



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 15525

To cite this version :

Appert, Colette. *Intérêt du cortisol basal et de l'évaluation clinique dans l'adaptation du traitement de chiens atteints d'un syndrome de cushing et traités au trilostane : étude rétrospective de cas suivis à l'ENVT entre 2008 et 2014*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire et santé animale, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2016, 104 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

INTÉRÊT DU CORTISOL BASAL ET DE L'ÉVALUATION CLINIQUE DANS L'ADAPTATION DU TRAITEMENT DE CHIENS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE CUSHING TRAITÉS AU TRILOSTANE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE CAS SUIVIS À L'ENVT ENTRE 2008 ET 2014

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

APPERT Colette

Née le 11 Aout 1989, à Athènes (Grèce)

Directeur de thèse : Mme Rachel LAVOUE

JURY

PRESIDENT :

M. Laurent SAILLER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Rachel LAVOUE

Mme Armelle DIQUELOU

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directrice : Madame Isabelle CHMITELIN

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
- Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. MARTINEAU Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1^{re} CLASSE

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. DUCOS Alain, *Zootechne*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme HAGEN-PICARD, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
- M. PICAVET Dominique, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
- M. SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. BERGONIER Dominique, Pathologie de la Reproduction
- Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, Biologie cellulaire et moléculaire
- Mlle BOULLIER S^o verine, Immunologie générale et médicale
- Mlle DIQUELOU Armelle, Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores
- M. DOSSIN Olivier, Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores
- M. JOUGLAR Jean-Yves, Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour
- Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, Anatomie pathologique
- M. LYAZRHI Faouzi, Statistiques biologiques et Mathématiques
- M. MATHON Didier, Pathologie chirurgicale
- Mme PRIYMENKO Nathalie, Alimentation

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. ASIMUS Erik, Pathologie chirurgicale
- Mme BENNIS-BRET Lydie, Physique et Chimie biologiques et médicales
- Mlle BIBBAL Delphine, Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale
- Mme BOUHSIRA Emilie, Parasitologie, maladies parasitaires
- Mlle CADIERGUES Marie-Christine, Dermatologie
- M. CONCHOU Fabrice, Imagerie médicale
- M. CORBIERE Fabien, Pathologie des ruminants
- M. CUEVAS RAMOS Gabriel, Chirurgie Equine
- Mme DANIELS H^o Khe, Microbiologie-Pathologie infectieuse
- Mlle DEVIERS Alexandra, Anatomie-Imagerie
- M. DOUET Jean-Yves, Ophtalmologie vétérinaire et comparée
- Mlle FERRAN Aude, Physiologie
- M. GUERIN Jean-Luc, Elevage et Santé avicoles et cynicoles
- M. JAEG Jean-Philippe, Pharmacie et Toxicologie
- Mlle LACROUX Caroline, Anatomie Pathologique des animaux de rente
- Mlle LAVOUE Rachel, Médecine Interne
- M. LIENARD Emmanuel, Parasitologie et maladies parasitaires
- M. MAILLARD Renaud, Pathologie des Ruminants
- Mme MEYNADIER Annabelle, Alimentation
- Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, Pathologie Chirurgicale
- M. MOGICATO Giovanni, Anatomie, Imagerie médicale
- M. NOUVEL Laurent, Pathologie de la reproduction (en disponibilité)
- Mlle PALIERNE Sophie, Chirurgie des animaux de compagnie
- Mlle PAUL Mathilde, Epidémiologie, gestion de la santé des Elevages avicoles et porcins
- Mme PRADIER Sophie, Médecine interne des Equidés
- M. RABOISSON Didier, Productions animales (ruminants)
- M. VOLMER Romain, Microbiologie et Infectiologie
- M. VERWAERDE Patrick, Anesthésie, Réanimation
- Mme WARET-SZKUTA Agnès, Production et pathologie porcine

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. DAHAN Julien, Médecine Interne

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme COSTES Laura, Hygiène et industrie des aliments
- Mme LALLEMAND Elodie, Chirurgie des Equidés
- M. TANIS Jean-Benoît, Anatomie | Imagerie Médicale

Mise à jour au 01/03/2015

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Laurent SAILLER,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier de l'Université Paul Sabatier de
Toulouse
Médecine Interne

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse.
Hommages respectueux

A Madame le Docteur Rachel LAVOUE,
Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Médecine Interne

Qui a accepté d'encadrer ce projet et pour m'avoir guidée
dans la réalisation de cette thèse. Qu'elle trouve ici toute l'expression de ma
reconnaissance

A Madame Docteur Armelle DIQUELOU,
Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
Médecine Interne

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse. Sincères remerciements

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLES DES MATIERES	5
TABLES DES ILLUSTRATIONS	9
LISTE DES ABBREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	15
1. Syndrome de Cushing	17
1.1. Étiologie du Syndrome de Cushing	17
1.2. Population à risque	18
1.3. Suspicion clinique	18
1.4. Maladies intercurrentes	19
1.4.1. Infections du tractus urinaire (ITU)	19
1.4.2. Calculs urinaires	19
1.4.3. Diabète	19
2. Diagnostic du Syndrome de Cushing	20
2.1. Examens complémentaires	20
2.1.1. Examens Biochimiques	20
2.1.2. Analyse urinaire	21
2.2. Tests diagnostiques d'hypercorticisme	21
2.2.1. Rapport cortisol sur créatinine urinaire (RCCU)	21
2.2.2. Stimulation ACTH	22
2.2.3. Freinage faible à la dexaméthasone	23
2.3. Différenciation hypophysaire/surrénal	24
2.3.1. Freinage faible/fort dexaméthasone	24
2.3.2. Dosage ACTH endogène	25
2.3.3. Échographie et Scanner	25
2.3.4. Radiographie	27
3. Traitement	28
3.1. PDH	28
3.1.1. Trilostane	28
3.1.2. Mitotane	30
3.1.3. Kétoconazole	30
3.2. Particularités de la tumeur surrénale	31
3.2.1. Traitement chirurgical : adrenalectomie	31
3.2.2. Traitement médicamenteux : trilostane ou mitotane ?	31
4. Suivi	32
4.1. Signes cliniques	32
4.2. Examens biochimiques	32
4.3. Stimulation ACTH	33
4.4. RCCU	34
4.5. Cortisol basal	34

PARTIE II : ETUDE RETROSPECTIVE	37
1. Contexte	39
2. Objectif	40
3. Matériel et méthodes	41
3.1. Collecte des données	41
3.2. Animaux et évènements	41
3.2.1. Inclusion	41
3.2.2. Exclusion	41
3.3. Données d'intérêt	41
3.3.1. Historique et anamnèse rapportée par le propriétaire	42
3.3.2. Qualification des évènements	42
3.3.3. Données cliniques	42
3.3.4. Données biologiques	42
3.3.4.1. Cortisolémie pré et post ACTH	42
3.3.4.2. Données des analyses sanguines	42
3.3.4.3. Données des analyses urinaires	43
3.4. Classification du statut	43
3.4.1. Statut de référence	43
3.4.2. Statut clinique	43
3.4.3. Premier opérateur	43
3.4.4. Deuxième opérateur	44
3.4.5. Statut cortisol basal	44
4. Analyse statistique	45
4.1. Tableaux de contingence	45
4.1.1. Cortisol basal	45
4.1.2. Évaluation Clinique	46
4.1.3. Évaluation clinique et cortisol basal	46
4.2. Calcul des intervalles de confiance à 95 %	47
4.3. Corrélation cortisol basal et cortisol post stimulation	47
5. Résultats	49
5.1. Animaux	49
5.2. Évènements	49
5.3. Statuts des chiens	50
5.4. Comparaison cortisolémie pré et post ACTH	50
5.5. Décision après stimulation	51
5.5.1. Conclusion des consultants de l'ENVT	51
5.5.2. Recommandations du fabricant non suivies	51
5.5.2.1. Dose plus forte	51
5.5.2.2. Dose moins forte	51
5.5.3. Stimulations ACTH inversées	51
5.6. Détermination des statuts sans stimulation ACTH	52
5.6.1. Performances diagnostiques du cortisol basal	52
5.6.1.1. Identification des animaux surdosés	52
5.6.1.2. Identification des animaux sous dosés	53

5.6.1.3. Identification des animaux contrôlés	54
5.6.2. Performances diagnostiques de l'évaluation clinique isolée	56
5.6.2.1. Premier opérateur	56
5.6.2.2. Second opérateur	56
5.6.3. Performances diagnostiques de la réunion (\vee) de l'évaluation clinique isolée avec le cortisol basal	56
5.6.3.1. Identification des animaux surdosés	56
5.6.3.2. Identification des animaux sous dosés	56
5.6.3.3. Identification des animaux contrôlés	56
5.6.4. Performances diagnostiques de l'intersection (\wedge) de l'évaluation clinique isolée et du cortisol basal	57
5.6.4.1. Identification des animaux surdosés	57
5.6.4.2. Identification des animaux sous dosés	57
5.6.4.3. Identification des animaux contrôlés	57
6. Discussion et limites	59
6.1. Fiabilité de la stimulation ACTH	59
6.2. Performances diagnostiques du cortisol basal	59
6.2.1. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux surdosés	61
6.2.2. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux sous-dosés	61
6.2.3. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux contrôlés	62
6.3. Performances diagnostiques du cortisol basal associé à la clinique	62
6.3.1. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux surdosés	63
6.3.2. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux sous-dosés	63
6.3.3. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux contrôlés	64
6.4. Limites	64
CONCLUSION	67
ANNEXES	69
1. Annexe 1	71
2. Annexe 2	75
3. Annexe 3	79
4. Annexe 4	83
5. Annexe 5	87
BIBLIOGRAPHIE	97

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1: Prévalence de certaines modifications biologiques retrouvées chez les chiens atteints de Syndrome de Cushing ((Feldman, Nelson, 1996 ; Peterson, 1984).....	20
Tableau 2: Posologie recommandée du Vétoryl en fonction du poids de l'animal	28
Tableau 3: Recommandation de Dechra pour l'ajustement thérapeutique du traitement au Vétoryl en fonction de la cortisolémie post-stimulation	33
Tableau 4 : Données relevées pour les évènements surdosés. M + = évènements surdosés d'après la stimulation ACTH ; M- = évènements non surdosé d'après la stimulation ACTH ; Test + = évènements ayant une cortisolémie basale inférieure au seuil testé ; Test - = évènements ayant une cortisolémie basale supérieure au seuil testé.....	45
Tableau 5 : Performances diagnostiques des seuils choisis pour chaque test et chaque statut	55
Tableau 6 : Performances diagnostiques du cortisol basal selon Cook, Burkhardt et notre étude (ENVT). NE ; Non évaluée	60
Tableau 7 : Données relevées pour les évènements sous dosés. M + = évènements sous dosés d'après la stimulation ACTH ; M- = évènements non sous dosés d'après la stimulation ACTH ; Test + = évènements ayant une cortisolémie basale supérieure au seuil testé ; Test - = évènements ayant une cortisolémie basale inférieure au seuil testé. Les lignes en doublons ont été supprimées pour plus de concision.	83
Tableau 8 : Données relevées pour les évènements contrôlés. M + = évènements contrôlés d'après la stimulation ACTH ; M- = évènements non contrôlés d'après la stimulation ACTH ; Test + = évènements ayant une cortisolémie basale entre la limite inférieure (lim inf) et la limite supérieure (lim sup) ; Test - = évènements ayant une cortisolémie basale hors de l'intervalle. Les lignes en doublons ont été supprimées pour plus de clarté. Limites inférieures testées : 27 à 48 nmol/L ; Limites supérieures testées : 50 à 175 nmol/L.....	87
Figure 1: Groupes de cas parmi les évènements surdosés	46
Figure 2 : Cortisolémie basale et post ACTH de chacun des 101 évènements	50
Figure 3 : Courbe ROC des seuils de cortisolémie basale testant les évènements surdosés. Seuils de 27 à 50 nmol/L puis 300 et 305 nmol/L. Le rond noir représente les valeurs du seuil de 36 nmol/L.	52
Figure 4 : Courbe ROC des seuils de cortisolémie basale testant les évènements sous dosés. Seuils de 27 à 305 nmol/L. Le rond noir représente les valeurs du seuil de 100 nmol/L.	53

Figure 5 : Courbe ROC des seuils de cortisolémie basale testant les évènements contrôlés. Seuils inférieurs de 27 à 49 nmol/L seuils supérieurs de 50 à 305 nmol/L. Les points répétitifs ont été supprimés pour plus de clarté. Le rond noir représente les valeurs de l'intervalle 36-100 nmol/L. 54

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACTH	Adrénocorticotropine
ACVIM	Collège Américain de Médecine Interne
ADH	Hypercorticisme surrénalien
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BID	Bis in dies
CRH	Corticolibérine
ECVIM-CA	Collège Européen de Médecine Interne des Animaux de Compagnie
ENVT	École Nationale Vétérinaire de Toulouse
GGT	Gamma glutamyltransférase
HC	Hypercorticisme
IC	Intervalle de confiance
ITU	Infection du tractus urinaire
K	Potassium
Na	Sodium
PAL	Phosphatases alcalines
PDH	Hypercorticisme hypophyso-dépendant
PuPd	Polyuro-polydipsie
RCCU	Rapport cortisol sur créatinine urinaires
RPCU	Rapport protéines sur créatinine urinaires
Se	Sensibilité
SID	Semel in dies
SNC	Système nerveux central
Sp	Spécificité
TS	Tumeur surrénalienne
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

L'hypercorticisme est une maladie chronique du chien qui nécessite un suivi régulier. Actuellement l'examen de référence dans le suivi des chiens traités au trilostane est la stimulation ACTH. Cet examen complémentaire demande un investissement régulier de temps et d'argent pour le propriétaire. D'autre part, l'ACTH de synthèse, indispensable à la stimulation ACTH a été en rupture de stock pendant plus d'un an et n'est disponible actuellement que sous réserve d'une autorisation temporaire d'utilisation. Un allègement du protocole de suivi, en arrêtant le recours systématique à la stimulation ACTH pourrait faciliter l'observance des visites de contrôle par le propriétaire et permettrait également de faire face à une possible nouvelle rupture d'ACTH de synthèse.

Deux études récentes ont analysé la possibilité d'utiliser la cortisolémie basale pour effectuer le suivi des chiens. L'une a conclu favorablement à l'utilisation de seuils de cortisolémie basale pour distinguer leur statut, en recommandant la prise en compte de la clinique dans des travaux futurs ; l'autre a désavoué ces résultats. Ce travail vise donc à clarifier cette question du point de vue des données récoltées à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse entre 2008 et 2014, et à préciser dans quelle mesure la prise en compte des éléments du bilan anamnestic-clinique et biologique permet une meilleure discrimination du statut des animaux.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Syndrome de Cushing

1.1. Étiologie du Syndrome de Cushing

Il existe trois principales causes, regroupées sous le nom de Syndrome de Cushing, à l'origine d'un hypercorticisme (HC) : les tumeurs hypophysaires qui se traduisent par une sécrétion excessive d'adrénocorticotrophine (ACTH), les tumeurs sécrétantes de la glande corticosurrénale ou des causes iatrogènes. Un traitement excessif aux glucocorticoïdes est la principale cause iatrogène d'hypercorticisme

La maladie de Cushing proprement dite fait suite à une tumeur hypophysaire et représente environ 80 à 85 % des cas d'hypercorticisme chez le chien. La sécrétion excessive d'ACTH entraîne une hyperplasie bilatérale des glandes surrénales. Les tumeurs hypophysaires peuvent prendre racine dans la pars distalis (70% des cas) ou dans les cellules A ou B de la pars intermedia (30% des cas). La pars intermedia, comme la pars distalis, est sous le contrôle de la corticolibérine (CRH), produit par l'hypothalamus. Les tumeurs hypophysaires qui atteignent une taille importante semblent avoir une grande résistance au freinage à la dexaméthasone, ce qui indiquera que la croissance de ce type de tumeur dépend fortement de sa sensibilité au rétrocontrôle des glucocorticoïdes (Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010).

Les cas restants d'hypercorticisme sont causés en grande majorité par des tumeurs cortico-surrénales (TS). Ces tumeurs (adénomes ou carcinomes) sécrètent du cortisol indépendamment du contrôle hypophysaire, ils sont non-ACTH dépendant. Chez ces chiens, l'hypercortisolémie entraîne une suppression de la CRH hypothalamique et de l'ACTH hypophysaire. En absence de stimulation la glande surrénale controlatérale s'atrophie. Comme la sécrétion hypophysaire d'ACTH est inhibée de manière chronique, ces tumeurs ne répondent pas aux altérations de l'axe hypothalamo-hypophysaire par des produits tels que la dexaméthasone. La moitié des chiens d'une étude atteints de TS avait une tumeur surrénalienne maligne (Kintzer, Peterson, 1994). La présence de métastases diminue significativement la durée de survie des chiens atteints de TS (Helm et al., 2011).

La coexistence d'une tumeur hypophysaire et d'une tumeur surrénalienne est rare mais pas impossible. Une étude décrit cette occurrence chez 17 chiens atteints d'HC (Greco et al., 1999). A la suite d'une autopsie ou d'une chirurgie les auteurs ont observés que 10 d'entre eux présentaient un adénome surrénalien unilatéral avec une hyperplasie de la glande controlatérale ; 4 chiens avaient un adénome sur chacune des glandes surrénales et 3 chiens présentaient un carcinome surrénalien unilatéral avec une hyperplasie de la glande controlatérale. L'évaluation endocrinienne de ces chiens permettait de diagnostiquer un HC, cependant les tests de différenciation entre hypercorticisme hypophyso-dépendant (PDH) et TS étaient contradictoires et non conclusifs.

Les chiens atteints de PDH développent généralement une hyperplasie surrénalienne bilatérale et symétrique. Cependant, chez certains chiens, l'hypersecretion chronique d'ACTH peut entraîner une hyperplasie nodulaire des surrénales. Dans ce cas les glandes s'élargissent

et peuvent présenter un ou plusieurs nodules de tailles variables dans le cortex. Ces nodules peuvent devenir « autonomes » au cours du temps, rendant la distinction entre hyperplasie nodulaire due à un PDH et tumeurs surrénaliennes bilatérales difficile à faire. Il est probable que ces hyperplasies nodulaires soient à l'origine de certains cas cités plus haut dans l'étude de Greco et al (Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010).

1.2. Population à risque

L'incidence de l'hypercorticisme est bien plus importante chez les chiens que chez les humains ou les chats, une étude rapporte 1 à 2 cas pour 1 000 chiens par an contre 2 à 3 cas pour 1 million d'humains (Willeberg, Priester, 1982 ; Steffensen et al., 2010). L'âge moyen lors du diagnostic de syndrome de Cushing est 11 ans, et pratiquement tous les chiens atteints ont plus de 6 ans. Les chiens atteints de tumeurs surrénaliennes ont tendance à être plus vieux que les chiens atteints de PDH.

Le PDH se rencontre le plus souvent sur des petites races, les plus à risques sont les caniches, teckels, races terriers et boxers. 75% des chiens atteints font moins de 20kg. En revanche, 50% des chiens atteints de TS font plus de 20 kg (Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010).

Une étude sur la prévalence de PDH dans une famille de sept Terriers Dandie Dinmont appuie l'existence de facteurs génétiques (Scholten-Sloof et al., 1992).

1.3. Suspicion clinique

L'apparition de signes cliniques caractéristiques de l'hypercorticisme se fait progressivement et ceux-ci peuvent être faussement attribués par le propriétaire à la vieillesse. Ces signes cliniques sont dus aux effets glucogénique, immunosuppresseurs, anti-inflammatoires et lypolitiques du cortisol.

Les chiens atteints d'hypercorticisme peuvent présenter un ou plusieurs de ces signes cliniques, dont chacun peut aller d'une atteinte légère à grave. Le symptôme le plus fréquent est la polyurie-polydipsie (PuPd) (90% des chiens atteints) puis vient, dans l'ordre de fréquence décroissante, l'alopecie tronculaire, la ptose abdominale, l'hépatomégalie, la polyphagie, la faiblesse musculaire, le halètement. Les troubles dermatologiques comprennent, en plus de l'alopecie tronculaire, l'apparition d'une peau fine, de comédons, d'hyperpigmentation, et parfois de calcinose cutanée. Les mâles peuvent présenter une atrophie testiculaire tandis que les femelles ont un grand risque d'anoestrus.

On peut observer une dysorexie chez les chiens atteints d'un PDH avancé, dans ce cas un macroadénome ayant fortement grandi peut comprimer l'hypothalamus voisin. Un macroadénome peut également directement provoquer une léthargie.

1.4. Maladies intercurrentes

1.4.1. Infections du tractus urinaire (ITU)

Selon les études, 40 à 50 % des chiens atteints d'hypercorticisme non traité ont une ITU (Ling et al., 1979 ; Lorenz, 1982 ; Forrester et al., 1999). Ce pourcentage est considérablement supérieur aux 5 à 27% des chiens qui présentent une ITU au cours de leur vie (Bush, 1976 ; Kivistö et al., 1977 ; Ling, 1984). Cette prédisposition est attribuée principalement aux effets immunosuppresseurs du cortisol. Certaines sources citent également la polyurie souvent présente chez les chiens atteints d'hypercorticisme, la densité urinaire est alors basse et ainsi a moins d'effet bactéricide (Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010). Cependant Forrester n'a pas trouvé de corrélation entre densité urinaire et ITU.

Les signes cliniques normalement associés aux ITU (pollakiurie, strangurie, hématurie) sont souvent frustes (<5% des chiens atteints d'hypercorticisme d'après Forrester), probablement à cause de l'effet anti-inflammatoire du cortisol. De plus, 19% des chiens ayant une analyse bactériologique urinaire positive ne présentaient aucun signe d'infection à l'analyse cytologique urinaire (pyurie, bactériurie). Il recommande donc une culture urinaire systématique pour les chiens atteints d'hypercorticisme.

1.4.2. Calculs urinaires

Les chiens atteints d'hypercorticisme sont sujets à des problèmes de régulation de l'homéostasie du calcium qui peuvent se traduire cliniquement par des urolithiases à oxalates de calcium, des calcinose cutanées ou des minéralisations dans d'autres tissus mous tels que les voies respiratoires ou les reins. En effet les glucocorticoïdes pourraient augmenter l'excrétion urinaire de calcium. Une étude (Hess et al., 1998) montre que les chiens atteints de Syndrome de Cushing sont prédisposés aux urolithes contenant du calcium (odds ratio de 10.5 ; intervalle de confiance à 95% de 1.5 à 23.4). Les chiens atteints d'hypercorticisme maintiennent généralement une calcémie dans les normes, mais la plupart d'entre eux (92%) ont un taux élevé de parathormone (Ramsey et al., 2005). Cet hyperparathyroïdisme secondaire pourrait expliquer les troubles du métabolisme du calcium et du phosphore chez les chiens atteints d'hypercorticisme.

1.4.3. Diabète

Le diagnostic d'hypercorticisme chez les chiens atteints de diabète peut être problématique à cause des signes cliniques en commun aux deux maladies (PuPd, polyphagie, hépatomégalie). Cependant certains symptômes sont plus particuliers à l'hypercorticisme (alopécie tronculaire, peau fine, calcinose cutanée, ptose abdominale, adrénomégalie à l'échographie et une dose nécessaire élevée en insuline pour contrôler le diabète). Il faut suspecter un hypercorticisme lorsqu'un chien diabétique présente une résistance à l'insuline.

D'autre part environ 5% des chiens atteints d'hypercorticisme développent un diabète sucré (Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010).

2. Diagnostic du Syndrome de Cushing

2.1. Examens complémentaires

2.1.1. Examens Biochimiques

L'altération biochimique la plus fréquente chez les chiens atteints d'hypercorticisme est une augmentation des PAL (phosphatase alcaline), cette anomalie est présente chez 85 à 95% des chiens. Bien que le taux de PAL (souvent >1000 U/L) soit élevé chez la majorité des chiens atteints, son augmentation n'est en rien spécifique à l'hypercorticisme. Il n'y a aucune corrélation entre l'activité des PAL et la sévérité de l'hypercorticisme, la réponse au traitement ou le pronostic.

Chez plus de 50% des patients on observe une augmentation des ALAT (alanines aminotransférases), généralement plus modeste que pour les PAL (<400 U/L). Une augmentation des concentrations en cholestérol et triglycérides est également présente chez plus de 50 % des chiens (Feldman, Nelson, 1996 ; Peterson, 1984). Le tableau 1 récapitule les modifications biologiques les plus fréquemment retrouvées.

Modification biologique	% des cas
Augmentation PAL	85-95
Hyperlipidémie	50-90
Augmentation ALAT	50-80
Diminution Urémie	30-50
Hyperglycémie à jeun	30-40
Hypophosphatémie	38
Glycosurie	10

Tableau 1: Prévalence de certaines modifications biologiques retrouvées chez les chiens atteints de Syndrome de Cushing ((Feldman, Nelson, 1996 ; Peterson, 1984)

Une hyperglycémie modérée à jeun est courante chez les chiens atteints d'hypercorticisme, cependant un diabète sucré « actif » n'est rencontré que chez 5 à 10% des chiens non traités. Les glucocorticoïdes activent la néoglucogenèse hépatique et diminuent l'utilisation périphérique du glucose en inhibant l'action de l'insuline.

Les glucocorticoïdes provoquent une augmentation de la diurèse et par conséquent une excrétion urinaire accrue d'urée. Environ 30 à 50% des chiens atteints d'hypercorticisme ont une urémie basse. L'hypophosphatémie présente chez plus d'un tiers des chiens est également due à une excrétion urinaire accrue.

2.1.2. Analyse urinaire

L'analyse urinaire est une composante importante dans l'évaluation d'un chien atteint de PuPd. Environ 85% des chiens atteints d'hypercorticisme ont une densité urinaire $<1,020$. La majorité des chiens atteints d'hypercorticisme n'ont pas de glucose dans les urines, cependant chez 5 à 10% des chiens atteints à la fois d'hypercorticisme et de diabète sucré, il y a glycosurie. On observe une protéinurie chez de nombreux chiens atteints d'hypercorticisme. Dans une étude de (Ortega et al., 1996) le rapport protéines sur créatinine urinaires (RPCU) était significativement augmenté ($>1,0$) chez 46% des chiens atteints de PDH non traité, 31% des chiens atteints de PDH mal contrôlé et 63% des chiens atteints de TS non traité. On note souvent la présence concomitante d'une hypertension et d'une protéinurie chez les chiens atteints d'hypercorticisme et l'un pourrait bien être la conséquence de l'autre.

2.2. Tests diagnostiques d'hypercorticisme

Aucun des tests présentés ci-dessous n'est parfait et tous peuvent donner des faux négatifs et faux positifs. Il est donc primordial de réaliser une bonne anamnèse, un bon historique et un examen clinique approfondi afin de tester des animaux avec une forte suspicion d'hypercorticisme.

2.2.1. Rapport cortisol sur créatinine urinaire (RCCU)

Le RCCU est un test non invasif qui repose sur l'hypothèse que la sécrétion de créatinine dans les urines est constante au cours du temps, contrairement à la sécrétion pulsatile du cortisol. Ce rapport permet donc de normaliser l'excrétion de cortisol sur une période donnée. Le RCCU n'est pas un test dynamique comme la stimulation ACTH ou le freinage faible à la dexaméthasone. Il ne mesure pas la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal à une stimulation ou suppression mais permet d'estimer le niveau de sécrétion des glandes surrénales.

Lorsque le RCCU est au-dessus d'une valeur seuil, il est possible que le chien soit atteint d'hypercorticisme. Les réactifs utilisés pour mesurer le cortisol urinaire varient selon les laboratoires, or ceux-ci réagissent différemment avec les métabolites urinaires, il n'existe donc pas de valeur seuil universelle (Gilor, Graves, 2011). La valeur prédictive positive de ce test est de 0,88 ; la VPN est de 0,98 (Rijnberk et al., 1988). C'est donc principalement un test d'exclusion.

Chez certains chiens il y a des différences considérables de RCCU d'un jour à l'autre (Van Vonderen et al., 1997). Pour minimiser les variations quotidiennes une moyenne peut être réalisé sur des échantillons d'urines de deux (voir dix) jours consécutifs (Kooistra, Galac, 2012). Dans une étude suivant des chiens sains sous différentes conditions de stress les valeurs basales de RCCU (urine récoltée à la maison par le propriétaire) variaient de 0,8 à $8,3 \cdot 10^{-6}$. Les RCCU des chiens en conditions de stress (visite chez le vétérinaire, hospitalisation) étaient significativement plus élevés qu'en situation non stressante. Chez

certains chiens la situation de stress a entraîné un RCCU au-dessus du seuil positif, ne permettant pas d'exclure un hypercorticisme (Van Vonderen et al., 1998). Il est donc conseillé de faire récolter les urines par le propriétaire. Une récolte des urines du matin permet en plus d'avoir un échantillon qui représente plusieurs heures de production urinaire.

