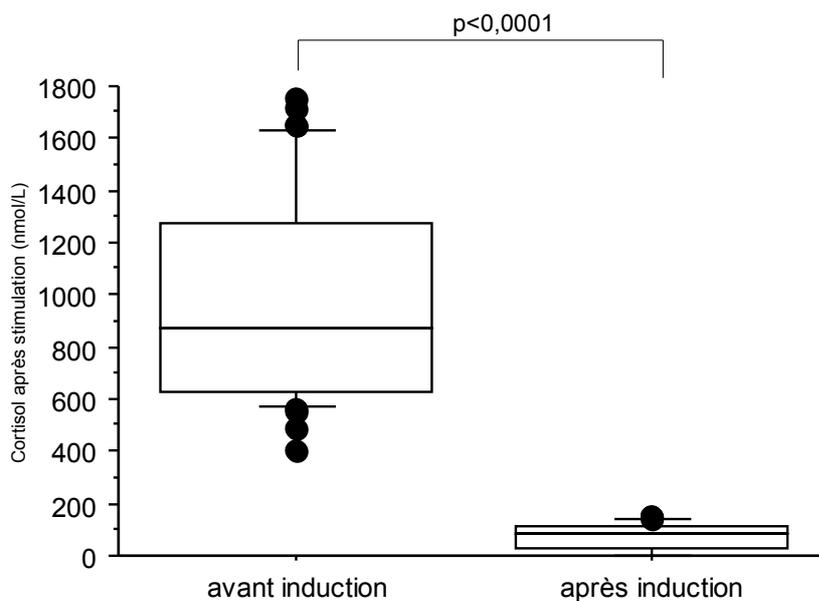


Figure 10 : Représentation des valeurs de cortisol 1h30 après stimulation à l'ACTH, avant et après l'induction chez 39 chiens atteints de maladie de Cushing.

4.2.2 Durée de l'induction

Trente cinq chiens (90%) ont reçu en permanence une dose quotidienne de 50 mg/kg/j pendant toute l'induction. La durée nécessaire pour l'induction a été comprise entre 6 et 21 jours. La moyenne a été de 10,2 jours, la médiane de 10 jours et l'écart type de 3,14 jours. (Figure 11).

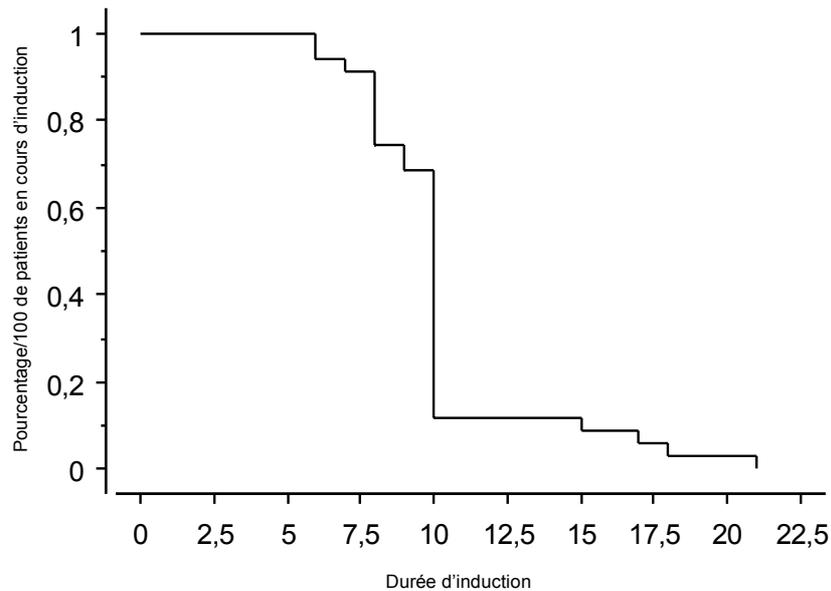


Figure 11 : Représentation graphique (Kaplan Meier) de la durée d'induction (en jours) chez 35 chiens induits au mitotane à la dose de 50 mg/kg/j.

Quatre chiens (10%) ont nécessité le passage à une dose plus élevée (75 mg/kg/j) pour atteindre l'objectif thérapeutique. En prenant en compte ces quatre chiens supplémentaires, la dose moyenne, pour les 39 chiens, a été de 50,8 mg/kg/j. La durée d'induction a été comprise entre 6 et 63 jours. La durée moyenne a été de 12,74 jours, la médiane de 10 jours et l'écart type de 9,85 jours. (Figure 12).

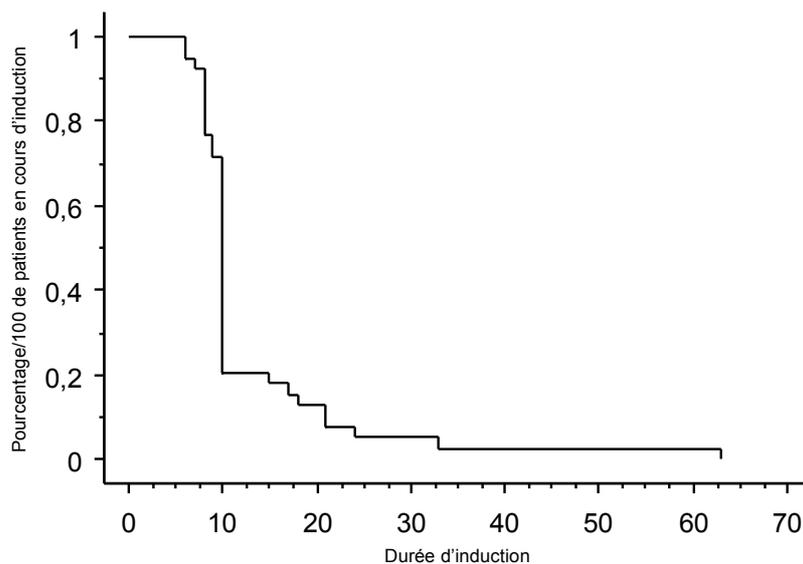


Figure 12 : Représentation graphique (Kaplan Meier) de la durée d'induction (en jours) chez 39 chiens induits au mitotane à la dose moyenne de 50,7 mg/kg/j.

Une relation entre la durée de l'induction et la cortisolémie après stimulation par l'ACTH avant le traitement a été mise en évidence ($r=0,431$ et $p=0,0078$) (Figure 13).

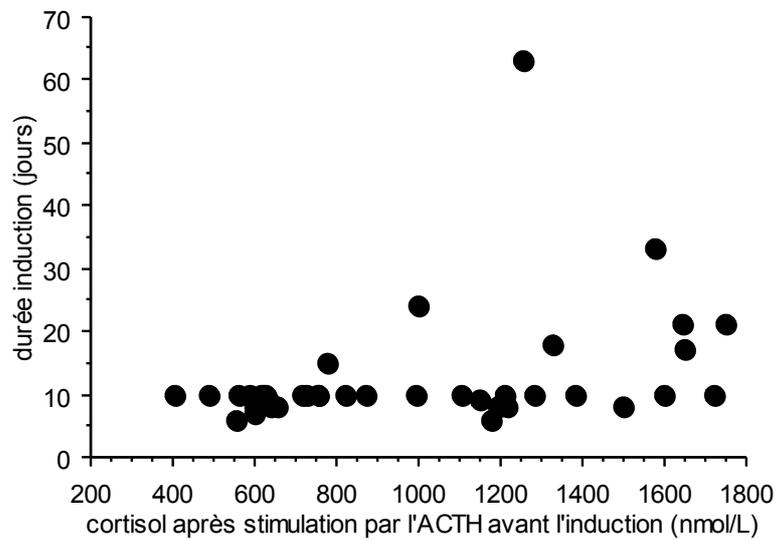


Figure 13 : Représentation graphique de la relation entre la durée de l'induction en fonction du cortisol après stimulation par l'ACTH avant le traitement.

4.2.3 Résultats au premier contrôle post-induction

Au bout de la période d'induction initiale (10 jours ou moins lors de contrôle anticipé), les cortisolémies basales des chiens de l'étude ont été comprises entre 1 nmol/L et 248 nmol/L, et les cortisolémies après stimulation entre 1 nmol/L et 1208 nmol/L (Figure 14).

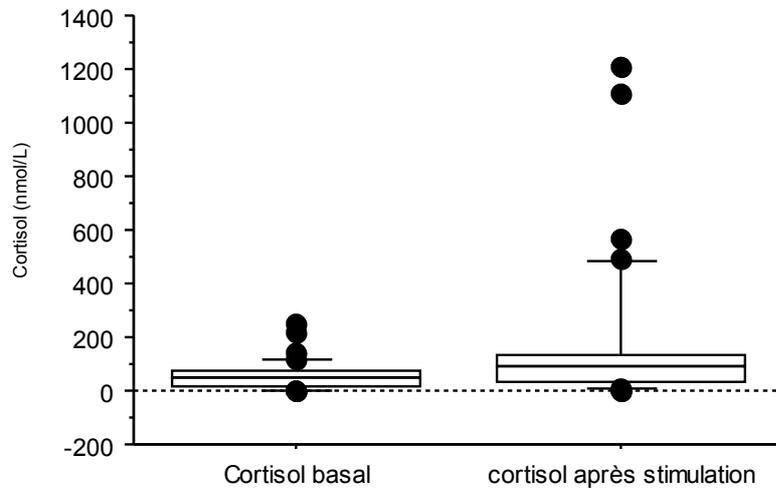


Figure 14 : Représentation des valeurs de cortisol basal et après stimulation à l'ACTH (nmol/L) chez 39 chiens atteints de maladie de Cushing à l'issue de la période d'induction initiale.

Trois populations de chiens ont pu être distinguées selon leur réponse au traitement d'induction (basée sur le résultat du test de stimulation réalisé à 10 jours ou avant en cas de réponse précoce au traitement) (Figure 15) :

- 23 chiens (59%) ont répondu de manière satisfaisante.
La valeur du cortisol après stimulation était comprise entre 25 et 150 nmol/L*.

- 8 chiens (20,5%) ont répondu de manière exagérée.
La valeur du cortisol après stimulation était inférieure à 25 nmol/L*.

- 8 chiens (20,5%) ont répondu de manière insatisfaisante.
La valeur du cortisol après stimulation était toujours supérieure à 150 nmol/L*.

· passage à la phase de maintenance.

* arrêt de l'induction, prescription de prednisolone.

** poursuite de l'induction.

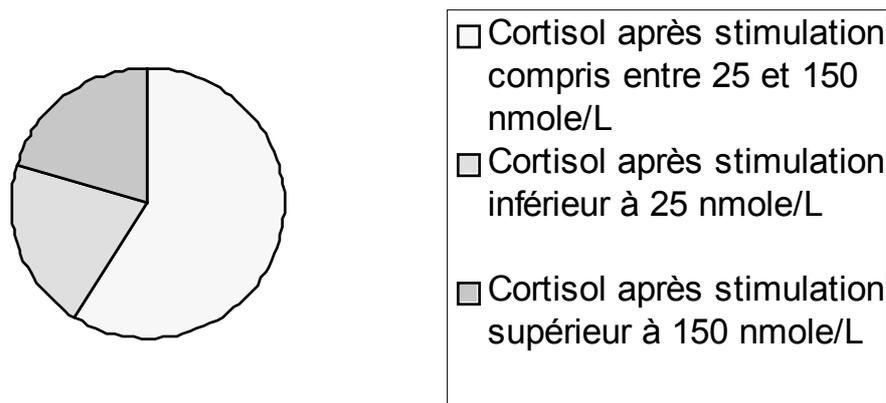


Figure 15 : Représentation graphique de la répartition des mesures de la cortisolémie après stimulation au bout de la période d'induction initiale.

