

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 163

**EVOLUTION DE LA PRESENTATION CLINIQUE ET DE
LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CUSHING
CHEZ LE CHIEN : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET
ETUDE RETROSPECTIVE ENTRE 2000 ET 2021**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 21 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LAUMONT Margaux

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 163

**EVOLUTION DE LA PRESENTATION CLINIQUE ET DE
LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CUSHING
CHEZ LE CHIEN : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET
ETUDE RETROSPECTIVE ENTRE 2000 ET 2021**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 21 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LAUMONT Margaux

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	leanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	lean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Guillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DIELOUADII	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	IOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	IUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODIO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGEANTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

À Monsieur le Professeur Gérard RAVEROT,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,
Je vous présente mes hommages respectueux.

A Madame le Docteur Marine HUGONNARD

De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Marcy l'Etoile,
Pour m'avoir proposée ce sujet,
Pour avoir encadré ce travail et pour sa disponibilité,
Je vous remercie sincèrement.

A Monsieur le Docteur Thomas CHETOT

De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Marcy l'Etoile,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être second assesseur pour cette thèse,
Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude.

Table des matières

Liste des figures	7
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	11
Introduction.....	13
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	15
I. PHYSIOLOGIE DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN ET PATHOGENIE DU SYNDROME DE CUSHING	15
1) Les structures impliquées	15
a) L'hypothalamus	15
b) L'hypophyse	16
i) L'adénohypophyse	16
ii) La neurohypophyse	17
iii) Les glandes surrénales	18
2) Physiologie de l'axe corticotrope	18
a) Régulation de la sécrétion de CRH	18
b) Régulation de la sécrétion de l'ACTH	19
c) Régulation de la synthèse des glucocorticoïdes	20
d) Rôle des glucocorticoïdes.....	21
3) Pathogénie du syndrome de Cushing	22
a) Hypercorticisme ACTH-dépendant.....	22
b) Hypercorticisme ACTH-indépendant.....	23
II. EPIDEMIOLOGIE ET EXPRESSION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DU SYNDROME DE CUSHING	24
1) Epidémiologie	24
2) Présentation clinique et signes biologiques	25
a) Généralités (FELDMAN et al., 2014 ; BENNAIM et al., 2019(a))	25
i) Signes cliniques	25
ii) Signes biologiques	28
iii) Complications et comorbidités.....	30
b) Evolution des signes cliniques et biologiques au cours du temps : étude bibliographique.....	31
i) Introduction	31
ii) Matériel et méthodes.....	32
iii) Résultats.....	33
iv) Discussion.....	41
III. DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE PASSEE ET ACTUELLE DU SYNDROME DE CUSHING.....	44
1) Diagnostic	44
a) Exploration endocrinienne : prérequis.....	44
b) Contexte clinique peu évocateur	46
c) Contexte clinique évocateur	46
i) Confirmation de l'hypercorticisme.....	47
ii) Diagnostic étiologique.....	49
iii) Recherche d'éventuelles complications	52
2) Traitement	52
a) Décision de traiter.....	52
b) Traitement pharmacologique : évolution de la prise en charge médicale et protocole d'utilisation	53
i) Mitotane.....	53
ii) Trilostane	55
iii) Discussion.....	59
c) Autres traitements	60
d) Radiothérapie.....	61
e) Traitement chirurgical : hypophysectomie	61

PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE DE L'EVOLUTION DE LA PRESENTATION CLINIQUE ET DE LA PRISE EN CHARGE MEDICALE DE L'HYPERCORTICISME AU CHUVAC DEPUIS LE DEBUT DES ANNEES 2000	63
I. INTRODUCTION.....	63
II. MATERIEL ET METHODES	64
III. RESULTATS	66
1) Etiologie, races et âges	66
2) Signes cliniques.....	69
3) Paramètres biochimiques et urinaires.....	70
4) Traitement.....	71
IV. DISCUSSION	72
V. CONCLUSION.....	83
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE	87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie, fonctions et interactions de l'hypothalamus et de l'hypophyse chez le chien.....	17
Figure 2 : Anatomie des glandes surrénales.....	18
Figure 3 : Régulation de l'axe corticotrope	21
Figure 4 : Etiologie de l'hypercorticisme canin	24
Figure 5 : Méthode diagnostique de l'hypercorticisme spontané canin	48
Figure 6 : Diagnostic étiologique de l'hypercorticisme canin	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des manifestations cliniques et des comorbidités selon leur fréquence de survenue (adapté de FELDMAN et al., 2014).....	28
Tableau IIa : Fréquences des différents signes cliniques dans les différentes études de la période avant 2010.....	34
Tableau IIb : Fréquences des différents signes cliniques dans les différentes études de la période après 2010.....	35
Tableau III : Fréquences moyennes des différents signes cliniques issues des différentes études, au total et en fonction de la période et comparaisons des fréquences entre les deux périodes.	36
Tableau IVa : Fréquences des différents paramètres biochimiques et de la densité urinaire en dehors des valeurs usuelles et valeurs moyennes ou médianes associées, pour les études de la période avant 2010.	39
Tableau IVb : Fréquences des différents paramètres biochimiques et de la densité urinaire en dehors des valeurs usuelles et valeurs moyennes ou médianes associées, pour les études de la période après 2010.	40
Tableau V : Pourcentages de cas présentant des anomalies biochimiques en fonction de la période et comparaison de ces pourcentages entre les deux périodes.....	41
Tableau VI : Répartition des cas selon l'origine hypophysaire ou indéterminée de l'hypercorticisme et selon le lieu du diagnostic.....	67
Tableau VII : Moyennes de l'âge à la première consultation, au diagnostic et à l'apparition des premiers signes cliniques, en fonction de la période d'étude.	67
Tableau VIII : Délais entre la première consultation et le diagnostic et entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic, en fonction de la période.	68
Tableau IX : Moyennes des scores cliniques selon la période.	69
Tableau X : Fréquences d'observation des signes cliniques au diagnostic en fonction de la période et comparaison de ces fréquences entre les deux périodes.	69
Tableau XI : Fréquence des anomalies biochimiques dans les groupes 1 et 2.	70
Tableau XII : Traitements utilisés en fonction de la période.	71
Tableau XIII : Doses de trilostane employées à l'initiation du traitement.....	72
Tableau XIVa : Comparaison entre les fréquences globales d'observation dans notre étude et les fréquences d'observation moyennes issues de différentes études pour les signes cliniques et les complications/affections concomitantes.	76
Tableau XIVb : Comparaison entre les fréquences d'observation du groupe 1 dans notre étude et les fréquences d'observation moyennes issues des études de la période avant 2010 pour les signes cliniques et les complications/affections concomitantes.	77

Tableau XIVc : Comparaison entre les fréquences d'observation du groupe 2 dans notre étude et les fréquences d'observation moyennes issues des études de la période après 2010 pour les signes cliniques et les complications/affections concomitantes.	78
Tableau XV : Comparaison entre la fréquence d'observation d'une densité urinaire inférieure à 1.016 dans notre étude et la fréquence moyenne d'observation d'une densité urinaire basse issue de différentes études, en fonction de la période.	79
Tableau XVIa : Comparaison des fréquences d'anomalies biochimiques dans notre étude dans la population totale avec les fréquences moyennes d'anomalies biochimiques dans les études pour la période totale.	80
Tableau XVIb : Comparaison des fréquences d'anomalies biochimiques dans le groupe 1 de notre étude avec les fréquences moyennes d'anomalies biochimiques dans les études pour la période avant 2010.	81
Tableau XVIc : Comparaison des fréquences d'anomalies biochimiques dans le groupe 2 de notre étude avec les fréquences moyennes d'anomalies biochimiques dans les études pour la période après 2010.	81