2.2.2. Stimulation ACTH

La stimulation ACTH est souvent utilisée comme test diagnostique, il permet d'estimer les réserves des surrénales. C'est le gold standard pour le diagnostic d'HC iatrogène. Le test consiste en une injection d'ACTH à dose supra-physiologique qui stimule de manière maximale l'excrétion de cortisol des glandes surrénales. La sensibilité du test varie, selon les études, entre 60% et 95% et la spécificité entre 85% et 91% (Kaplan et al., 1995 ; Van Liew et al., 1997 ; Peterson et al., 1982 ; Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010). Cependant toutes les études s'accordent sur le fait que la sensibilité est basse pour le diagnostic de PDH et l'est encore plus pour l'ADH (Adrenal dependant hyperadrenocorticism ou hypercorticisme surrénalien). Son utilité diagnostique est donc moindre que celle du test de freinage faible à la dexaméthasone pour les HC non iatrogène. Chez les chiens atteints de PDH, la capacité des glandes surrénales à excréter du cortisol est supérieur à celle de chiens sains et la cortical surrénale est réceptive à l'ACTH. En revanche pour les TS, les cellules néoplasiques ne sont pas forcément réceptives à l'ACTH et sécrète le cortisol de manière plus erratique. Une augmentation significative du cortisol plasmatique après injection d'ACTH de synthèse est observée chez environ 85% des chiens atteints de PDH et environ 60% des chiens à ADH (Peterson, 2007 ; Peterson et al., 1982). A cause de la sensibilité basse du test, la stimulation ACTH ne doit pas être utilisée pour exclure un hypercorticisme.

Une étude (Martin et al., 2006) a montré que les chiens obèses avaient des réponse exagérées à l'ACTH exogène, il faut donc rester prudent lors de l'interprétation de stimulations ACTH chez ces chiens. Il en va de même pour certaines maladies tel que le diabète sucré mal contrôlé et des atteintes rénales ou hépatique pour lesquels une étude a trouvé une spécificité de test de 64% (Chastain et al., 1986). En revanche, 100% des chiens ayant un diabète sucré proprement traité avaient une réponse négative au test de stimulation ACTH (i.e. Spécificité de test 100%) (Zerbe et al., 1988). Il faut se rappeler que les faux positifs pour le test de stimulation ACTH sont plus courants chez les chiens ayant une maladie grave que chez les chiens ayant une atteinte légère à modérée (Kaplan et al., 1995).

La sensibilité et spécificité diagnostique du test est moindre que celles du freinage faible dexaméthasone et du RCCU donc son utilisation n'est plus recommandé en diagnostic (Feldman, 2005). La sélection des patients à tester par stimulation ACTH est primordiale. Si la suspicion d'hypercorticisme est forte et les autres étiologies possibles ont été explorées et exclues, la spécificité et la valeur prédictive positive du test sont élevées.

Protocol : Le cortisol plasmatique est mesuré juste avant et 1 heure après une injection d'ACTH de synthèse. La seule ACTH de synthèse disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est une spécialité humaine : le Synacthène®, disponible jusqu'en juillet 2013. Une rupture de stock a restreint, à partir de cette date, l'utilisation du Synacthène® au milieu hospitalier. Les vétérinaires étaient donc dans l'impossibilité d'effectuer des tests de

stimulation ACTH. En avril 2014, face à la rupture prolongée de Synacthène®, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) a accordé à Dechra une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour le tétracosactide, principe actif identique à celui du Synacthène®. Le Tétracosactide® de Dechra se présente sous la forme de boîtes de 8 flacons de 2 ml. Le produit est à injecter par voie intraveineuse à la posologie de 5 µg/kg (Behrend et al., 2013). Pour des raisons réglementaires il est distribué directement par Dechra, son prix est de 65€ HT (frais de port inclus) pour 8 flacons permettant de faire des stimulations ACTH sur 8 chiens de moins de 20kg

2.2.3. Freinage faible à la dexaméthasone

Le freinage faible à la dexaméthasone est considéré comme le test de choix pour le diagnostic d'hypercorticisme, sauf si un hypercorticisme iatrogène est suspecté. L'injection de dexaméthasone par voie intraveineuse à 0,01 mg/kg, entraîne un effet de rétrocontrôle négatif qui réduit la sécrétion d'ACTH d'une hypophyse saine pendant plus de 24h. La chute d'ACTH entraîne une baisse de la cortisolémie dès 2 à 3h après injection. Du sang est collecté avant injection puis 4 et 8 h après. Chez les chiens sains, la cortisolémie descend à moins de 41 nmol/l, généralement moins de 20 nmol/L, 4h après injection et stagne à ce niveau 8h après injection. La mesure du cortisol à 0 et 4h n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'hypercorticisme mais apporte des informations dans la différenciation entre PDH et ADH.

Chez les chiens atteints d'hypercorticisme il y a peu ou pas de suppression de la cortisolémie à 8h (Galac, 2010). La sensibilité rapportée de ce test est de 85% voire 100% et la spécificité de 73% (Rijnberk et al., 1988). Chez les chiens atteints de PDH, les cellules tumorales échappent rapidement au rétrocontrôle dû à la dexaméthasone, la sécrétion d'ACTH, et donc de cortisol, repart donc en moins de 8h (cortisolémie > 41 nmol/L à 8h). Chez les chiens ayant un ADH, la sécrétion de cortisol est quasi indépendante de l'ACTH, il n'y a donc pas de freinage (cortisolémie > 41 nmol/L à 8h et 4h).

La résistance ou non à la dexaméthasone n'est pas absolue en cas de PDH, mais représente un continuum. Une résistance faible et donc un freinage fort, peuvent être observés dans des cas d'hypercorticisme précoces, sur des tumeurs de faible taille ; au contraire une résistance importante sera observée dans des cas avancés (Kooistra et al., 1997). Le consensus 2013 de l'ACVIM (Behrend et al., 2013) recommande ainsi de revoir ces valeurs seuils à la baisse, comme cela a été fait en médecine humaine, pour prendre en compte cette variabilité de résistance (Findling et al., 2004).

Chez les chiens stressés ou atteints de maladies chroniques les effets inhibiteurs de la dexaméthasone peuvent être supplantés par l'effet stimulateur de l'hypothalamus, entraînant alors des faux positifs (Gilor, Graves, 2011). Dans une étude de 1995, 56% des chiens atteints d'une maladie autre que l'hypercorticisme étaient testés positifs, pour une spécificité de test de 44% (Kaplan et al., 1995). D'après une étude réalisée en 2004 sur des chiens sains un stress même transitoire, par exemple une échographie pendant le temps d'attente pour les prises du sang du test, peut également entraîner des faux positifs (May et al., 2004). Tout comme dans l'application du test de stimulation ACTH le travail de « sélection » des chiens en amont est donc primordial.

2.3. Différenciation hypophysaire/surrénal

Il est intéressant de différencier entre une origine hypophysaire ou surrénale pour déterminer le meilleur plan de traitement ainsi que le pronostic du chien atteint d'hypercorticisme. Cette différenciation ne peut pas se faire avec les seules données cliniques et biochimiques.

2.3.1. Freinage faible/fort dexaméthasone

Un freinage faible à la dexaméthasone réalisé comme test diagnostique peut, dans certains cas, également différencier entre PDH et ADH. On a vu plus haut que la sécrétion de cortisol des tumeurs surrénaliennes n'est pas freinée par la dexaméthasone, quelque soit la dose. Il est cependant possible d'observer un freinage positif chez un chien atteint d'ADH uniquement à cause des variations pulsatiles de la cortisolémie. Chez les chiens atteints de PDH la sensibilité à la dexaméthasone varie selon les tumeurs hypophysaires. Suivant la dose utilisée 65 à 75% des chiens atteints de PDH présentent une inhibition de la sécrétion de cortisol après injection de dexaméthasone (Gilor, Graves, 2011).

La différenciation par freinage faible à la dexaméthasone se fait sur la base de deux critères. Une cortisolémie à 4h et/ou à 8h qui est $< 50\%$ à la mesure basale de cortisol à 0h. Ou une cortisolémie à 4h sous le seuil diagnostique de 40 nmol/L (Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010). Si au moins un de ces critères est rempli le diagnostic s'oriente vers un PDH. Si aucun freinage n'est observé, la distinction n'est pas possible et les deux étiologies restent plausibles, il faut faire un autre test.

Le freinage fort à la dexaméthasone implique l'injection d'une dose dix fois plus forte (0,1mg/kg) que le test précédent, le protocole est ensuite le même. Les critères de positivité sont également les mêmes avec l'ajout d'un critère : le freinage à 8h de la cortisolémie, sous le seuil diagnostique de 40 nmol/L. La dose de dexaméthasone étant plus forte, il est plus probable que les chiens atteints de PDH répondent au freinage. Ce test n'est pas utilisé pour le diagnostic d'hypercorticisme car l'effet inhibiteur peut être encore actif à 8h et entraînerai donc des faux négatifs. La sensibilité du freinage fort (75%) n'est que légèrement meilleure que celle du freinage faible (65%). C'est pourquoi, chez un chien diagnostiqué par freinage faible et pour lequel la différenciation n'a pu être faite, il est plutôt recommandé de réaliser une échographie ou un dosage d'ACTH pour approfondir le diagnostic (Behrend et al., 2013). En revanche un freinage fort à la dexaméthasone peut être envisagé après un diagnostic d'hypercorticisme par stimulation ACTH.

Chez les chiens particulièrement stressés le test peut être réalisé par les propriétaires chez eux en associant un freinage fort à la dexaméthasone et des RCCU. L'urine du matin est récoltée sur deux matins consécutifs. Immédiatement après la récolte du deuxième échantillon une dose de 0,1 mg/kg de dexaméthasone est administrée oralement puis encore 2 fois à 8 heures d'intervalle. Un échantillon d'urine est récolté le troisième matin. Une baisse de RCCU le troisième matin à moins de 50% de la valeur basale oriente vers un PDH. L'absence de freinage est compatible avec un PDH ou un ADH (Galac et al., 1997). La sensibilité du test est très proche de celle du freinage fort sans RCCU, 72% (Gilor, Graves, 2011).

2.3.2. Dosage ACTH endogène

La mesure de l'ACTH endogène est le meilleur moyen pour différencier un PDH d'un ADH. On a vu que, chez les chiens à ADH, la sécrétion d'ACTH est inhibée, les concentrations plasmatiques sont donc invariablement faibles. Avec un PDH les concentrations en ACTH plasmatiques sont variables, comme chez les chiens sains. Dans une étude de 2009 (Rodríguez Piñeiro et al., 2009) tous les chiens à ADH avait une concentration en ACTH plasmatique en dessous de la limite de détection (<5pg/ml), alors que chez les chiens à PDH la concentration plasmatique médiane était de 30pg/ml (allant de 6 à 1250 pg/ml). Il n'y avait donc aucun chevauchement des valeurs entre PDH et ADH. Ces résultats ont été obtenus avec un test immunoluminométrique (analyseur Immulite® 2000). Des études similaires, utilisant des techniques de mesure moins sensible (immunoluminoétrie avec Immulite® 1000 ou dosage radioimmunométrique) obtenaient des résultats moins probants avec un seuil de détection de l'ACTH entre 10 et 20 pg/ml (Scott-Moncrieff et al., 2003 ; Zeugswetter et al., 2011).

Ce dosage n'est cependant pas très utilisé à cause de son protocole strict de manipulation des échantillons. L'ACTH se dégrade rapidement à température ambiante ou s'il est congelé et décongelé à plusieurs reprises. Le sang doit être collecté dans un tube EDTA préalablement réfrigéré puis centrifugé à 4°C. L'aliquot de plasma doit ensuite être expédié congelé au laboratoire.

Une concentration haute en ACTH oriente vers un PDH, même si le protocole de manipulation des échantillons n'a pas été suivi à la lettre. Cependant il faut s'assurer que le prélèvement a été fait parfaitement si le résultat donne une concentration basse en ACTH, car celui-ci a pu se dégrader.

La sécrétion d'ACTH est pulsatile et les concentrations plasmatiques se chevauchent entre chiens atteints d'hypercorticisme (PDH spécifiquement) et chiens sains, ce dosage ne peut donc pas être utilisé comme test diagnostique

2.3.3. Échographie et Scanner

L'échographie abdominale est une aide précieuse dans l'évaluation étiologique d'un hypercorticisme. Les anomalies rencontrées permettent d'orienter le diagnostic vers un PDH ou un ADH et de révéler de potentiels complications si une tumeur surrénalienne est détectée (métastase, invasion des tissus adjacents). Les glandes surrénales sont normalement des organes hypoéchogènes, aplati, bilobés en position cranio-médiale par rapport aux reins. L'épaisseur dorso-ventrale maximale d'une glande surrénale est le meilleur indicateur de taille, et la limite supérieure pour une glande saine chez un chien est de 7,5 mm. La mesure de l'épaisseur ne peut pas être utilisée comme moyen diagnostique car les tailles de glande surrénale de chiens sains et de chiens atteints d'hypercorticisme se chevauchent (Barthez et al., 1995 ; Grooters et al., 1996).

La plupart des chiens atteints de PDH ont les deux glandes de taille normale ou une hypertrophie surrénalienne bilatérale, cependant certains d'entre eux peuvent présenter une hypertrophie asymétrique. La forme et l'échogénicité des glandes surrénales de chiens atteints de PDH sont normales la plupart du temps, bien que certains chiens présentent des zones d'échogénicité hétérogène dans le cortex.

On peut suspecter une tumeur surrénalienne si l'une des deux a un contour irrégulier, est élargie ou semble envahir les tissus adjacents. La glande perd souvent sa forme de cacahuète et devient plutôt arrondie, anormalement élargie et peut présenter une échogénicité variable. Les tumeurs surrénales causent typiquement une atrophie de la glande controlatérale. Une épaisseur dorso-ventrale de plus de 20 mm orienterait fortement vers une tumeur surrénalienne plutôt qu'une hyperplasie (Besso et al., 1997). Cependant une étude plus récente a enregistré des épaisseurs dorso-ventrale de plus de 20 mm sur une des surrénales de 5 des 28 chiens suivis atteints d'hypercorticisme ACTH-dépendant et présentant une asymétrie de taille des surrénales. Pour distinguer entre PDH et ADH chez les chiens présentant une asymétrie des surrénales, cette étude recommande de se concentrer sur la plus petite surrénale (atrophie) ; une épaisseur de moins 5 mm est fortement indicatrice de tumeur surrénale (Benckroun et al., 2010).

Lorsqu'une tumeur surrénale est confirmée la découverte de métastases, d'une invasion de la veine cave et/ou d'une épaisseur de surrénale de plus de 4 cm sont de forts indicateurs de malignité. Cependant un IRM ou un scanner sont des techniques plus sensibles que l'échographie pour identifier des invasions vasculaires ou détecter des métastases (Behrend et al., 2013).

Les tumeurs hypophysaires dépassant le centimètre de diamètre (macroadénomes et macroadénocarcinomes) sont relativement faciles à identifier au scanner. Les microadénomes peuvent être repérés s'ils approchent le centimètre de diamètre ou s'ils sont « bien » positionnés (Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010).

Certaines tumeurs hypophysaires sont donc non observables même au scanner mais des techniques de contrastes peuvent permettre de les mettre en évidence. La post hypophyse est perfusée directement par une artère, contrairement à l'antéhypophyse qui est reliée par le système porte hypothalamo-hypophysaire. Chez un chien sain, après injection IV de produit de contraste, la posthypophyse est révélée en premier, cette phase est appelée « flush pituitaire ». L'absence de ce flush indique une atrophie de la posthypophyse due à une tumeur hypophysaire. En revanche un déplacement ou une distorsion du flush peut permettre d'identifier et de localiser des microtumeurs de l'antéhypophyse (van der Vlugt-Meijer et al., 2003).

2.3.4. Radiographie

Une distension abdominale, un contraste important à cause de dépôts graisseux, une hépatomégalie, une distension de la vessie, une minéralisation des bronches et du poumon interstitiel sont autant de signes compatibles avec un hypercorticisme (Schwarz et al., 2000 ; Berry et al., 2000). Un petit foie est peu compatible avec un hypercorticisme. Une tumeur surrénalienne peut être observée par effet masse ou à cause d'une calcification de la tumeur (50 % des adénomes et carcinomes (Penninck et al., 1988))

3. Traitement

3.1. PDH

3.1.1. Trilostane

Le trilostane est un inhibiteur compétitif de la 3 β -hydroxy-stéroïde déshydrogénase, une enzyme essentielle dans la synthèse de plusieurs stéroïdes, dont le cortisol et l'aldostérone (Potts et al., 1978). Elle bloque la production d'aldostérone et de cortisol. Le cortisol plasmatique baisse significativement, désactivant ainsi le rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et entraînant une augmentation marquée du taux d'ACTH (Sieber-Ruckstuhl et al., 2006). La production excessive d'ACTH est déjà présente lors de PDH, elle continue donc sous traitement. Les médianes de survie rapportées pour les chiens atteints de PDH et traités au trilostane vont de 662 à 900 jours (Barker et al., 2005 ; Clemente et al., 2007). La résolution des signes cliniques dans les 2 à 6 mois après début de traitement au trilostane est effective chez 67 à 100% des chiens (Ruckstuhl et al., 2002 ; Neiger et al., 2002 ; Braddock et al., 2003 ; Pérez-Alenza et al., 2006 ; Vaughan et al., 2008 ; Galac et al., 2010). Le fabricant (Dechra Veterinary Products Limited) recommande une posologie de départ d'environ 2,2 à 6,7mg/kg SID. Les formulations limitées de Vetoryl® (10 mg, 30 mg, 60 mg ou 120 mg) déterminent le choix de posologie, ceux ci sont présentés dans le tableau 2.

Poids du chien en kg	Posologie en mg (comprimés à donner)
1,7 à 4,5	10
4,5 à 10	30
10 à 20	60
20 à 40	120
40 à 60	180 (120 et 60)

Tableau 2: Posologie recommandée du Vetoryl en fonction du poids de l'animal

Les doses de départ de 6 études, analysées dans un article (Ramsey, 2010), vont de 0,5 mg/kg BID à 20mg/kg SID. Les posologies en fin d'études étaient encore plus variables, cependant la dose médiane était dans l'intervalle de 2,8 à 7,3 mg/kg dans 5 des études (mais dans deux de ces études la dose journalière était séparée en 2 prises). Plus de la moitié des chiens traités au trilostane auront besoin d'un ajustement de leur dose au cours de leur vie. Certains chiens nécessitent des doses plus importantes ou plus fréquentes tandis que d'autres chiens ont besoin de doses plus faibles. Cependant il semblerait que la réponse au traitement se stabilise au cours du temps (Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010). Une étude (Feldman, Kass, 2012) suggère que la dose journalière, en mg/kg, nécessaire pour un traitement efficace est moindre pour les chiens atteints de PDH de plus de 30 kg que pour ceux de moins de 30kg.

Très peu d'études ont comparé l'efficacité d'une administration SID ou BID. Une étude de 2012 a suivi pendant 24 semaines 56 chiens atteints d'hypercorticisme (46 atteints de PDH et 10 d'ADH) et traités au trilostane avec une posologie SID ou BID. Celle-ci montre que les 2 types d'administration permettaient d'observer une amélioration clinique, sans pour autant qu'il y ait de différence significative entre les deux après 24 semaines de traitement. Les résultats montrent que le contrôle de l'hypercorticisme a été atteint plus rapidement, plus efficacement et sur une plus grande proportion d'animaux avec une administration BID, malgré des doses journalières plus faibles (dose journalière moyenne du groupe SID de 7,6 mg/kg contre 5,4 mg/kg pour le groupe BID). Arrivé à la dernière visite, les concentrations en cortisol post ACTH étaient plus faibles et moins variables avec l'administration BID, tout comme les PAL et ALAT. Il n'y avait pas de différence dans les signes cliniques à la dernière visite mais l'amélioration clinique était remarquée plus tôt chez le groupe BID.

D'après un article rassemblant 6 études (Ramsey, 2010) il semblerait que le trilostane soit très bien toléré par une grande majorité des chiens. Sur la totalité des 244 chiens considérés, seuls 39 (16%) présentaient des effets secondaires (principalement un hypocorticisme transitoire) qui pouvaient être attribués au trilostane. Cette prévalence se compare favorablement à celles rapportées pour le mitotane (25 à 42%) (Dunn et al., 1995 ; Kintzer, Peterson, 1991). Chez certains chiens le trilostane est associé à des vomissements et de la diarrhée, indépendamment des effets sur la cortisolémie.

La nécrose surrénalienne aiguë est l'effet secondaire au traitement au trilostane le plus grave identifié à ce jour. 2 cas sont rapportés chez le chien, un fatal et un nécessitant un traitement corticoïdes permanent (Chapman et al., 2004 ; Ramsey et al., 2008). L'hypocorticisme persistant, conséquence de la nécrose surrénalienne, est apparue dans les deux cas après une période très courte de traitement (moins de 3 semaines). Des degrés variables de nécrose surrénalienne ont été décrits chez 5 sur 7 chiens morts ou euthanasiés pendant qu'ils recevaient du trilostane (Reusch et al., 2007). Chez deux de ces chiens la nécrose était assez sévère pour entraîner potentiellement un hypocorticisme. Les deux cas avaient reçu les doses de trilostane les plus importantes, sur une durée de traitement plus longue et avaient été traités auparavant à l'o,p'-DDD. Tous ces facteurs ont potentiellement contribué à la nécrose et il est donc difficile d'évaluer la part de chacun. Reusch suggère d'autre part que les lésions de la glande surrénale observées chez certains chiens traités au trilostane sont dûes à l'hypersecretion d'ACTH et non au trilostane lui-même. Une étude (Burkhardt et al., 2011) sur des rats tend à confirmer cette hypothèse. On retrouve les mêmes résultats chez des humains ayant reçus de l'ACTH sur une période courte : surrénales atteintes de dégénérescence, nécrose focale et hémorragie (Wilbur Jr, Rich, 1953 ; Ramsey, 2010).

Au cours de leur suivi à long terme, jusqu'à 25 % des chiens traités au trilostane subissent un hypocorticisme transitoire ou, plus rarement, permanent (Pérez-Alenza et al., 2006). Dans la majorité des cas, cet hypocorticisme n'est pas dû à une nécrose surrénalienne. La plupart des cas d'hypocorticisme associés au trilostane sont transitoires et nécessitent une reprise du traitement après une interruption temporaire.

3.1.2. Mitotane

Le mitotane est un agent adrenocorticolytique, il entraîne la nécrose sélective des zones fasciculaires et réticulaire de la corticale surrénale (zones de production des glucocorticoïdes), contrairement au trilostane qui est plutôt adrenocorticostatique. La surrénale est alors incapable de répondre à la stimulation répétée de taux important d'ACTH causés par une tumeur hypophysaire. La zone glomérulaire, siège de la production des minéralocorticoïdes, est moins sensible au mitotane, cependant à dose forte celui-ci peut causer une nécrose totale du cortex surrénalien. Il existe deux protocoles de traitement différents, l'effet recherché peut être une destruction partielle du cortex, en préservant la zone glomérulaire (protocole standard) ou une nécrose complète du cortex (protocole non-sélectif).

Le but du protocole standard est d'obtenir un hypocorticisme relatif, et non total, attesté par une stimulation ACTH. Il se déroule en deux étapes, une première d'induction et une deuxième d'entretien. La dose de charge (40 à 50 mg/kg/j) est donnée pendant 10 jours ou jusqu'à l'apparition de signes d'hypocorticisme (abattement, dysorexie, vomissements, diarrhée). L'efficacité de la phase d'induction doit être évaluée avec un test ACTH. Si la cortisolémie post ACTH est dans l'intervalle souhaité (25 à 125 nmol/L) le relais est pris avec une dose de maintien (environ 50 mg/kg/semaine) répartie en 3-4 doses égales sur la semaine. Si le chien présente des signes d'hypocorticisme, il faut cesser l'administration de mitotane et engager un traitement aux glucocorticoïdes.

Le protocole non-sélectif a pour objectif de détruire complètement les capacités de production du cortex surrénalien, sans distinction entre glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. Ceci a pour résultat un hypocorticisme iatrogène durable. Le traitement est basé sur l'administration de 50 à 75 mg/kg/j de mitotane, divisé en 2 à 3 doses données avec de la nourriture, pendant 25 jours (Ettinger S.J., Feldman, Melián, et al., 2010). Dès le 3^{ème} jour un traitement de substitution, à vie, de glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes doit être commencé.

Les effets secondaires du mitotane, autre que l'hypocorticisme recherché, sont, potentiellement une hépatotoxicité idiosyncratique, une toxicité sur le SNC et des signes digestifs (Brown, Graves, 2007). Les médianes de survie rapportées pour les chiens atteints de PDH et traités au mitotane vont de 708 à 720 jours (Barker et al., 2005 ; Clemente et al., 2007)

3.1.3. Kétoconazole

Le Kétoconazole est à l'origine un traitement anti fongique. Il inhibe la stéroïdogenèse en bloquant le cytochrome p450, enzyme responsable de la production de cortisol, et la sécrétion d'ACTH par la glande pituitaire (Karl Stalla et al., 1988) La plupart des chiens nécessite une dose de 15mg/kg/12h (Feldman et al., 2014). Une étude (Feldman et al., 1990) montre que, parmi 60 chiens atteints d'hypercorticisme (PDH et TS), 75 à 80% d'entre eux avait une bonne réponse clinique au kétoconazole. Environ 25% des chiens ne répondent pas au kétoconazole, probablement à cause d'une absorption intestinale insuffisante. Les effets

secondaires, rarement rencontrés, sont un hypocorticisme transitoire, des problèmes digestifs, et une hépatotoxicité.

3.2. Particularités de la tumeur surrénale

3.2.1. Traitement chirurgical : adrenalectomie

L'adrenalectomie est la solution curative de choix pour les chiens atteints de TS. Avec une TS, l'excès chronique de glucocorticoïdes entraîne l'atrophie de la glande surrénale controlatérale, un traitement de substitution temporaire de glucocorticoïdes et donc nécessaire. Dans une étude suivant 21 chiens ayant subi une adrenalectomie 15 des 17 chiens ayant survécu la période peropératoire ont présenté une rémission à long terme de leurs signes cliniques (Melmed, 1998). Divers troubles post-opératoires sont décrits dont le risque d'hypocorticisme aigu à cause de l'atrophie de la glande controlatérale, de pancréatite, de péritonite, de nécrose ischémique et de syndrome de défaillance multi-viscérale (Van Sluijs et al., 1995 ; Anderson et al., 2001 ; Schwartz et al., 2008). Le taux de mortalité peropératoire va de 19 à 60% selon les études (Van Sluijs et al., 1995 ; Anderson et al., 2001 ; Schwartz et al., 2008). Le retrait complet de la glande surrénale offre donc un bon pronostic si le chien survit à la période post-opératoire. Dans une étude de 1995, la durée de survie médiane après cette chirurgie était d'un peu moins de 2 ans, certains chiens survivant plus de 4 ans (Van Sluijs et al., 1995).

3.2.2. Traitement médicamenteux : trilostane ou mitotane ?

Le mitotane est le traitement le plus courant pour les chiens atteints de TS, la médiane de survie rapportée est de 320 jours (Kintzer, Peterson, 1994). Mais des études plus récentes, l'une comparant le mitotane au trilostane SID et l'autre au trilostane BID, montrent une durée de survie similaire pour tous les traitements (Arenas et al., 2014 ; Helm et al., 2011). Il semblerait que le choix de traitement médical (trilostane ou mitotane) n'ait pas d'incidence sur la durée de survie des chiens atteints d'ADH lorsque la voie chirurgicale est impossible. Cependant les effets secondaires sont moins importants chez les chiens traités au trilostane, il paraît donc plus approprié de privilégier ce traitement.

4. Suivi

Seul le suivi du traitement au trilostane sera développé ici car il fait l'objet de cette étude. L'efficacité du traitement est évaluée principalement par la résolution des signes cliniques associés à l'hypercorticisme et par l'interprétation de la réponse à une stimulation ACTH. Un bon paramètre de suivi doit pouvoir exclure un surdosage mais aussi permettre l'ajustement de la dose de trilostane. Certains propriétaires sont satisfaits de la simple amélioration clinique, même si les stimulations ACTH montrent un contrôle insuffisant.