4.2.4 Réponse précoce au traitement

Onze chiens (28%) ont répondu au traitement avant dix jours (cortisolémie après stimulation alors comprise entre 25 et 150 nmol/L). Pour 9 chiens, un contrôle a été effectué au bout d'une semaine pour des raisons de disponibilité et les résultats du test de stimulation sont alors apparus satisfaisants. Pour seulement deux chiens, l'apparition de troubles digestifs et d'une anorexie a entraîné l'arrêt anticipé du traitement et une consultation.

La durée d'induction la plus basse a été de 6 jours ; elle a concerné deux chiens qui avaient déjà été traités au mitotane préalablement à la première consultation en endocrinologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort mais les mesures des cortisolémies après stimulation étaient égales à 553 nmol/L et à 1180 nmol/L.

4.2.5 Surdosage et hypocorticisme

Neuf chiens (23%) ont présenté des signes biologiques ou cliniques compatibles avec un hypocorticisme (ou à une toxicité non spécifique du mitotane) pendant la phase d'induction. Pour sept d'entre eux, un hypocorticisme a été objectivé suite à un test de stimulation réalisé à l'issue de l'induction et les mesures des cortisolémies après stimulation ont été égales à 21 nmol/L, 12 nmol/L, 6 nmol/L ou inférieures à 1 nmol/L (4 chiens). Pour les deux autres chiens, l'arrêt du traitement a été décidé suite à l'apparition de troubles digestifs après 8 jours d'induction (cortisol après stimulation égal à 70 et 19 nmol/L).

Quand le dosage de la natrémie et de la kaliémie a été réalisé (pour 3 cas présentant des troubles digestifs et un abattement marqué), les valeurs ont été normales.

Pour ces 9 chiens, l'administration de prednisone associée à l'arrêt du traitement ont été prescrits ; la durée de l'arrêt du mitotane a été disponible pour 8 chiens, elle s'est étendue de quelques semaines (2 à 3 semaines pour 6 chiens, 5 pour un chien) à quelques mois (4 mois pour 1 chien).

4.2.6 Réponse insatisfaisante au bout de dix jours

Sept chiens (18%) n'ont pas répondu au traitement au bout de dix jours d'induction. Les résultats du test de stimulation à l'ACTH ont été disponibles après 10 jours de traitement. Il n'existe pas de corrélation significative entre la durée supplémentaire par rapport à dix jours et les valeurs de cortisol basal ($r=0,563$ et $p=0,1683$) ou après stimulation ($r=0,571$ et $p=0,1616$) obtenues lors du test effectué à 10 jours.

Pour ces chiens, l'induction a été prolongée de 7 à 53 jours. Aucune particularité clinique commune à ces 7 chiens n'a été notée. Plusieurs éléments marquants pour certains patients ont cependant pu être relevés :

- un chien a reçu un traitement préalable sans effet bénéfique ; il avait été traité par la L-séléginine pendant 2 mois (durée d'induction de 18 jours),
- un chien présentait une pseudomyotonie traitée par de la méxilétine (mexitil® 5 mg/kg 3 fois par jour) parallèlement au traitement d'induction (durée d'induction de 63 jours pour ce chien),
- un diabète sucré a été diagnostiqué chez un de ces chiens à la fin de l'induction (durée d'induction de 21 jours).

4.2.7 Passage à une dose de 75 mg/kg/j en cours d'induction

Chez les 4 patients (chien 1, 2, 3 et 4 de la figure 16) pour lesquels le passage à une dose de 75 mg/kg/j a été nécessaire, le passage à cette dose a été réalisé respectivement après 13, 14, 26 et 46 jours alors que les valeurs de cortisol après stimulation à l'ACTH restaient élevées : respectivement 551, 271, 367 et 574 nmol/L (figure 16).

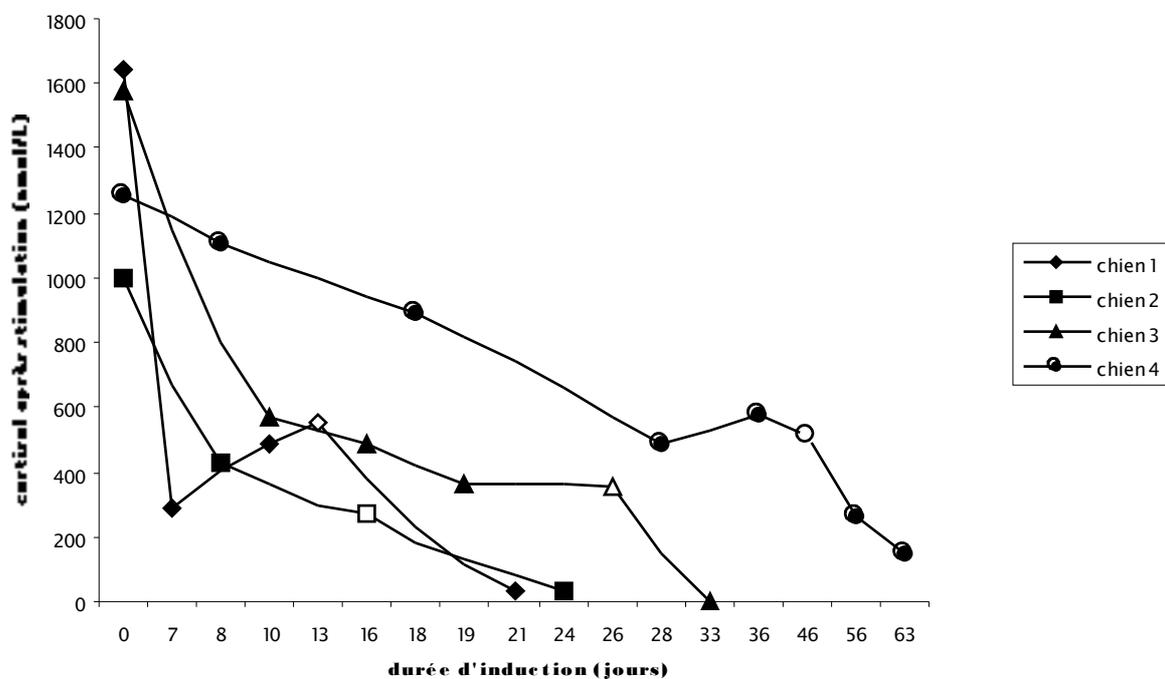


Figure 16 : Représentation graphique des valeurs du cortisol après stimulation chez les 4 chiens ayant nécessité le passage à la dose de 75 mg/kg/j pendant l'induction. Les points ajourés représentent le moment du passage à la dose de 75 mg/kg/j.

4.3 Étude de trois groupes répartis en fonction de la durée d'induction

L'allotement des chiens de l'étude en fonction de la durée d'induction a permis de répartir :

- 11 chiens dans le groupe A « <10 jours »,
- 21 chiens dans le groupe B « 10 jours »,
- 7 chiens dans le groupe C « > 10 jours ».

Les mesures du cortisol basal et du cortisol après stimulation au moment du diagnostic ont été comparées pour chaque groupe. (Figure 17 et 18).

Les mesures du cortisol basal ont été égales à :

- 144 ± 105 nmol/L pour le groupe A (n=10)
- 144 ± 53 nmol/L pour le groupe B (n=21)
- 145 ± 144 nmol/L pour le groupe C (n=7)

Les mesures du cortisol après stimulation ont été égales à :

- 658 ± 345 nmol/L pour le groupe A (n=11)
- 756 ± 366 nmol/L pour le groupe B (n=21)
- 1577 ± 271 nmol/L pour le groupe C (n=7)

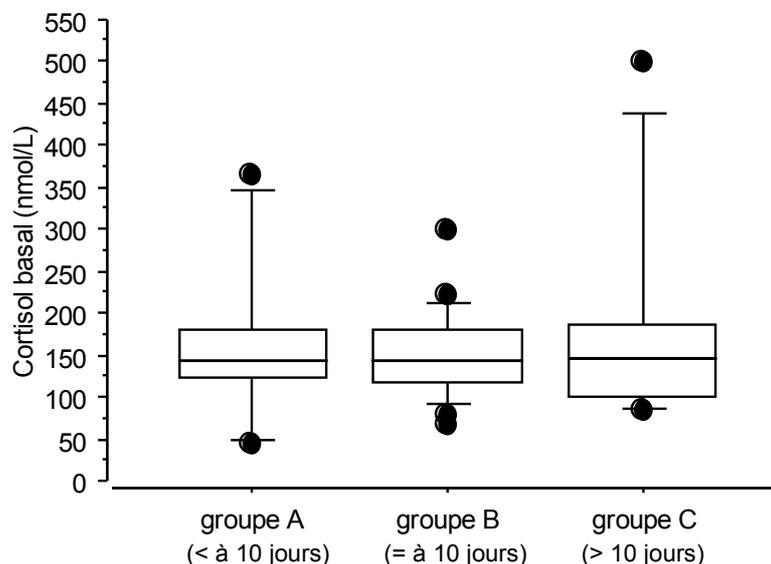


Figure 17 : Représentation graphique du cortisol basal avant le début de l'induction en fonction des trois groupes répartis selon la durée d'induction.

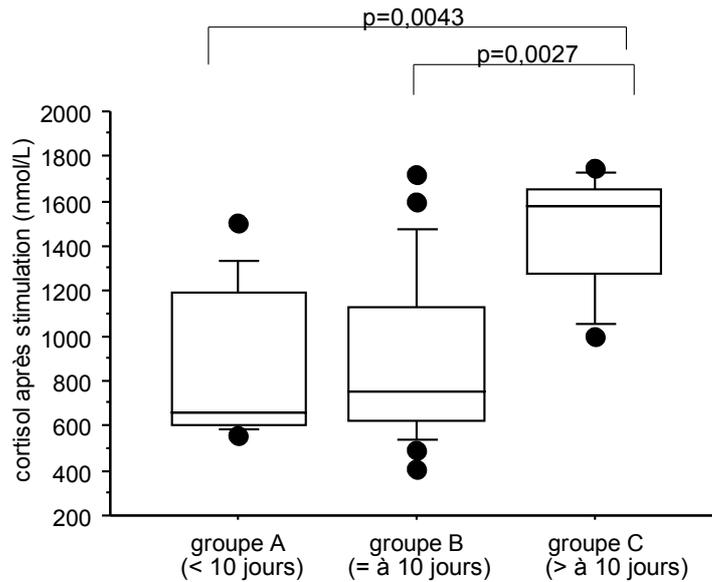


Figure 18 : Représentation graphique du cortisol après stimulation avant le début de l'induction en fonction des trois groupes répartis selon la durée d'induction.

Une **différence significative** des valeurs du cortisol après stimulation entre les groupes A et C et entre les groupes B et C a donc été mise en évidence.

Les groupes A et B ont été rassemblés dans le groupe D et la même comparaison a été réalisée. (Figure 19).

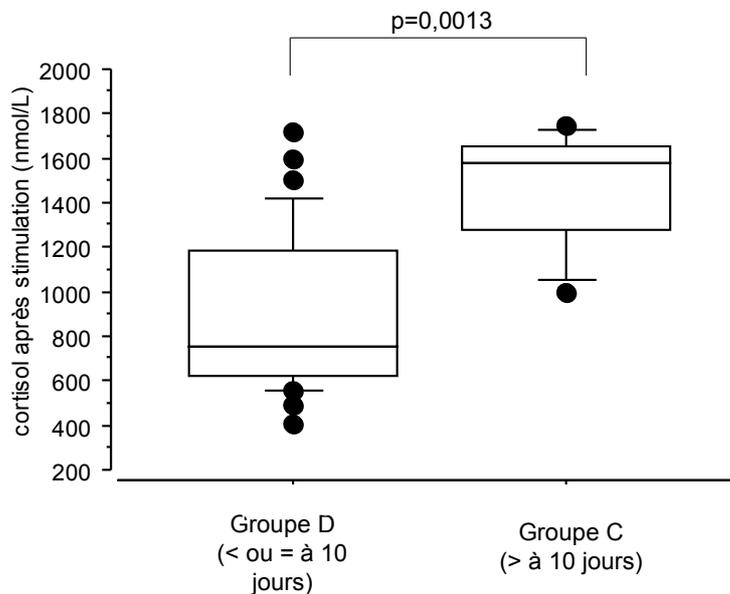


Figure 19 : Représentation graphique du cortisol après stimulation avant le début de l'induction quand les groupes A et B ont été rassemblés.