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : adrénocorticotrophine
ADH : hormone anti-diurétique
AIAT : alanine aminotransférases
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
AT : tumeur surrénalienne
CHUVAC : centre hospitalier universitaire vétérinaire pour animaux de compagnie
CRH : corticolibérine
CV : coefficient de variation
DU : densité urinaire
ECBU : examen cytobactériologique urinaire
FSH : hormone folliculo-stimulante
GABA : acide gamma-aminobutyrique
GH : hormone de croissance
GHRH : hormone libératrice de l'hormone de croissance
GHIH : hormone inhibitrice de l'hormone de croissance
GnRH : gonadolibérine
GR : récepteur aux glucocorticoïdes
HAC : hyperadrénocorticisme
IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ITU : infection du tractus urinaire
LH : hormone lutéinisante
MC2R : récepteur de la mélanocortine de sous-type 2
MRAP : protéine 1 accessoire des récepteurs à la mélanocortine de sous-type 2
PAI : phosphatases alcalines
PAs : pression artérielle systolique
PDH : hypercorticisme d'origine hypophysaire
POMC : proopiomélanocortine
PRL : prolactine
RCCU : ratio cortisol sur créatinine urinaire
RPCU : ratio protéine sur créatinine urinaire
StAR : steroidogenic acute regulatory protein
TRH : thyroïdolibérine
TSH : thyroïdostimuline

INTRODUCTION

L'hypercorticisme spontané, ou syndrome de Cushing, est une dysendocrinie relativement fréquente dans l'espèce canine. Il est défini par l'ensemble des signes cliniques et des anomalies biochimiques résultant d'un excès chronique en glucocorticoïdes. La maladie de Cushing désigne le cas où l'excès provient d'une sécrétion excessive d'adrénocorticotrophine (ACTH) par une tumeur hypophysaire. On parle d'hypercorticisme hypophysaire. Cette maladie est décrite pour la première fois chez l'Homme en 1932 par le neurochirurgien Harvey Cushing, et commencera à être décrite chez le chien dans les années 1950. Depuis, de nombreuses recherches ont été menées et des articles publiés concernant le syndrome de Cushing chez le chien. La compréhension de la pathogénie, l'évolution des modalités diagnostiques et de la prise en charge au cours du temps ont permis de mieux appréhender la maladie, d'améliorer les conditions de vie et d'augmenter l'espérance de vie des chiens atteints.

Des études d'anciennetés variables décrivent les signes cliniques et les anomalies biochimiques associés au syndrome de Cushing ainsi que les options thérapeutiques envisageables. Le premier objectif de notre étude était d'analyser l'évolution dans le temps des fréquences d'observations des signes cliniques et anomalies biochimiques associés à l'hypercorticisme et de comparer les différents traitements mis en place au fil du temps. Notre second objectif était d'étudier les cas de chiens atteints d'hypercorticisme hypophysaire consultés au Centre hospitalier universitaire vétérinaire pour animaux de compagnie (CHUVAC) de Lyon entre 2000 et 2021, afin de constater une éventuelle évolution dans la présentation clinique et la prise en charge de la maladie, et de comparer nos résultats aux données de la littérature.

Notre première partie, bibliographique, se consacre dans un premier temps à la description de l'axe corticotrope du chien et à la pathogénie du syndrome de Cushing, puis à l'épidémiologie et à l'expression clinique de ce syndrome et enfin à sa prise en charge passée et actuelle. Notre deuxième partie concerne l'étude rétrospective des cas consultés au CHUVAC entre 2000 et 2021.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. PHYSIOLOGIE DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN ET PATHOGENIE DU SYNDROME DE CUSHING

L'axe corticotrope du chien se compose de trois structures permettant la synthèse et la régulation du cortisol dans l'organisme. Ces structures sont l'hypothalamus, l'adénohypophyse et les cortex surrénaliens.

1) Les structures impliquées

a) L'hypothalamus

L'hypothalamus est situé dans la boîte crânienne ventralement au thalamus et médialement au subthalamus et occupe le plancher et les côtés du troisième ventricule. Il est en contact avec le chiasma optique et la lame terminale rostralement, l'hypophyse ventralement via le tuber cinereum en région intermédiaire qui se prolonge par l'infundibulum et est composé des corps mamillaires caudalement. Les différentes régions se composent de divers groupes de neurones appelées noyaux. Ils interviennent dans de nombreuses fonctions : maintien de l'homéostasie, température, comportements, contrôle du système nerveux autonome, mémoire etc.