4.1. Signes cliniques

Le danger principal, sous traitement au trilostane, est l'apparition d'un hypocorticisme. L'apparition de symptômes évoquant un hypocorticisme doit donc être un signal d'alarme pour les propriétaires et les vétérinaires. Cependant, aucun de ces signes n'est pathognomonique. Une anorexie, des vomissements, de la léthargie ou un abattement, une faiblesse généralisée, une perte de poids, de la diarrhée et des tremblements sont autant de symptômes devant motiver une évaluation du chien et de son traitement. Une polyurie-polydipsie peut également arriver, la confusion avec un retour des signes d'hypercorticisme est alors à éviter (Ettinger S.J., Feldman, Catharine, et al., 2010). Les chiens en crise aiguë d'hypocorticisme présentent, dans 30 % des cas, des signes de choc hypovolémique, dont une bradycardie ou tachycardie, une hypothermie, un pouls faible, un temps de remplissage capillaire long et des effondrements (Van Lanen, Sande, 2014).

Une amélioration graduelle des signes d'hypercorticisme doit être observée sous traitement. Une baisse de la PuPd et une augmentation de l'activité sont généralement constatées dans les 7 à 10 jours. Les problèmes dermatologiques, eux, peuvent prendre plusieurs mois pour se résoudre complètement. Les troubles dermatologiques peuvent empirer avant d'avoir une amélioration clinique chez certains chiens.

Une baisse d'appétit peut être observée chez les chiens présentant une tumeur hypophysaire ayant grossi jusqu'à effectuer une compression de l'hypothalamus. Ce symptôme apparaît typiquement des années après l'apparition des premiers signes d'hypercorticisme. Une léthargie, une réactivité mentale diminuée et, rarement, une paralysie faciale sont d'autres symptômes associés aux effets compressifs des tumeurs hypophysaires (Gilor, Graves, 2011).

4.2. Examens biochimiques

Aucun marqueur biochimique dosé en routine n'est identifié comme étant un marqueur idéal pour le suivi du traitement de l'hypercorticisme. Les PAL notamment, ne diminuent pas proportionnellement à l'amélioration du contrôle de l'hypercorticisme. Cependant la biochimie est intéressante dans les cas de suspicion d'hypocorticisme. Les

anomalies les plus fréquentes en cas d'hypocorticisme sont une hyperkaliémie, une hyponatrémie et une azotémie. Le seuil de 27 du rapport Na:K est couramment utilisé pour identifier les chiens atteints d'hypocorticisme (Ettinger S.J., Feldman, Catharine, et al., 2010). Une étude comparant les rapports Na:K de chiens atteints ou non d'hypocorticisme a conclu que les seuils de 27 ou 28 permettaient d'identifier correctement le plus haut pourcentage de chiens (Sp 96% Se 93% pour 28 ; Sp 97% Se 89% pour 27). Une spécificité de 100% était obtenue avec un seuil à 24 (Adler et al., 2007).

4.3. Stimulation ACTH

Le but de la stimulation ACTH, chez un chien sous trilostane, est d'évaluer les réserves en glucocorticoïdes de la glande surrénale et ainsi savoir si celles-ci sont adéquates au moment de l'effet maximal du trilostane dans l'organisme, 2 à 3 heures après administration (Neiger, Campbell, 2000). Dechra Le fabricant du Vetoryl recommande des visites de suivi avec stimulation ACTH à j10-14 après mise en place du traitement puis j 30, et ensuite tous les 3 mois. Les recommandations du fabricant pour le suivi à j10-14 sont présentées dans le tableau 3.

Cortisol sérique post ACTH (nmol/L)	Marche à suivre
< 40	Arrêter le traitement. Puis recommencer à dose moindre
40 à 150	Continuer, même dose
150 à 250	Signes cliniques favorables => continuer même dose Signes d'hypercorticisme encore présents => augmenter la dose
> 250	Augmenter la dose

Tableau 3: Recommandation de Dechra pour l'ajustement thérapeutique du traitement au Vetoryl en fonction de la cortisolémie post-stimulation

Cependant certaines études mettent en doute l'utilité de ce control à 2 semaines. Les signes cliniques et les concentrations de cortisol s'améliorent tout au long du premier mois de traitement chez la plupart des chiens (Neiger et al., 2002 ; Braddock et al., 2003). La réalisation d'une stimulation ACTH à 14 jours de traitement risque donc de motiver une augmentation de dose mal avisée et trop précoce. Cette visite vise donc surtout à détecter un potentiel hypocorticisme.

Il a été montré que les effets du trilostane sur le cortisol basal et après stimulation ACTH peuvent durer bien moins de 12h chez certains chiens (Bell et al., 2006). Si les signes cliniques sont mal contrôlés, mais la stimulation ACTH 4h après la prise de trilostane est dans les normes, il peut être avisé de réaliser une stimulation ACTH à 24h ou de passer directement à une distribution BID de la même dose journalière. Il faut alors augmenter la dose SID de 1/3

à ½ puis diviser celle-ci par deux, à donner à 12h d'intervalle (recommandations du fabricant).

D'après le fabricant (Dechra Veterinary Products Limited) le pique de concentration en trilostane se situe dans les 1,5 heures après administration et revient à des valeurs basales en environ 18 heures. La variabilité observée dans les concentrations plasmatiques de trilostane est probablement due à une absorption non optimale, du fait de sa faible solubilité dans l'eau. Une étude présentée en 2005 au congrès ECVIM, chez des chiens sains, montre que la prise de nourriture immédiatement après la prise de trilostane permet d'augmenter son absorption (Johnston et al., 2005)

La grande variabilité individuelle de cortisol plasmatique post-ACTH rencontré chez les chiens cliniquement contrôlés pourrait être due à des différences de sensibilité au cortisol qui affecterait l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cet effet n'a pas encore été observé chez les chiens mais est décrit chez les humains (Russcher et al., 2006) (Vermeer et al., 2004).

La stimulation ACTH est très utilisée, cependant elle ne représente pas que des avantages dans les visites de suivi. C'est une méthode qui demande une injection et deux prises de sang, ainsi qu'une hospitalisation. Le choix de l'intervalle de cortisolémie post-ACTH recherché reste encore très arbitraire. D'autant que les résultats de la stimulation ne représentent que les réserves des glandes surrénales à un moment donné. Enfin, l'ACTH de synthèse est actuellement disponible auprès d'un seul laboratoire qui dispose d'une ATU et non d'une AMM, une rupture de stock similaire à celle de 2013 n'est donc pas impossible.

4.4. RCCU

Une étude (Galac et al., 2009), financée par Dechra, a montré que le RCCU ne pouvait remplacer le test de stimulation ACTH dans le processus de détermination de la dose optimale de trilostane chez les chiens atteints de PDH. La mesure de corticoïdes urinaires par dosage radio-immunologique détecte non seulement le cortisol libre mais également des substances dont la polarité est proche. Plusieurs d'entre elles sont des précurseurs et métabolites du cortisol. Ce manque de spécificité pose un problème pour l'évaluation d'un chien sous trilostane. En effet le trilostane inhibe la stéroïdogenèse et entraîne donc l'accumulation des précurseurs ce qui pourrait expliquer pourquoi, dans l'étude, le RCCU n'a pas baissé avec le cortisol plasmatique.

4.5. Cortisol basal

La mesure de la cortisolémie n'est pas couramment utilisée pour effectuer le suivi de chiens atteint d'hypercorticisme car celle-ci fluctue fortement au cours d'une même journée et peut être fortement altéré par le stress. Une étude suivant 103 chiens atteints d'hypercorticisme (Cook, Bond, 2010) a cependant établi un intervalle qui permet d'éviter d'avoir à recourir à la stimulation ACTH en première intention. En effet, d'après Cook, un chien, cliniquement bien contrôlé, ayant un cortisol basal entre 1,3 µg/dL et 2,9 µg/dL (36 et

80 nmol/L) ou entre 1,3 µg/dL et 50% de la valeur du cortisol basal avant traitement, est considéré comme recevant la dose appropriée de trilostane. Cependant les auteurs n'ont pas corréler leurs résultats d'analyses sanguines avec l'état clinique des chiens. Il faut noter également que seul 37% (128 sur 342) des concentrations en cortisol basal se trouvait dans l'intervalle défini ci-dessus. La grande majorité des chiens nécessitaient donc une stimulation ACTH pour déterminer leur statut. D'autre part, dans une étude (Burkhardt et al., 2013) suivant celle de Cook, Burkhardt a enregistré un chevauchement important des valeurs de cortisol basal des chiens correctement contrôlés, surdosés et sous dosés. Il en était de même pour les taux d'ACTH endogène et le rapport Cortisol/ACTH.

D'après Cook un cortisol basal supérieure à 1,3 µg/dL (36 nmol/L) permet d'exclure un surdosage dans 98% des mesures effectuées, un résultat similaire a été obtenu par Burkhardt : 97% pour un cortisol basal > 1 µg/dL (27,6 nmol/L). Bien que ces pourcentages soit hauts, on peut se demander s'ils sont assez hauts dans un contexte clinique face à une complication potentiellement mortelle (hypocorticisme), comme c'était le cas dans 5/342 tests de l'étude de Cook et 3/148 tests dans l'étude de Burkhardt. Ceux sont autant de chiens qui n'auraient pas été reconnus comme étant surdosés.

Un cortisol basal bas (<1 µg/dL) n'est pas non plus un marqueur fiable de surdosage. En effet de nombreux chiens avec un cortisol basal faible, voire non détectable, avaient une bonne réponse à la stimulation ACTH (Cook, Bond, 2010 ; Burkhardt et al., 2013).

PARTIE II : ETUDE RETROSPECTIVE

1. Contexte

Dans le courant de l'année 2013, suite à des problèmes industriels, le laboratoire Sigma-Tau, en accord avec l'ANSM (Agence nationale du médicament et des produits de santé), a signalé aux professionnels de santé une rupture de stock effective et prolongée du Synacthene 0,25 mg/ml solution injectable IM ou IV (tétracosactide). Aucun équivalent à cette substance, jusqu'alors utilisée en médecine vétérinaire pour la réalisation des tests de stimulation, n'étant disponible et accessible aux vétérinaires praticiens, nous nous sommes penchés sur les solutions alternatives pour le suivi thérapeutique des chiens souffrant de syndrome de Cushing.

Nous avons notamment souhaité étudier l'intérêt du cortisol basal, dont les performances diagnostiques avaient été étudiées dans deux études, combiné à l'évaluation clinique pour le suivi des chiens traités au trilostane et suivis localement à l'ENVT.

2. Objectif

L'objectif du travail suivant est de savoir si l'intégration de l'évaluation clinique et biochimique aux valeurs de cortisol basal des chiens atteints d'hypercorticisme apporte une précision pertinente dans le suivi de leur traitement au trilostane. Nous souhaitons savoir si la sensibilité à détecter les chiens à risque d'hypocorticisme ou recevant une dose insuffisante de trilostane et la spécificité à identifier les chiens correctement dosés sont meilleures lorsqu'on ajoute l'évaluation clinique à l'évaluation de la cortisolémie basale. Les sensibilités et spécificités des différents tests à identifier les différents groupes, ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives, seront également comparées aux données rapportées dans la littérature.

3. Matériel et méthodes

3.1. Collecte des données

La totalité des données recueillies ont été récupérées dans l'historique des consultations du logiciel « CLOVIS » de l'ENVT (École Nationale Vétérinaire de Toulouse). Tous les chiens présentant une stimulation ACTH (hormone corticotrope) dans leur dossier ont été identifiés par la recherche des mots clés « cortisol » et « stimulation ACTH ». L'ensemble des dossiers de ces chiens a ensuite été trié selon les critères mentionnés ci-après.

3.2. Animaux et événements

3.2.1. Inclusion

Ont été inclus les chiens, suivis à l'ENVT entre 2008 et 2014 pour un syndrome de Cushing, pour lesquels les valeurs pré et post ACTH de une ou plusieurs stimulations ACTH étaient disponibles. La suspicion d'hypercorticisme était basée sur l'historique du chien, l'examen clinique et des examens biochimiques de routine. Le diagnostic était confirmé par un freinage faible à la dexaméthasone (cortisolémie > 41nmol/L à 8h) et/ou une stimulation ACTH (cortisolémie > 400 nmol/L post-ACTH). Si possible la distinction entre PDH (pituitary dependant hyperadrenocorticism ou hypercorticisme hypophysaire) et ADH était faite, par imagerie médicale (échographie, scanner) et/ou test de freinage à la dexaméthasone.

3.2.2. Exclusion

Ont été exclus les chiens traités au mitotane, les chiens atteints d'un hypercorticisme iatrogène et les chiens dont le diagnostic d'hypercorticisme était incertain.

Ont été exclues les stimulations ACTH réalisées lors de la démarche diagnostique de l'hypercorticisme, celles non réalisées entre 2 et 6 h après la prise de trilostane et celles pour lesquelles les données sur l'examen clinique du jour de la stimulation ACTH étaient inexistantes.

3.3. Données d'intérêt

L'annexe 1 récapitule les données enregistrées pour chaque animal lors de son diagnostic. L'annexe 2 récapitule les données enregistrées pour chaque événement inclus.

3.3.1. Historique et anamnèse rapportée par le propriétaire

Pour chaque animal retenu, les données suivantes ont été recueillies dans les dossiers Clovis respectifs : la race, le sexe, l'âge au diagnostic, la date du diagnostic, le poids au diagnostic, la ou les méthodes diagnostiques, l'étiologie de l'hypercorticisme lorsqu'elle est connue, la posologie initiale du trilostane, les données cliniques, sanguines et urinaires lors du diagnostic ainsi que les potentielles maladies concomitantes

3.3.2. Qualification des événements

Pour chacune des stimulations ACTH, appelées événement, les valeurs de cortisol pré et post stimulation ACTH, le numéro de dossier de l'animal testé, la date de la stimulation, la posologie du trilostane et la décision thérapeutique du consultant de l'ENVV ont été enregistrés.

3.3.3. Données cliniques

Lorsqu'elles étaient disponibles pour le jour de l'évènement, les données cliniques suivantes ont été enregistrées : l'avis général du propriétaire sur l'état du chien ainsi que sur l'évolution par rapport à la dernière visite, la présence ou non d'une PuPd (Polyurie-Polydipsie), d'une polyphagie, d'une ptose de l'abdomen, d'une hépatomégalie, d'une amyotrophie, de problèmes cutanés, d'une peau fine, de comédons et tout autre problème observé ou signalé par le propriétaire (ex : vomissements, diarrhée, fatigue, diabète, chien atopique).

Le poids de l'animal, ainsi que sa note d'état corporel ont également été notés afin d'évaluer la variation de poids par rapport à la visite précédente ($100 \cdot (p - p_{-1}) / p_{-1}$; où p est le poids du chien le jour de l'examen clinique et p-1 le poids lors de la visite précédente).

3.3.4. Données biologiques

3.3.4.1. Cortisolémie pré et post ACTH

Toutes les analyses biochimiques ont été réalisées au laboratoire de l'ENVV. Le seuil de détection pour la cortisolémie est de 27,6 nmol/L. Les cortisolémies inférieures à ce seuil ont donc été considérées comme égales à 27,6 nmol/L par défaut.

3.3.4.2. Données des analyses sanguines

Les données biochimiques suivantes ont été recueillies, lorsqu'elles étaient disponibles, au plus proche de la date de l'évènement : la natrémie (Na) et la kaliémie (K) pour calculer le rapport Na/K, la concentration en PAL (Phosphatases alcalines), ALAT (Alanine aminotransférase), protéines totales, albumine, créatinine, GGT (Gamma glutamyltransférase), cholestérol, bilirubine totale, urée et glucose.

3.3.4.3. Données des analyses urinaires

Les valeurs des paramètres urinaires suivants ont été enregistrées, lorsqu'elles étaient disponibles, au plus proche de la date de l'évènement : densité mesurée par réfractomètre, positivité des plages réactives protéines, glucose, leucocytes, pH et « sang » de la bandelette urinaire et RPCU (Rapport Protéines sur Créatinine Urinaires), ainsi que les résultats des examens cytologique et bactériologique lorsqu'ils étaient disponibles.

3.4. Classification du statut

3.4.1. Statut de référence

Le statut de référence des chiens lors de chaque évènement a été déterminé, d'après les instructions du fabricant du trilostane (Dechra), sur la base du cortisol post ACTH. Une cortisolémie < 40 nmol/L après stimulation ACTH indique une inhibition excessive de la glande surrénale et donc un risque d'hypocorticisme iatrogène. Une cortisolémie post ACTH entre 40 à 250 nmol/L est dans l'intervalle recherché pour une activité normale de la surrénale. Une cortisolémie post ACTH > 250 nmol/L indique un contrôle insuffisant de l'excrétion de cortisol. Les chiens ayant une cortisolémie entre 150 et 250 nmol/L sont à surveiller cliniquement. Un seuil intermédiaire de 150 nmol/L existe mais n'a pas été pris en compte ici pour simplifier les statuts.

3.4.2. Statut clinique

Deux opérateurs indépendants, ayant une expertise en médecine interne différente (afin de juger de l'importance de l'expérience clinique), ont réparti les évènements dans une catégorie parmi trois («Cliniquement contrôlé », «Cliniquement surdosé » ou «Cliniquement sous dosé »). L'évaluation a été faite sur la base des données cliniques et biochimiques uniquement (cf. Annexe 3), et en aveugle (sans connaître les valeurs de cortisol post stimulation) selon les critères détaillés ci-dessous. La sensibilité et spécificité de chaque opérateur ont été déterminées pour chaque catégorie d'évènements.

3.4.3. Premier opérateur

Le premier opérateur (Dr Rachel Lavoué, Maître de Conférences en Médecine interne, dipl. ECVIM-CA Internal Medicine) a été choisi pour son implication dans le sujet et son expertise en médecine interne.

Les animaux ont été considérés comme surdosés (à risque de présenter un hypocorticisme iatrogénique) sur les bases anamnestiques et cliniques suivantes : fatigue plus importante, des tremblements, de l'abattement ou des troubles digestifs (vomissements, diarrhée, dysorexie) depuis la dernière visite, associée à une perte de poids rapide et > 10%. Une combinaison des modifications biochimiques suivantes a également conduit à classer ces

animaux comme à risque de surdosage : rapport Na/K < 27, augmentation significative (>35 µmol ou 20% de la valeur basale) de la créatinine et une normalisation de la densité urinaire.

Les animaux ont été considérés comme recevant une dose insuffisante de trilostane lorsque les propriétaires ne percevaient pas d'amélioration et/ou si les signes cliniques suivants persistaient ou récidivaient : polydipsie, polypnée, distension abdominale. La persistance de l'induction des PAL, l'aggravation ou la persistance d'une protéinurie rénale pathologique (estimée par le RPCU) ou la mise en évidence d'infection du tractus urinaire asymptomatique.

Les animaux étaient considérés comme stables « par défaut » lorsque les critères précédant étaient absents.

3.4.4. Deuxième opérateur

Le deuxième opérateur est le rédacteur de ce travail de thèse.

La combinaison de plusieurs des critères suivants a conduit le deuxième opérateur à classer les chiens à risques d'hypocorticisme : abattement ou fatigue, dysorexie, des signes digestifs tel diarrhée ou vomissement et un rapport Na/K < 29.

Les chiens étaient catégorisés insuffisamment dosés en trilostane si plusieurs des critères suivants étaient présents : PuPd, polyphagie, abattement ou fatigue, troubles cutanés non améliorés ou réapparus après plusieurs mois de traitement, réapparition d'une ptose abdominale, RCPU élevé.

Les chiens décrits par leurs propriétaires comme étant en forme ou plus vifs, stables ou présentant une amélioration des symptômes de l'hypercorticisme décrits dans la partie précédente, étaient classés « contrôlés ».

3.4.5. Statut cortisol basal

Il n'existe actuellement pas de seuil de cortisolémie basale communément reconnu pour réaliser le suivi de traitement des chiens atteints d'hypercorticisme. Toutes les valeurs de cortisolémie basale, du minimum au maximum, relevées au nmol prés, ont donc été testées comme seuil, et ce pour chaque catégorie (surdosé, contrôlé, sous dosé). Le choix des seuils s'est ensuite basé sur la Se (sensibilité), Sp (spécificité), VPP (valeur prédictive positive) et VPN (valeur prédictive négative) de chacun d'eux.

4. Analyse statistique

4.1. Tableaux de contingence

4.1.1. Cortisol basal

Des tableaux de contingence ont été établis avec des seuils de cortisol basal variables prenant en compte le statut des chiens définis par le cortisol post ACTH. Avec les données recueillies, des tableaux similaires au tableau 1 ont été réalisés pour chaque catégorie (surdosé, contrôlé, sous dosé, voir en annexe 4 et 5).

Seuil	Test + parmi les M+	nb M+	Test - parmi les M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test -	VPP	VPN
a	b	c	d	e	=b/c	=d/e	f	g	=b/f	=d/g
27	0	13	88	88	0,00	1,00	0	101	#DIV/0	0,87
28	10	13	80	88	0,77	0,91	18	83	0,56	0,96
29	11	13	80	88	0,85	0,91	19	82	0,58	0,98
30	11	13	78	88	0,85	0,89	21	80	0,52	0,98
31	11	13	76	88	0,85	0,86	23	78	0,48	0,97
32	11	13	75	88	0,85	0,85	24	77	0,46	0,97
33	11	13	75	88	0,85	0,85	24	77	0,46	0,97
34	11	13	75	88	0,85	0,85	24	77	0,46	0,97
35	11	13	74	88	0,85	0,84	25	76	0,44	0,97
36	12	13	73	88	0,92	0,83	27	74	0,44	0,99
37	12	13	72	88	0,92	0,82	27	74	0,44	0,97
38	12	13	71	88	0,92	0,81	29	72	0,41	0,99
39	12	13	71	88	0,92	0,81	29	72	0,41	0,99
40	12	13	68	88	0,92	0,77	32	69	0,38	0,99
41	12	13	68	88	0,92	0,77	32	69	0,38	0,99
42	12	13	68	88	0,92	0,77	32	69	0,38	0,99
43	12	13	68	88	0,92	0,77	32	69	0,38	0,99
44	12	13	67	88	0,92	0,76	33	68	0,36	0,99
45	12	13	66	88	0,92	0,75	34	67	0,35	0,99
46	12	13	65	88	0,92	0,74	35	66	0,34	0,98
47	12	13	63	88	0,92	0,72	37	64	0,32	0,98
48	12	13	61	88	0,92	0,69	39	62	0,31	0,98
49	13	13	61	88	1,00	0,69	40	61	0,33	1,00
50	13	13	61	88	1,00	0,69	40	61	0,33	1,00
300	13	13	1	88	1,00	0,01	100	1	0,13	1,00
305	13	13	0	88	1,00	0,00	101	0	0,13	#DIV/0

Tableau 4 : Données relevées pour les événements surdosés. M + = événements surdosés d'après la stimulation ACTH ; M- = événements non surdosé d'après la stimulation ACTH ; Test + = événements ayant une cortisolémie basale inférieure au seuil testé ; Test - = événements ayant une cortisolémie basale supérieure au seuil testé

Les sensibilités et spécificités de ces seuils ont ensuite été comparés afin de déterminer les valeurs de cortisol basal les plus représentatives pour correctement évaluer les chiens

4.1.2. Évaluation Clinique

Des tableaux de contingence ont également été réalisés pour chacun des opérateurs et chacune des catégories cliniques (« contrôlé », « surdosé » ou « sous dosé »), comparant le statut réel des animaux (défini par le cortisol post ACTH) au statut « clinique ».

4.1.3. Évaluation clinique et cortisol basal

Enfin, la clinique et les seuils de cortisolémie basale préalablement identifiés ont été associés et comparés au statut réel des animaux. Pour cette partie, seule l'évaluation clinique du premier opérateur a été retenue. La combinaison de la clinique et du dosage de cortisol basal a été faite suivant deux sélections différentes :

Les différents groupes d'animaux considérés sont schématisés dans la figure 1 en prenant pour exemple les chiens à risque d'hypocorticisme (« hypocort » sur le schéma).

La première sélection (\vee) prend en compte les animaux cliniquement positifs et/ou dans l'intervalle positif défini par leur cortisolémie. Dans l'exemple ci-dessous ce sont tous les chiens compris dans le groupe 1 et/ou le groupe 3.

La deuxième sélection (\wedge) considère comme positifs uniquement les animaux qui étaient à la fois cliniquement positifs et dans l'intervalle de cortisolémie basale ; soit le groupe 13, à la jonction des deux cercles.

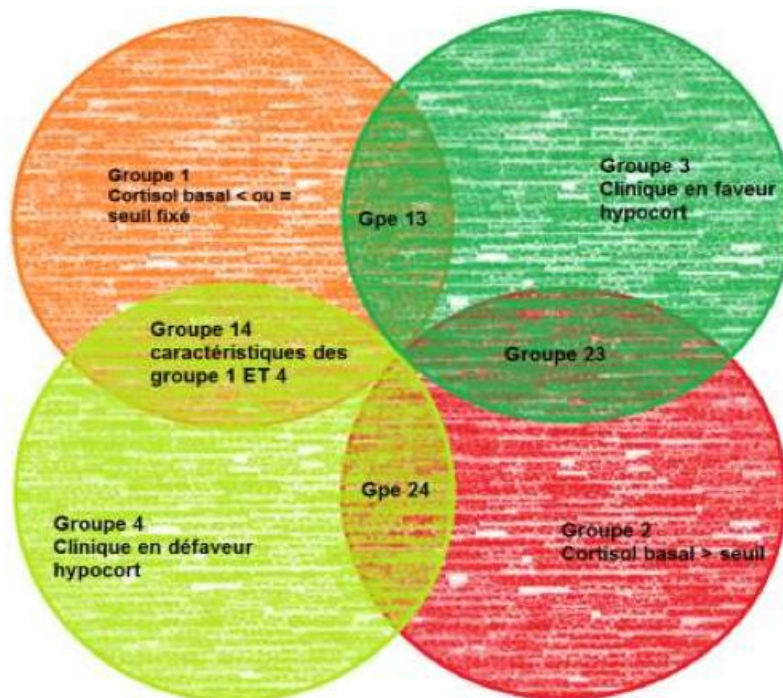


Figure 1: Groupes de cas parmi les événements surdosés

4.2. Calcul des intervalles de confiance à 95 %

Le calcul des intervalles de confiance à 95% des sensibilité et spécificité des tests, a été réalisé à l'aide du site de l'ENVT : <http://www.biostat.envt.fr/ppvnpv>.

4.3. Corrélation cortisol basal et cortisol post stimulation

La corrélation entre les valeurs basales d'un évènement et les valeurs post stimulation de cortisol a été évaluée au moyen d'un coefficient de Spearman et sa significativité a été testé au moyen de tables spécifiques.

5. Résultats

5.1. Animaux

Un total de 33 chiens de propriétaire, 20 femelles et 13 mâles, atteints de syndrome de Cushing, traités au trilostane et suivi à l'ENVV entre le 23/10/08 et le 12/11/13 ont été retenus pour cette étude. Vingt-trois chiens ont été diagnostiqués par freinage faible à la dexaméthasone, 9 par stimulation ACTH, 3 par freinage et stimulation. Deux animaux ont été diagnostiqués en dehors de l'ENVV. L'âge au diagnostic allait de 6 à 15 ans (médiane de 11 ans) et leur poids de 5 à 42 kg (médiane 12 kg). Parmi les races de chiens se trouvaient 10 caniches ou croisés caniches, 4 Yorkshire terrier, 2 bichons, 2 pinschers, 2 Boston terriers, 2 croisés épagneuls, 1 berger allemand, 1 bouledogue anglais, 1 cocker, 1 scottish terrier, 1 fox terrier, 1 épagneul breton, 1 setter Gordon, 1 braque allemand, 1 labrador, 1 rottweiler et 1 croisé berger des Pyrénées.

5.2. Évènements

Les 33 chiens retenus ont subi en tout 118 stimulations ACTH. Cent unes d'entre elles ont été retenues pour l'étude. Douze stimulations ont été exclues car elles étaient réalisées dans un but diagnostique et non dans le cadre de suivi de traitement, 2 stimulations ont été exclues car elles ont été réalisées 24h après la prise de trilostane et 2 autres en raison d'un manque d'informations sur l'examen clinique. Les chiens ont fait l'objet, en moyenne, de 3.1 stimulations ACTH incluses dans l'étude (médiane 2, [1-9]).