Là encore, une **différence significative** des valeurs du cortisol après stimulation entre les groupes C et D a été mise en évidence.

4.4 Etude de trois groupes répartis en fonction de la conformation des surrénales

Treize chiens ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique de l'encéphale et de la région abdominale. Parmi eux, 7 présentaient un adénome hypophysaire de grande taille (hauteur entre 7 et 11 mm). Pour les autres chiens, seul un examen échographique a été réalisé et on ne dispose pas d'information quant à la taille de la tumeur hypophysaire.

L'allotement des chiens de l'étude en fonction de la conformation des surrénales a permis de répartir :

- 7 chiens dans le groupe 1 « asymétriques »,
- 8 chiens dans le groupe 2 « normales »,
- 24 chiens dans le groupe 3 « symétriques ».

Les mesures de cortisol du test de stimulation au moment du diagnostic ont été comparées pour chaque groupe (figures 20 et 21).

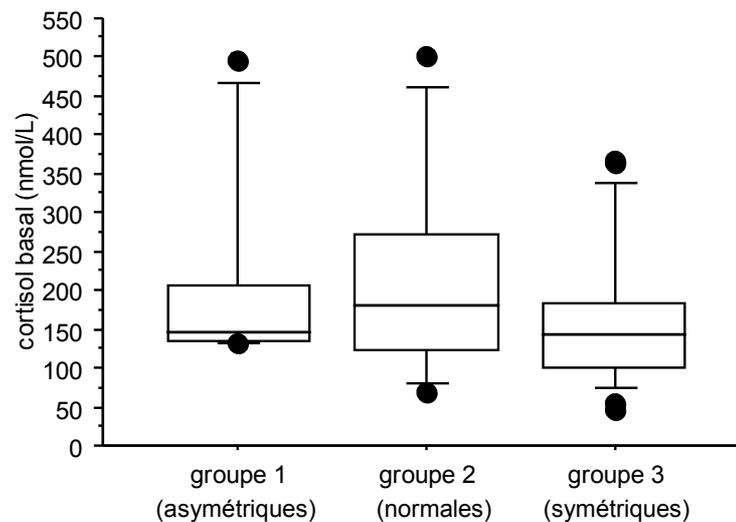


Figure 20 : Représentation graphique du cortisol basal en fonction des trois groupes répartis selon la conformation des surrénales.

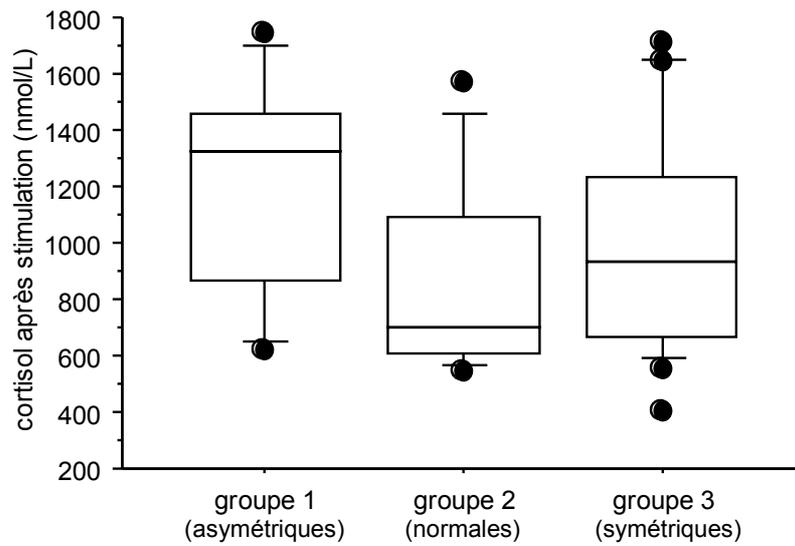


Figure 21 : Représentation graphique du cortisol après stimulation en fonction des trois groupes répartis selon la conformation des surrénales.

Aucune différence significative entre les trois groupes n'a été mise en évidence.

La durée d'induction a également été comparée entre les trois groupes et aucune différence significative n'a été mise en évidence (Figure 22).

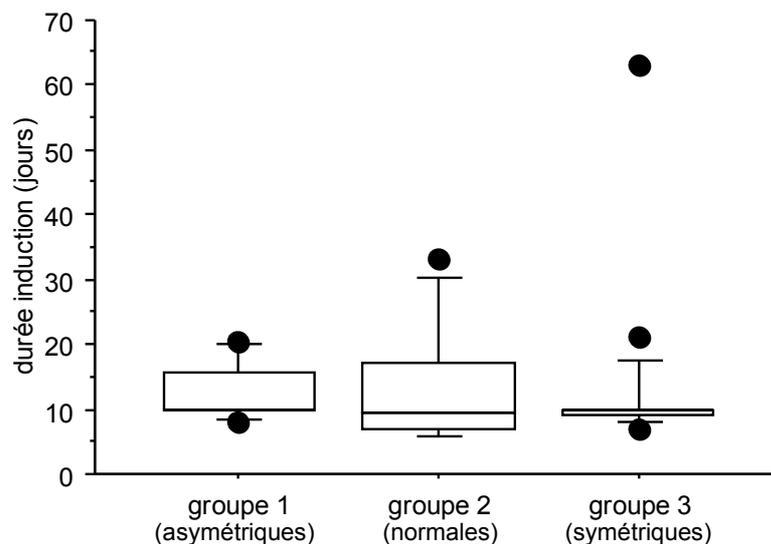


Figure 22 : Représentation de la durée d'induction en fonction des trois groupes répartis selon la conformation des surrénales.

4.5 Etude de la réponse clinique à la fin de l'induction

Pour 36 chiens, l'évolution des signes cliniques a été rapportée à la fin de l'induction. La persistance des symptômes suivants : polyuro-polydipsie, polyphagie et léthargie, a été disponible pour chacun. Pour 28 chiens (78%), au moins un de ces symptômes avait disparu et pour 5 d'entre eux (14%) les trois symptômes réunis avaient disparu.

L'allotement des chiens de l'étude en fonction de la réponse clinique a permis de répartir :

- 8 chiens dans le groupe I « régression totale »,
- 23 chiens dans le groupe II « régression partielle »,
- 5 chiens dans le groupe III « aucune régression ».

Pour les 23 chiens du groupe II, la répartition des symptômes qui ont disparu, a été :

- la disparition de la polyuro-polydipsie dans 15 cas,
- la disparition de la polyphagie dans 12 cas,
- la disparition de la léthargie dans 10 cas.

Les trois groupes ont été comparés en fonction de la durée de l'induction (figure 23).

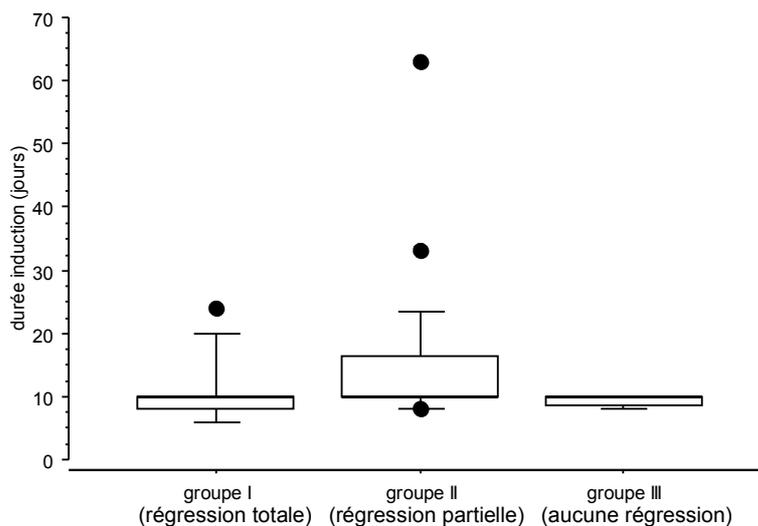


Figure 23 : Représentation graphique de la durée d'induction en fonction des trois groupes répartis selon la régression des symptômes cliniques.

Aucune différence significative de la durée d'induction entre ces groupes n'a été mise en évidence.

En fonction de la durée de l'induction, nous avons réparti les patients selon la régression ou non des symptômes. Malgré une induction plus longue pour le groupe C, une régression totale des symptômes cliniques n'a pas été décrite dans ce groupe (figure 24). Dans ce groupe, pour 6 patients, la réponse clinique a été disponible au bout des dix premiers jours de traitement :

- pour 4 d'entre eux, on n'a noté aucune modification du tableau clinique, tous les symptômes étaient encore présents,

- pour 2 d'entre eux, la polyuro-polydipsie et la polyphagie ont régressé au bout de dix jours ; les durées d'induction chez ces deux patients étaient les plus longues (33 et 63 jours).

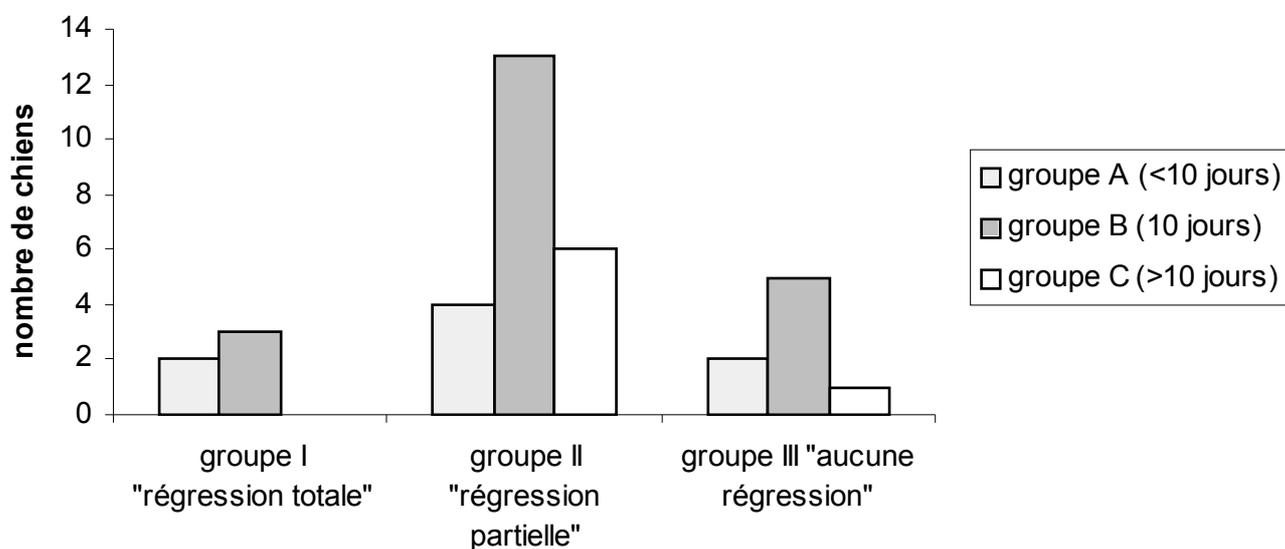


Figure 24: Représentation graphique du nombre de chiens en fonction de la régression des symptômes cliniques et de la durée d'induction.