Les parties rostrale et intermédiaire sont capables de stimuler l'activité neuro-endocrinienne de l'hypophyse :

- la partie rostrale est liée à la neurohypophyse par les tractus supra-optique et paraventriculaire et passe par l'infundibulum jusqu'au lobe neural. Les neurones magnocellulaires issus des noyaux supra-optique et paraventriculaire sécrètent la vasopressine (hormone anti-diurétique ou ADH) et l'ocytocine ;
- la partie intermédiaire est majoritaire et est en relation avec l'adénohypophyse via la circulation sanguine grâce à d'autres neurones, dits parvocellulaires allant dans le tuber cinereum (EVANS et DE LAHUNTA, 2013). Ces neurones sont répartis plus diffusément dans l'hypothalamus et sécrètent différentes hormones (hormones hypothalamiques libératrices ou inhibitrices) telles que : hormone libératrice/inhibitrice de l'hormone de croissance (GHRH/GHIH), gonadolibérine (GnRH), corticolibérine (CRH), thyroïdolibérine (TRH) ou encore la dopamine. Celles-ci régulent la sécrétion d'hormones de l'adénohypophyse (LECHAN et TONI, 2016).

b) L'hypophyse

L'hypophyse, ou glande pituitaire, est située ventralement au diencephale au niveau de la ligne médiale, dans un renforcement de l'os basisphénoïde : la fosse hypophysaire ou selle turcique. Celle-ci est délimitée rostralement et caudalement respectivement par les processus clinoides et la dorsum sellae (qui appartient à l'os sphénoïde). La fosse est recouverte par la couche externe de la dure mère. La couche interne forme le diaphragma sellae et s'étend partiellement sur la partie dorsale de la fosse, laissant un large foramen où passe la tige pituitaire ou infundibulum reliant l'hypothalamus et l'hypophyse. La glande est reliée au diencephale par cette tige pituitaire (EVANS et DE LAHUNTA, 2013).

L'hypophyse est richement vascularisée grâce au polygone de Willis duquel partent des artères collatérales et grâce aux artères carotides internes. Elle est entourée de plusieurs sinus caverneux et intracaverneux. (EVANS et DE LAHUNTA, 2013 ; EVANS et DE LAHUNTA, 2016).

La glande joue un rôle majeur de régulation du système endocrinien en sécrétant de nombreuses hormones. Elle est classiquement séparée en deux parties : l'adénohypophyse et la neurohypophyse (Figure 1) (EVANS et DE LAHUNTA, 2013).

i) L'adénohypophyse

L'adénohypophyse ou antéhypophyse, est elle-même divisée en trois régions : pars distalis (lobe antérieur), pars intermedia (lobe intermédiaire), pars tuberalis (lobe tubéral).

La pars distalis est composée de cellules épithélioïdes organisées en réseaux anastomosés. Grâce notamment à l'immunohistochimie, trois types de cellules sécrétrices ont pu être distingués :

- cellules acidophiles : somatotropes et lactotropes → elles sécrètent la somatotropine (GH) et la prolactine (PRL) ;
- cellules basophiles : thyrotropes ou gonadotropes → elles sécrètent la thyrotrophine (TSH) et les gonadotrophines (l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH)) ;
- cellules chromophobes : corticotropes → elles sécrètent l'ACTH.

La vascularisation y est spécifique. L'artère hypophysaire supérieure forme au niveau du tuber cinereum le premier réseau de capillaires. Ceux-ci reçoivent les sécrétions de l'hypothalamus qui sont ensuite acheminées vers un second réseau de capillaires situé dans l'hypophyse, via un système porte (veine porte hypophysaire).

La pars intermedia est formée par un épithélium cylindrique pseudostratifié, entourant presque totalement la neurohypophyse. Ses cellules sécrètent plusieurs hormones polypeptidiques dont les principales sont l'ACTH et les mélanotropines.

La pars tuberalis est composée de cellules épithélioïdes, principalement chromophobes. Elle est en continuité de la pars intermedia (EVANS et DE LAHUNTA, 2013 ; FELDMAN et al., 2014)

ii) La neurohypophyse

La neurohypophyse, ou posthypophyse, est également divisée en trois régions : l'infundibulum formant la tige pituitaire, le lobus nervosus (lobe nerveux ou neural) et la pars cava. Les cellules du lobe neural et de l'infundibulum sont principalement des cellules gliales appelées pituicytes. Elles soutiennent les axones des neurones dont les corps cellulaires se trouvent dans les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus. L'ocytocine et la vasopressine y sont sécrétées et rejoignent la circulation systémique (EVANS et DE LAHUNTA, 2013).