Les analyses biochimiques étaient réalisées en moyenne 2 jours avant la stimulation ACTH (médiane 0 jour, soit le même jour que la stimulation ACTH).

Dans 3 cas, seule une analyse d'urine a été faite (pas de prise de sang/examen biochimique), dans 6 cas ni analyse d'urine ni prise de sang n'ont été réalisées, dans 29 cas aucune analyse d'urine n'a été faite.

Seize chiens ont débuté leur traitement avec une posologie SID (semel in die ; une fois par jour), 17 avaient une dose répartie sur 2 prises (BID, bis in die ; deux fois par jour). Parmi les chiens qui ont fait plus d'une stimulation ACTH, 3 d'entre eux ont commencé le traitement avec une prise quotidienne avant de passer à une prise biquotidienne et 4 d'entre eux ont fait l'inverse. Trois chiens ont connu une interruption de traitement entre la première et la dernière consultation.

5.3. Statuts des chiens

Les concentrations en cortisol après stimulation ACTH indiquaient une inhibition excessive de la glande surrénale et donc un risque d'hypocorticisme iatrogène (c'est à dire < 40 nmol/L) dans 13 cas sur 101 (13%). Le cortisol post ACTH était dans l'intervalle recherché pour une activité normale de la surrénale (c'est à dire 40 à 250 nmol/L) dans 67 cas sur 101 (67%). Un contrôle insuffisant de l'excrétion de cortisol (c'est à dire cortisol post ACTH > 250 nmol/L)) a été détecté dans 21 cas sur 101 (21%). Quatorze chiens se sont trouvés dans plus d'une catégorie au cours de leur suivi.

Parmi les événements catégorisés surdosés, la moyenne de cortisolémie basale est de 29,8 nmol/L (+/- 5,6). La moyenne de cortisolémie basale des contrôlés est de 68 nmol/L (+/- 35,1). Enfin, elle est de 160 nmol/L (+/- 68,1) pour les sous dosés.

5.4. Comparaison cortisolémie pré et post ACTH

Il existe un coefficient de corrélation positif $r^2 = 0,62$ ($p < 0,001$) entre la cortisolémie post ACTH et la cortisolémie basale. Cette corrélation est représentée dans la Figure 2.

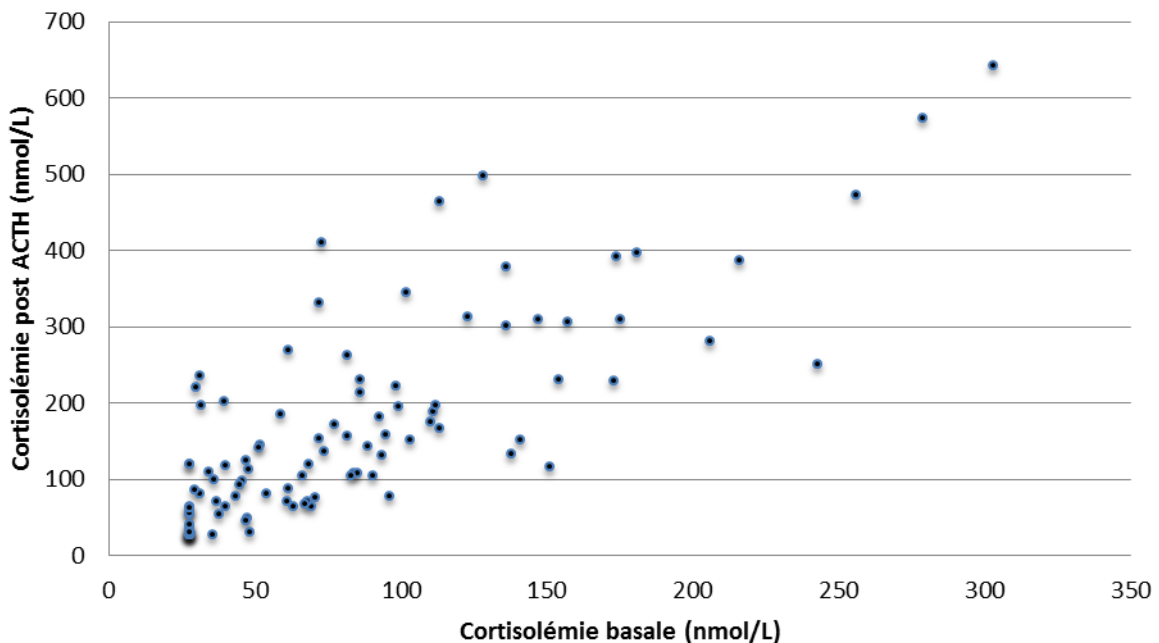


Figure 2 : Cortisolémie basale et post ACTH de chacun des 101 événements

5.5. Décision après stimulation

5.5.1. Conclusion des consultants de l'ENVVT

Sur les 101 stimulations ACTH, 8 ont motivé une baisse de dose, 12 une augmentation de dose, 8 un arrêt provisoire de traitement, 1 une répartition d'une même dose journalière sur 2 prise (passage à BID), et 1 un passage d'une administration BID à une même dose journalière en SID. La dose n'a pas été changée dans 71 cas sur 101 (71%) et 9 chiens sur 33 (27%) n'ont jamais changé de dose dans le cadre des événements inclus. La moyenne de toutes les doses journalières est 2,91 mg/kg/j (+/- 1,28), médiane 2,65 mg/kg/j.

5.5.2. Recommandations du fabricant non suivies

Les recommandations du fabricant n'ont pas été suivies dans 21 cas.

5.5.2.1. Dose plus forte

Les consultations ont abouti à la prescription d'une dose de trilostane supérieure aux recommandations du fabricant dans 4 cas sur 101 (4%). Deux de ces animaux étaient surdosés d'après le test mais, la clinique n'indiquant aucun signe d'hypocorticisme, la dose n'a pas été changée. Les 2 autres chiens avaient un cortisol post ACTH dans les valeurs hautes correctes mais à surveiller (> 150 nmol/L mais < 250 nmol/L), leur dose de trilostane a été diminuée.

5.5.2.2. Dose moins forte

Les consultations ont abouti à la prescription d'une dose de trilostane inférieure aux recommandations du fabricant dans 17 cas sur 101 (17%) (dose inchangée alors que le cortisol post ACTH indique un dosage insuffisant ou dose diminuée alors que le cortisol post ACTH est dans l'intervalle recherché).

5.5.3. Stimulations ACTH inversées

Trois stimulations ACTH étaient « inversées », la cortisolémie post-ACTH étant plus basse que la cortisolémie basale (151 nmol/L à 116 nmol/L ; 69,3 nmol/L à 63,5 nmol/L et 48 nmol/L à 31,2 nmol/L). Dans les deux premiers cas les chiens étaient « contrôlés » d'après le test, le troisième est classé « surdosé ». Les autres stimulations ACTH de ces chiens n'étaient pas inversées, cependant le chien surdosé était encore testé « surdosé » 3 mois après avec un cortisol pré et post ACTH non détectable ($< 27,6$ nmol/L) ; la dose de trilostane n'avait pas été changé suite à la première stimulation ACTH.

5.6. Détermination des statuts sans stimulation ACTH

5.6.1. Performances diagnostiques du cortisol basal

Les tableaux de contingence comparant valeurs de cortisol basal et classification des chiens par rapport au cortisol post stimulation ACTH ont permis de définir des seuils avec une sensibilité et spécificité optimale (Annexes 4 et 5)

5.6.1.1. Identification des animaux surdosés

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) des différents seuils de cortisolémie basale est présentée ci-dessous (Figure 3). Le seuil de 36 nmol/L possède le meilleur couple sensibilité spécificité (Tableau 5). Les VPN et VPP associées sont également visibles dans le tableau 5.

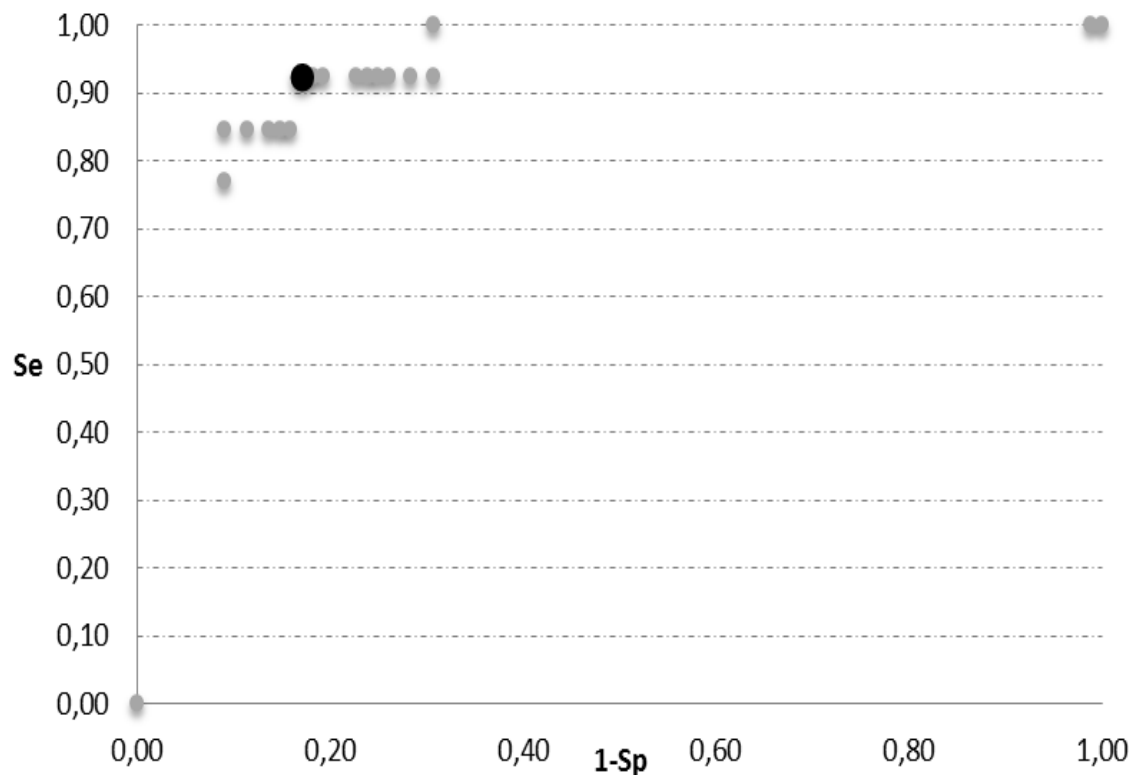


Figure 3 : Courbe ROC des seuils de cortisolémie basale testant les événements surdosés. Seuils de 27 à 50 nmol/L puis 300 et 305 nmol/L. Le rond noir représente les valeurs du seuil de 36 nmol/L.

5.6.1.2. Identification des animaux sous dosés

Le seuil de 100 nmol/L est retenu pour ses performances diagnostiques visibles dans le tableau 5.

L'identification correcte, avec une Se de 100% (95% CI, 95-100%) (Sp de 55% (95% CI, 44-66%) ; VPP de 0,38 et VPN de 0,98), n'est possible qu'avec le seuil de 61 nmol/L. La moitié des événements (56/101) étaient au-dessus de ce seuil. La courbe ROC des différents seuils de cortisolémie basale est présentée ci-dessous (Figure 4).

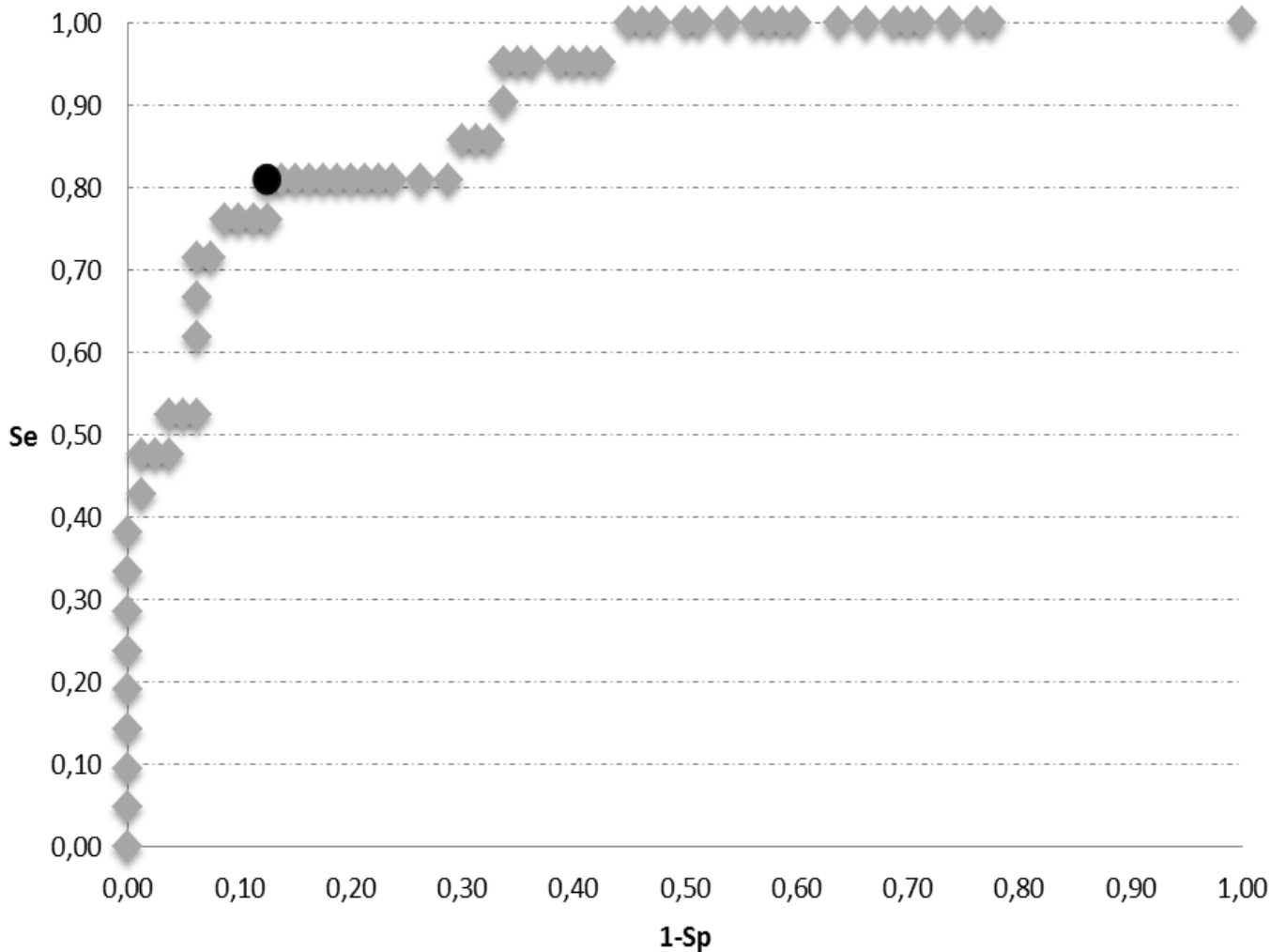


Figure 4 : Courbe ROC des seuils de cortisolémie basale testant les événements sous dosés. Seuils de 27 à 305 nmol/L. Le rond noir représente les valeurs du seuil de 100 nmol/L.

5.6.1.3. Identification des animaux contrôlés

Les limites inférieure et supérieure de l'intervalle 36-100 nmol/L respectivement possèdent les performances diagnostiques visibles dans le tableau 5. Parmi les événements avec une cortisolémie basale dans cet intervalle, 89% étaient effectivement contrôlés. La courbe ROC des différents seuils de cortisolémie basale est présentée ci-dessous (Figure 5).

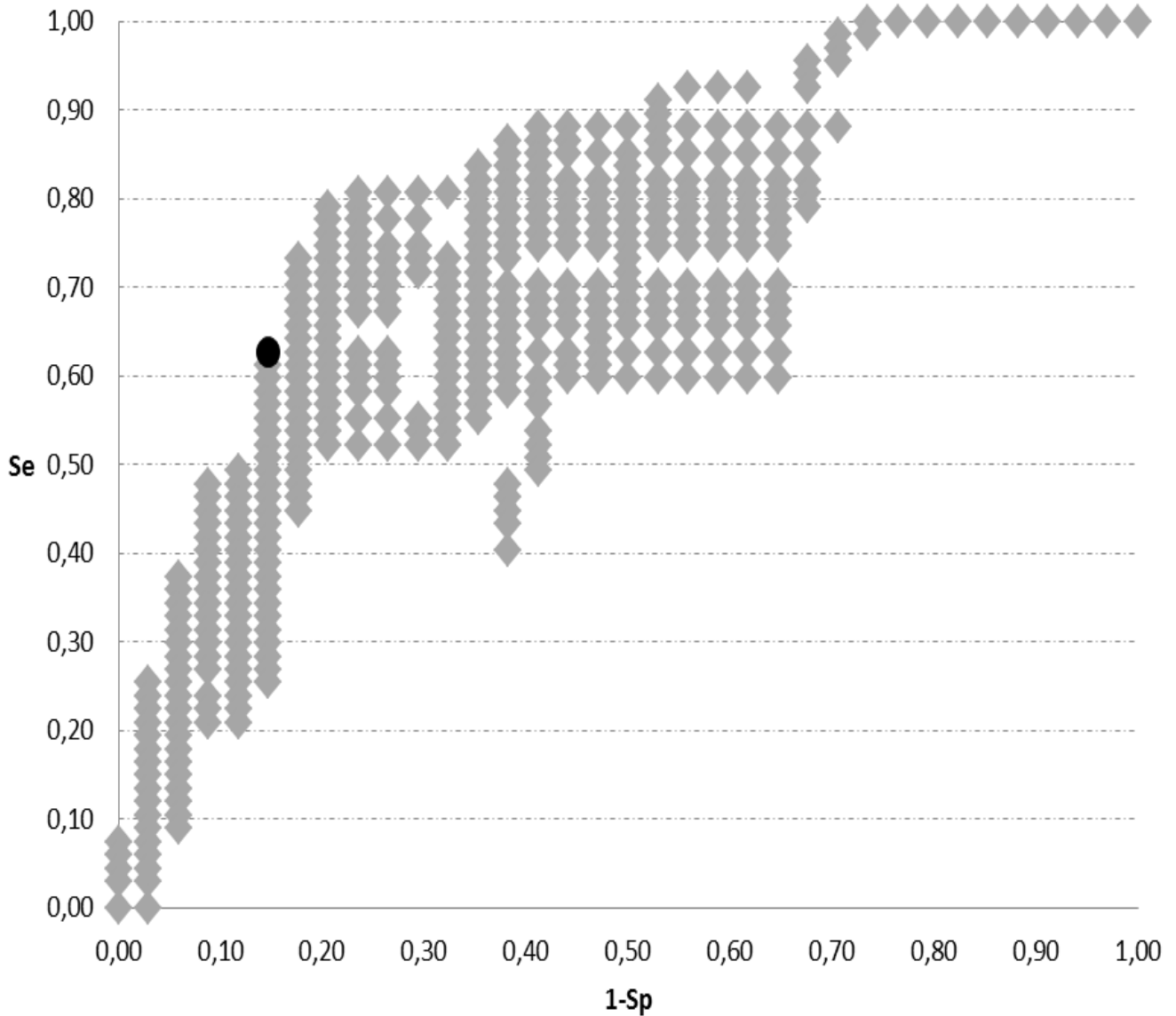


Figure 5 : Courbe ROC des seuils de cortisolémie basale testant les événements contrôlés. Seuils inférieurs de 27 à 49 nmol/L seuils supérieurs de 50 à 305 nmol/L. Les points répétitifs ont été supprimés pour plus de clarté. Le rond noir représente les valeurs de l'intervalle 36-100 nmol/L.

Le tableau 5 récapitule les performances diagnostiques de la cortisolémie basale, entre autres, pour identifier les animaux surdosés, sous-dosés ou contrôlés.

Critères diagnostiques		Performances diagnostiques			
		Se % (IC 95%)	Sp % (IC 95%)	VPN %	VPP %
Surdosés en trilostane	Cortisolémie basale < 36 nmol/L	92 (77-100)	83 (75-91)	99	44
	Évaluation clinique (Opérateur 1)	77 (54-100)	91 (85-97)	96	56
	Évaluation clinique (Opérateur 2)	38 (11-65)	99 (97-100)	91	100
	Clinique \vee cortisol basal < 36 nmol/L	92 (77-100)	76 (67-85)	99	36
	Clinique \wedge cortisol basal < 36 nmol/L	77 (54-100)	98 (95-100)	97	83
Sous-dosés en trilostane	Cortisolémie basale > 100 nmol/L	81 (72-90)	87 (72-100)	95	63
	Évaluation clinique (Opérateur 1)	48 (26-70)	90 (83-97)	87	56
	Évaluation clinique (Opérateur 2)	29 (9-49)	85 (77-93)	83	32
	Clinique \vee cortisol basal > 100 nmol/L	86 (71-100)	80 (71-89)	96	53
	Clinique \wedge cortisol basal > 100 nmol/L	43 (21-65)	98 (95-100)	87	82
Contrôlés avec la dose de trilostane	Cortisolémie basale [36-100] nmol/L	63 (51-75)	85 (73-97)	54	89
	Évaluation clinique (Opérateur 1)	79 (69-89)	65 (49-81)	61	82
	Évaluation clinique (Opérateur 2)	82 (73-91)	32 (16-48)	48	71
	Clinique \vee cortisol basal [36-100] nmol/L	93 (87-99)	62 (45-79)	81	83
	Clinique \wedge cortisol basal [36-100] nmol/L	49 (37-61)	88 (77-99)	47	89

Tableau 5 : Performances diagnostiques des seuils choisis pour chaque test et chaque statut

5.6.2. Performances diagnostiques de l'évaluation clinique isolée

5.6.2.1. Premier opérateur

Le premier opérateur a correctement évalué, 73 chiens (53 contrôlés sur 67, 10 sous dosés sur 21 et 10 surdosés sur 13) grâce aux données cliniques et biochimiques. Les performances diagnostiques du premier opérateur sont présentées dans le tableau 5.

5.6.2.2. Second opérateur

Le second opérateur a correctement évalué, 65 chiens (55 contrôlés sur 67, 6 sous dosés sur 21 et 5 surdosés sur 13) grâce aux données cliniques et biochimiques. Les performances diagnostiques du second opérateur sont présentées dans le tableau 5.

5.6.3. Performances diagnostiques de la réunion (V) de l'évaluation clinique isolée avec le cortisol basal.

5.6.3.1. Identification des animaux surdosés

Le seuil de 36 nmol/L, choisi pour la cortisolémie basale seule, a une Se de 92% (95% CI, 77-100%) et une Sp de 76% (95% CI, 67-85%). D'autre part 99% des chiens à la fois cliniquement contrôlés ou sous dosés et ayant une cortisolémie > 36 nmol/L n'étaient pas à risque d'hypocorticisme. Seul 36% des chiens avec une cortisolémie < 36 nmol/L ou une clinique évocatrice d'hypocorticisme étaient effectivement à risque d'hypocorticisme (cf. tableau 5).

Une sensibilité de 100% (95% CI, 94-100%) est obtenue avec un seuil de cortisol basal de 49 nmol/L. Seul 29 % des chiens avec une cortisolémie en dessous du seuil sont à risque d'hypocorticisme.

5.6.3.2. Identification des animaux sous dosés

Le seuil 100 nmol/L est retenu pour ses performances diagnostiques visibles dans le tableau 5. Environ un quart (27 %) des événements présentent une cortisolémie basale au-dessus de ce seuil.

L'identification correcte, avec une Se de 100% (95% CI, 95-100%) et une Sp de 50% (95% CI, 39-61%) n'est possible qu'avec le seuil de 61 nmol/L.

5.6.3.3. Identification des animaux contrôlés

Les performances diagnostiques des limites inférieures et supérieures de 36 et 100 nmol/L respectivement sont présentées dans le tableau 5.

Seuls 62 % des évènements instables (surdosés ou sous dosés) ont une clinique instable associée à une cortisolémie < 36 nmol/L ou > 100 nmol/L. Parmi les chiens avec une clinique instable (en hypo ou hyper) et une cortisolémie hors de l'intervalle, 83 % étaient effectivement non contrôlés.

5.6.4. Performances diagnostiques de l'intersection (\wedge) de l'évaluation clinique isolée et du cortisol basal.

5.6.4.1. Identification des animaux surdosés

La présence d'une clinique évocatrice et d'une cortisolémie basale inférieure à 36 nmol/l possède le meilleur couple sensibilité spécificité (cf. tableau 5). Les VPN et VPP associées sont également visibles dans le tableau 5.

Parmi les chiens cliniquement non surdosés ou ayant une cortisolémie basal supérieure à 36 nmol/L, 97% (86/89) n'étaient pas à risque d'hypocorticisme d'après la stimulation ACTH. D'autre part, 83 % (10/12) des chiens ayant une cortisolémie < 36nmol/L et une clinique d'hypocorticisme étaient effectivement surdosés.

5.6.4.2. Identification des animaux sous dosés

Le seuil 100 nmol/L est retenu pour ses performances diagnostiques visibles dans le tableau 5. La sensibilité maximale de 48% (95% CI, 26-69%) est obtenue avec un seuil de 71 nmol/L ; près de la moitié des évènements ont une cortisolémie basale au-dessus de ce seuil, contre un quart pour le seuil de 100 nmol/L.

5.6.4.3. Identification des animaux contrôlés

Les performances diagnostiques des limites inférieures et supérieures de 36 et 100 nmol/L respectivement sont présentées dans le tableau 5.

Quatre-vingts huit pour cent des évènements non contrôlés (surdosés ou sous dosés) ont une clinique instable ou une cortisolémie hors de l'intervalle 36-100 nmol/L. Parmi les chiens avec une clinique stable et une cortisolémie comprise entre 36 et 100 nmol/L, 89 % (33/37) étaient effectivement contrôlés.

6. Discussion et limites

6.1. Fiabilité de la stimulation ACTH

Toutes les performances diagnostiques du cortisol basal (allié ou non à l'évaluation clinique) obtenues dans ce travail de thèse dérivent d'une comparaison avec les résultats du test de stimulation à l'ACTH. Nous avons considéré les valeurs post-stimulation à l'ACTH comme la méthode de référence pour déterminer le statut réel des animaux. Cependant, et c'est l'un des premiers biais de ce travail, nous ne pouvons certifier que notre test référent soit le test idéal pour cela. Dans notre étude, deux chiens, surdosés d'après la stimulation ACTH, ont été considérés comme contrôlés suite à l'évaluation clinique du premier opérateur. La conclusion a été identique à l'issue de leur consultation à l'ENVT, après un examen clinique et une stimulation ACTH. Malgré une cortisolémie post ACTH inférieure au seuil recommandé, les chiens étaient cliniquement contrôlés et la posologie du trilostane n'a pas été modifiée.

Une étude récente (Midence et al., 2015) s'est concentrée sur ces chiens cliniquement stables mais ayant une cortisolémie post ACTH < 55 nmol/L. Le seuil utilisé pour diagnostiquer les chiens à risque d'hypocorticisme était de 41 nmol/L dans notre étude (conformément aux recommandations de Dechra). La hausse de ce seuil, à 55 nmol/L, implique le passage de 4 chiens, cliniquement stables, au statut de surdosé, ce qui correspond à 6 % (6/101) des événements de notre étude. Midence et ses collaborateurs ont démontré que la cortisolémie post ACTH mesurée 9-12h après la prise de trilostane était nettement supérieure à celle mesurée 3-6 heures après la prise de médicament. Cette différence de résultat en fonction du délai écoulé depuis la prise du trilostane justifierait chez ces chiens le maintien du traitement à l'identique car l'inhibition de la synthèse de cortisol ne serait pas suffisamment prolongée pour entraîner un hypocorticisme iatrogénique. Douze des 13 chiens de leur étude ont conservé la même dose de trilostane pendant 152 jours en moyenne sans effet secondaire. L'auteur admet cependant que des études plus longues et comportant plus de cas seraient nécessaires pour confirmer ces hypothèses. Ces résultats suggèrent que la stimulation ACTH 3 à 6 heures après la prise du trilostane n'est pas le gold standard pour le suivi des chiens atteints d'hypercorticisme. Il convient donc d'être prudent dans l'interprétation des stimulations ACTH ainsi que sur le poids qui leur est accordé dans la décision de suivi du traitement.