Les cortisolémies basales et après stimulation au moment de la fin de l'induction n'étaient pas significativement différentes pour les groupes. (Figures 25 et 26).

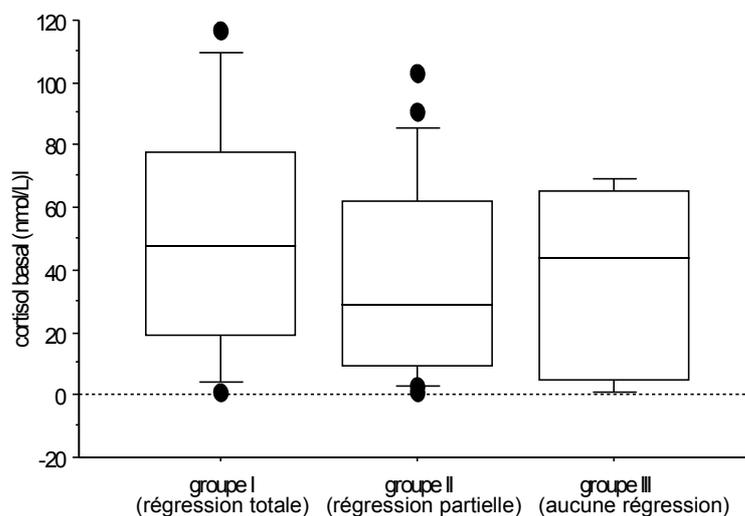


Figure 25 : Représentation graphique du cortisol basal à la fin de l'induction en fonction des trois groupes répartis selon la régression des symptômes cliniques.

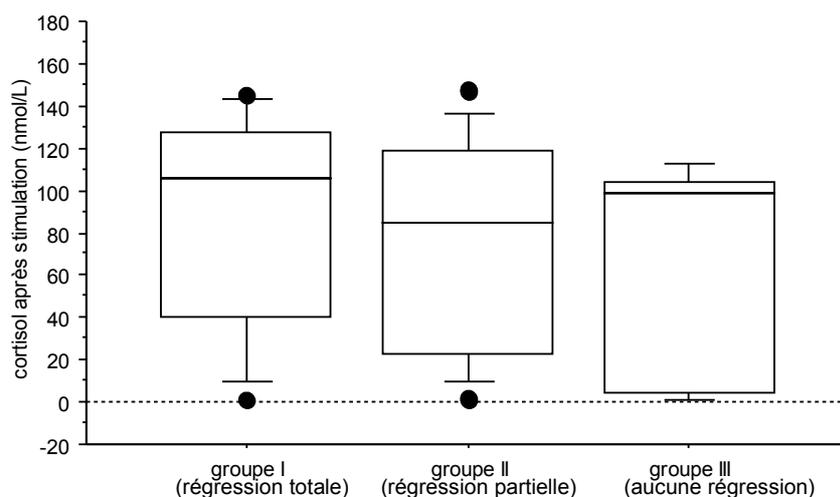


Figure 26 : Représentation graphique du cortisol après stimulation à la fin de l'induction en fonction des trois groupes répartis selon la régression des symptômes cliniques.

4.6 Etude de la phase de maintenance

Le suivi après l'induction a été disponible pour 30 chiens :

- Pour 20 chiens, la date de la rechute après le début de la maintenance a été disponible.
- 2 chiens ont rechuté 1 mois après un arrêt du traitement effectué spontanément par les propriétaires (2,5 et 7,5 mois après le début de la maintenance).
- Pour 6 chiens, aucune rechute n'a été rapportée à la date du 1^{er} octobre 2004, la durée de la maintenance était de 3 mois pour un chien ; supérieure à 1 an pour les 5 autres.
- 2 chiens ont décédé en cours de maintenance (2 semaines et 3,3 mois après son début) pour des raisons indépendantes de la maladie de Cushing (œdème pulmonaire cardiogénique et euthanasie).

En tenant compte des 20 chiens pour lesquels la date de rechute a été disponible, la durée moyenne de maintenance a été de 3 mois, la durée médiane de 3,3 mois et l'écart type de 1,7 mois. Elle a été comprise entre 2 semaines et 6 mois. (Figure 27).

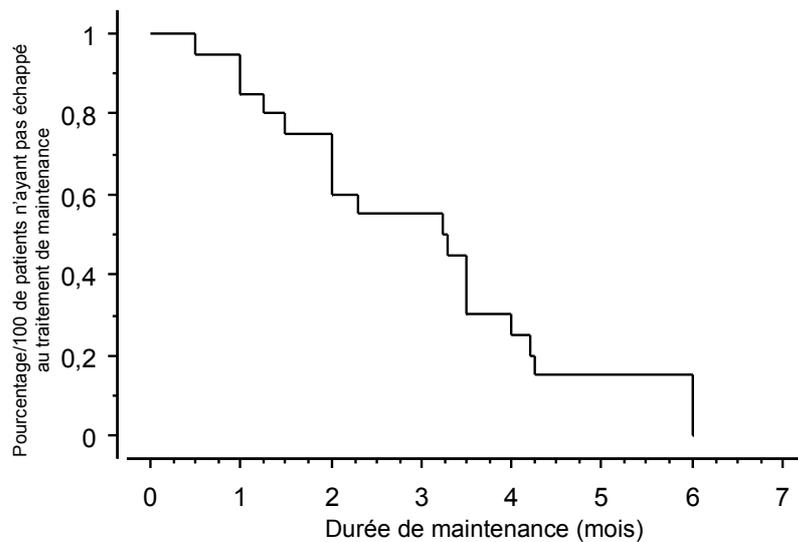


Figure 27 : Représentation graphique de Kaplan Meier de la durée de maintenance (en mois) avant rechute après une induction réussie.

En tenant compte des 30 chiens dont le suivi après l'induction a été disponible, la durée moyenne de maintenance a été de 6,2 mois, la durée médiane de 3,4 et l'écart type de 8 mois. (Figure 28).

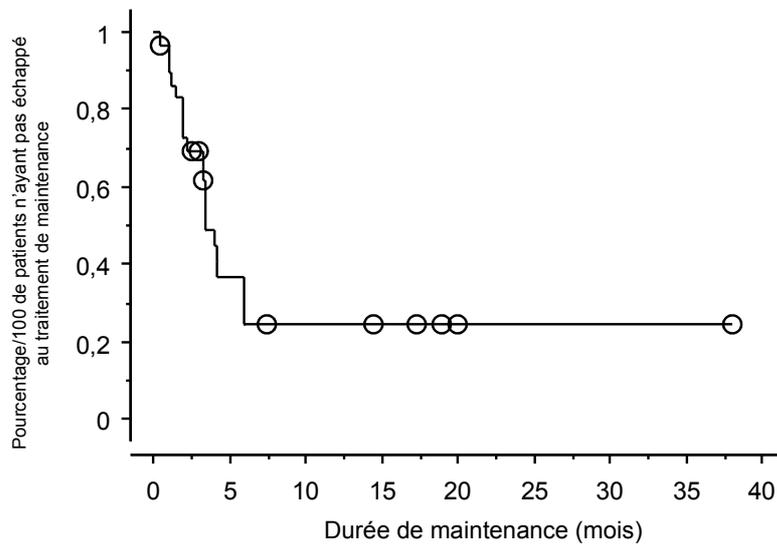


Figure 28 : Représentation graphique de Kaplan Meier de la durée de maintenance (en mois) après une induction réussie, en tenant compte de tous les patients suivis ; les patients censurés sont représentés par des ronds sur la courbe de survie.

Une relation entre la durée de maintenance et la valeur du cortisol après stimulation obtenue à la fin de l'induction ($r=0,4$; $p=0,046$) a été mise en évidence (Figure 29). Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre la durée de la maintenance et la durée de l'induction ($r=0,3$; $p=0,13$).

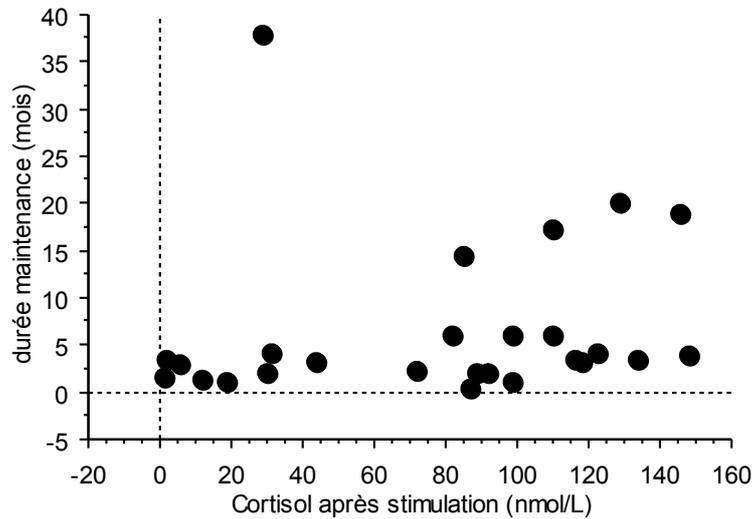


Figure 29 : Représentation graphique de la relation entre la durée de la maintenance avant rechute et du cortisol après stimulation par l'ACTH à la fin du traitement d'induction.

5 Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première, en médecine vétérinaire, qui concerne l'utilisation du mitotane (conditionnement extemporané) dans le traitement de la maladie de Cushing chez le Chien. L'utilisation du mitotane constitue à l'heure actuelle le traitement de choix de la maladie de Cushing. Ces éléments, associés à la prévalence relativement élevée de la maladie de Cushing chez le Chien, justifient l'intérêt de cette étude.

Chez l'Homme, la confrontation de deux études similaires, l'une utilisant l'o,p'DDD sous la forme de Lysodren ND (71) et l'autre l'utilisant sous la forme de mitotane (Pharmacie centrale de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) (5), identique au mitotane utilisé dans cette étude, met en évidence des comportements très différents. Dans l'étude de Terzolo *et al.* (71), l'o,p'DDD (**Lysodren ND**) a été prescrit à la dose maximale de 3 g/j chez 15 patients et a permis d'atteindre une mitotanémie plasmatique comprise entre 14 et 20 µg/mL (intervalle thérapeutique) chez tous les patients en 92 à 153 jours. La dose cumulative d'o,p'DDD reçue a alors été comprise entre 283 et 387 g/j (médiane = 363 j). Dans l'étude de Baudin *et al.* (5), l'o,p'DDD (**Mitotane AP-HP**) a été prescrit à la dose maximale de 9 à 12 g/j chez 24 patients. Seuls 14 patients (58%) ont atteint une mitotanémie plasmatique de 14 µg/mL en 30 à 334 jours. Les autres ont atteint la mitotanémie la plus élevée après une durée médiane de traitement de 113 jours (23 à 204 jours). La dose cumulative d'o,p'DDD a alors été comprise entre 207 et 2196 g (médiane = 1103g). La confrontation de ces résultats indique une mitotanémie plasmatique plus faible avec le mitotane AP-HP malgré une dose de charge plus importante et une durée d'induction semblable. L'absence d'études réellement comparatives réalisées en double aveugle empêche d'affirmer, chez l'Homme, des différences pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques entre les deux produits même si la constatation de différences semblables, chez le Chien, lors de la comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude de Kintzer et Peterson (39) nous permettrait d'appuyer cette idée de comportements différents entre ces deux formes galéniques. Cette comparaison devient d'autant plus pertinente depuis l'accès à l'autorisation de mise sur le marché européenne du Lysodren ND.