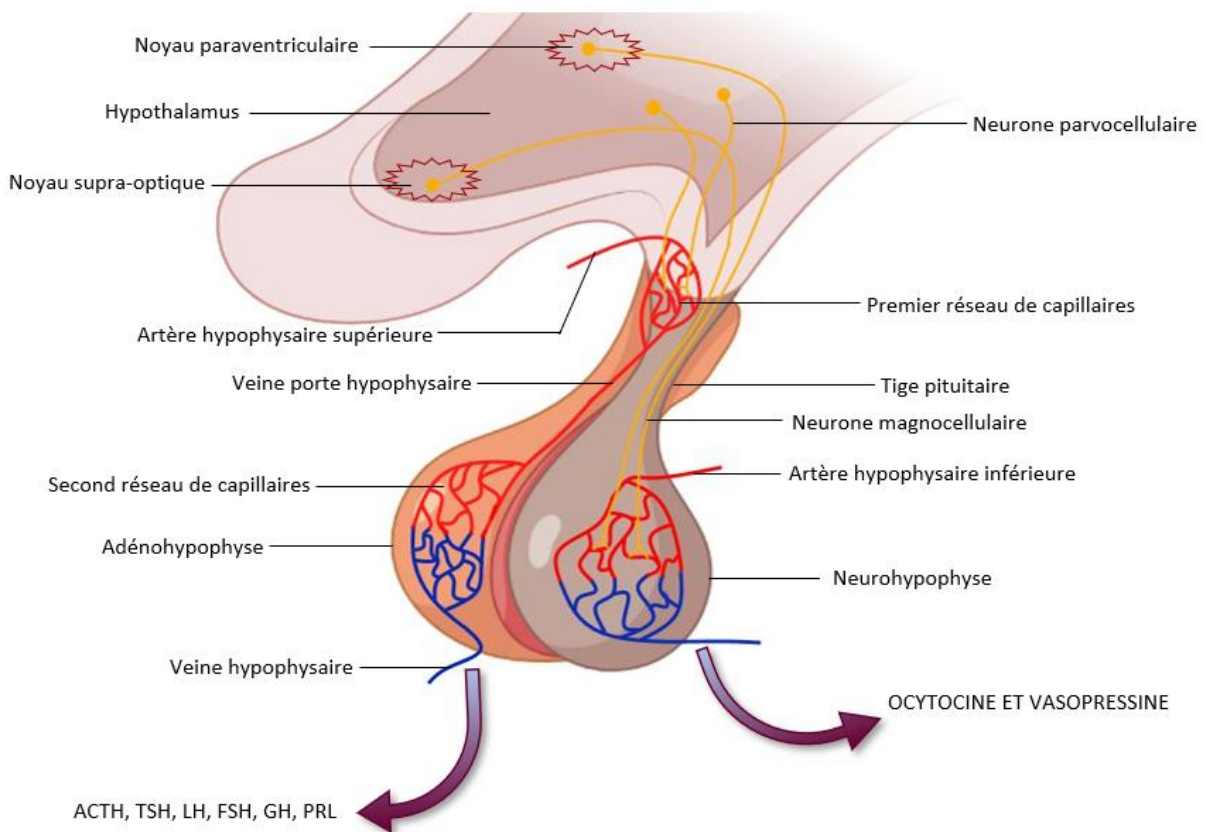


Figure 1 : Anatomie, fonctions et interactions de l'hypothalamus et de l'hypophyse chez le chien. Créée avec BioRender.com. D'après EVANS et DE LAHUNTA, 2013 ; LECHAN et TONI, 2016 et FELDMAN et al., 2014.

iii) Les glandes surrénales

Les glandes surrénales sont des structures situées dans l'espace rétro-péritonéale, proche des bords crânio-médiaux des reins. La glande droite se situe entre la veine cave caudale et le lobe caudal du foie ventralement et les muscles sous-lombaires dorsalement. La glande gauche se situe entre l'aorte et le rein et est légèrement plus caudale que la droite (EVANS et DE LAHUNTA, 2016).