6.2. Performances diagnostiques du cortisol basal

La lourdeur de réalisation du test de stimulation et les coûts associés à l'injection d'ACTH, au double dosage de cortisol et à la nécessité de garder l'animal le temps de la réalisation du test ont conduit plusieurs équipes à s'intéresser aux performances diagnostiques d'une valeur isolée de cortisol basal dans le suivi thérapeutique de chien atteints d'hypercorticisme spontané.

Deux études récentes ont ainsi évalué la possibilité d'utiliser le cortisol basal pour le suivi de chiens traités au trilostane. Cook et ses collaborateurs (Cook, Bond 2010) ont proposé l'utilisation de valeurs seuils de 36 nmol/L et de 80 nmol/L ou de se baser sur une diminution de 50% de la valeur de cortisolémie basale avant traitement. Une deuxième étude plus récente (Burkhardt et al. 2013) a étudié les performances diagnostiques des mêmes valeurs seuils et a conclu à leur absence d'utilité réelle en pratique quotidienne compte tenu de la proportion importante d'animaux ayant un cortisol basal en dehors des valeurs d'intérêt. Les données pertinentes de ces deux études sont présentées dans le tableau 6, en comparaison aux résultats de cette thèse.

Critères diagnostiques		Performances diagnostiques			
		Se % (IC 95%)	Sp % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)
Surdosés en trilostane	Cortisolémie basale < 36 nmol/L (ENVT)	92 (77-100)	83 (75-91)	99	44
	Cortisolémie basale < 36 nmol/L (Cook et al.)	77 (55-92)	79 (75-84)	98 (96-99)	20 (12-31)
	Cortisolémie basale < 28 nmol/L (Burkhardt et al.)	NE	NE	97	NE
Sous-dosés en trilostane	Cortisolémie basale > 100 nmol/L (ENVT)	81 (64-98)	87 (79-94)	95	63
	Cortisolémie basale > 80 nmol/L (ENVT)	86 (71-100)	70 (60-80)	95	43
	Cortisolémie basale > 80 nmol/L (Cook et al.)	83 (72-91)	72 (66-77)	95 (91-97)	42 (33-50)
Contrôlés avec la dose de trilostane	Cortisolémie basale [36-100] nmol/L (ENVT)	63 (51-75)	85 (73-97)	54	89
	Cortisolémie basale [36-80] nmol/L (ENVT)	33 (22-44)	94 (86-100)	42	84
	Cortisolémie basale [36-80] nmol/L (Cook et al.)	44 (38-50)	82 (74-90)	33	88

Tableau 6 : Performances diagnostiques du cortisol basal selon Cook, Burkhardt et notre étude (ENVT). NE ; Non évaluée

6.2.1. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux surdosés

Les résultats des deux études publiées sont similaires (cf. tableau 6) : 97% des chiens ayant une cortisolémie basale supérieure à 29,7 nmol/L ne sont pas surdosés d'après Burkhardt contre 98% pour un seuil de 36 nmol/L d'après Cook et al. Dans notre étude, 99 % (73/74) des chiens dont le cortisol basal était > 36 nmol/L n'étaient pas surdosés. Cependant, malgré cette excellente valeur prédictive négative, 8 pour cent (IC 95 % ; 0-13%) des chiens effectivement surdosés ne sont potentiellement pas identifiés comme tels.

Par ailleurs et ainsi que l'a noté Burkhardt, une cortisolémie < 27,6 nmol/L ne permet pas de distinguer les animaux surdosés des autres. En effet, dans notre étude, seuls 44% des chiens ayant une cortisolémie < 36 nmol/L étaient effectivement surdosés. Au final un test de stimulation à l'ACTH est nécessaire pour confirmer la réserve surrénalienne chez plus de la moitié des chiens ayant un cortisol basal < 36 nmol/L.

6.2.2. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux sous-dosés

Dans notre étude, tous les chiens recevant une dose insuffisante de trilostane présentaient une cortisolémie basale > 61 nmol/L, mais c'est aussi le cas pour plus de la moitié des événements. En effet seul 38 % des événements avec une cortisolémie > 61 nmol/L étaient effectivement insuffisamment dosés. Ce seuil ne peut donc pas être utilisé pour distinguer ces chiens.

L'étude de Cook conclut que le seuil de 80 nmol/L est optimal pour exclure les chiens insuffisamment dosés en trilostane. Quarante-deux pourcent des chiens ayant une cortisolémie basale supérieure à ce seuil sont effectivement sous dosés. On retrouve un pourcentage similaire dans notre étude pour ce seuil : 43% (18/42).

Dans cette même étude de 2010, 200/211 chiens ayant une cortisolémie < 80 nmol/L étaient correctement identifiés comme ne nécessitant pas d'augmentation de dose ; soit une VPN de 95 %. Dans notre étude, on retrouve une VPN identique pour le seuil de 80 nmol/L. Cependant le seuil de 100 nmol/L offre une meilleure spécificité pour une VPN identique et une sensibilité équivalente. De plus, presque 2/3 des événements présentant une cortisolémie basale au-dessus de ce seuil étaient effectivement sous dosés. En revanche, avec ce seuil, 19 % (4/21) des chiens insuffisamment dosés ne sont pas détectés.

Aucun de ces seuils ne permet donc de discriminer les chiens sous dosés. Cependant une cortisolémie inférieure à 80 voire à 100 nmol/L indique un faible risque d'avoir un chien sous dosé.

6.2.3. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux contrôlés

Dans l'étude de Cook et al. 88% des chiens ayant une cortisolémie comprise entre 36 et 80 nmol/L sont équilibrés médicalement. On retrouve une VPP très proche avec les seuils de 36 et 100 nmol/L dans notre étude. Ainsi 89 % des chiens qui avaient une cortisolémie dans cet intervalle étaient effectivement stables. Le problème réside chez les chiens ayant une cortisolémie basale hors de l'intervalle (soit 54% des 101 évènements). En effet près de la moitié d'entre eux (46% (25/54)) sont contrôlés. L'autre moitié est constituée, pour des valeurs de cortisolémie > 100 nmol/L, de chiens sous dosés et pour les cortisolémies < 36 nmol/L, de chiens surdosés uniquement. Cela signifie donc que le recours au test de stimulation est nécessaire pour les chiens ayant un cortisol basal en dehors de l'intervalle [36-100 nmol/L].

La spécificité du test est meilleure dans notre étude pour ce même intervalle, mais la sensibilité est tout aussi mauvaise. Plus de la moitié des animaux contrôlés (dans les deux études) n'ont pas une cortisolémie basale dans cet intervalle.

L'intervalle de 36-100 nmol/L permet donc d'identifier les chiens contrôlés avec une spécificité correcte mais ne permet pas de conclure sur le statut des chiens ayant une cortisolémie basale en dehors de cet intervalle. Une augmentation de la dose de trilostane d'un chien ayant une cortisolémie basale > 100 nmol/L a donc une forte chance d'être non justifiée.

Au final, malgré les bonnes VPN des seuils de 36 et 100 nmol/L pour exclure respectivement un surdosage et un sous dosage en trilostane, et la bonne VPP de l'intervalle en lui-même pour confirmer un bon contrôle médicamenteux, près de la moitié des chiens (54/101) ont une valeur basale en dehors de cet intervalle et nécessitent le recours à la stimulation à l'ACTH pour conclure sur l'ajustement thérapeutique. Les résultats de notre étude, malgré une population plus réduite viennent étayer les deux études préalables réalisées sur le sujet. Il est cependant intéressant de constater que le recours à la stimulation ne serait pas nécessaire dans 48% des cas.

6.3. Performances diagnostiques du cortisol basal associé à la clinique

Nous avons vu que l'utilisation de la cortisolémie basale seule ne permet pas, dans une grande partie des cas, de diagnostiquer avec précision le statut des chiens suivis. Notre étude visait à montrer un possible avantage dans l'association de la cortisolémie basale et de l'évaluation clinique.

6.3.1. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux surdosés

L'ajout de la composante clinique ne permet pas d'identifier une plus grande proportion de chiens surdosés. En effet la spécificité et la VPP du test sont moins bonnes, (pour une Se et VPN identique) quand on prend en compte la cortisolémie ou (\vee) la clinique (cf. tableau 5). Cependant, lorsqu'on considère les chiens qui étaient à la fois cliniquement à risque d'hypocorticisme et qui avaient une cortisolémie basale < 36 nmol/L, la spécificité du test est meilleure (98 % (IC 95 % ; 95-100) contre 83 % (IC 95 % ; 75-91)), la VPP est également considérablement améliorée. La prise en compte d'une clinique d'hypocorticisme sur un chien ayant une cortisolémie basale < 36 nmol/L permet donc de supposer avec plus de confiance que celui-ci est surdosé.

6.3.2. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux sous-dosés

Les performances diagnostiques du test cortisolémie \vee clinique ne sont pas significativement différentes de celles de la cortisolémie seule (cf tableau 5). Cependant lorsqu'on considère les chiens ayant à la fois une clinique de sous-dosés et (\wedge) une cortisolémie basale > 100 nmol/L la spécificité du test est meilleure (98 %, IC 95% : 95-100 contre 87 %, IC 95% 79-94). De plus la VPP est également meilleure avec l'association cortisolémie \wedge clinique.

En pratique on peut donc conclure qu'un chien ayant une cortisolémie > 100 nmol/L et une clinique en adéquation est effectivement sous dosé avec plus de certitude qu'un chien dont on ne connaît qu'une valeur basale de cortisolémie. Malheureusement seuls 43 % (IC 95% : 21-65) des chiens sous dosés sont dans ce cas. L'ajout du facteur clinique à la cortisolémie basale diminue la sensibilité du test (initialement de 81 %, IC 95% : 64-98, avec la prise en compte seule du cortisol basal). Cet écart peut être dû au fait que certains chiens ne présentent pas ou peu de signes cliniques évocateurs d'un sous-dosage alors que la stimulation ACTH les dit sous-dosés ; cependant, une part du biais est probablement secondaire à l'évaluation clinique rétrospective. En effet le recueil, à posteriori, de compte-rendus de consultation, souvent incomplets et non standardisés, n'est en rien comparable à un examen clinique réalisé en personne. Une étude prospective se basant sur une évaluation clinique poussée et une liste préalablement établie d'examen complémentaires pertinents permettrait de réduire ce biais et ainsi identifier avec plus de précision la proportion de ces chiens n'exprimant pas cliniquement leur statut diagnostiqué par stimulation ACTH.

6.3.3. Étude des performances diagnostiques pour identifier les animaux contrôlés

Pour l'identification des chiens contrôlés, la sensibilité est meilleure avec l'association clinique ou cortisolémie qu'avec l'utilisation de la cortisolémie seule (cf. Tableau 5. 93%, IC 95% : 87-99 contre 63% IC 95% : 51-75). L'ajout de la clinique permet donc d'être moins discriminatoire dans la détection des chiens contrôlés. Cependant, en contrepartie la spécificité est plus basse lorsqu'on considère comme testés positifs les chiens ayant une cortisolémie basale dans l'intervalle ou ayant une clinique stable. En revanche, la VPP de la réunion de ces deux critères n'est que modérément altérée.

La sensibilité, et en moindre part la VPN de l'association clinique stable et cortisolémie dans l'intervalle 36-100 nmol/L sont moins bonnes que la cortisolémie seule. On retrouve les limites de l'évaluation clinique mentionnées plus haut. L'ajout des conclusions rétrospectives de l'examen clinique ne permet pas d'être plus discriminant. En revanche, la réunion des deux critères permet d'exclure avec plus de précision les chiens non contrôlés. En effet 83% des événements cliniquement instables (en hypo ou en hyper) et ayant une cortisolémie basale en dehors de l'intervalle 36-100 nmol/L étaient effectivement non contrôlés d'après la stimulation ACTH. Cette proportion est de 54 % pour les chiens ayant une cortisolémie hors de l'intervalle sans spécification sur la clinique. Cette différence se manifeste par une augmentation de la spécificité lorsque la clinique est prise en compte en adjonction d'une cortisolémie basale comprise entre 36 et 100 nmol/L (Sp de 88% IC 95% : 77-99 contre 85% IC 95% : 73-97).

Pour conclure, la clinique n'apporte pas de précision déterminante pour un chien ayant une cortisolémie dans l'intervalle 36-100 nmol/L. En revanche une clinique en hypo ou hyper associée à une cortisolémie hors de l'intervalle permet de supposer, avec plus de certitude que sur base de la cortisolémie seule, que le chien nécessite un ajustement thérapeutique.

6.4. Limites

L'hypothèse à l'origine de ce travail était que la réunion de la clinique et du cortisol basal permettrait une meilleure évaluation du statut de chiens traités au trilostane et faciliterait l'ajustement thérapeutique. Pour une proportion non négligeable de cas, les résultats ne permettent pas de confirmer cette hypothèse.

Ainsi qu'évoqué plus haut, il semblerait que pour certains de ces cas, une décision d'ajustement thérapeutique basée sur la clinique plutôt que la stimulation ACTH ne serait pas délétère (Midence et coll., 2015). La stimulation ACTH ne serait donc pas toujours représentative du statut réel des animaux. L'évaluation clinique et biochimique des chiens a d'ailleurs primé sur la stimulation ACTH dans le choix de suite du traitement pour 21 cas sur 101 lors des consultations des chiens à l'ENVV. Malheureusement le suivi à long terme n'a pu être rétrospectivement effectué sur ces cas.

Nous avons déjà mentionné les limites de l'évaluation clinique réalisée rétrospectivement. Une proportion importante des chiens avait un compte-rendu d'examen clinique non exhaustif. Pour cette raison, et contrairement à ce que nous avons prévu, une évaluation subjective des chiens a été faite ; apportant un biais dû à l'observateur. Par ailleurs, notre étude a pu mettre en évidence l'importance de l'expérience clinique dans l'évaluation des animaux. En effet, seuls les résultats de l'opérateur 1, ayant le plus de recul clinique, ont rendu l'évaluation clinique isolée presque aussi performantes que la cortisolémie basale dans l'identification du statut des animaux. Il serait intéressant, dans une étude prospective, d'établir un examen clinique exhaustif et objectif des chiens suivis, ainsi qu'un panel complet d'analyses sanguines pertinentes. Les symptômes et analytes biochimiques les plus représentatifs du statut du chien pourrait alors potentiellement être identifiés et permettre, éventuellement, de s'affranchir de la stimulation ACTH pour une proportion importante de cas.

Enfin le faible nombre de chien inclus dans l'étude n'a pas permis d'avoir des résultats assez puissants pour comparer avec précision les performances diagnostiques de tous les tests. Il est également indispensable de noter que les chiens analysés étaient parfois représentés par plusieurs évènements ; ces derniers n'étaient donc pas tous indépendants les uns des autres.

CONCLUSION

En conclusion les performances diagnostiques du cortisol basal, dans notre étude, pour le suivi des chiens traités au trilostane sont sensiblement identiques aux données rapportées dans la littérature. Une cortisolémie > 36 nmol/L permet d'exclure avec une relative confiance les animaux surdosés. Cependant une cortisolémie < 36 nmol/L n'est pas indicatrice d'un surdosage. D'autre part une cortisolémie < 100 nmol/L est peu compatible avec un sous dosage.

En ce qui concerne l'association du cortisol et de la clinique, la sensibilité du test à détecter les chiens surdosés ou sous dosés n'est pas meilleure que celle du cortisol seul. Il en va de même pour la spécificité à identifier les chiens stables. Notre étude suggère de ne pas faire entièrement confiance à une clinique stable pour les chiens ayant une cortisolémie basale comprise dans l'intervalle 36-100 nmol/L ; au risque de maintenir à tort une dose inadaptée pour un chien surdosé ou sous dosé.

L'intérêt de l'évaluation clinique a cependant été démontré pour les chiens ayant une cortisolémie hors de l'intervalle 36-100 nmol/L. En effet, les chiens présentant des signes cliniques compatibles avec un hypocorticisme iatrogénique et ayant une cortisolémie basale < 36 nmol/L sont vraisemblablement surdosés en trilostane ; tandis que les chiens avec la même cortisolémie mais pour lesquels l'évaluation clinique est inconnue ont moins d'une chance sur deux d'être surdosés. Le résultat est similaire pour les chiens cliniquement non contrôlés et ayant une cortisolémie > 100 nmol/L.

Cette étude rétrospective préliminaire permet de formuler l'hypothèse selon laquelle un examen clinique exhaustif et le recours à certains examens complémentaires ciblés, en adjonction de la cortisolémie basale, seraient substituables au test de stimulation à l'ACTH pour l'ajustement thérapeutique de nombreux chiens atteints d'un hypercorticisme et traités au trilostane.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, LAVOUE Rachel, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **APPERT Colette** intitulée « **Intérêt du cortisol basal et de l'évaluation clinique dans l'adaptation du traitement de chiens atteints d'un syndrome de Cushing et traités au trilostane: Etude rétrospective de cas suivis à l'ENVT** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 17 décembre 2015
Docteur Rachel LAVOUE
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN


MEDECINE INTERNE
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
23, Chemin des Capelles
31076 TOULOUSE cedex 3 - France
Tél. 05 61 19 32 02 - Fax 05 61 19 32 03




Vu :
Le Président du jury :
Professeur Laurent SAILLER

Vu et autorisation de l'impression :
Administrateur Provisoire de
l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Amal SAYAH



Service de MEDECINE INTERNE
Professeur Laurent SAILLER
Hôpital Purpan - TSA 4007
31059 TOULOUSE cedex 9
Secrétariat : 05 61 77 22 78
Hospitalisation : 05 61 77 96 77



Administrateur Provisoire

Amal SAYAH

Mlle APPERT Colette
a été admis(e) sur concours en : 2010
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 26/06/2014
a validé son année d'approfondissement le : 22/10/2015
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Ecole nationale Vétérinaire - 23, chemin des capelles - 31076 Toulouse Cedex 3 - France

ANNEXES

Animal	Date diagnostic	Race	Sexe	Âge au diagnostic	Surrénale / Central	Méthode diagnostic	Posologie départ SID / BID	Décès
T01-7757	19/03/12	x bichon caniche	F	11	Surrénale	Freinage faible dexa	4 mg/kg SID	27/02/14
T02-3062	22/06/10	caniche	F	14	Central	Freinage faible dexa	1 mg/kg BID	Euthanasie 02/11
T02-3640	31/10/12	berger allemand	F	11	Surrénale	Stimulation ACTH	3,3 mg/kg SID	08/06/13 eutha
T03-10174	15/11/12	Bouli anglais	M	9	Central	Freinage faible dexa	2 mg/kg SID	
T05-2800	25/10/10	York	F	13	Central (freinage) + masse surénale	Freinage faible dexa	2 mg/kg BID	29/04/11
T07-2261	26/02/13	Boston terrier	M	9,5	Central	Stimulation ACTH	2 mg/kg BID	oui
T07-2734	05/11/12	Cocker US	M	6	Central	Stimulation ACTH	1,85 mg/kg BID	
T07-3119	14/01/13	Boston terrier	F	10	Central	Stimulation ACTH	3 mg/kg SID	24/04/13
T07-751	16/03/12	York	F	13,5	Central	Stimulation ACTH	1,7 mg/kg BID	non
T08-2637	07/07/08	x Epagneul	F	11	Central (echo) ou surrénale (freinage)	Freinage faible dexa	1,8 mg/kg BID	dernière visite 2011
T08-2824	31/01/11	Pinscher	M	8	Central	Freinage + stimulation	4,7 mg/kg SID	24/01/2012, OPA
T08-4576	04/12/08	Bichon	F	11	Central	Freinage faible dexa	1,4 mg/kg BID	euthanasié => autops
T09-1130	10/05/13	Scottish Terrier	M	10	Central	Freinage faible dexa	2 mg/kg SID	
T09-1392	11/04/12	York	F	15	Central	Freinage faible dexa	1,3 mg/kg SID	
T09-4104	12/10/09	Pinscher	F	14	central ? (echo). Tests plutot surrénal	Freinage faible + fort dexa + echo	3 mg/kg BID	
T09-5355	16/12/09	York	M	9	Central	Stimulation ACTH	1,5 mg/kg SID	27/02/10 eutha
T09-5568	08/11/10	Epagneul breton	F	13	Central	Freinage faible dexa	1 mg/kg BID	03/05/11 IRA
T09-5631	18/01/10	Setter gordon	F	12	Surrénale	Freinage faible dexa	2 mg/kg SID	oui ?
T09-5814	13/01/10	Caniche	F	14	Central	Freinage faible dexa	1,1 mg/kg BID	
T10-869	15/02/10	caniche	M	13	Central	Freinage faible + fort dexa	1 mg/kg BID	
T10-2184	07/12/10	x caniche bichon	F	8	Central	Freinage faible dexa	2,7 mg/kg SID	
T10-3131	29/06/10	x caniche	M	11	Central	Freinage faible dexa	2,5 mg/kg SID	oui
T10-3246	17/01/12	braque allemand	F	13	Central	Freinage faible dexa	1,5 mg/kg BID	
T11-645	11/02/11	caniche	F	14	central	Freinage faible dexa	3,75 mg/kg SID	
T11-1449	29/03/11	Caniche	F	11		Stimulation ACTH	2 mg/kg SID	Eutha 8/03/12
T11-2850	03/01/12	x épagneul	M	10	Central	Stimulation ACTH	1,5 mg/kg BID	
T11-4211	17/04/12	Bichon	F	8	surrénalien	Freinage faible dexa x2	1,2 mg/kg SID	
T11-5659	30/11/11	Fox terrier	M	13	central	Freinage faible dexa	1 mg/kg BID	
T11-6199	10/01/12	Caniche	M	11	central	Freinage faible dexa	1,6 mg/kg BID	
T12-1030	12/11	Labrador	F	9	surrénale (scanner)	Freinage dexa	4,3 mg/kg SID	30/05/13
T12-1989	2009	Caniche	M	9	Central (scanner)	?	3,3 mg/kg BID	mort 12/02/13
T12-3588	29/01/13	Rott	F	9	Central	Freinage faible dexa	2 mg/kg SID	mort 12/03/2013
T12-5112	18/10/12	x berger des pyrénées	M	13	Central ?	Stimulation ACTH	2 mg/kg BID	27/02/2013 => autops

Animal	Date diagnostic	Poids	Clinique								
			PuPd	polyphagie	Abdomen	Hépatomég	Alopécie	amyotrophie	peau fine	Comédons	foie hyperecho
T01-7757	19/03/12	15,7	non	non	oui	non	non		oui		oui
T02-3062	22/06/10	5	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	
T02-3640	31/10/12	36	oui	oui		oui	oui		non		oui
T03-10174	15/11/12	30	oui		non	non	non	oui			oui
T05-2800	25/10/10	5	oui	oui	oui	oui	oui				oui
T07-2261	26/02/13	14	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	
T07-2734	05/11/12	16	oui (3 gammelles au lieu d'1)	oui	oui	oui	non		non	non	oui
T07-3119	14/01/13	9,5	oui	oui	oui	oui	non				oui
T07-751	16/03/12	12	oui		non	oui	non				oui
T08-2637	07/07/08	34	oui, 150mL/kg/J	oui	oui	oui	oui		oui	oui	oui
T08-2824	31/01/11	6	oui	oui	oui	oui	non			non	oui
T08-4576	04/12/08	7,3	oui	oui	oui	oui	oui		oui	non	oui
T09-1130	10/05/13	15,2	oui	oui	oui	oui	oui		oui	non	oui
T09-1392	11/04/12	7,6	oui	non, dysorexie	oui	oui	non		non	non	oui
T09-4104	12/10/09	5	oui	oui	oui	oui	oui		oui		
T09-5355	16/12/09	6,8	oui 110 mL/kg/j	oui	oui	oui	oui		oui	oui	non
T09-5568	08/11/10	17	oui	oui	non	oui	oui				
T09-5631	18/01/10	30	oui 160 ml/kg/j	non, dysorexie	oui		oui		oui		
T09-5814	13/01/10	8,7	non	non	oui	oui	oui				non, masse
T10-869	15/02/10	9,5	oui 132mL/kg/j	oui	oui	oui	oui		oui	oui	
T10-2184	07/12/10	11	Pu =nocturie, Pd ?	oui	oui	oui	oui		oui		oui
T10-3131	29/06/10	12	oui	oui	oui	oui	oui		oui	oui	
T10-3246	17/01/12	40	oui		oui	oui	oui		oui		
T11-645	11/02/11	8,5	oui	oui	oui	oui	oui			oui	oui
T11-1449	29/03/11	5,3	non 75 mL/kg/j	oui	oui	oui	oui		oui	oui	
T11-2850	03/01/12	20,2	oui	oui	oui	oui	oui		oui		non
T11-4211	17/04/12	8,3	non	oui	oui	oui	oui		oui		
T11-5659	30/11/11	17,3	oui 115 mL/kg/j	non	oui	oui	non				oui
T11-6199	10/01/12	6	oui		oui	oui	oui	oui	oui	oui	
T12-1030	12/11	42	oui		oui		poil terne		calcinose cutanée		
T12-1989	2009	18	oui		oui	oui	oui			oui	
T12-3588	29/01/13	32,2	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui		oui
T12-5112	18/10/12	17,5	Pd, pas Pu	non	non	oui	non		calcinose cutanée		oui

Animal	Date diagnostic	Bioch								Hémogramme
		PAL	ALAT	Alb	PT	Creat	cholesterol	Date bioch	Du	
T01-7757	19/03/12	584	98	41,2	76	74,4	-	16/03/12	1,032	non
T02-3062	22/06/10	111	33	34	72	72	-	09/06/10	1,01	non
T02-3640	31/10/12	442	273	33,3	67,2	130,7	6,23	08/10/12	1,012	oui
T03-10174	15/11/12	131	71	31	68	73,9	-	07/11/12	1,007	oui
T05-2800	25/10/10	348 (28/09/10)	5 (28/09/10)	32,8	72,7	99,3	7,16	09/11/10	1,02	oui
T07-2261	26/02/13	420	151	36,1	75,6	58,6	6,67	11/01/13	1,008	oui
T07-2734	05/11/12	266	65	34	70,8	61,9	5,15	05/10/12	1,033	oui
T07-3119	14/01/13	651	650					11/01/13	1,02	oui
T07-751	16/03/12	1273	63	37	73	58		17/02/12	1,015	oui
T08-2637	07/07/08	1235	103	30,5	69,2		8,52	24/06/08	1,005	oui
T08-2824	31/01/11	906	94	39,3	80,8	53,1		18/01/11	1,023	non
T08-4576	04/12/08	1793	753	37,4	77,6	110,1	12,13	04/12/08	1,013	oui
T09-1130	10/05/13	1745	61	32,5	73,6	53,2	10,96	4/13	1,026	oui
T09-1392	11/04/12	818	73	34,9	72,6	87,1		06/04/12	1,01	non
T09-4104	12/10/09	11775	1678	30,9	-	-	-	24/09/09	1,018	non
T09-5355	16/12/09	1340	269	27,9	66,7	64,8		23/11/09	1,013	oui
T09-5568	08/11/10	560	200	25,7	59,8			20/10/10	1,011	oui
T09-5631	18/01/10							07/12/09	1,004	oui
T09-5814	13/01/10	1219	170	32,8	70,8	66,6	10,57	13/01/10	1,023	oui
T10-869	15/02/10	765	43	33,4	69,2	77,4	7,03	12/02/10	1,012	oui
T10-2184	07/12/10	746	24	36,8	74,9	72,9		14/10/10	1,016	
T10-3131	29/06/10	1323	152	33,3	69,6	71,3	9,93	18/06/10	1,035	
T10-3246	17/01/12	1618	65	33,8	70,6	64,7	7,95	29/11/11	1,024	oui
T11-645	11/02/11	1991	94	38	57	57		04/02/11	1,038	
T11-1449	29/03/11	3604	349	40,9	80,2	45,3		15/03/11	1,022	oui
T11-2850	03/01/12	2606	259	35,9	69			03/01/11	1,026	oui
T11-4211	17/04/12	135	80	34,9	67,3			17/04/12	1,021	oui
T11-5659	30/11/11	296	336	32,1	70,1	50,8	12,23	07/11/11	1,015	oui
T11-6199	10/01/12	2495	553	36,7	73,6	42,8	>12,93	01/12/11	1,028	non
T12-1030	12/11	589	116	31,7	64,4	65,7	7,08	17/02/12	1,012	oui
T12-1989	2009								1,027	
T12-3588	29/01/13	1687	87	27,8	65,5	41,8		25/01/13	1,009	oui
T12-5112	18/10/12	246	124	29,6	64,7	53,6	7,14	01/10/12	1,017	oui