5.1 Efficacité et innocuité du protocole employé en induction

En terme d'efficacité et d'innocuité, nos résultats se rapprochent en premier lieu de ceux de toutes les données publiées concernant l'utilisation du mitotane (Lysodren ND) dans le traitement de la Maladie de Cushing du Chien (21,39). L'inclusion dans cette étude des seuls chiens dont le traitement d'induction a été efficace interdit bien évidemment l'évaluation de la réelle efficacité du mitotane (AP-HP). Cependant, ce critère d'inclusion a essentiellement servi à éliminer les patients dont les propriétaires ont préféré arrêter le traitement en raison de son coût et de l'absence de résultats au bout des tous premiers jours, ceux dont le résultat du test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH n'était pas disponible à la fin de l'induction ou ceux dont l'observance du traitement était incorrecte. Il a été très rare qu'un patient ait été écarté en raison de l'absence objective d'efficacité du traitement malgré une augmentation de la durée du traitement et de la dose d'induction (1 cas sur une centaine de dossiers analysés). La diminution significative de la cortisolémie basale et de la cortisolémie après stimulation par l'ACTH à l'issue de l'induction témoigne de cette efficacité thérapeutique.

Le protocole thérapeutique utilisé est celui employé par la plupart des cliniciens ; en revanche, le conditionnement extemporané du mitotane (AP-HP) en gélules permet un dosage beaucoup plus précis puisque la poudre est reconditionnée en gélules à 25 mg/kg. Même si la posologie recommandée pour l'induction est de 50 mg/kg/j, l'utilisation du Lysodren ND est

moins précise ; par exemple dans l'étude de Kintzer et Peterson (39) la dose d'induction est comprise entre 21 et 69 mg/kg/j. Cette imprécision de prescription est retrouvée également dans d'autres publications (8,22,56).

Dans l'étude de Kintzer et Peterson, le protocole thérapeutique utilisé apparaît convergent avec le nôtre : la durée d'induction planifiée est comprise entre 10 et 14 jours, la dose préconisée est de 50 mg/kg/j (comprise en fait entre 21 et 69 mg/kg/j) et le critère de réussite de l'induction est une cortisolémie basale inférieure à 25 nmol/L et une cortisolémie après stimulation par l'ACTH comprise entre 25 et 125 nmol/L. Même si le nombre de chiens inclus dans cette étude est plus élevé (200 chiens recrutés en 6 ans dans l'un des plus importants centres d'endocrinologie du monde), notre échantillonnage de 39 chiens, non négligeable compte tenu de l'incidence du syndrome de Cushing et de la taille réduite des cohortes généralement recrutées en médecine vétérinaire, valorise nos résultats et leur signification. Les patients ont tous été examinés dans un seul centre puis suivis par deux cliniciens souvent présents ensemble lors de la consultation, parfois seuls. La récolte des données cliniques initiales puis en cours de traitement s'est faite à l'aide de feuilles d'examen clinique standardisées (annexe 1) ce qui nous permet d'espérer un maximum d'objectivité dans le recueil de l'anamnèse, l'examen clinique et le suivi (tout particulièrement en ce qui concerne la disparition ou non des signes cliniques à la fin de l'induction). Le suivi clinique a été réalisé de manière homogène (feuille standard de suivi réalisé seulement par deux cliniciens) et cet élément constitue un facteur original de cette étude.

Les durées d'induction comptabilisées dans le cadre de notre étude sont sensiblement identiques à celles de l'étude de Kintzer et Peterson : dans les deux études, la durée médiane d'induction est de 10 jours, la durée moyenne est de 11,6 jours avec le Lysodren ND (de 5 à 65 jours) et de 12,8 jours avec le Mitotane AP-HP (de 6 à 63 jours). Cette convergence est cependant bien évidemment influencée par le protocole employé (planification de l'induction entre 10 et 14 jours dans l'étude de Kintzer et Peterson, planification à 10 jours dans notre étude ramenée, pour des raisons de disponibilité à 1 semaine pour quelques chiens et à 2 semaines pour un chien). Il est bien évidemment envisageable qu'une planification plus courte, à 7 jours par exemple, des inductions proposées pour les 2 études aurait pu permettre de mettre en évidence des divergences plus notables en terme de durée d'induction. Au cours de l'induction, aucun chien n'est décédé d'une insuffisance corticotrope et seulement 23% des chiens (9 chiens) ont présenté des signes cliniques ou biologiques compatibles avec un hypocorticisme; aucun chien n'a développé d'hypocorticisme total à ce moment. Ces résultats sont différents de ceux de l'étude de Kintzer et Peterson où 47% des chiens (94 chiens) ont présenté des effets secondaires ou une cortisolémie après stimulation à l'ACTH à l'issue de l'induction inférieure à 25 nmol/L. Cette différence semble d'autant plus nette que dans l'étude de Kintzer et Peterson, le protocole d'induction proposé au chien incluait l'administration d'une dose physiologique de glucocorticoïdes (prednisone à la dose de 0,26 mg/kg/j). Cette adjonction, non effectuée dans notre étude est susceptible d'avoir masqué certains symptômes liés à l'atteinte, en cours d'induction, d'un hypocortisolisme et peut donc tempérer les différences de tolérance observées. De la même manière, seulement 20,5% des chiens (8 chiens), ont une valeur du cortisol après stimulation inférieure à 25 nmol/L à l'issue du contrôle initial contre 35% des chiens (70 chiens) dans l'étude de Kintzer et Peterson.

Parallèlement, dans notre étude, la cortisolémie après stimulation demeure supérieure à 150 nmol/L chez 20,5% des chiens (8 chiens) à l'issue de l'induction initiale. Elle est alors prolongée de 5 à 53 jours et elle est supérieure à 20 jours pour 12,8% des chiens (5 chiens). Ces résultats sont différents de ceux de Kintzer et Peterson : dans leur étude, seulement 12,5% des chiens (25 chiens) présentent une réponse au premier test de stimulation supérieure à l'objectif et la durée d'induction dépasse 20 jours pour seulement 6,5% des chiens (13 chiens). Ces

différences suggèrent une meilleure efficacité de l'o,p'DDD sous la forme galénique du Lysodren ND. Elles plaident pour une meilleure biodisponibilité de l'o,p'DDD administrée sous la forme de Lysodren ND, d'autant plus qu'à aucun moment, Kintzer et Peterson ne précisent si l'administration des comprimés se fait au moment du repas et dans un corps gras. La démonstration définitive d'une telle différence d'efficacité requiert bien sûr une réelle étude comparative prospective, randomisée en double aveugle.

5.2 Variabilité des doses d'induction enregistrées

Quelles que soient les études, les durées d'induction sont très différentes d'un patient à l'autre (8,39,54,58). Pour les patients dont la durée d'induction a nécessité une durée supérieure à 10 jours, aucun facteur prédictif clinique de cette durée allongée n'a été identifié dans notre étude ou dans la littérature. Dans notre étude, il est bien évidemment légitime de remettre en cause pour les chiens dont la durée d'induction a été longue, l'origine hypophysaire du syndrome de Cushing dans la mesure où le mitotane est peu efficace à la dose de 50 mg/kg/j lors de tumeur surrénale. Cependant, seulement 2 chiens (parmi les 8) présentaient une augmentation de taille asymétrique des surrénales. Pour ces deux chiens, l'origine hypophysaire a été confirmée soit par un dosage de l'ACTH, soit par un test de freination de la cortisolémie par la dexaméthasone forte. Parallèlement, l'allotement des chiens en fonction de la conformation des surrénales ne met pas en évidence de différence significative des durées d'induction entre les 3 groupes. Ce résultat conforte le caractère improbable d'une erreur diagnostic étiologique quand l'augmentation de taille des surrénales est asymétrique.

Ces différences de durée d'induction mettent en évidence, comme dans les autres études, une variation individuelle de la sensibilité du mitotane et aucune explication ne peut être avancée par rapport à la variation d'efficacité observée (20,21,39,56,58). Cependant, l'allotement des chiens en fonction de la durée d'induction (inférieure, égale ou supérieure à 10 jours) permet de mettre en évidence une relation entre le cortisol après stimulation par l'ACTH au moment du diagnostic et la durée d'induction. Ce point n'a, à notre connaissance, jamais été évoqué dans de précédentes études. Les chiens pour lesquels la durée d'induction est longue (supérieure à 10 jours) présentent une cortisolémie après stimulation par l'ACTH au moment du diagnostic élevée (1577 ± 271 nmol/L contre 658 ± 345 nmol/L et 756 ± 366 nmol/L pour les chiens dont la durée d'induction est respectivement inférieure ou égale à 10 jours). Si cette observation se confirme sur un échantillon plus grand, la valeur du cortisol après stimulation par l'ACTH constituerait un outil pronostique inédit de la durée d'induction, offrant une aide supplémentaire au clinicien pour monitorer le début du traitement par mitotane de chiens atteints de maladie de Cushing. Cette constatation est un argument de plus pour justifier la réalisation d'un test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH au moment du diagnostic de la maladie de Cushing (test parfois controversé pour des raisons de coût).

D'après nos résultats, la relation entre l'évolution clinique et la fonction corticosurrénale est aléatoire. L'allotement des chiens en fonction de la disparition, ou non, des signes cliniques ne met pas en évidence de différence significative ni des durées d'induction ni des valeurs de cortisolémies; ainsi, la disparition des signes cliniques apparaît non corrélée à la durée d'induction et indépendante de la cortisolémie. De la même manière, pour les deux chiens dont la durée d'induction a été la plus longue, la disparition des signes de polyuro-polydipsie et de polyphagie a été bien plus précoce (10 jours) que le retour à une cortisolémie après stimulation inférieur à 150 nmol/L. Inversement, 8 chiens (22%) induits correctement dans notre étude ne présentent pas de disparition d'au moins un signe clinique au moment de la fin de l'induction. Ces données confirment l'intérêt du test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH pour paramétrer la réussite thérapeutique. Cependant, l'intérêt de la surveillance

clinique persiste : c'est seulement par son intermédiaire que le propriétaire peut consulter précocement afin d'éviter un surdosage.

5.3 Remise en question du protocole de maintenance

La perte d'information concernant le suivi des chiens en phase de maintenance (9 chiens soit 23%) est le plus souvent liée au retour du patient chez le vétérinaire référant. De la même manière, la récolte d'informations précises au courant de cette phase a été laborieuse, dû au fait qu'en l'absence de complications, les consultations de suivi ont plutôt eu lieu chez le vétérinaire traitant. Cependant, les résultats disponibles mettent en évidence une rechute précoce (dans l'année qui suit la phase d'induction) chez les 20 chiens pour lesquels la date de rechute est disponible. Pour les 6 chiens qui n'avaient pas encore rechuté à la fin de l'étude, 5 étaient en maintenance depuis plus d'un an. Ainsi, en comptabilisant les chiens dont le suivi est disponible sur l'année suivant l'induction, 80% des chiens ont rechuté au cours des 6 premiers mois du traitement de maintenance. Ce résultat dépasse largement celui des études publiées (39). Il remet en question la dose de maintenance utilisée avec le mitotane AP-HP par analogie avec les données Lysodren, bien qu'elle soit toujours au minimum égale à 50 mg/kg/semaine. La diminution de l'absorption du mitotane et l'augmentation de sa clairance suspectées en phase de maintenance (51,58,69) sont peut être majorées lors de l'utilisation du mitotane en conditionnement extemporané. De manière assez surprenante, la relation mise en évidence entre la valeur du cortisol après stimulation et la durée de la maintenance est établie par un coefficient de corrélation positif, ce qui signifie que ces deux variables ont tendance à augmenter simultanément. En d'autres termes, plus la valeur du cortisol après stimulation est importante plus la durée de maintenance a tendance à être longue. Face à une cortisolémie après stimulation par l'ACTH basse en fin d'induction, le début de la maintenance a tendance à être différé. De la même manière, la dose de mitotane employée en phase de maintenance est plus élevée (75 mg/kg/semaine ou 100 mg/kg/semaine) face à une cortisolémie après stimulation élevée en fin d'induction (proche de 150 nmol/L). Dans l'étude de Kintzer et Peterson, une relation est établie entre la durée de la maintenance et la dose prescrite pendant cette phase. Même si, dans notre étude, le comportement du clinicien semble largement impliqué dans la relation entre la durée de maintenance et la valeur du cortisol après stimulation par l'ACTH à la fin de l'induction, l'importance individuelle des deux modes d'action de l'o,p'DDD (anti-stéroïdogene et corticolytique) pourrait également expliquer ce phénomène. Il serait nécessaire de vérifier si, malgré une cortisolémie basse à la fin de l'induction, il est vraiment nécessaire d'administrer une dose de mitotane plus faible en maintenance et de différer le début de ce traitement (différé de quelques semaines à quelques mois dans cette étude).