Les surrénales se divisent en une médulla et un cortex. La corticosurrénale est elle-même divisée en trois parties qui sont, de la périphérie vers le centre (Figure 2) :

- zona arcuata ou zone glomérulée → elle synthétise les minéralocorticoïdes ;
- zona fasciculata ou zone fasciculée : zone la plus importante du cortex → elle synthétise les glucocorticoïdes (majoritairement) et les stéroïdes sexuels ;
- zona reticularis ou zone réticulée → elle synthétise les stéroïdes sexuels (majoritairement) et les glucocorticoïdes.

Il existe également une fine couche appelée zona intermedia située entre la zone fasciculée et réticulée, qui se compose de cellules blastémiques permettant la régénération du cortex en cas d'atteinte aiguë. La médullosurrénale, située au centre, synthétise les catécholamines, et peut aussi les stocker (EVANS et DE LAHUNTA, 2013 ; FELDMAN et al., 2014).

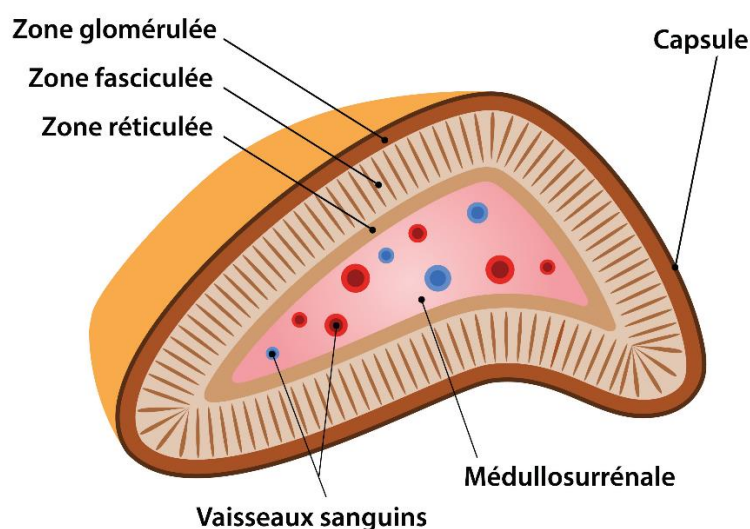


Figure 2 : Anatomie des glandes surrénales (TURQUETIL et REZNIK, 2019).

2) Physiologie de l'axe corticotrope

a) Régulation de la sécrétion de CRH

La CRH est un peptide de 41 acides aminés synthétisé dans l'hypothalamus par les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire. Sa demi-vie plasmatique est

d'environ 60 minutes. Elle est sécrétée dans le premier réseau de capillaires pour ensuite rejoindre l'adénohypophyse (WHITNALL, 1993 ; FELDMAN et al., 2014 ; LECHAN et TONI, 2016 ; GUILLEMIN, 2005).

L'hypothalamus est une région de l'encéphale qui centralise de nombreuses informations de l'organisme et de l'environnement. Les neurones synthétisant la CRH sont sensibles à de multiples molécules. Par exemple, ils ont de nombreuses connexions synaptiques avec des axones véhiculant des catécholamines. Ces dernières, via le récepteur adrénergique alpha-1, stimulent sa production. Il est possible que les catécholamines aient une action inhibitrice par le biais d'autres récepteurs, avec l'influence d'autres hormones. Ainsi la quantité de CRH sécrétée peut être influencée par différentes informations périphériques telles que la pression sanguine et la fréquence cardiaque lors d'un choc hémorragique par exemple. Tout type de stress est à l'origine d'une augmentation de la sécrétion en CRH elle-même à l'origine d'une augmentation de la concentration en glucocorticoïdes circulants (LECHAN et TONI, 2016 ; WHITNALL, 1993).

En situation d'inflammation, les médiateurs de l'inflammation, notamment l'interleukine-1, peuvent minorer le rétrocontrôle négatif des corticoïdes sur la sécrétion de CRH. Il en découle une sécrétion favorisée de CRH qui garantit une réponse anti-inflammatoire puissante et optimisée des glucocorticoïdes. L'hypoglycémie, via le neuropeptide Y synthétisé dans le noyau arqué de l'hypothalamus, stimule la production de CRH. D'autres substances, comme certains peptides (la vasopressine, l'activine, le peptide atrial natriurétique, l'angiotensine II, la substance P), la sérotonine, les eicosanoïdes et le facteur d'activation plaquettaire peuvent jouer un rôle dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion de la CRH (LECHAN et TONI, 2016 ; WHITNALL, 1993 ; GUILLEMIN, 2005). Les modulations peuvent aussi avoir lieu grâce à plusieurs neurotransmetteurs comme l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le glutamate ou encore des endocannabinoïdes.