Animal	Date diagnostic	autres
T01-7757	19/03/12	masses mammaires, souffle ?
T02-3062	22/06/10	1er freinage négatif, Infection urinaire
T02-3640	31/10/12	Freinage Dexa négatif en 1er, arthrose +++, incontinence urinaire
T03-10174	15/11/12	tumeur splénique
T05-2800	25/10/10	tumeur surrénale, surrénale controlatérale non atrophiée, Stimulation ACTH négative (01/10/10)
T07-2261	26/02/13	
T07-2734	05/11/12	Dermatite atopique
T07-3119	14/01/13	Tumeur maligne des voies biliaires, bilan d'extension echo + le 20/12/12
T07-751	16/03/12	1er freinage dexa douteux, RPCU=5 le 02/03/12, Atopie + DAPP
T08-2637	07/07/08	obèse, Heller ++
T08-2824	31/01/11	Freinage dexa négatif (21/10/08), FORTEKOR pour endocardiose mitrale, calculs d'oxalates à répétition
T08-4576	04/12/08	
T09-1130	10/05/13	Dermatite atopique, Stimulation ACTH en 2009 à T0+1h=8,15mg/dL
T09-1392	11/04/12	Obèse, calculs vésicaux et rénaux
T09-4104	12/10/09	SSAG grade 4/6 + ESV =>Enalapril + Sotalol, suspicion encephalose hépatique
T09-5355	16/12/09	Freinage faible dexa en 1er douteux, RPCU= 10,71 le 16/12/09
T09-5568	08/11/10	IRC? + IC stade 2 (SSAG grade 4/6), endocardiose mitrale => Fortekor + spironolactone, RPCU = 0,1 le 29/09/10, Stimulation ACTH non diagnostique le 20/10/10
T09-5631	18/01/10	arthrose => Tramadol BID, difficultés respi chronique, cyanose
T09-5814	13/01/10	incontinence ?
T10-869	15/02/10	suspicion collapsus trachéal, ITU, cristallurie PAM
T10-2184	07/12/10	historique ITU + urolithiase mixte oxalates Ca /struvites, SC=9/9
T10-3131	29/06/10	ITU
T10-3246	17/01/12	Stimulation ACTH en 1er, douteux. RPCU = 3,9 le 17/01/12 avec ITU
T11-645	11/02/11	Diabète sucré (caninsulin 0,8 UI/kg BID)
T11-1449	29/03/11	Freinage faible dexa en 1er douteux, mucocele biliaire en formation => Acide ursodésoxycholique (Ursolvan) et SAME (Zentonil)
T11-2850	03/01/12	endocardiose mitral stade 1 echo
T11-4211	17/04/12	
T11-5659	30/11/11	RPCU =1,72 le 30/11/11
T11-6199	10/01/12	souffle grade 5/6
T12-1030	12/11	Diagnostiqué à l'ext. Déjà ss traitement à l'arrivée. Amélioration des symptômes avant arrivé. Crise epileptiforme suite au trt
T12-1989	2009	4ème avis. Diagnostic fait hors ENV. Cardiopathie => Ramipril + Pimobendane. Hypertension art => Amlodipine. Bethaméthasone sur pattes (pododermatite)
T12-3588	29/01/13	ITU, Difficultés ambulatories => Faiblesse musculaire ?, plaies ulcérées qui ne cicatrisent pas
T12-5112	18/10/12	Douleur chronique, Hyperesthésie diffuse. RPCU = 7,5 le 18/10/12, glomérulopathie

Evnt	Animal	Date	poids	Dosage Veteryl (mg)	Dosage (mg/kg/dose)	Dosage (mg/kg/j)	Fréquence	Cortisol pré- ACTH (nmol/L)	Cortisol post ACTH (nmol/L)	Dechra Veteryl	Decision ENVT
1	T01-7757	16/01/13	16	30	1,88	1,88	1	48	31,2	surdosé	Controlé
2		10/04/13	16,6	30	1,81	1,81	1	27,6	27,6	surdosé	surdosé => arrêt
3	T02-3062	19/07/10	5	5	1,00	2,00	2	30,9	81,4	contrôlé	contrôlé
4	T02-3640	14/01/13	33	60	1,82	3,64	2	27,6	35	surdosé	Surdosé
5	T03-10174	19/12/12	31	60	1,94	1,94	1	39,7	64,6	contrôlé	contrôlé
6		26/03/13	29,7	60	2,02	2,02	1	27,6	39,5	surdosé	surdosé => arrêt
7	T05-2800	08/12/10	4,6	10	2,17	4,35	2	147	309	insuffisant	continu même dose
8		09/03/11	5,2	10	1,92	3,85	2	216	386	insuffisant	insuffisant, dose <
9		20/04/11	5,4	30	5,56	5,56	1	27,6	27,6	surdosé	surdosé
10	T07-2261	21/03/13	14,3	30	2,10	4,20	2	58,8	185	contrôlé	contrôlé
11		11/04/13	14,3	30	2,10	4,20	2	27,6	119	contrôlé	Controlé
12		03/09/13	12,9	30	2,33	4,65	2	68,4	119	contrôlé	contrôlé
13	T07-2734	20/12/12	15,7	30	1,91	3,82	2	96	76,7	contrôlé	surveiller, surdosage ?
14		31/01/13	14,9	30	2,01	4,03	2	27,6	56,6	contrôlé	Controlé
15		20/06/13	12,8	30	2,34	4,69	2	47,2	48,8	contrôlé	Surdosé => arrêt. 72h après PuPd augmente => reprise trt
16	T07-3119	04/02/13	9,4	30	3,19	3,19	1	72	331	insuffisant	Amélioration clinique mais insuffisant, continu même dose
17		26/02/13	9,4	30	3,19	3,19	1	29,8	220	contrôlé	Insuffisant?, même dose SID => BID
18		26/03/13	9,3	10	1,08	2,15	2	61,5	269	insuffisant	Hypocort latrogène le 12/03/13 => Trt arrêté pdt 3j puis dose >. Ce jour, insuff mais garde la dose baissée
19	T07-751	13/04/12	11,6	20	1,72	3,45	2	85,8	230	contrôlé	Insuffisant mais amélioration => dose <
20		04/05/12	11,5	M=30 ; S=20		4,35	2	29,2	85,5	contrôlé	Controlé
21	T08-2637	23/10/08	33,5	M=60 ; S=30		2,69	2	92,7	181	contrôlé	Controlé
22		06/02/09	34,2	M=60 ; S=30		2,63	2	154	230	contrôlé	Controlé
23		28/05/09	32	M=60 ; S=30		2,81	2	243	251	insuffisant	Inuffisant, diabète, pancréatite IRC => hospit 5j Dose < le 08/06/09
24		29/05/09	32	M=60 ; S=30		2,81	2	151	116	contrôlé	?
25		23/07/09	26	60	2,31	2,31	2	27,6	27,6	surdosé	Surdosé => rebaisse
26		01/12/09	23	M=60 ; S=30		3,91	2	27,6	27,6	surdosé	Surdosé => baisse
27		26/01/10		30	1,30	2,61	2	35,3	27,6	surdosé	Surdosé => garde même dose par erreur? Dit que baisse
28		13/04/10		30	1,30	2,61	2	27,6	27,6	surdosé	Surdosé => baisse
29	T08-2824	10/03/11	6,8	30	4,41	4,41	1	66	104	contrôlé	Controlé
30		04/11/11	6,2	10	1,61	1,61	1	69,3	63,5	contrôlé	Controlé
31	T08-4576	15/01/09	7,5	10	1,33	2,67	2	81,7	263	insuffisant	insuffisant => dose < ; mais CN abbatue le 05/02/09, hépatopathie
32		06/02/09	7	M=20 ; S=10		4,30	2	39,7	118	contrôlé	contrôlé
33		25/05/09	7,5	M=20 ; S=10		4,30	2	46,9	45,2	contrôlé	Controlé, dose baissée 3 semaines après
34		02/02/10	4,8	10	2,08	4,17	2	256	472	insuffisant	insuffisant mais reste même dose
35	T09-1130	30/05/13	14,5	30	2,07	2,07	1	70,6	75,6	contrôlé	Controlé
36	T09-1392	14/05/12	7,6	10	1,32	1,32	1	206	281	insuffisant	Bonne évolution, contrôlé
37	T09-4104	04/11/09	5,3	15	2,83	5,66	2	31,7	196	contrôlé	contrôlé
38		03/02/10	5,2	15	2,88	5,77	2	72	153	contrôlé	contrôlé
39		28/09/10	5,5	10	1,82	1,82	1	123	312	insuffisant	Controlé

Evnt	Animal	Date	poids	Dosage Vetoryl (mg)	Dosage (mg/kg/dose)	Dosage (mg/kg/j)	Fréquence	Cortisol pré-ACTH (nmol/L)	Cortisol post ACTH (nmol/L)	Dechra Vetoryl	Decision ENVT
40	T09-5355	13/01/10	7,2	10	1,39	1,39	1	174	392	insuffisant	Insufisant => dose < : 10mg BID
41	T09-5568	10/12/10	19	40	2,11	2,11	1	63	64	contrôlé	contrôlé
42		09/02/11	18,1	40	2,21	2,21	1	68,1	71,5	contrôlé	contrôlé
43		19/04/11	18,6	40	2,15	2,15	1	61,5	86,9	contrôlé	Contrôlé mais baisse de la clinique
44	T09-5631	21/04/10	30	60	2,00	2,00	1	39,5	202	contrôlé	Contrôlé
45	T09-5814	17/02/10	8,7	10	1,15	2,30	2	103	151	contrôlé	insuffisant mais reste même dose
46		03/11/10	8,4	10	1,19	2,38	2	54	80	contrôlé	Contrôlé mais valeurs basses => dose >
47		08/12/10	8,2	8	0,98	1,95	2	94,6	158	contrôlé	Contrôlé
48		20/04/11	8	8	1,00	2,00	2	37	71,2	contrôlé	Surdosé peut être (+clinique) => dose >
49		18/05/11	8,1	6	0,74	1,48	2	83,6	107	contrôlé	Contrôlé
50		30/11/11	7,8	6	0,77	1,54	2	85,3	108	contrôlé	Contrôlé
51		13/06/12	6,9	6	0,87	1,74	2	77	171	contrôlé	Contrôlé
52	T10-869	22/03/10	10,5	10	0,95	1,90	2	83	104	contrôlé	contrôlé
53	T10-2184	11/02/11	11,1	30	2,70	2,70	1	27,6	53,2	contrôlé	contrôlé
54		12/05/11	11,1	Pas de trilostane				303	643	insuffisant	Proprio a arrêté qq j avt consult => insuffisant => reprendre trt
55		30/03/12	11,8	30	2,54	2,54	1	45,5	97,7	contrôlé	contrôlé
56		26/10/12	11,7	10	0,85	1,71	2	110	175	contrôlé	contrôlé
57		28/03/13	13,2	10	0,76	1,52	2	141	151	contrôlé	contrôlé
58	T10-3131	29/11/10	14	30	2,14	2,14	1	279	574	insuffisant	insuffisant, dose <
59	T10-3246	15/02/12	42,5	60	1,41	2,82	2	102	345	insuffisant	insuffisant, dose <
60		07/03/12	40,7	70	1,72	3,44	2	46,9	124	contrôlé	Contrôlé
61	T11-645	17/03/11	7,8	30	3,85	3,85	1	128	497	insuffisant	insuffisant
62		13/05/11	7,4	30	4,05	4,05	1	113	464	insuffisant	insuffisant
63	T11-1449	03/05/11	5,2	10	1,92	1,92	1	111	188	contrôlé	cible 40-120 donc insuffisant mais amélioration donc dose=
64		07/06/11	5,5	10	1,82	1,82	1	113	167	contrôlé	Insuffisant => dose <
65		21/06/11	5,3	20	3,77	3,77	1	88,5	143	contrôlé	Insuffisant mais dose=
66		19/07/11	5,5	20	3,64	3,64	1	138	133	contrôlé	contrôlé
67		26/10/11	5,2	20	3,85	3,85	1	61	71,5	contrôlé	contrôlé
68		31/01/12	5	20	4,00	4,00	1	93,5	131	contrôlé	contrôlé
69	T11-2850	23/01/12	19,7	30	1,52	3,05	2	81,7	156	contrôlé	Amélioration => dose inchangée
70		20/02/12	19,4	30	1,55	3,09	2	136	378	insuffisant	Insuffisant => dose <
71		28/03/12	18,5	M=40 ; S=30		3,78	2	181	397	insuffisant	Insuffisant => dose <
72		25/06/12	19	40	2,11	4,21	2	35,9	100	contrôlé	contrôlé
73		09/11/12	19,6	40	2,04	4,08	2	73,7	137	contrôlé	contrôlé
74	T11-4211	17/04/12	8,3	10	1,20	1,20	1	175	309	insuffisant	insuf mais pas \$ => dose=
75		07/05/12	8	10	1,25	1,25	1	173	229	contrôlé	insuf mais amélioration + \$ donc dose =
76		12/06/12	7,5	10	1,33	1,33	1	86,1	213	contrôlé	insuf mais cliniq stable => dose =
77		17/07/12	7,8	10	1,28	1,28	1	112	196	contrôlé	insuf mais dose =
78		04/09/12	7,8	10	1,28	1,28	1	157	306	insuffisant	insuffisant => dose <
79		27/09/12	7,5	10	1,33	2,67	2	43,3	77,8	contrôlé	contrôlé

74	T11-4211	17/04/12	8,3	10	1,20	1,20	1	175	309	insuffisant	insuf mais pas \$ => dose=
75		07/05/12	8	10	1,25	1,25	1	173	229	contrôlé	insuf mais amélioration + \$ donc dose =
76		12/06/12	7,5	10	1,33	1,33	1	86,1	213	contrôlé	insuf mais cliq stable => dose =
77		17/07/12	7,8	10	1,28	1,28	1	112	196	contrôlé	insuf mais dose =
78		04/09/12	7,8	10	1,28	1,28	1	157	306	insuffisant	insuffisant => dose <
79		27/09/12	7,5	10	1,33	2,67	2	43,3	77,8	contrôlé	contrôlé
80		04/12/12	5,5	10	1,82	3,64	2	67	66,8	contrôlé	contrôlé
81		12/03/13	5	10	2,00	2,00	1	90,2	105	contrôlé	dose< entre les 2 : contrôlé
82		11/06/13	4,6	10	2,17	2,17	1	28,1	27,9	surdosé	surdosage = > arrêté
83	T11-5659	14/12/11	17,6	15	0,85	1,70	2	51,6	144	contrôlé	contrôlé
84		11/01/12	18,2	30	1,65	1,65	1	44,7	91,9	contrôlé	contrôlé
85		20/02/12	18,8	30	1,60	1,60	1	37,8	53,5	contrôlé	contrôlé
86		13/09/12	16,5	30	1,82	1,82	1	27,6	55,2	contrôlé	contrôlé
87		23/01/13	15	30	2,00	2,00	1	27,6	27,6	surdosé	surdosé => arrêté le 25/01 puis repris le 3/02 à dose >
88		22/02/13	15	10	0,67	1,33	2	27,6	30,6	surdosé	surdosé => arrêt
89		15/03/13	15	Pas de trilsotane				34,2	109	contrôlé	ok
90	T11-6199	09/02/12	6	10	1,67	3,33	2	47,7	112	contrôlé	contrôlé
91		19/04/12	6,5	10	1,54	1,54	1	27,6	30,3	surdosé	(dose baissé 1 mois avant) surdosé mais clinique ok => dose=
92	T12-1030	17/02/12	41,4	180	4,35	4,35	1	27,6	41,1	contrôlé	surdosage = > arrêté
93		01/03/12	41,7	Pas de trilsotane				72,6	411	insuffisant	reprise dose plus basse qu'avant
94		11/04/12	42	120	2,86	2,86	1	27,6	63,7	contrôlé	Contrôlé
95		21/11/12	40,4	120	2,97	2,97	1	27,6	119	contrôlé	?
96	T12-1989	02/04/12	9	30	3,33	6,67	2	99,3	195	contrôlé	contrôlé
97		23/04/12	9	30	3,33	6,67	2	136	301	insuffisant	contrôlé
98		05/10/12	10,1	30	2,97	5,94	2	98,2	222	contrôlé	légèrement insuffisant mais dose =
99	T12-3588	27/02/13	32,2	60	1,86	1,86	1	30,9	236	contrôlé	insuf mais amélioration donc dose =
100	T12-5112	16/11/12	16,8	30	1,79	3,57	2	27,6	62,4	contrôlé	test "plat" => dose >
101		17/12/12	16,4	20	1,22	2,44	2	51,3	141	contrôlé	contrôlé

Evnm1	Date stim ACTHI	Intervalle entre visites (mois)	Début trt trilostane	NEC (/9)	poids (kg)	variation poids n/n+1 (% poids n)	Etat général	Comparaison proprio	PuPd	polyphagie
Diagnostic	19/03/12				15,7				non	non
1	16/01/13		30/05/12	9	16	2	bon	meilleur	non	non
2	10/04/13	2,8	30/05/12	8	16,6	4	bon	meilleur	non	non
Diagnostic	22/06/10				5				oui	oui
3	19/07/10		09/07/10		5	0	bon	pas évolution	diminution prise boisson	oui
Diagnostic	31/10/12		28/11/12	6	36				oui	oui
4	14/01/13	2,5	28/11/12	5	33	-8			oui, moindre	oui, moins
Diagnostic	15/11/12			6	30				oui	
5	19/12/12		28/11/12	7	31	3			diminution nette depuis trt	
6	26/03/13	3,2	28/11/12	6	29,7	-4			polyurie revenu légèrement	
Diagnostic	25/10/10			7	5				oui	oui
7	08/12/10	4,7	24/11/10	6	4,6	-8		amélioration	oui	oui
8	09/03/11	3,0	24/11/10	7	5,2	13	bon	plus vive	boisson diminuée	oui
9	20/04/11	1,4	24/11/10	7	5,4	4			oui, marquée	oui
Diagnostic	26/02/13		26/02/13	8	14,4				oui	non
10	21/03/13	0,8	26/02/13	8	14,3	-1	bon		oui, mais moins	non
11	11/04/13	0,7	26/02/13	8	14,3	0	bon		oui, mais encore moins	non
	06/05/13	0,8	26/02/13	8	14,3	0	bon		non	non
	12/07/13	2,2	26/02/13	7	13,1	-8	bon	amélioration	non	non
12	03/09/13	1,8	26/02/13	7	12,9	-2	bon		non	non
	07/11/13	2,2	26/02/13	7	13,5	5	bon		non	non
Diagnostic	05/11/12		15/11/12	6	16,2	+ 3kg en 2 mois			oui 2L/j	oui
13	20/12/12	1,5	15/11/12	6	15,7	-3	bon	amélioration	non	non
14	31/01/13	1,4	15/11/12	6	14,9	-5	bon	amélioration	non	non
15	20/06/13	4,7	15/11/12	5	12,8	-14	bon	tjrs bon	non	non
Diagnostic	15/01/13		15/01/13	5	9,5				polydipsie	oui
16	04/02/13	0,7	15/01/13	5	9,4	-1	bon		non	oui, moins
17	26/02/13	0,7	15/01/13	5	9,4	0	bon		non	oui, pareil
18	26/03/13	0,9	15/01/13	5	9,3	-1	bon		non	oui, pareil
	16/04/13	0,7	15/01/13	5	9	-3				
Diagnostic	16/03/12		16/03/12	7	12		léger abattement		oui	oui
19	13/04/12	0,9	16/03/12	7	11,6	-3	plus vive	amélioration	non	oui
20	04/05/12	0,7	16/03/12	7	11,5	-1	vive		non	oui
	07/12/12	7,2	16/03/12	6	10,2	-11	bon		non	non
Diagnostic	07/07/08			9	34		obèse		oui, 150 ml/kg/j	oui
21	23/10/08		09/09/08	9	33,5	-1	obèse		non, 60mL/kg/j	oui
22	06/02/09	3,5	09/09/08	9	34,2	2				

Evnt	Date stim ACTHI	Abdomen	Hépatomég	Peau	amyotrophie	peau fine	Comédons	Autres
Diagnostic	19/03/12	ptose	oui	ok		oui		
1	16/01/13		légère	ok			oui	
2	10/04/13	ptose					moins	
Diagnostic	22/06/10	ptose	oui	alopécie	oui	oui	oui	
3	19/07/10	ptose	oui	alopecie généralisée		oui	oui	
Diagnostic	31/10/12		oui	tondue en juillet, repousse mal				Incontinence
4	14/01/13		oui	repousse mieu				souffre plus de l'arthrose
Diagnostic	15/11/12	ok	non	ok	oui			
5	19/12/12	ok			oui, temporaux			erytheme
6	26/03/13	ptose		pas de repousse de poil sur zone tondue	oui, temporaux			s'essoufle +
Diagnostic	25/10/10	ptose	oui	alopécie tronculaire				
7	08/12/10		oui					10 jours de trt
8	09/03/11		oui					
9	20/04/11	ptose	oui, augmentée					vomit ts les j, tombe au sol après, consciente, fatigue + vite
Diagnostic	26/02/13	ptose ++	oui	alopecie facc caudale des cuisses et pourtour anal	oui, membres	oui	quelques	ITU
10	21/03/13	ptose						
11	11/04/13	ptose						ITU
	06/05/13	ptose		ok				
	12/07/13	ok		ok				ITU
12	03/09/13	ptose						
	07/11/13	ptose		alopecie sur cuisses				tumeur cardiaque
Diagnostic	05/11/12		oui					Fatigue à l'effort. Chien atopique.
13	20/12/12	ptose		nbrses croutes, prurit				Etat de peau dégradé, prurit plus intense
14	31/01/13	ptose		amélioration net				tremblements après trt
15	20/06/13			ok				
Diagnostic	15/01/13	ptose modérée	oui					exérèse de vesicule biliaire suite découverte de tumeur type carcinome (21/12/12)
16	04/02/13							sous amlodipine pour hypertension
17	26/02/13							amlodipine
18	26/03/13			depilation légère sur flanc				chimio initié le 10/03/13), amlo
	16/04/13		oui					diarrhée
Diagnostic	16/03/12	ptose	oui	ok				léger abattement, pas de perte de poids depuis passage au light. Adenocarcinome mammaire
19	13/04/12			ok				chaîne mammaire a été retiré
20	04/05/12	ok		ok				
	07/12/12		oui					
Diagnostic	07/07/08	oui	oui	alopécie tronculaire		oui	oui	
21	23/10/08	ptose, périmètre abdo=74cm		depilation ventre, flanc		oui	oui, ventraux	fatigue
22	06/02/09							fortekor pour hypertension

Evnmnts	Date Stim ACTH	Date Bloch	RPCU	Densité	Protéines	Glucose	Leuco	pH	sang	Urines
Diagnostic		16/03/12		1,032						
1	16/01/13									
2	10/04/13			1,042	+++			7		
Diagnostic	09/06/10			1,01						
3	19/07/10			1,015	+++					
Diagnostic		08/10/12		1,012						
	31/10/12									
4	14/01/13			1,018					++++	
Diagnostic	07/11/12			1,007						
5	19/12/12			1,01	+			8	++	
6	26/03/13		1,05	1,017	++			7		
Diagnostic		09/11/10		1,02						
7	08/12/10									
8	09/03/11	28/02/11		1,02	++++			7,5		
9	20/04/11									
Diagnostic		11/01/13	1,59	1,008	++			7	+	
	26/02/13									
10	21/03/13			1,005	+		+++		++	
11	11/04/13			1,006	+		+++	8	++++	Présence bacilles
	06/05/13	25/04/13		1,02	+			6		bacterio -
	12/07/13			1,01	+			7		bacterio => E.coli
12	03/09/13			1,012	+		+++	7		bacterio => E.coli
	07/11/13			1,01	+			6	+	culture -
Diagnostic		05/11/12	3,29							
13	20/12/12	04/12/12	1,21	1,038	++			7	+	
14	31/01/13		0,95	1,035	++			5	++	
15	20/06/13			1,046	++			5		cristaux amorphes
Diagnostic	15/01/13	11/01/13								
16	04/02/13		6,28	1,02	+++			6		
17	26/02/13		7,08 (12/03)	1,04	+++			5	+++	cysto forte contamination sanguine
18	26/03/13		5,3	1,02				6		
	16/04/13	17/04/13								
Diagnostic	16/03/12	17/02/12	5,12							
19	13/04/12			1,025	++			7		
20	04/05/12									
	07/12/12			1,03	++			8		
Diagnostic		24/06/08		1,005						
21	23/10/08	03/10/08								
22	06/02/09			1,008	0					

4. Annexe 4

Données relevées pour les événements sous dosés. M + = événements sous dosés d'après la stimulation ACTH ; M- = événements non sous dosés d'après la stimulation ACTH ; Test + = événements ayant une cortisolémie basale supérieure au seuil testé ; Test - = événements ayant une cortisolémie basale inférieure au seuil testé. Les lignes en doublons ont été supprimées pour plus de concision.

Limite	Test + parmi les M+	nb M+	Test - parmi les M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test -	VPP	VPN
27	21	21	0	80	1,00	0,00	101	0	0,21	#DIV/0!
28	21	21	18	80	1,00	0,23	83	18	0,25	1,00
29	21	21	19	80	1,00	0,24	82	19	0,26	1,00
30	21	21	21	80	1,00	0,26	80	21	0,26	1,00
31	21	21	23	80	1,00	0,29	78	23	0,27	1,00
32	21	21	24	80	1,00	0,30	77	24	0,27	1,00
35	21	21	25	80	1,00	0,31	76	25	0,28	1,00
36	21	21	27	80	1,00	0,34	74	27	0,28	1,00
37	21	21	27	80	1,00	0,34	73	28	0,29	0,96
38	21	21	29	80	1,00	0,36	72	29	0,29	1,00
40	21	21	32	80	1,00	0,40	69	32	0,30	1,00
44	21	21	33	80	1,00	0,41	68	33	0,31	1,00
45	21	21	34	80	1,00	0,43	67	34	0,31	1,00
46	21	21	35	80	1,00	0,44	66	35	0,32	1,00
47	21	21	37	80	1,00	0,46	64	37	0,33	1,00
48	21	21	39	80	1,00	0,49	61	40	0,34	0,98
49	21	21	40	80	1,00	0,50	61	40	0,34	1,00
52	21	21	42	80	1,00	0,53	59	42	0,36	1,00
54	21	21	42	80	1,00	0,53	58	43	0,36	0,98
55	21	21	43	80	1,00	0,54	58	43	0,36	1,00
59	21	21	44	80	1,00	0,55	57	44	0,37	1,00
61	21	21	44	80	1,00	0,55	56	45	0,38	0,98
62	20	21	46	80	0,95	0,58	54	47	0,37	0,98
63	20	21	46	80	0,95	0,58	53	48	0,38	0,96
64	20	21	47	80	0,95	0,59	53	48	0,38	0,98
66	20	21	47	80	0,95	0,59	52	49	0,38	0,96
67	20	21	48	80	0,95	0,60	51	50	0,39	0,96
68	20	21	49	80	0,95	0,61	51	50	0,39	0,98
69	20	21	51	80	0,95	0,64	49	52	0,41	0,98
70	20	21	52	80	0,95	0,65	48	53	0,42	0,98
71	20	21	53	80	0,95	0,66	47	54	0,43	0,98

Limite	Test + parmi les M+	nb M+	Test - parmi les M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test -	VPP	VPN
72	19	21	53	80	0,90	0,66	45	56	0,42	0,95
73	18	21	54	80	0,86	0,68	44	57	0,41	0,95
74	18	21	55	80	0,86	0,69	43	58	0,42	0,95
77	18	21	55	80	0,86	0,69	42	59	0,43	0,93
78	18	21	56	80	0,86	0,70	42	59	0,43	0,95
80	18	21	56	80	0,86	0,70	42	59	0,43	0,95
81	18	21	56	80	0,86	0,70	42	59	0,43	0,95
82	17	21	57	80	0,81	0,71	40	61	0,43	0,93
83	17	21	57	80	0,81	0,71	39	62	0,44	0,92
84	17	21	59	80	0,81	0,74	38	63	0,45	0,94
86	17	21	61	80	0,81	0,76	36	65	0,47	0,94
87	17	21	62	80	0,81	0,78	35	66	0,49	0,94
89	17	21	63	80	0,81	0,79	34	67	0,50	0,94
91	17	21	64	80	0,81	0,80	33	68	0,52	0,94
93	17	21	65	80	0,81	0,81	32	69	0,53	0,94
94	17	21	66	80	0,81	0,83	31	70	0,55	0,94
95	17	21	67	80	0,81	0,84	30	71	0,57	0,94
96	17	21	67	80	0,81	0,84	29	72	0,59	0,93
97	17	21	68	80	0,81	0,85	29	72	0,59	0,94
99	17	21	69	80	0,81	0,86	28	73	0,61	0,95
100	17	21	70	80	0,81	0,88	27	74	0,63	0,95
102	16	21	70	80	0,76	0,88	26	75	0,62	0,93
103	16	21	70	80	0,76	0,88	25	76	0,64	0,92
104	16	21	71	80	0,76	0,89	25	76	0,64	0,93
110	16	21	71	80	0,76	0,89	24	77	0,67	0,92
111	16	21	72	80	0,76	0,90	23	78	0,70	0,92
112	16	21	73	80	0,76	0,91	22	79	0,73	0,92
113	15	21	74	80	0,71	0,93	20	81	0,75	0,91
114	15	21	75	80	0,71	0,94	20	81	0,75	0,93
123	14	21	75	80	0,67	0,94	19	82	0,74	0,91
128	13	21	75	80	0,62	0,94	18	83	0,72	0,90
136	11	21	75	80	0,52	0,94	16	85	0,69	0,88
138	11	21	75	80	0,52	0,94	15	86	0,73	0,87
139	11	21	76	80	0,52	0,95	15	86	0,73	0,88
141	11	21	76	80	0,52	0,95	14	87	0,79	0,87
142	11	21	77	80	0,52	0,96	14	87	0,79	0,89
147	10	21	77	80	0,48	0,96	13	88	0,77	0,88
151	10	21	77	80	0,48	0,96	12	89	0,83	0,87
152	10	21	78	80	0,48	0,98	12	89	0,83	0,88
154	10	21	78	80	0,48	0,98	11	90	0,91	0,87

Limite	Test + parmi les M+	nb M+	Test - parmi les M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test -	VPP	VPN
155	10	21	79	80	0,48	0,99	11	90	0,91	0,88
157	9	21	79	80	0,43	0,99	10	91	0,90	0,87
173	9	21	79	80	0,43	0,99	9	92	1,00	0,86
174	8	21	80	80	0,38	1,00	8	93	1,00	0,86
175	7	21	80	80	0,33	1,00	7	94	1,00	0,85
181	6	21	80	80	0,29	1,00	6	95	1,00	0,84
206	5	21	80	80	0,24	1,00	5	96	1,00	0,83
216	4	21	80	80	0,19	1,00	4	97	1,00	0,82
243	3	21	80	80	0,14	1,00	3	98	1,00	0,82
256	2	21	80	80	0,10	1,00	2	99	1,00	0,81
279	1	21	80	80	0,05	1,00	1	100	1,00	0,80
303	0	21	80	80	0,00	1,00	0	101	#DIV/ 0!	0,79

5. Annexe 5

Données relevées pour les événements contrôlés. M + = événements contrôlés d'après la stimulation ACTH ; M- = événements non contrôlés d'après la stimulation ACTH ; Test + = événements ayant une cortisolémie basale entre la limite inférieure (lim inf) et la limite supérieure (lim sup) ; Test - = événements ayant une cortisolémie basale hors de l'intervalle. Les lignes en doublons ont été supprimées pour plus de clarté. Limites inférieures testées : 27 à 48 nmol/L ; Limites supérieures testées : 50 à 175 nmol/L.