5.4 Principaux points non élucidés au cours de l'étude

Malheureusement, nous ne pouvons pas déterminer l'espérance de vie des chiens atteints de maladie de Cushing traités par mitotane dans cette étude. L'objectif de l'étude portait en effet essentiellement sur la phase d'induction. Cette information reste pourtant une donnée capitale peu caractérisée en médecine vétérinaire de part la rareté des études ayant chiffré cette espérance de vie, et par ailleurs l'absence d'étude comparant la survie avec et sans traitement (21). De la même manière nous n'avons pas pu déterminer s'il existe une relation entre l'existence d'un macroadénome et le comportement pendant l'induction au mitotane ; des cas de résistance au mitotane lors de macroadénome ont été évoqués dans la littérature (21). L'examen tomodensitométrique a été pratiqué chez 13 chiens (sept présentait un macroadénome, six un microadénome) mais la mise en relation de ces données avec la durée d'induction ou de maintenance avant rechute n'a pas été réalisée en raison du faible nombre de chiens.

5.5 Perspectives

Les résultats de cette étude apportent quelques perspectives dans le traitement de la maladie de Cushing chez le Chien par le mitotane. La comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude de Kintzer et Peterson indiquent des comportements différents entre le mitotane AP-HP et le Lysodren ND. Cependant, les durées d'induction enregistrées et les doses employées sont globalement convergentes. Ces similitudes permettent d'anticiper une absence de bouleversement des habitudes des confrères en cas de passage au Lysodren ND à l'exception d'une probable augmentation des effets secondaires et du risque d'hypocortisolisme pouvant justifier un raccourcissement des durées planifiées d'induction.

L'apparition de rechute précoce en maintenance mise en évidence dans cette étude invite à envisager d'administrer aux chiens une dose systématiquement supérieure à 50 mg/kg/semaine en phase de maintenance. Il faudrait également envisager une adaptation de cette dose au cours de la maintenance en raison d'une potentielle diminution de l'absorption des substances lipidiques (et donc du mitotane) et d'une possible accélération du métabolisme hépatique du mitotane au fur et à mesure du traitement (51,58,69). A ce propos, un élément intéressant serait le dosage de la mitotanémie plasmatique. D'une part, la détermination d'une dose thérapeutique et d'une dose toxique permettrait d'anticiper l'efficacité du traitement et ses éventuels effets secondaires pendant la phase d'induction de manière plus précise et plus précoce que la cortisolémie après stimulation par l'ACTH. D'autre part, pendant la phase de maintenance, la mitotanémie permettrait d'ajuster le traitement et d'augmenter (ou de diminuer) la dose de mitotane prescrite et ainsi, d'éviter les rechutes et le risque d'hypocorticisme total pendant cette phase.

Enfin, la relation mise en évidence dans cette étude entre la cortisolémie après stimulation par l'ACTH et la durée d'induction mérite d'être confirmée, pour être validée, sur un plus grand nombre de chiens. L'existence d'une telle relation permettrait peut être de définir, plus individuellement, la date du premier contrôle après le début de l'induction en fonction de la cortisolémie après stimulation par l'ACTH.

7 Conclusion

La réalisation de cette étude rétrospective permet, pour la première fois, de disposer d'éléments concernant l'utilisation du mitotane sous la seule forme galénique disponible à ce jour en médecine vétérinaire. Elle confirme l'**efficacité** et l'**innocuité** de ce produit quand il est bien utilisé (administration du produit dans un corps gras, surveillance rapprochée du patient pendant l'induction par sensibilisation des propriétaires à l'apparition des effets secondaires ou à la disparition de la polyuro-polydipsie et de la polyphagie, test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH planifié systématiquement après 10 jours...).

La comparaison des résultats obtenus chez l'homme lors du traitement par le mitotane sous deux formes galéniques différentes (Lysodren ND et Mitotane AP-HP) a montré une efficacité inférieure du Mitotane AP-HP. Sous réserve d'une comparabilité de nos données à celles publiées dans la littérature avec une autre forme galénique de mitotane, le Lysodren ND, nos résultats invitent à confirmer une efficacité un peu inférieure du mitotane AP-HP, compensée, à protocole thérapeutique similaire, par une innocuité renforcée. Nos observations, confrontées à celles effectuées chez l'homme, plaident pour l'existence d'une **biodisponibilité inférieure** pour le **mitotane AP-HP** en comparaison au **Lysodren ND**. Elles nécessitent d'être confirmées par étude pharmacocinétique comparative entre les deux formes galéniques dans ces deux espèces.

Les résultats obtenus dans le cadre de ce travail, en terme d'innocuité et d'efficacité du mitotane AP-HP (20% des chiens présentent des signes cliniques ou biologiques compatibles avec une insuffisance surrénalienne au cours des 10 premiers jours d'induction et 20% environ nécessitent une induction plus longue que 10 jours) valident, pour la première fois à notre connaissance, le protocole d'induction utilisé pour cette forme galénique (50 mg/kg/j pendant 8 à 10 jours). En revanche, en phase de maintenance, le taux de rechute élevé dès la première année nous conduit à **questionner** nos choix de **protocole de maintenance** et à envisager de recommander une **augmentation** de la **dose de maintenance** avec le Mitotane AP-HP. L'autorisation chez l'Homme, de la mise sur le marché européenne du Lysodren ND n'empêche par les vétérinaires français de continuer à utiliser le mitotane sous la forme de poudre reconditionnée en gélules. Dans le cas hypothétique où une autorisation de mise sur le marché vétérinaire serait attribuée au Lysodren ND, leurs habitudes ne devraient pas être bouleversées.

La mise en évidence d'une **relation** entre la **cortisolémie après stimulation par l'ACTH** et la **durée d'induction** est un élément nouveau que nous espérons confirmer par une étude ultérieure sur un plus grand nombre de chiens. Elle constituerait alors un **outil pronostique** unique et donc important.

La mise en évidence d'une relation entre la cortisolémie après stimulation à la fin de l'induction et la date de la première rechute en maintenance, plus surprenante à nos yeux, a été observée en marge de l'étude (celle-ci étant essentiellement focalisée sur la phase d'induction) dans des conditions de recueil de données moins rigoureuses (multiplicité des intervenants lié au renvoi des cas vers les vétérinaires référents, baisse du nombre de cas analysé). Elle nécessite donc, là encore, une confirmation sur un grand nombre de cas avant d'envisager la discussion d'éventuelles relations de causalité entre ces deux paramètres.

Annexes

Annexe 1 : feuille de suivi de syndrome de Cushing (exemple)

Dossier de suivi de syndrome de Cushing

n° de dossier : Propriétaire

Animal :

Etudiants :

Internes :

Stérilisé (e) θ

Enseignant :

Poids :

Référé par :

Compte rendu déjà envoyé au confrère ? Oui θ Non θ

Date :

Synthèse : Tests de stimulation par ACTH depuis le début du traitement :				
Dates				
Cortisolémie (nmol/l) (t0 – t0 + 1h30)				
Dates				
Cortisolémie (nmol/l) (t0 – t0 + 1h30)				

Origine surrénalienne θ	Origine hypophysaire θ	Origine iatrogène θ
Complications et maladies associées mises en évidence : (préciser les dates de diagnostic)		

Traitements entrepris	
θ o-p' DDD	θ Autre
Dose d'induction	
Nombre de jours d'induction	
Dose de maintien	
Rythme d'administration	

Anamnèse :

Questions :	Réponses :			
Activité de l'animal ?	↑	↓	=	Précisions :
Prise de boisson /24 heures ?	↑	↓	=	Volume :
Appétit ?	↑	↓	=	Précisions :
Densité du pelage ?	↑	↓	=	Précisions :
Difficultés à uriner ?	Oui θ	Non θ		Précisions :
Sang dans les urines ?	Oui θ	Non θ		Précisions :
Autres questions : préciser				

Examen clinique :

	Muqueuses :	Température :	Etat d'hydratation :	Etat général :
Examen dermatologique :				
Examen cardio-vasculaire				
Examen de l'appareil respiratoire :				
Examen de l'appareil uro-génital :				
Examen orthopédique				
Examen neurologique :				
Examen des autres appareils :	Anomalies de la palpation abdominale ?			
	Oui θ	Préciser :		
	Non θ			

entourer les examens réalisés ce jour et préciser le cas échéant le laboratoire

Biochimie sanguine : CO2 θ K+ θ Na+ θ Cholestérol θ ALT θ Phosphatases alcalines θ Autres :	Test de stimulation par ACTH	Echographie abdominale :	Scanner (encéphale + abdomen)
	Numération formule sanguine	Exploration de l'hémostase : - -	Radiographie du thorax :
	Mesure de la pression artérielle :	Méthode utilisée : Pas : Pam : Pad : FC :	
	Autres examens complémentaires :		

Conclusion :	Syndrome de Cushing équilibré θ	Syndrome de Cushing non équilibré θ
Date du prochain rendez vous :	Complications encore observées :	
Consultation générale θ	Consultation d'endocrinologie θ	Chenil θ

Traitement :

Annexe 2 : Récolte des données concernant les 39 chiens inclus dans l'étude répartis selon leur durée d'induction.

Tableau 1 : Groupe A (Durée d'induction inférieure à 10 jours)

	Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH avant induction		Dose d'induction (mg/kg/j)	Durée (jours)	Régression des symptômes			Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH après induction	
	Cortisol avant stimulation (nmol/L)	Cortisol après stimulation (nmol/L)			polyphagie	PUPD	léthargie	Cortisol avant stimulation (nmol/L)	Cortisol après stimulation (nmol/L)
A	47	598	50	8	ND	ND	ND	73	118
B	53	1193	50	8	oui	Non	Non	59	122
C	366	1500	50	8	ND	ND	ND	28	30
D	122	638	50	8	Oui	Non	Oui	17	85
E	330	598	50	7	ND	ND	ND	45	82
F	176	1148	50	9	Oui	Non	Non	53	70
G	150	658	50	8	Oui	Oui	Oui	69	113
H	138	1218	50	8	Oui	Oui	Non	15	19
I	180	553	50	6	Non	Non	Non	117	116
J	ND	1180	50	6	Non	Non	Non	27	52
K	130	635	50	9	Oui	Oui	Oui	44	101

(ND : non disponible)

Tableau 2 : Groupe B (Durée d'induction égale à 10 jours)

	Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH avant induction		Dose d'induction (mg/kg/j)	Durée (jours)	Régression des symptômes			Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH après induction	
	Cortisol avant stimulation (nmol/L)	Cortisol après stimulation (nmol/L)			polyphagie	PUPD	léthargie	Cortisol avant stimulation (nmol/L)	Cortisol après stimulation (nmol/L)
1	126	1209	50	10	Non	Oui	Oui	16	16
2	70	756	50	10	Non	Non	Non	63	145
3	145	820	50	10	Non	Non	Oui	74	14
4	134	627	50	10	Non	Non	Non	54	139
5	100	561	50	10	Non	Oui	Non	39	89
6	169	623	50	10	Oui	Oui	Non	3	12
7	07	1284	50	10	Non	Non	Non	1	1
8	99	614	50	10	Oui	Oui	Non	4	44
9	223	996	50	10	Non	Oui	Oui	1	1
10	146	726	50	10	Oui	Oui	Oui	6	6
11	141	716	50	10	Non	Oui	Oui	62	92
12	144	406	50	10	Non	Non	Non	92	99
13	147	755	50	10	Oui	Oui	Oui	1	1
14	121,4	491	50	10	Oui	Non	Oui	12	21
15	185	874	50	10	Non	Oui	Non	46	87
16	178	1385	50	10	Non	Non	Non	41	112
17	104	1105	50	10	Oui	Oui	Oui	64	99
18	200	1600	50	10	Oui	Non	Oui	65	72
19	140	1720	50	10	Oui	Oui	Non	83	110
20	300	588	50	10	Oui	Oui	Non	31	34
21	81	776	50	15	Oui	Oui	Non	91	126

Tableau 3 : Groupe C (Durée d'induction supérieure à 10 jours)

	Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH avant induction		Dose d'induction (mg/kg/j)	Durée (jours)	Régression des symptômes			Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH après induction		Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH à 10 jours	
	Cortisol avant stimulation (nmol/L)	Cortisol après stimulation (nmol/L)			Polyphagie	PUPD	Léthargie	Cortisol avant stimulation (nmol/l)	Cortisol après stimulation (nmol/L)	Cortisol avant stimulation (nmol/L)	Cortisol après stimulation (nmol/L)
a	145	1326	50	18	Non	Oui	Non	9	129	58	315
b	88	1652	50	17	Non	Non	Oui	23	110	108	427
c	133	1750	50	21	Non	Oui	Non	4	147	102	1208
d	178	1646	60	21	Non	Oui	Oui	27	31	248	489
e	502	1577	55	33	Oui	Oui	Non	3	2	214	566
f	86	1256	57	63	Non	Non	Oui	103	148	143	107
g	190	1001	59	24	Non	Non	Non	11	29	109	427

Bibliographie

1. Anderson JG, Hightower D. Residual Effects of o,p'-DDD on Cortisol secretion in dogs *South West Vet* 1978; **31**: 35-37.
2. Arnold DL. Mitotane *Comp Cont Educ Pract* 2001; **23**: 796-797.
3. Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas *Endocr Rev* 1998; **19**: 798-827.
4. Barthez PY, Nyland TG, Feldman EC. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs *J Am Vet Med Assoc* 1995; **207**: 1180-1183.
5. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, Schlumberger M. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'-DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma *Cancer* 2001; **92**: 1385-1392.
6. Behrend EN, Kemppainen RJ. Medical Therapy of Canine Cushing's Syndrome *Comp Cont Educ Pract* 1998; **20**: 679-696.
7. Behrend EN, Kemppainen RJ. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; **31**: 985-1003, viii.
8. Behrend EN, Kemppainen RJ, Clark TP, Salman MD, Peterson ME. Treatment of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists *J Am Vet Med Assoc* 1999; **215**: 938-943.
9. Behrend EN, Kemppainen RJ, Clark TP, Salman MD, Peterson ME. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists *J Am Vet Med Assoc* 2002; **220**: 1643-1649.
10. Benalloul T. L'o,p'-DDD, son utilisation dans le traitement du syndrome de Cushing spontané d'origine hypophysaire chez le chien, Etude bibliographique. 1994. Lyon, 79.
11. Braddock JA. Medical treatment of hyperadrenocorticism in the dog *Aust Vet J* 2003; **81**: 31-33.
12. Canu B, De Fornel P, Héripret D, Rosenberg D. Résistance à l'induction par le mitotane d'une maladie de Cushing, liée à un mode d'administration inadapté *Prat Méd Chir Anim Comp* 2002; **37**: 215-218.
13. Churcher RK. Hepatic carcinoid, hypercortisolism and hypokalaemia in a dog *Aust Vet J* 1999; **77**: 641-645.
14. Cueto C, Brown JHV. Biological studies on an adrenocorticolytic agent and the isolation of the active components. *Endocrinology* 1958; **62**: 334-339.

15. den Hertog E, Braakman JC, Teske E, Kooistra HS, Rijnberk A. Results of non-selective adrenocorticolysis by o,p'-DDD in 129 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism *Vet Rec* 1999; **144**: 12-17.
16. Dow SW, Olson PN, Rosychuk RA, Withrow SJ. Perianal adenomas and hypertestosteronemia in a spayed bitch with pituitary-dependent hyperadrenocorticism *J Am Vet Med Assoc* 1988; **192**: 1439-1441.
17. Dunn KJ, Herrtage ME, Dunn JK. Use of ACTH stimulation tests to monitor the treatment of canine hyperadrenocorticism *Vet Rec* 1995; **137**: 161-165.
18. Feldman EC. Distinguishing dogs with functioning adrenocortical tumors from dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism *J Am Vet Med Assoc* 1983; **183**: 195-200.
19. Feldman EC, Bohannon NV, Tyrrell JB. Plasma adrenocorticotropin levels in normal dogs *Am J Vet Res* 1977; **38**: 1643-1645.
20. Feldman EC, Bruyette DS, Nelson RW. Therapy for spontaneous canine hyperadrenocorticism. In: Kirk RW, ed. *Current Veterinary Therapy*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989: 1024-1031.
21. Feldman EC, Nelson RW. Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). In: Feldman EC, ed. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004: 252-357.
22. Feldman EC, Nelson RW, Feldman MS, Farver TB. Comparison of mitotane treatment for adrenal tumor versus pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs *J Am Vet Med Assoc* 1992; **200**: 1642-1647.
23. Forrester SD, Martinez NI, Panciera DL, Moon ML, Pickett CR, Ward DL. Absence of urinary tract infection in dogs with experimentally induced hyperadrenocorticism *Res Vet Sci* 2003; **74**: 179-182.
24. Galac S, Kooistra HS, Voorhout G, van den Ingh TSGAM, Mol JA, van den Berg G, Meij BP. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone *Domest Anim Endocrinol* 2005; **28**: 338-348.
25. Ginel PJ, Perez Rico A, Moreno P, Lucena R. Validation of a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of cortisol in canine plasma samples *Vet Res Commun* 1998; **22**: 179-185.
26. Goossens MMC, Feldman EC, Theon AP, Koblik PD. Efficacy of cobalt 60 radiotherapy in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism *J Am Vet Med Assoc* 1998; **212**: 374-376.
27. Gould SM, Baines EA, Mannion PA, Evans H, Herrtage ME. Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism *J Small Anim Pract* 2001; **42**: 113-121.
28. Goy-Thollot I, Arpaillange C. Anatomie et physiologie des glandes surrénales *Point vet, numéro spécial "Endocrinologie clinique des carnivores domestiques"* 2000; **31**: 63-64.

29. Goy-Thollot I, Cadoré JL. Hypercorticisme chez le chien: mise au point sur la valeur et l'utilisation des outils diagnostiques *Point vet, numéro spécial "Endocrinologie clinique des carnivores domestiques"* 2000; **31**: 47-53.
30. Gruffydd-Jones T.J. Medical management of Cushing's syndrome in dogs *Vet Rec* 1989; **124**: 317-318.
31. Hansen BL, Kemppainen RJ, Mc Donald JM. Synthetic ACTH (Cosyntropin) stimulation tests in normal dogs: comparaison of intravenous and intramuscular administration *Am J Vet Res* 1977; **38**: 1643-1645.
32. Hughes D. Polyuria and Polydipsia *Comp Cont Educ Pract* 1992; **14**: 1161-1175.
33. Ishimura K, Fujita H. Light and electron microscopic immunohistochemistry of the localization of adrenal steroidogenic enzymes *Microsc Res Tech* 1997; **36**: 445-453.
34. Jacoby RC, Owings JT, Ortega TM, Gosselin R, Feldman EC. Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing's syndrome *Arch Surg* 2001; **136**: 1007.
35. Keegan CE, Hammer GD. Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex *Trends Endocrinol Metab* 2002; **13**: 200-208.
36. Kemppainen RJ, Sartin JL. In vivo evidence for dopaminergic regulation of the canine pituitary intermediate lobe *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; **113**: 471-478.
37. Kemppainen RJ, Zerbe CA, Sartin JL. Regulation and secretion of proopiomelanocortin peptides from isolated perfused dog pituitary pars intermedia cells *Endocrinology* 1989; **124**: 2208-2217.
38. Kintzer PP, Peterson ME. Mitotane (O,p'-DDD) treatment of cortisol-secreting adrenocortical neoplasia. In: Kirk RW, ed. *Current Veterinary Therapy*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989: 1034-1037.
39. Kintzer PP, Peterson ME. Mitotane (o,p'-DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism *J Vet Intern Med* 1991; **5**: 182-190.
40. Kintzer PP, Peterson ME. Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms *J Am Vet Med Assoc* 1994; **205**: 54-61.
41. Kipperman BS, Feldman EC, Dybdal NO, Nelson RW. Pituitary tumor size, neurologic signs, and relation to endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 43 cases (1980-1990) *J Am Vet Med Assoc* 1992; **201**: 762-767.
42. Kirk GR, Boyer S, Hutcheson DP. Effects of o,p'-DDD on plasma Cortisol Levels and Histology of the adrenal gland in the normal dog *J Am Anim Hosp Assoc* 1974; **10**: 179-182.
43. Kirk GR, Jensen HE. Toxic effects of o,p'-DDD in the Normal Dog *J Am Anim Hosp Assoc* 1975; **11**: 765-768.
44. Lantz GC, Ihle SL, Nelson RW, Carlton WW, Feldman EC, Lothrop CD, Jr., Bottoms GD. Transsphenoidal hypophysectomy in the clinically normal dog *Am J Vet Res* 1988; **49**: 1134-1142.

45. Ling GV, Stabenfeldt GH, Corner KM, Gribble DH, Schechter RD. Canine Hyperadrenocorticism: Pretreatment Clinical and Laboratory Evaluation of 117 cases *J Am Vet Med Assoc* 1979; **174**: 1211-1215.
46. Lorenz MD, Scott DW, Pulley LT. Medical treatment of canine hyperadrenocorticoidism with o,p'-DDD *Cornell Vet* 1973; **63**: 646-665.
47. Meij BP, Voorhout G, van den Ingh TS, Hazewinkel HA, Van't Verlaat JW. Transsphenoidal hypophysectomy in beagle dogs: evaluation of a microsurgical technique *Vet Surg* 1997; **26**: 295-309.
48. Meij BP, Voorhout G, van den Ingh TSGAM, Hazewinkel HAW, Teske E, Rijnberk A. Results of transsphenoidal hypophysectomy in 52 dogs with pituitary dependant hyperadrenocorticism *Vet Surg* 1998; **27**: 246-261.
49. Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, Hurley KJ, Mooney CT. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism *Vet Rec* 2002; **150**: 799-804.
50. Nelson RW, Feldman EC, Shinsako J. Effect of o,p'-DDD therapy on endogenous ACTH concentrations in dogs with hypophysis-dependent hyperadrenocorticism *Am J Vet Res* 1985; **46**: 1534-1537.
51. Nichols R. Problems associated with medical therapy of canine hyperadrenocorticism *Probl Vet Med* 1990; **2**: 551-556.
52. Ortega TM, Feldman EC, Nelson RW, Willits N, Cowgill LD. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism *J Am Vet Med Assoc* 1996; **209**: 1724-1729.
53. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HMLPR, eds. *Williams textbook of endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 517-664.
54. Peterson ME. o,p'-DDD (mitotane) treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism *J Am Vet Med Assoc* 1983; **182**: 527-528.
55. Peterson ME. Medical treatment of pituitary-dependant hyperadrenocorticism in dogs: should L-deprenyl ever be used? *J Vet Intern Med* 1999; **13**: 289-290.
56. Peterson ME. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease) *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; **31**: 1005-14, viii.
57. Peterson ME, Kintzer PP. Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1994; **9**: 127-131.
58. Peterson ME, Kintzer PP. Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Mitotane *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997; **27**: 255-272.
59. Peterson ME, Krieger DT, Drucker WD, et al. Immunocytochemical study of the hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism *Acta Endocrinol* 1982; **101**: 15-24.