Il existe également un rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes sur la sécrétion de CRH, et possiblement par l'ACTH (LECHAN et TONI, 2016 ; WHITNALL, 1993).

Ainsi, l'hypothalamus par son rôle de centralisation des informations intrinsèques et extrinsèques, permet une régulation multimodale de la sécrétion de CRH.

b) Régulation de la sécrétion de l'ACTH

L'ACTH est une hormone peptidique de 39 acides aminés, ayant une demi-vie d'environ 10 minutes dans le sang, et est synthétisée dans la pars distalis et la pars intermedia de l'adénohypophyse par les cellules corticotropes. Elle est issue d'un précurseur, la proopiomélanocortine (POMC). Celui-ci est à l'origine de divers dérivés, dont les quantités synthétisées diffèrent selon les cellules. Sa sécrétion est pulsatile (FELDMAN et al., 2014 ; KEMPPAINEN et BEHREND, 1997).

Dans la pars distalis, la sécrétion d'ACTH est principalement contrôlée par la CRH qui joue un rôle activateur. Elle stimule la transcription du gène POMC (action lente) et la libération du pool d'ACTH déjà existant (action rapide) (FELDMAN et al., 2014 ; MIHAI, 2014).

Un autre élément important est le rétrocontrôle négatif par les glucocorticoïdes. Ce rétrocontrôle se déroule en trois temps : rapide (quelques minutes après une augmentation de la concentration en glucocorticoïdes), intermédiaire (après 30 minutes à trois heures d'exposition cellulaire aux glucocorticoïdes), retardé (après neuf heures d'exposition). Ils agissent par le biais du récepteur aux glucocorticoïdes de type II. L'ACTH exerce également un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion.

Dans la pars intermedia, la sécrétion d'ACTH est inhibée par la dopamine sécrétée par le noyau arqué de l'hypothalamus, mais est également régulée par la sérotonine et la CRH dans une moindre mesure (FELDMAN et al., 2014).

Les catécholamines, la vasopressine (produite par des neurones rejoignant le tuber cinereum) et l'ocytocine peuvent également plus ou moins intervenir selon les circonstances (RAFF, 1993 ; PLOTSKY, 1987).

c) Régulation de la synthèse des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont synthétisés dans le cortex surrénalien, majoritairement dans la zone fasciculée, et dans la zone réticulée dans une moindre mesure. Les plus importants sont le cortisol et la corticostérone. Ils ne sont pratiquement pas stockés dans les glandes surrénales, leur synthèse est donc constante et nécessite l'activation de leur voie de biosynthèse. Toute variation dans la synthèse exerce une influence directe sur leur quantité dans le plasma (FELDMAN et al., 2014).

Le précurseur des glucocorticoïdes est le cholestérol et l'étape limitante de leur synthèse correspond à son transfert dans la mitochondrie, réalisée par la StAR (steroidogenic acute regulatory protein) suivi du clivage de sa chaîne latérale afin d'obtenir la prégnénolone par la protéine P450_{scc} (FELDMAN et al., 2014 ; HASENMAJER et al., 2021).

La régulation de la synthèse des glucocorticoïdes se fait grâce à l'ACTH qui se fixe sur des récepteurs de la mélanocortine de sous-type 2 (MC2R) de la corticosurrénale. Les MC2R sont des récepteurs couplés à la protéine G qui nécessitent la protéine 1 accessoire des récepteurs à la mélanocortine de sous-type 2 (MRAP) pour son bon fonctionnement. MRAP joue un rôle crucial dans le fonctionnement de l'ACTH. L'activation du MC2R conduit à l'augmentation en adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire, qui est un second messenger activant une protéine kinase, aboutissant à la transcription de gènes de la stéroïdogénèse tels que celui codant pour la protéine StAR (HASENMAJER et al., 2021).

Il est à noter que l'ACTH a aussi une action trophique sur la zone réticulée et fasciculée (FELDMAN et al., 2014).