Lim inf	Lim sup	Test + parmi M+	nb M+	Test - parmi M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test-	VPP	VPN
27	50	40	67	34	34	0,60	1,00	40	61	1,00	0,56
28	50	22	67	34	34	0,33	1,00	22	79	1,00	0,43
29	50	21	67	34	34	0,31	1,00	21	80	1,00	0,43
30	50	19	67	34	34	0,28	1,00	19	82	1,00	0,41
31	50	17	67	34	34	0,25	1,00	17	84	1,00	0,40
32	50	16	67	34	34	0,24	1,00	16	85	1,00	0,40
35	50	15	67	34	34	0,22	1,00	15	86	1,00	0,40
36	50	13	67	34	34	0,19	1,00	13	88	1,00	0,39
37	50	12	67	34	34	0,18	1,00	12	89	1,00	0,38
38	50	11	67	34	34	0,16	1,00	11	90	1,00	0,38
40	50	8	67	34	34	0,12	1,00	8	93	1,00	0,37
44	50	7	67	34	34	0,10	1,00	7	94	1,00	0,36
45	50	6	67	34	34	0,09	1,00	6	95	1,00	0,36
46	50	5	67	34	34	0,07	1,00	5	96	1,00	0,35
47	50	3	67	34	34	0,04	1,00	3	98	1,00	0,35
48	50	0	67	34	34	0,00	1,00	0	101	#DIV/0!	0,34
27	52	42	67	34	34	0,63	1,00	42	59	1,00	0,58
28	52	24	67	34	34	0,36	1,00	24	77	1,00	0,44
29	52	23	67	34	34	0,34	1,00	23	78	1,00	0,44
32	52	18	67	34	34	0,27	1,00	18	83	1,00	0,41
37	52	14	67	34	34	0,21	1,00	14	87	1,00	0,39
40	52	10	67	34	34	0,15	1,00	10	91	1,00	0,37
44	52	9	67	34	34	0,13	1,00	9	92	1,00	0,37
48	52	2	67	34	34	0,03	1,00	2	99	1,00	0,34
27	54	43	67	34	34	0,64	1,00	43	58	1,00	0,59
28	54	25	67	34	34	0,37	1,00	25	76	1,00	0,45
31	54	20	67	34	34	0,30	1,00	20	81	1,00	0,42
27	59	44	67	34	34	0,66	1,00	44	57	1,00	0,60
28	59	26	67	34	34	0,39	1,00	26	75	1,00	0,45
48	59	4	67	34	34	0,06	1,00	4	97	1,00	0,35
27	61	45	67	34	34	0,67	1,00	45	56	1,00	0,61

Lim inf	Lim sup	Test + parmi M+	nb M+	Test - parmi M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test-	VPP	VPN
28	61	27	67	34	34	0,40	1,00	27	74	1,00	0,46
27	62	47	67	34	34	0,70	1,00	47	54	1,00	0,63
28	62	29	67	34	34	0,43	1,00	29	72	1,00	0,47
29	62	28	67	34	34	0,42	1,00	28	73	1,00	0,47
27	63	48	67	34	34	0,72	1,00	48	53	1,00	0,64
28	63	30	67	34	34	0,45	1,00	30	71	1,00	0,48
27	66	49	67	34	34	0,73	1,00	49	52	1,00	0,65
28	66	31	67	34	34	0,46	1,00	31	70	1,00	0,49
27	67	50	67	34	34	0,75	1,00	50	51	1,00	0,67
28	67	32	67	34	34	0,48	1,00	32	69	1,00	0,49
27	69	52	67	34	34	0,78	1,00	52	49	1,00	0,69
28	69	34	67	34	34	0,51	1,00	34	67	1,00	0,51
29	69	33	67	34	34	0,49	1,00	33	68	1,00	0,50
27	70	53	67	34	34	0,79	1,00	53	48	1,00	0,71
28	70	35	67	34	34	0,52	1,00	35	66	1,00	0,52
27	71	54	67	34	34	0,81	1,00	54	47	1,00	0,72
28	71	36	67	34	34	0,54	1,00	36	65	1,00	0,52
27	72	56	67	34	34	0,84	1,00	56	45	1,00	0,76
28	72	38	67	34	34	0,57	1,00	38	63	1,00	0,54
29	72	37	67	34	34	0,55	1,00	37	64	1,00	0,53
27	73	57	67	34	34	0,85	1,00	57	44	1,00	0,77
28	73	39	67	34	34	0,58	1,00	39	62	1,00	0,55
27	74	58	67	34	34	0,87	1,00	58	43	1,00	0,79
27	77	59	67	34	34	0,88	1,00	59	42	1,00	0,81
28	77	41	67	34	34	0,61	1,00	41	60	1,00	0,57
27	82	61	67	34	34	0,91	1,00	61	40	1,00	0,85
27	83	62	67	34	34	0,93	1,00	62	39	1,00	0,87
27	84	63	67	34	34	0,94	1,00	63	38	1,00	0,89
27	86	65	67	34	34	0,97	1,00	65	36	1,00	0,94
29	86	46	67	34	34	0,69	1,00	46	55	1,00	0,62
27	87	66	67	34	34	0,99	1,00	66	35	1,00	0,97
27	89	67	67	34	34	1,00	1,00	67	34	1,00	1,00
27	91	67	67	33	34	1,00	0,97	68	33	0,99	1,00
28	91	49	67	33	34	0,73	0,97	50	51	0,98	0,65
29	91	48	67	33	34	0,72	0,97	49	52	0,98	0,63
30	91	46	67	33	34	0,69	0,97	47	54	0,98	0,61
36	91	40	67	33	34	0,60	0,97	41	60	0,98	0,55
37	91	39	67	33	34	0,58	0,97	40	61	0,98	0,54
38	91	38	67	33	34	0,57	0,97	39	62	0,97	0,53
40	91	35	67	33	34	0,52	0,97	36	65	0,97	0,51

Lim inf	Lim sup	Test + parmi M+	nb M+	Test - parmi M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test-	VPP	VPN
27	93	67	67	32	34	1,00	0,94	69	32	0,97	1,00
28	93	49	67	32	34	0,73	0,94	51	50	0,96	0,64
29	93	48	67	32	34	0,72	0,94	50	51	0,96	0,63
30	93	46	67	32	34	0,69	0,94	48	53	0,96	0,60
36	93	40	67	32	34	0,60	0,94	42	59	0,95	0,54
37	93	39	67	32	34	0,58	0,94	41	60	0,95	0,53
38	93	38	67	32	34	0,57	0,94	40	61	0,95	0,52
40	93	35	67	32	34	0,52	0,94	37	64	0,95	0,50
27	94	67	67	31	34	1,00	0,91	70	31	0,96	1,00
28	94	49	67	31	34	0,73	0,91	52	49	0,94	0,63
29	94	48	67	31	34	0,72	0,91	51	50	0,94	0,62
30	94	46	67	31	34	0,69	0,91	49	52	0,94	0,60
36	94	40	67	31	34	0,60	0,91	43	58	0,93	0,53
37	94	39	67	31	34	0,58	0,91	42	59	0,93	0,53
38	94	38	67	31	34	0,57	0,91	41	60	0,93	0,52
40	94	35	67	31	34	0,52	0,91	38	63	0,92	0,49
27	95	67	67	30	34	1,00	0,88	71	30	0,94	1,00
28	95	49	67	30	34	0,73	0,88	53	48	0,92	0,63
29	95	48	67	30	34	0,72	0,88	52	49	0,92	0,61
30	95	46	67	30	34	0,69	0,88	50	51	0,92	0,59
36	95	40	67	30	34	0,60	0,88	44	57	0,91	0,53
37	95	39	67	30	34	0,58	0,88	43	58	0,91	0,52
38	95	38	67	30	34	0,57	0,88	42	59	0,90	0,51
40	95	35	67	30	34	0,52	0,88	39	62	0,90	0,48
48	95	27	67	30	34	0,40	0,88	31	70	0,87	0,43
27	96	67	67	29	34	1,00	0,85	72	29	0,93	1,00
28	96	49	67	29	34	0,73	0,85	54	47	0,91	0,62
29	96	48	67	29	34	0,72	0,85	53	48	0,91	0,60
30	96	46	67	29	34	0,69	0,85	51	50	0,90	0,58
36	96	40	67	29	34	0,60	0,85	45	56	0,89	0,52
37	96	39	67	29	34	0,58	0,85	44	57	0,89	0,51
38	96	38	67	29	34	0,57	0,85	43	58	0,88	0,50
40	96	35	67	29	34	0,52	0,85	40	61	0,88	0,48
48	96	27	67	29	34	0,40	0,85	32	69	0,84	0,42
27	99	67	67	28	34	1,00	0,82	73	28	0,92	1,00
28	99	49	67	28	34	0,73	0,82	55	46	0,89	0,61
29	99	48	67	28	34	0,72	0,82	54	47	0,89	0,60
36	99	40	67	28	34	0,60	0,82	46	55	0,87	0,51
37	99	39	67	28	34	0,58	0,82	45	56	0,87	0,50
48	99	27	67	28	34	0,40	0,82	33	68	0,82	0,41

Lim inf	Lim sup	Test + parmi M+	nb M+	Test - parmi M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test-	VPP	VPN
27	100	67	67	27	34	1,00	0,79	74	27	0,91	1,00
28	100	49	67	27	34	0,73	0,79	56	45	0,88	0,60
29	100	48	67	27	34	0,72	0,79	55	46	0,87	0,59
30	100	46	67	27	34	0,69	0,79	53	48	0,87	0,56
31	100	44	67	27	34	0,66	0,79	51	50	0,86	0,54
32	100	43	67	27	34	0,64	0,79	50	51	0,86	0,53
35	100	42	67	27	34	0,63	0,79	49	52	0,86	0,52
36	100	40	67	27	34	0,60	0,79	47	54	0,85	0,50
37	100	39	67	27	34	0,58	0,79	46	55	0,85	0,49
38	100	38	67	27	34	0,57	0,79	45	56	0,84	0,48
47	100	30	67	27	34	0,45	0,79	37	64	0,81	0,42
48	100	27	67	27	34	0,40	0,79	34	67	0,79	0,40
27	102	67	67	26	34	1,00	0,76	75	26	0,89	1,00
28	102	49	67	26	34	0,73	0,76	57	44	0,86	0,59
30	102	46	67	26	34	0,69	0,76	54	47	0,85	0,55
31	102	44	67	26	34	0,66	0,76	52	49	0,85	0,53
32	102	43	67	26	34	0,64	0,76	51	50	0,84	0,52
35	102	42	67	26	34	0,63	0,76	50	51	0,84	0,51
36	102	40	67	26	34	0,60	0,76	48	53	0,83	0,49
37	102	39	67	26	34	0,58	0,76	47	54	0,83	0,48
48	102	27	67	26	34	0,40	0,76	35	66	0,77	0,39
27	103	67	67	25	34	1,00	0,74	76	25	0,88	1,00
28	103	49	67	25	34	0,73	0,74	58	43	0,84	0,58
29	103	48	67	25	34	0,72	0,74	57	44	0,84	0,57
31	103	44	67	25	34	0,66	0,74	53	48	0,83	0,52
37	103	39	67	25	34	0,58	0,74	48	53	0,81	0,47
48	103	27	67	25	34	0,40	0,74	36	65	0,75	0,38
27	110	67	67	24	34	1,00	0,71	77	24	0,87	1,00
28	110	49	67	24	34	0,73	0,71	59	42	0,83	0,57
29	110	48	67	24	34	0,72	0,71	58	43	0,83	0,56
30	110	46	67	24	34	0,69	0,71	56	45	0,82	0,53
37	110	39	67	24	34	0,58	0,71	49	52	0,80	0,46
48	110	27	67	24	34	0,40	0,71	37	64	0,73	0,38
27	111	67	67	23	34	1,00	0,68	78	23	0,86	1,00
28	111	49	67	23	34	0,73	0,68	60	41	0,82	0,56
29	111	48	67	23	34	0,72	0,68	59	42	0,81	0,55
30	111	46	67	23	34	0,69	0,68	57	44	0,81	0,52
37	111	39	67	23	34	0,58	0,68	50	51	0,78	0,45
27	112	67	67	22	34	1,00	0,65	79	22	0,85	1,00
28	112	49	67	22	34	0,73	0,65	61	40	0,80	0,55

Lim inf	Lim sup	Test + parmi M+	nb M+	Test - parmi M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test-	VPP	VPN
29	112	48	67	22	34	0,72	0,65	60	41	0,80	0,54
30	112	46	67	22	34	0,69	0,65	58	43	0,79	0,51
36	112	40	67	22	34	0,60	0,65	52	49	0,77	0,45
37	112	39	67	22	34	0,58	0,65	51	50	0,76	0,44
27	113	67	67	20	34	1,00	0,59	81	20	0,83	1,00
28	113	49	67	20	34	0,73	0,59	63	38	0,78	0,53
29	113	48	67	20	34	0,72	0,59	62	39	0,77	0,51
30	113	46	67	20	34	0,69	0,59	60	41	0,77	0,49
31	113	44	67	20	34	0,66	0,59	58	43	0,76	0,47
32	113	43	67	20	34	0,64	0,59	57	44	0,75	0,45
35	113	42	67	20	34	0,63	0,59	56	45	0,75	0,44
37	113	39	67	20	34	0,58	0,59	53	48	0,74	0,42
40	113	35	67	20	34	0,52	0,59	49	52	0,71	0,38
44	113	34	67	20	34	0,51	0,59	48	53	0,71	0,38
45	113	33	67	20	34	0,49	0,59	47	54	0,70	0,37
46	113	32	67	20	34	0,48	0,59	46	55	0,70	0,36
27	123	67	67	19	34	1,00	0,56	82	19	0,82	1,00
28	123	49	67	19	34	0,73	0,56	64	37	0,77	0,51
30	123	46	67	19	34	0,69	0,56	61	40	0,75	0,48
31	123	44	67	19	34	0,66	0,56	59	42	0,75	0,45
32	123	43	67	19	34	0,64	0,56	58	43	0,74	0,44
35	123	42	67	19	34	0,63	0,56	57	44	0,74	0,43
36	123	40	67	19	34	0,60	0,56	55	46	0,73	0,41
37	123	39	67	19	34	0,58	0,56	54	47	0,72	0,40
38	123	38	67	19	34	0,57	0,56	53	48	0,72	0,40
40	123	35	67	19	34	0,52	0,56	50	51	0,70	0,37
44	123	34	67	19	34	0,51	0,56	49	52	0,69	0,37
45	123	33	67	19	34	0,49	0,56	48	53	0,69	0,36
46	123	32	67	19	34	0,48	0,56	47	54	0,68	0,35
47	123	30	67	19	34	0,45	0,56	45	56	0,67	0,34
48	123	27	67	19	34	0,40	0,56	42	59	0,64	0,32
27	128	67	67	18	34	1,00	0,53	83	18	0,81	1,00
28	128	49	67	18	34	0,73	0,53	65	36	0,75	0,50
30	128	46	67	18	34	0,69	0,53	62	39	0,74	0,46
31	128	44	67	18	34	0,66	0,53	60	41	0,73	0,44
32	128	43	67	18	34	0,64	0,53	59	42	0,73	0,43
35	128	42	67	18	34	0,63	0,53	58	43	0,72	0,42
36	128	40	67	18	34	0,60	0,53	56	45	0,71	0,40
37	128	39	67	18	34	0,58	0,53	55	46	0,71	0,39
38	128	38	67	18	34	0,57	0,53	54	47	0,70	0,38

Lim inf	Lim sup	Test + parmi M+	nb M+	Test - parmi M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test-	VPP	VPN
40	128	35	67	18	34	0,52	0,53	51	50	0,69	0,36
44	128	34	67	18	34	0,51	0,53	50	51	0,68	0,35
45	128	33	67	18	34	0,49	0,53	49	52	0,67	0,35
46	128	32	67	18	34	0,48	0,53	48	53	0,67	0,34
47	128	30	67	18	34	0,45	0,53	46	55	0,65	0,33
48	128	27	67	18	34	0,40	0,53	43	58	0,63	0,31
27	136	67	67	16	34	1,00	0,47	85	16	0,79	1,00
28	136	49	67	16	34	0,73	0,47	67	34	0,73	0,47
29	136	48	67	16	34	0,72	0,47	66	35	0,73	0,46
30	136	46	67	16	34	0,69	0,47	64	37	0,72	0,43
31	136	44	67	16	34	0,66	0,47	62	39	0,71	0,41
32	136	43	67	16	34	0,64	0,47	61	40	0,70	0,40
35	136	42	67	16	34	0,63	0,47	60	41	0,70	0,39
36	136	40	67	16	34	0,60	0,47	58	43	0,69	0,37
37	136	39	67	16	34	0,58	0,47	57	44	0,68	0,36
38	136	38	67	16	34	0,57	0,47	56	45	0,68	0,36
40	136	35	67	16	34	0,52	0,47	53	48	0,66	0,33
44	136	34	67	16	34	0,51	0,47	52	49	0,65	0,33
45	136	33	67	16	34	0,49	0,47	51	50	0,65	0,32
46	136	32	67	16	34	0,48	0,47	50	51	0,64	0,31
47	136	30	67	16	34	0,45	0,47	48	53	0,63	0,30
48	136	27	67	16	34	0,40	0,47	45	56	0,60	0,29
27	138	67	67	15	34	1,00	0,44	86	15	0,78	1,00
28	138	49	67	15	34	0,73	0,44	68	33	0,72	0,45
29	138	48	67	15	34	0,72	0,44	67	34	0,72	0,44
30	138	46	67	15	34	0,69	0,44	65	36	0,71	0,42
31	138	44	67	15	34	0,66	0,44	63	38	0,70	0,39
36	138	40	67	15	34	0,60	0,44	59	42	0,68	0,36
37	138	39	67	15	34	0,58	0,44	58	43	0,67	0,35
38	138	38	67	15	34	0,57	0,44	57	44	0,67	0,34
40	138	35	67	15	34	0,52	0,44	54	47	0,65	0,32
47	138	30	67	15	34	0,45	0,44	49	52	0,61	0,29
48	138	27	67	15	34	0,40	0,44	46	55	0,59	0,27
27	141	67	67	14	34	1,00	0,41	87	14	0,77	1,00
28	141	49	67	14	34	0,73	0,41	69	32	0,71	0,44
29	141	48	67	14	34	0,72	0,41	68	33	0,71	0,42
31	141	44	67	14	34	0,66	0,41	64	37	0,69	0,38
32	141	43	67	14	34	0,64	0,41	63	38	0,68	0,37
35	141	42	67	14	34	0,63	0,41	62	39	0,68	0,36
36	141	40	67	14	34	0,60	0,41	60	41	0,67	0,34

Lim inf	Lim sup	Test + parmi M+	nb M+	Test - parmi M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test-	VPP	VPN
37	141	39	67	14	34	0,58	0,41	59	42	0,66	0,33
40	141	35	67	14	34	0,52	0,41	55	46	0,64	0,30
44	141	34	67	14	34	0,51	0,41	54	47	0,63	0,30
45	141	33	67	14	34	0,49	0,41	53	48	0,62	0,29
46	141	32	67	14	34	0,48	0,41	52	49	0,62	0,29
47	141	30	67	14	34	0,45	0,41	50	51	0,60	0,27
48	141	27	67	14	34	0,40	0,41	47	54	0,57	0,26
27	147	67	67	13	34	1,00	0,38	88	13	0,76	1,00
28	147	49	67	13	34	0,73	0,38	70	31	0,70	0,42
29	147	48	67	13	34	0,72	0,38	69	32	0,70	0,41
30	147	46	67	13	34	0,69	0,38	67	34	0,69	0,38
31	147	44	67	13	34	0,66	0,38	65	36	0,68	0,36
32	147	43	67	13	34	0,64	0,38	64	37	0,67	0,35
35	147	42	67	13	34	0,63	0,38	63	38	0,67	0,34
36	147	40	67	13	34	0,60	0,38	61	40	0,66	0,33
37	147	39	67	13	34	0,58	0,38	60	41	0,65	0,32
38	147	38	67	13	34	0,57	0,38	59	42	0,64	0,31
40	147	35	67	13	34	0,52	0,38	56	45	0,63	0,29
44	147	34	67	13	34	0,51	0,38	55	46	0,62	0,28
45	147	33	67	13	34	0,49	0,38	54	47	0,61	0,28
46	147	32	67	13	34	0,48	0,38	53	48	0,60	0,27
47	147	30	67	13	34	0,45	0,38	51	50	0,59	0,26
48	147	27	67	13	34	0,40	0,38	48	53	0,56	0,25
27	151	67	67	12	34	1,00	0,35	89	12	0,75	1,00
28	151	49	67	12	34	0,73	0,35	71	30	0,69	0,40
29	151	48	67	12	34	0,72	0,35	70	31	0,69	0,39
30	151	46	67	12	34	0,69	0,35	68	33	0,68	0,36
31	151	44	67	12	34	0,66	0,35	66	35	0,67	0,34
32	151	43	67	12	34	0,64	0,35	65	36	0,66	0,33
35	151	42	67	12	34	0,63	0,35	64	37	0,66	0,32
36	151	40	67	12	34	0,60	0,35	62	39	0,65	0,31
37	151	39	67	12	34	0,58	0,35	61	40	0,64	0,30
38	151	38	67	12	34	0,57	0,35	60	41	0,63	0,29
40	151	35	67	12	34	0,52	0,35	57	44	0,61	0,27
44	151	34	67	12	34	0,51	0,35	56	45	0,61	0,27
45	151	33	67	12	34	0,49	0,35	55	46	0,60	0,26
46	151	32	67	12	34	0,48	0,35	54	47	0,59	0,26
47	151	30	67	12	34	0,45	0,35	52	49	0,58	0,24
48	151	27	67	12	34	0,40	0,35	49	52	0,55	0,23
27	154	67	67	11	34	1,00	0,32	90	11	0,74	1,00

Lim inf	Lim sup	Test + parmi M+	nb M+	Test - parmi M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test-	VPP	VPN
28	154	49	67	11	34	0,73	0,32	72	29	0,68	0,38
29	154	48	67	11	34	0,72	0,32	71	30	0,68	0,37
31	154	44	67	11	34	0,66	0,32	67	34	0,66	0,32
36	154	40	67	11	34	0,60	0,32	63	38	0,63	0,29
37	154	39	67	11	34	0,58	0,32	62	39	0,63	0,28
40	154	35	67	11	34	0,52	0,32	58	43	0,60	0,26
47	154	30	67	11	34	0,45	0,32	53	48	0,57	0,23
48	154	27	67	11	34	0,40	0,32	50	51	0,54	0,22
27	157	67	67	10	34	1,00	0,29	91	10	0,74	1,00
28	157	49	67	10	34	0,73	0,29	73	28	0,67	0,36
31	157	44	67	10	34	0,66	0,29	68	33	0,65	0,30
32	157	43	67	10	34	0,64	0,29	67	34	0,64	0,29
35	157	42	67	10	34	0,63	0,29	66	35	0,64	0,29
37	157	39	67	10	34	0,58	0,29	63	38	0,62	0,26
38	157	38	67	10	34	0,57	0,29	62	39	0,61	0,26
40	157	35	67	10	34	0,52	0,29	59	42	0,59	0,24
44	157	34	67	10	34	0,51	0,29	58	43	0,59	0,23
45	157	33	67	10	34	0,49	0,29	57	44	0,58	0,23
46	157	32	67	10	34	0,48	0,29	56	45	0,57	0,22
47	157	30	67	10	34	0,45	0,29	54	47	0,56	0,21
48	157	27	67	10	34	0,40	0,29	51	50	0,53	0,20
27	173	67	67	9	34	1,00	0,26	92	9	0,73	1,00
28	173	49	67	9	34	0,73	0,26	74	27	0,66	0,33
29	173	48	67	9	34	0,72	0,26	73	28	0,66	0,32
30	173	46	67	9	34	0,69	0,26	71	30	0,65	0,30
31	173	44	67	9	34	0,66	0,26	69	32	0,64	0,28
37	173	39	67	9	34	0,58	0,26	64	37	0,61	0,24
40	173	35	67	9	34	0,52	0,26	60	41	0,58	0,22
47	173	30	67	9	34	0,45	0,26	55	46	0,55	0,20
48	173	27	67	9	34	0,40	0,26	52	49	0,52	0,18
27	174	67	67	8	34	1,00	0,24	93	8	0,72	1,00
28	174	49	67	8	34	0,73	0,24	75	26	0,65	0,31
29	174	48	67	8	34	0,72	0,24	74	27	0,65	0,30
30	174	46	67	8	34	0,69	0,24	72	29	0,64	0,28
31	174	44	67	8	34	0,66	0,24	70	31	0,63	0,26
32	174	43	67	8	34	0,64	0,24	69	32	0,62	0,25
35	174	42	67	8	34	0,63	0,24	68	33	0,62	0,24
36	174	40	67	8	34	0,60	0,24	66	35	0,61	0,23
37	174	39	67	8	34	0,58	0,24	65	36	0,60	0,22
38	174	38	67	8	34	0,57	0,24	64	37	0,59	0,22

Lim inf	Lim sup	Test + parmi M+	nb M+	Test - parmi M-	nb M-	Se	Sp	Test +	Test-	VPP	VPN
40	174	35	67	8	34	0,52	0,24	61	40	0,57	0,20
44	174	34	67	8	34	0,51	0,24	60	41	0,57	0,20
45	174	33	67	8	34	0,49	0,24	59	42	0,56	0,19
46	174	32	67	8	34	0,48	0,24	58	43	0,55	0,19
47	174	30	67	8	34	0,45	0,24	56	45	0,54	0,18
48	174	27	67	8	34	0,40	0,24	53	48	0,51	0,17
27	175	67	67	7	34	1,00	0,21	94	7	0,71	1,00
28	175	49	67	7	34	0,73	0,21	76	25	0,64	0,28
29	175	48	67	7	34	0,72	0,21	75	26	0,64	0,27
30	175	46	67	7	34	0,69	0,21	73	28	0,63	0,25
31	175	44	67	7	34	0,66	0,21	71	30	0,62	0,23
32	175	43	67	7	34	0,64	0,21	70	31	0,61	0,23
35	175	42	67	7	34	0,63	0,21	69	32	0,61	0,22
36	175	40	67	7	34	0,60	0,21	67	34	0,60	0,21
37	175	39	67	7	34	0,58	0,21	66	35	0,59	0,20
38	175	38	67	7	34	0,57	0,21	65	36	0,58	0,19
40	175	35	67	7	34	0,52	0,21	62	39	0,56	0,18
44	175	34	67	7	34	0,51	0,21	61	40	0,56	0,18
45	175	33	67	7	34	0,49	0,21	60	41	0,55	0,17
46	175	32	67	7	34	0,48	0,21	59	42	0,54	0,17
47	175	30	67	7	34	0,45	0,21	57	44	0,53	0,16
48	175	27	67	7	34	0,40	0,21	54	47	0,50	0,15

BIBLIOGRAPHIE

ADLER, Jennifer A., DROBATZ, Kenneth J. et HESS, Rebecka S., 2007. Abnormalities of Serum Electrolyte Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 novembre 2007. Vol. 21, n° 6, p. 1168- 1173.