60. Prélaud P, Rosenberg D, De Fornel P. Exploration de l'axe corticotrope. In: *Tests hormonaux, exploration fonctionnelles en endocrinologie des carnivores domestiques*, Paris: Masson-Afvac, 2002: 63-116.
61. Raff H. Glucocorticoid inhibition of neurohypophyseal vasopressin secretion *Am J Physiol* 1987; **252**: 635.
62. Reusch CE, Feldman EC. Canine Hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia *J Vet Intern Med* 1991; **5**: 3-10.
63. Reusch CE, Steffen T, Hoerauf A. The efficacy of L-deprenyl in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism *J Vet Intern Med* 1999; **13**: 291-301.
64. Ruckstuhl NS, Nett CS, Reusch CE. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism treated with trilostane *Am J Vet Res* 2002; **63**: 506-512.
65. Schechter RD, Stabenfeldt GH, Gribble DH, Ling GV. Treatment of Cushing's syndrome in the dog with an adrenocorticolytic agent (o,p'DDD) *J Am Vet Med Assoc* 1973; **162**: 629-639.
66. Schwarz T, Stork CK, Mellor D, Sullivan M. Osteopenia and other radiographic signs in canine hyperadrenocorticism *J Small Anim Pract* 2000; **41**: 491-495.
67. Scott DW. Hyperadrenocorticism (hyperadrenocorticoidism, hyperadrenocorticalism, Cushing's disease, Cushing's syndrome) *Vet Clin North Am* 1979; **9**: 3-28.
68. Scott-Moncrieff JC, Koshko MA, Brown JA, Refsal KR. Validation of a chemiluminescent enzyme immunometric assay for plasma adrenocorticotrophic hormone in the dog *Vet Clin Pathol* 2003; **32**: 180-187.
69. Simpson JW, van den Broek AH. Assessment of fat absorption in normal dogs and in dogs with hyperadrenocorticalism *Res Vet Sci* 1990; **48**: 38-41.
70. Temple TE, Jr., Jones DJ, Jr., Liddle GW, Dexter RN. Treatment of Cushing's disease. Correction of hypercortisolism by o,p'DDD without induction of aldosterone deficiency *N Engl J Med* 1969; **281**: 801-805.
71. Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V, Testa E, Dogliotti L, Angeli A. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2234-2238.
72. Theon AP, Feldman EC. Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurologic signs *J Am Vet Med Assoc* 1998; **213**: 225-231.
73. van der Vlugt-Meijer RH, Meij BP, van den Ingh TS, Rijnberk A, Voorhout G. Dynamic computed tomography of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism *J Vet Intern Med* 2003; **17**: 773-780.
74. van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; **20**: 47-53.

75. Watson AD. Bioavailability and bioinequivalence of drug formulations in small animals *J Vet Pharmacol Ther* 1992; **15**: 151-159.
76. Watson AD, Rijnberk A, Moolenaar AJ. Systemic availability of o,p'-DDD in normal dogs, fasted and fed, and in dogs with hyperadrenocorticism *Res Vet Sci* 1987; **43**: 160-165.
77. White SD, Ceragiolo KL, Bullock LP, Mason GD, Stewart LJ. Cutaneous Markers of Canine Hyperadrenocorticism *Comp Cont Educ Pract* 1989; **11**: 446-464.
78. Willard MD, Schall WD, Nachreiner RF, Shelton DG. Hypoadrenocorticism following therapy with o,p'-DDD for hyperadrenocorticism in four dogs *J Am Vet Med Assoc* 1982; **180**: 638-641.
79. Zerbe C.A., Clark TP, Sartin JL, et al. Domperidone treatment enhances corticotropin-releasing hormone stimulated adrenocorticotrophic hormone release from the dog pituitary *Neuroendocrinology* 1993; **57**: 282-288.
80. Zerbe CA. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Pathophysiology of Hyperadrenocorticism *Comp Cont Educ Pract* 1999; **21**: 1134-1161.

Remerciements

A Monsieur le Professeur,

Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommage respectueux.

A Monsieur Bernard Toma,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Hommage respectueux.

A Monsieur Dan Rosenberg,

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour avoir accepté de diriger et corriger ce travail,
Pour sa disponibilité, ses encouragements, son aide, son enseignement et sa pédagogie
dont j'ai bénéficié tout au long de ma formation,
Pour toute la confiance qu'il m'accorde,
Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements, de ma reconnaissance et
de mon profond respect.

A Monsieur Laurent Tiret,

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour avoir accepté de participer à notre jury de thèse,
Pour l'attention qu'il a portée à l'examen de ce travail et pour ses précieux conseils,
Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame Pauline De Fornel-Thibaud,

Pour avoir accepté de participer à notre jury de thèse,
Pour avoir toujours su se montrer disponible dans toutes les circonstances et
notamment lors de la réalisation de ce travail,
Pour son soutien et ses encouragements,
Sincères remerciements.

A mes parents, pour avoir respecté mes choix, pour les avoir toujours soutenus, encouragés... Pour m'avoir, sans relâche, donné les moyens d'y arriver. Pour avoir toujours été là, malgré la distance, malgré les difficultés, depuis ce fameux 3 septembre 1997... sans vous je n'en serais pas là... Merci pour tout et pour tout ce qui reste à venir. Je vous aime.

A Maman, je ne trouverai jamais les mots qui diront à quel point tout ce que je réussis est grâce à toi... A tes nombreuses attentions et toutes tes marques d'affection qui m'ont aidé à y arriver...

A Papa, pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir toujours encouragé à aller plus loin et pour avoir toujours rendu les choses plus faciles et plus légères... Merci.

A Bassidi et à Mamie... Pour votre amour et vos multiples attentions... Je suis toujours près de vous... toujours heureuse de vous retrouver...

A Ali, merci pour tous les moments passés ensemble, moins nombreux ces dernières années mais toujours aussi merveilleux. A Yasmine et à mes nombreux futurs neveux et nièces... Je vous adore.

A Amina, nous voilà enfin rapprochées! A ta réussite future... Merci de m'avoir toujours supportée... Je t'adore et je suis là pour toi...

A Mimi, pour toute ton affection, ton attention et ta compréhension... Je ne t'ai, que trop rarement, dit, comme tu comptes pour moi et comme ton amitié me comble... Merci d'être toi, d'être toujours là...

A Wafaa et Jawad, merci pour votre soutien permanent et pour me permettre de retrouver, près de vous, une atmosphère familiale si agréable...

A toute ma famille, le bonheur d'être près de vous est toujours aussi intense. Je vous emporte partout dans mon cœur... A très vite... Comme d'habitude...

A Mamy et Papy, merci d'être là, d'être des grands-parents adoptifs parfaits, de me recevoir avec toujours autant d'amour...

A Marie Laure Moueix, pour votre accueil toujours parfait, vos multiples attentions et invitations...

A Hubert et Andrée Proux, merci pour tout, pour votre hospitalité, pour votre gentillesse, et pour m'avoir permis, loin de chez moi, de me sentir en famille...

A Charlotte, à notre formidable amitié qui m'a tant apporté, merci de m'avoir donnée confiance en moi. Merci de continuer à être si présente malgré ton départ... A nos voyages, à notre colocation et ... à nos nombreuses retrouvailles à venir, ici et ailleurs...

A Pascale, sans toi, rien n'aurait pu être pareil...Merci d'avoir traversé avec moi toutes ces étapes...C'est grâce à nous que j'y suis arrivée...Merci d'être toujours là, toujours la même...

A Marie, pour toutes les choses extraordinaires que tu m'as apprises et apportées...

A Rachel, pour être toujours là, surtout quand plus rien ne va... Pour tout le temps passé à me rassurer...Merci

A Jane Lyse + 1, pour toute ton affection et ton soutien permanent...

A Matthieu, merci de me permettre de toujours compter sur toi, d'être toujours présent et disponible...

A Guillaume, à ta manière unique de me faire comprendre que la vie est belle et de me consoler quand rien ne va...

A Alice, Greg, Nico, Emilie, Julien M, Julien, Delphine, Aymeric, Nina, SO, Céline... pour tous les excellents moments passés ensemble...

A Justine, Laure, Chantal, Jérôme...pour votre soutien tout au long de cette dernière année...

A Sandra, merci d'avoir si bien guidé mes premiers pas dans cette école...

A Camy, Youssef, Cindy, Yasmina et Othman, les plus anciens pour la fin... à nos belles années de lycée... Je pense toujours aussi fort à vous...

Retrospective study of the mitotane induction treatment for Pituitary Dependent Hyperadrenocorticism in dogs.

SURNAME: BENCHEKROUN

Given name: Ghita

Summary :

The absence of surveys about the use of the extemporaneous form of O,p'DDD for the dog, justifies this retrospective study concerning the induction phase with mitotane.

This study held back 39 dogs suffering from Cushing's disease treated with a standard protocol. The time of the induction lasted from 6 to 63 days (median of 10 days). There is a relationship between the amounts of plasma cortisol after stimulation at the time of the diagnostic and the length of the induction. At the end of the induction, there is no relation between the assays of cortisol after stimulation and the regression of the clinical signs.

Our study confirms that our induction protocol using O,p'DDD is effective. It also shows the benefit of associating functional exploration and the follow-up of the clinical signs to investigate the achievement of the therapy. Finally, the ACTH stimulation test could help to determine the time of the induction.

Key words : PITUITARY-DEPENDANT HYPERADRENOCORTICISM, CUSHING'S DISEASE, HYPERADRENOCORTICISM, PITUITARY, MITOTANE, O,p'DDD, DOG, SMALL ANIMALS.

JURY :

President : Pr.

Director : Dr Dan ROSENBERG

Assessor : Dr Laurent TIRET

Guest : Dr Pauline De FORNEL

Author's Address:

Ms. Ghita Benchekroun

40, rue des Renaudes

75017 PARIS

Etude rétrospective concernant l'induction par le mitotane de chiens atteints de maladie de Cushing.

NOM et Prénom : Ghita BENCHEKROUN

Résumé :

L'absence de données concernant l'emploi chez le Chien de la forme d'o,p'DDD familière aux vétérinaires français (conditionnement extemporané) justifie cette étude rétrospective concernant la phase d'induction par mitotane.

Trente neuf chiens atteints de maladie de Cushing traités suivant un protocole standard ont été retenus. La durée d'induction a été comprise entre 6 et 63 jours (médiane = 10 jours) et il existe une relation entre les valeurs du cortisol après stimulation au moment du diagnostic et la durée d'induction. A la fin de l'induction, il n'existe pas de relation entre les mesures du cortisol après stimulation par l'ACTH et la disparition, ou non, des symptômes cliniques.

Notre étude confirme l'efficacité du protocole d'induction par l'o,p'DDD et l'intérêt de l'adjonction d'une exploration fonctionnelle au suivi de la réponse clinique pour paramétrer la réussite thérapeutique. Enfin, le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH pourrait être un outil pronostique de la durée d'induction.

Mots clés : MALADIE DE CUSHING, HYPERCORTICISME, HYPOPHYSE, MITOTANE, O,p'DDD, CHIEN, CARNIVORE.

JURY :

Président : Pr.

Directeur : Dr Dan ROSENBERG

Assesseur : Dr Laurent TIRET

Invitée : Dr Pauline De FORNEL

Adresse de l'auteur :

M^{elle} Ghita Benchekroun
40, rue des Renaudes
75017 PARIS