ANDERSON, Cr, BIRCHARD, Sj, POWERS, Be, BELANDRIA, Ga, KUNTZ, Ca et WITHROW, Sj, 2001. Surgical treatment of adrenocortical tumors: 21 cases (1990-1996). In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1 janvier 2001. Vol. 37, n° 1, p. 93- 97.

ARENAS, C., MELIÁN, C. et PÉREZ-ALENZA, M.d., 2014. Long-Term Survival of Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism: A Comparison between Mitotane and Twice Daily Trilostane Treatment. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 mars 2014. Vol. 28, n° 2, p. 473- 480.

BARKER, E.n., CAMPBELL, S., TEBB, A.j., NEIGER, R., HERRTAGE, M.e., REID, S.w.j. et RAMSEY, I.k., 2005. A Comparison of the Survival Times of Dogs Treated with Mitotane or Trilostane for Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 novembre 2005. Vol. 19, n° 6, p. 810- 815.

BARTHEZ, P.Y, NYLAND, T.G et FELDMAN, E.C, 1995. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. novembre 1995. Vol. 207, n° 9, p. 1180- 1183.

BEHREND, E.n., KOOISTRA, H.s., NELSON, R., REUSCH, C.e. et SCOTT-MONCRIEFF, J.c., 2013. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 novembre 2013. Vol. 27, n° 6, p. 1292- 1304.

BELL, R., NEIGER, R., MCGROTTY, Y. et RAMSEY, I. K., 2006. Study of the effects of once daily doses of trilostane on cortisol concentrations and responsiveness to adrenocorticotrophic hormone in hyperadrenocorticoid dogs. In : *The Veterinary Record*. 2006. Vol. 159, p. 277–281.

BENCHEKROUN, G., DE FORNEL-THIBAUD, P., RODRÍGUEZ PIÑEIRO, M.i., RAULT, D., BESSO, J., COHEN, A., HERNANDEZ, J., STAMBOULI, F., GOMES, E., GARNIER, F., BEGON, D., MAUREY-GUENEC, C. et ROSENBERG, D., 2010. Ultrasonography Criteria for Differentiating ACTH Dependency from ACTH Independence in 47 Dogs with Hyperadrenocorticism and Equivocal Adrenal Asymmetry. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 septembre 2010. Vol. 24, n° 5, p. 1077- 1085.

BERRY, Clifford R., HAWKINS, Eleanor C., HURLEY, Karyl J. et MONCE, Kevin, 2000. Frequency of Pulmonary Mineralization and Hypoxemia in 21 Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000. Vol. 14, n° 2, p. 151–156.

BESSO, Juliette G., PENNINCK, Dominique G. et GLIATTO, John M., 1997. Retrospective Ultrasonographic Evaluation of Adrenal Lesions in 26 Dogs. In : *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 1 novembre 1997. Vol. 38, n° 6, p. 448- 455.

BRADDOCK, Ja, CHURCH, Db, ROBERTSON, Id et WATSON, Adj, 2003. Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadreno-corticism. In : *Australian Veterinary Journal*. 1 octobre 2003. Vol. 81, n° 10, p. 600- 607.

BROWN, Cassandra G. et GRAVES, Thomas K., 2007. Hyperadrenocorticism: treating dogs. In : *Compendium on continuing education for the practising veterinarian-North American edition-*. 2007. Vol. 29, n° 3, p. 132.

BURKHARDT, W.A., BORETTI, F.S., REUSCH, C.E. et SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., 2013. Evaluation of Baseline Cortisol, Endogenous ACTH, and Cortisol/ACTH Ratio to Monitor Trilostane Treatment in Dogs with Pituitary-Dependent Hypercortisolism. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2013. Vol. 27, n° 4, p. 919- 923.

BURKHARDT, W. A., GUSCETTI, F., BORETTI, F. S., IVOS TODESCO, A., ALDAJAROV, N., LUTZ, T. A., REUSCH, C. E. et SIEBER-RUCKSTUHL, N. S., 2011. Adrenocorticotrophic hormone, but not trilostane, causes severe adrenal hemorrhage, vacuolization, and apoptosis in rats. In : *Domestic Animal Endocrinology*. avril 2011. Vol. 40, n° 3, p. 155- 164.

BUSH, B. M., 1976. A review of the aetiology and consequences of urinary tract infections in the dog. In : *The British veterinary journal*. 1976. Vol. 132, n° 6, p. 632.

CHAPMAN, P. S., KELLY, D. F., ARCHER, J., BROCKMAN, D. J. et NEIGER, R., 2004. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. In : *Journal of Small Animal Practice*. juin 2004. Vol. 45, n° 6, p. 307- 310.

CHASTAIN, C. B., FRANKLIN, R. T., GANJAM, V. K. et MADSEN, R. W., 1986. Evaluation of the hypothalamic pituitary-adrenal axis in clinically stressed dogs. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1986. Vol. 22, n° 4, p. 435–442.

CLEMENTE, M, DE ANDRÉS, PJ, ARENAS, C, MELIÁN, C, MORALES, M et PÉREZ-ALENZA, M, 2007. Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. In : *The Veterinary record*. décembre 2007. Vol. 161, n° 24, p. 805- 809.

COOK, Audrey K. et BOND, Karen G., 2010. Evaluation of the use of baseline cortisol concentration as a monitoring tool for dogs receiving trilostane as a treatment for hyperadrenocorticism. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2010. Vol. 237, n° 7, p. 801–805.

DUNN, K., HERRTAGE, M. et DUNN, J., 1995. Use of ACTH stimulation tests to monitor the treatment of canine hyperadrenocorticism. In : *Veterinary Record*. 12 août 1995. Vol. 137, n° 7, p. 161- 165.

ETTINGER S.J., FELDMAN, E.C., CATHARINE, J. et SCOTT-MONCRIEFF, R., 2010. Hypoadrenocorticism. In : *Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7e*. 7 edition. St. Louis, Mo : Saunders. p. 1847- 1857.

ETTINGER S.J., FELDMAN, E.C., MELIÁN, C, PÉREZ-ALENZA, M et PETERSON, M. E., 2010. Hyperadrenocorticism in Dogs. In : *Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7e*. 7 edition. St. Louis, Mo : Saunders. p. 1816- 1840.

FELDMAN, E.C., 2005. Treatment of hyperadrenocorticism in dogs. In : *Proceedings ACVIM Forum*. 2005. p. 672- 675.

FELDMAN, E.C., BRUYETTE, Dc, RW, Nelson et TB, Farver, 1990. Plasma cortisol response to ketoconazole administration in dogs with hyperadrenocorticism. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juillet 1990. Vol. 197, n° 1, p. 71- 78.

FELDMAN, E.C. et KASS, P.H., 2012. Trilostane Dose versus Body Weight in the Treatment of Naturally Occurring Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2012. Vol. 26, n° 4, p. 1078- 1080.

FELDMAN, Edward C. et NELSON, Richard William, 1996. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 2e. Philadelphia : Saunders.

FELDMAN, Edward C., NELSON, Richard W., REUSCH, Claudia et SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine, 2014. *Canine and Feline Endocrinology*. S.l. : Elsevier Health Sciences.

FINDLING, James W., RAFF, Hershel et ARON, David C., 2004. The Low-Dose Dexamethasone Suppression Test: A Reevaluation in Patients with Cushing's Syndrome. In : *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mars 2004. Vol. 89, n° 3, p. 1222- 1226.

FORRESTER, S. Dru, TROY, Gregory C., DALTON, M. Nell, HUFFMAN, Jennifer W. et HOLTZMAN, Golde, 1999. Retrospective Evaluation of Urinary Tract Infection in 42 Dogs with Hyperadrenocorticism or Diabetes Mellitus or Both. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 novembre 1999. Vol. 13, n° 6, p. 557- 560.

GALAC, Sara, 2010. Recent developments in canine Cushing's syndrome. In : *Veterinary Sciences Tomorrow*. 2010. Vol. 2010.

GALAC, Sara, BUIJTELS, Jenny J. C. W. M., MOL, Jan A. et KOOISTRA, Hans S., 2010. Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. In : *The Veterinary Journal*. janvier 2010. Vol. 183, n° 1, p. 75- 80.

GALAC, S., BUIJTELS, J.J.C.W.M. et KOOISTRA, H.S., 2009. Urinary Corticoid : Creatinine Ratios in Dogs with Pituitary-Dependent Hypercortisolism during Trilostane Treatment. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2009. Vol. 23, n° 6, p. 1214- 1219.

GALAC, S., KOOISTRA, H. S., TESKE, E. et RIJNBERK, A., 1997. Urinary corticoid/creatinine ratios in the differentiation between pituitary- dependent hyperadrenocorticism and hyperadrenocorticism due to adrenocortical tumour in the dog. In : *Veterinary Quarterly*. 1 mars 1997. Vol. 19, n° 1, p. 17- 20.

GILOR, C et GRAVES, TK, 2011. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. In : *Topics in Companion Animal Medicine*. mai 2011. Vol. 26, n° 2, p. 98- 108.

GRECO, D. S., PETERSON, M. E., DAVIDSON, Autumn P., FELDMAN, E. C. et KOMUREK, K., 1999. Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1999. Vol. 214, n° 9, p. 1349-1353.

GROOTERS, Amy M., BILLER, David S., THEISEN, Sharon K. et MIYABAYASHI, Takayoshi, 1996. Ultrasonographic Characteristics of the Adrenal Glands in Dogs With Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Comparison With Normal Dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 1996. Vol. 10, n° 3, p. 110- 115.

HELM, J.r., MCLAUCHLAN, G., BODEN, L.a., FROWDE, P.e., COLLINGS, A.j., TEBB, A.j., ELWOOD, C.m., HERRTAGE, M.e., PARKIN, T.d.h. et RAMSEY, I. K., 2011. A Comparison of Factors that Influence Survival in Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism Treated with Mitotane or Trilostane. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 mars 2011. Vol. 25, n° 2, p. 251- 260.

HESS, Rebecka S., KASS, P.H. et WARD, C.R, 1998. Association between hyperadrenocorticism and development of calcium-containing uroliths in dogs with urolithiasis. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juin 1998. Vol. 212, n° 12, p. 1889- 1891.

JOHNSTON, L, CHOCHAN, A et CHAPMAN, E, 2005. Absorption of trilostane in the Fasted and Non-fasted Healthy Dog. In : *Congress proceedings: 15th ECVIM-CA/ESVIM Congress, 1st-3rd September 2005, Glasgow, Scotland*. Glasgow, Scotland : [ECVIM-CA, ESVIM], 2005.

KAPLAN, AJ, PETERSON, M.E et KEMPPAINEN, RJ, 1995. Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. août 1995. Vol. 207, n° 4, p. 445- 451.

KARL STALLA, Günter, STALLA, Johanna, HUBER, Martin, LOEFFLER, Jean-Philippe, HOLLT, Volker, VON WERDER, Klaus et MULLER, O. Albrecht, 1988. Ketoconazole Inhibits Corticotropic Cell Function in Vitro. In : *Endocrinology*. février 1988. Vol. 122, n° 2, p. 618- 623.

KINTZER, Peter P. et PETERSON, Mark E., 1991. Mitotane (o, p'-DDD) Treatment of 200 Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 1991. Vol. 5, n° 3, p. 182- 190.

KINTZER, Peter P. et PETERSON, M. E., 1994. Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms. In : *JOURNAL-AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION*. 1994. Vol. 205, p. 54-54.

KIVISTÖ, A. K., VASENIUS, H. et SANDHOLM, M., 1977. Canine bacteruria. In : *The Journal of Small Animal Practice*. novembre 1977. Vol. 18, n° 11, p. 707- 712.

KOOISTRA, Hans S. et GALAC, Sara, 2012. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. In : *Topics in companion animal medicine*. 2012. Vol. 27, n° 1, p. 21-24.

KOOISTRA, H. S., VOORHOUT, G., MOL, J. A. et RIJNBERK, A., 1997. Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. In : *Journal of Endocrinology*. 1 mars 1997. Vol. 152, n° 3, p. 387- 394.

LING, G. V., 1984. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1984. Vol. 185, n° 10, p. 1162-1164.

LING, G. V., STABENFELDT, G. H., COMER, K. M., GRIBBLE, D. H. et SCHECHTER, R. D., 1979. Canine hyperadrenocorticism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1979. Vol. 174, n° 11, p. 1211–1215.

LORENZ, M.D, 1982. Diagnosis and medical management of canine Cushing's syndrome: a study of 57 consecutive cases. In : *Journal American Animal Hospital Association*. 1982.

MARTIN, L. J. M., SILIART, B., DUMON, H. J. W. et NGUYEN, P. G., 2006. Hormonal disturbances associated with obesity in dogs. In : *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 1 octobre 2006. Vol. 90, n° 9-10, p. 355- 360.

MAY, Elizabeth R., FRANK, Linda A., HNILICA, Keith A. et LANE, India F., 2004. Effects of a mock ultrasonographic procedure on cortisol concentrations during low-dose dexamethasone suppression testing in clinically normal adult dogs. In : *American Journal of Veterinary Research*. 1 mars 2004. Vol. 65, n° 3, p. 267- 270.

MELMED, Henry M. Kronenberg, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Shlomo, 1998. The adrenal cortex. In : *Williams Textbook of Endocrinology*. S.l. : Elsevier India. p. 583- 586.

MIDENCE, J.n., DROBATZ, K.j. et HESS, R.s., 2015. Cortisol Concentrations in Well-Regulated Dogs with Hyperadrenocorticism Treated with Trilostane. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 novembre 2015. Vol. 29, n° 6, p. 1529- 1533.

NEIGER, R. et CAMPBELL, L, 2000. 24 hours cortisol values after trilostane therapy in dogs with hypercortisolism. In : *ESVM (éd.), ESVIM Congress proceedings: 10th Congress, 14-16 September 2000, Neuchâtel, Switzerland*. S.l. : ESVIM.

NEIGER, R., RAMSEY, I., O'CONNOR, J., HURLEY, K. J. et MOONEY, C. T., 2002. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. In : *The Veterinary Record*. 29 juin 2002. Vol. 150, n° 26, p. 799- 804.

ORTEGA, T.M, FELDMAN, E. C., NELSON, R.W., WILLITS, N et COWGILL, L.D, 1996. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. novembre 1996. Vol. 209, n° 10, p. 1724- 1729.

PENNINCK, D, FELDMAN, E.C. et NYLAND, T.G, 1988. Radiographic features of canine hyperadrenocorticism caused by autonomously functioning adrenocortical tumors: 23 cases (1978-1986). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juin 1988. Vol. 192, n° 11, p. 1604- 1608.

PÉREZ-ALENZA, MD, ARENAS, Carolina, LOPEZ, Mari Luz et MELIAN, Carlos, 2006. Long-Term Efficacy of Trilostane Administered Twice Daily in Dogs With Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. juillet 2006. Vol. 42, n° 4, p. 269- 276.

PETERSON, Mark E., 2007. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. In : *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. février 2007. Vol. 22, n° 1, p. 2- 11.

PETERSON, M. E., 1984. Hyperadrenocorticism. In : *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. juillet 1984. Vol. 14, n° 4, p. 731- 749.

PETERSON, M.E, GILBERTSON, S.R et DRUCKER, W.D, 1982. Plasma cortisol response to exogenous ACTH in 22 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia. In : . 1982. Vol. 180, n° 5, p. 542- 544.

POTTS, G. O., CREANGE, J. E., HARDING, H. R. et SCHANE, H. P., 1978. Trilostane, an orally active inhibitor of steroid biosynthesis. In : *Steroids*. septembre 1978. Vol. 32, n° 2, p. 257- 267.

RAMSEY, Ian K., 2010. Trilostane in Dogs. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. mars 2010. Vol. 40, n° 2, p. 269- 283.

RAMSEY, I. K., RICHARDSON, J., LENARD, Z., TEBB, A. J. et IRWIN, P. J., 2008. Persistent isolated hypocortisolism following brief treatment with trilostane. In : *Australian veterinary journal*. 2008. Vol. 86, n° 12, p. 491–495.

RAMSEY, I. K., TEBB, A., HARRIS, E., EVANS, H. et HERRTAGE, M. E., 2005. Hyperparathyroidism in dogs with hyperadrenocorticism. In : *Journal of Small Animal Practice*. 1 novembre 2005. Vol. 46, n° 11, p. 531- 536.

REUSCH, C. E., SIEBER-RUCKSTUHL, N., WENGER, M., LUTZ, H., PERREN, A. et POSPISCHIL, A., 2007. Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. In : *Veterinary Record*. 17 février 2007. Vol. 160, n° 7, p. 219- 224.

RIJNBERK, A., VAN WEES, A. et MOL, J. A., 1988. Assessment of two tests for the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. In : *The Veterinary Record*. 20 février 1988. Vol. 122, n° 8, p. 178- 180.

RODRÍGUEZ PIÑEIRO, M.i., BENCHEKROUN, G., DE FORNEL-THIBAUD, P., MAUREY-GUENEC, C., GARNIER, F. et ROSENBERG, D., 2009. Accuracy of an Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Immunoluminometric Assay for Differentiating ACTH-Dependent from ACTH-Independent Hyperadrenocorticism in Dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2009. Vol. 23, n° 4, p. 850- 855.

RUCKSTUHL, Nadja S., NETT, Claudia S. et REUSCH, Claudia E., 2002. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. In : *American Journal of Veterinary Research*. avril 2002. Vol. 63, n° 4, p. 506- 512.

RUSSCHER, Henk, SMIT, Pauline, VAN ROSSUM, Elisabeth F. C., VAN DEN AKKER, Erica L. T., BRINKMANN, Albert O., DE HEIDE, Loek J. M., DE JONG, Frank H., KOPER, Jan W. et LAMBERTS, Steven W. J., 2006. Strategies for the Characterization of Disorders in Cortisol Sensitivity. In : *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. février 2006. Vol. 91, n° 2, p. 694- 701.

SCHOLTEN-SLOOF, B. E., KNOL, B. W., RIJNBERK, A., MOL, J. A., MIDDLETON, D. J. et UBBINK, G. J., 1992. Pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a family of Dandie Dinmont terriers. In : *Journal of Endocrinology*. 1 décembre 1992. Vol. 135, n° 3, p. 535- 542.

SCHWARTZ, Pamela, KOVAK, Janet R., KOPROWSKI, Alexandra, LUDWIG, Lori L., MONETTE, Sebastien et BERGMAN, Philip J., 2008. Evaluation of prognostic factors in the

surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999–2005). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 2008. Vol. 232, n° 1, p. 77- 84.

SCHWARZ, T., STORK, C. K., MELLOR, D. et SULLIVAN, M., 2000. Osteopenia and other radiographic signs in canine hyperadrenocorticism. In : *Journal of Small Animal Practice*. 2000. Vol. 41, n° 11, p. 491–495.

SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine, KOSHKO, Mark A., BROWN, Jennifer A., HILL, Kate et REFSAL, Kent R., 2003. Validation of a chemiluminescent enzyme immunometric assay for plasma adrenocorticotrophic hormone in the dog. In : *Veterinary clinical pathology*. 2003. Vol. 32, n° 4, p. 180–187.

SIEBER-RUCKSTUHL, N. S., BORETTI, F. S., WENGER, M., MASER-GLUTH, C. et REUSCH, C. E., 2006. Cortisol, aldosterone, cortisol precursor, androgen and endogenous ACTH concentrations in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism treated with trilostane. In : *Domestic Animal Endocrinology*. juillet 2006. Vol. 31, n° 1, p. 63- 75.

STEFFENSEN, Charlotte, BAK, Ann Mosegaard, RUBECK, Kristine Zøylner et JØRGENSEN, Jens Otto Lunde, 2010. Epidemiology of Cushing’s syndrome. In : *Neuroendocrinology*. 2010. Vol. 92 Suppl 1, p. 1- 5.

VAN DER VLUGT-MEIJER, Roselinda H., MEIJ, Björn P., VAN DEN INGH, Ted S.G.A.M., RIJNBERK, Ad et VOORHOUT, George, 2003. Dynamic Computed Tomography of the Pituitary Gland in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 novembre 2003. Vol. 17, n° 6, p. 773- 780.

VAN LANEN, Kathleen et SANDE, Allison, 2014. Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. In : *Topics in Companion Animal Medicine*. 2014.

VAN LIEW, C. H., GRECO, D. S. et SALMAN, M. D., 1997. Comparison of results of adrenocorticotrophic hormone stimulation and low-dose dexamethasone suppression tests with necropsy findings in dogs: 81 cases (1985-1995). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 1997. Vol. 211, n° 3, p. 322- 325.

VAN SLUIJS, F. J., SJOLLEMA, B. E., VOORHOUT, G., VAN DEN INGH, TSGAM et RIJNBERK, A., 1995. Results of adrenalectomy in 36 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical tumour. In : *Veterinary Quarterly*. 1995. Vol. 17, n° 3, p. 113–116.

VAN VONDEREN, I. K., KOOISTRA, H. S. et RIJNBERK, A., 1997. Intra-and interindividual variation in urine osmolality and urine specific gravity in healthy pet dogs of various ages. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1997. Vol. 11, p. 30–35.

VAN VONDEREN, I. K., KOOISTRA, H. S. et RIJNBERK, A., 1998. Influence of veterinary care on the urinary corticoid:creatinine ratio in dogs. In : *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. décembre 1998. Vol. 12, n° 6, p. 431- 435.

VAUGHAN, Matthew A., FELDMAN, Edward C., HOAR, Bruce R. et NELSON, Richard W., 2008. Evaluation of twice-daily, low-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mai 2008. Vol. 232, n° 9, p. 1321- 1328.

VERMEER, Harry, HENDRIKS-STEGEMAN, Brenda I., VAN SUYLEKOM, Denise, RIJKERS, Ger T., VAN BUUL-OFFERS, Sylvia C. et JANSEN, Maarten, 2004. An in vitro bioassay to determine individual sensitivity to glucocorticoids: induction of FKBP51 mRNA in peripheral blood mononuclear cells. In : *Molecular and Cellular Endocrinology*. 15 avril 2004. Vol. 218, n° 1-2, p. 49- 55. DOI 10.1016/j.mce.2003.12.011.

WILBUR JR, O. M. et RICH, A. R., 1953. A study of the role of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the pathogenesis of tubular degeneration of the adrenals. In : *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1953. Vol. 93, n° 5, p. 321.

WILLEBERG, P. et PRIESTER, W. A., 1982. Epidemiological aspects of clinical hyperadrenocorticism in dogs (canine Cushing's syndrome). In : *Journal American Animal Hospital Association*. 1982.

ZERBE, CA, REFSAL, KR, SCHALL, WD, NASHREINER, RF et GOSSAIN, VV, 1988. Adrenal function in 15 dogs with insulin-dependent diabetes mellitus. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. août 1988. Vol. 193, n° 4, p. 454- 456.

ZEUGSWETTER, F., PAGITZ, M., HITTMAIR, K. et SCHWENDENWEIN, I., 2011. Diagnostic efficacy of plasma ACTH-measurement by a chemiluminometric assay in canine hyperadrenocorticism. In : *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*. 2011. Vol. 153, n° 3, p. 111–116.

Toulouse, 2016

NOM : APPERT

PRENOM : COLETTE

Titre : Intérêt du cortisol basal et de l'évaluation clinique dans l'adaptation du traitement de chiens atteints d'un syndrome de cushing et traités au trilostane : Étude rétrospective de cas suivis à l'ENVT entre 2008 et 2014

Résumé : Deux études récentes ont analysé l'utilité de la cortisolémie basale, dans le suivi des chiens traités au trilostane. L'une d'entre elle a conclu qu'un chien sain ayant une cortisolémie basale entre 36 et soit 80 nmol/L soit $\leq 50\%$ de sa cortisolémie basale avant traitement, était correctement dosé. L'autre a réfuté ces résultats. L'objectif de cette étude est de savoir si l'intégration de l'évaluation clinique et biochimique aux valeurs de cortisol basal apporte une précision pertinente dans le suivi des chiens traités au trilostane. Cent une stimulations ACTH réalisés sur 33 chiens suivis pour hypercorticisme ont été incluses. Le statut de référence de chaque chien (c'est à dire contrôlé, sous dosé ou surdosé) lors de chaque événement est basé sur une stimulation ACTH. Ce statut a ensuite été comparé à la cortisolémie basale puis à l'association cortisolémie et clinique. Ainsi, une cortisolémie basale dans l'intervalle 36-100 nmol/L permet d'identifier correctement les chiens contrôlés. Cependant une cortisolémie hors de cet intervalle ne permet pas de différencier les chiens contrôlés et non contrôlés. L'association d'une clinique en hypo ou en hyper avec une cortisolémie basale hors de l'intervalle 36-100 nmol/L permet d'identifier avec plus de certitude que sur base de la cortisolémie seule, les chiens surdosés et sous dosés. Une étude prospective évaluant de manière objective la clinique des chiens suivis est nécessaire pour confirmer ces résultats.

MOTS-CLES : CHIEN ; ÉTUDE RETROSPECTIVE ; CORTISOLEMIE BASALE ; STIMULATION ACTH ; CLINIQUE ; TRILOSTANE ; SUIVI

Title: Use of baseline cortisol and clinical evaluation in the monitoring of dogs receiving trilostane for hyperadrenocorticism: Retrospective study of cases followed at ENVT between 2008 and 2014.

Abstract: Two recent studies have evaluated the use of baseline cortisol in the monitoring of dogs treated with trilostane. One of them concluded that a healthy dog with a baseline cortisol concentration between 36 nmol/L and either 80 nmol/L or $\leq 50\%$ of the pretreatment baseline cortisol was adequately dosed. The other study refuted these results. The objective of this study was to show whether or not baseline cortisol was more precise in the follow up of dogs treated with trilostane with the added information of clinical and blood test evaluation. A hundred and one ACTH stimulations performed on 33 dogs with hyperadrenocorticism were included in this study. The reference status of each dog (ie. stable, underdosed or overdosed) at each event was based on an ACTH stimulation test. The reference status was then compared with baseline cortisol and the association of baseline cortisol and clinical evaluation. Thus a baseline cortisol between 36 and 100 nmol/L can correctly identify stable dogs. A baseline cortisol concentration outside this interval isn't enough to discriminate between stable and non-stable dogs. However, a baseline cortisol outside the interval coupled with an unstable clinical presentation is more strongly evocative of underdosed or overdosed dogs. A prospective study with an objective clinical evaluation is needed to confirm these results.

KEY WORDS: DOG ; RETROSPECTIVE STUDY ; BASELINE CORTISOL ; ACTH STIMULATION ; CLINICAL EXAM ; TRILOSTANE ; FOLLOW UP