La régulation de la synthèse des glucocorticoïdes est donc multifactorielle et intervient sur différents organes par le biais de différentes hormones (Figure 3).

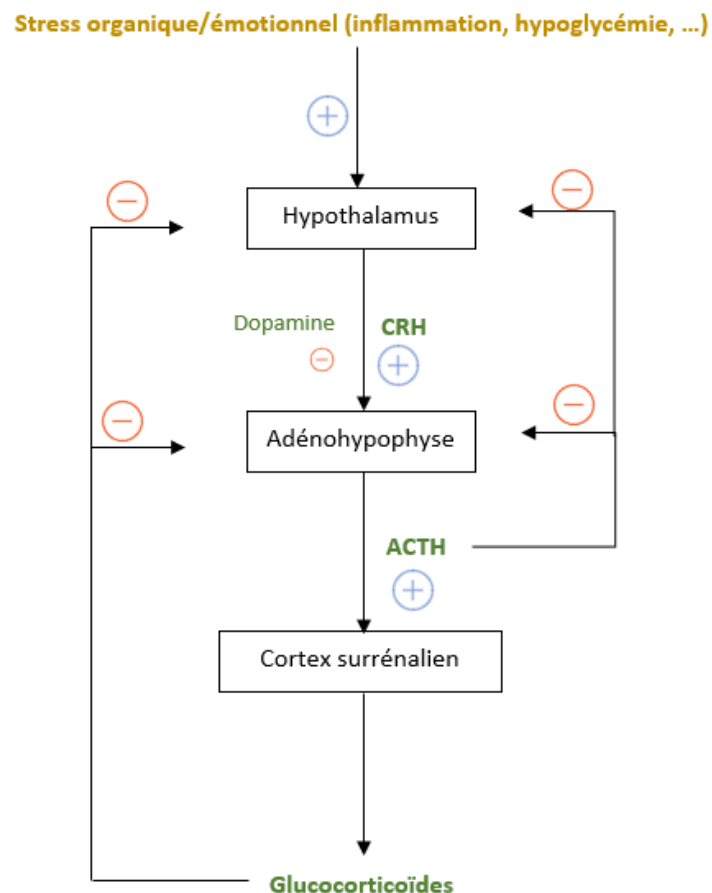


Figure 3 : Régulation de l'axe corticotrope. D'après LECHAN et TONI, 2016 ; WHITNALL, 1993 ; FELDMAN et al., 2014 et MIHAI, 2014.

d) Rôle des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont lipophiles et diffusent passivement à travers les membranes plasmiques, et se lient aux récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) qui sont intracellulaires et présents dans de nombreux tissus. Le GR existe sous différentes formes et exerce une action différente selon les tissus lorsqu'il est couplé aux glucocorticoïdes. Le complexe ainsi formé régule la transcription (activation ou inhibition) de plusieurs gènes intervenant dans diverses fonctions de l'organisme :

- effet anti-inflammatoire : inhibition de l'immunité spécifique médiée par les lymphocytes T et B, inhibition des phagocytes, inhibition de la synthèse de certains médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes) ;
- métabolisme glucidique : action antagoniste de l'insuline conduisant à l'augmentation de la néoglucogénèse hépatique, l'augmentation du stock de glycogène hépatique, et à la baisse de l'utilisation du glucose par les cellules périphériques (notamment les muscles et le tissu adipeux, cœur et cerveau épargnés) → effet hyperglycémiant ;
- métabolisme protidique : augmentation de la protéolyse, libérant des acides aminés pour la néoglucogénèse ;
- métabolisme lipidique : augmentation de la lipolyse et redistribution des lipides dans le foie et l'abdomen ;
- système cardio-vasculaire : sensibilité périphérique vasculaire accrue aux agonistes adrénergiques, augmentation de la production d'angiotensinogène par le foie, activation des récepteurs aux minéralocorticoïdes dans les reins → effet hypertenseur ;
- métabolisme osseux : inhibition et apoptose des ostéoblastes, augmentation de la résorption osseuse, diminution de l'absorption intestinale de calcium, augmentation de l'excrétion urinaire de calcium ;
- système reproducteur : inhibition de la GnRH, inhibition de la production de LH, FSH, de testostérone et d'œstradiol → effet hypotestostéronémiant et hypoœstradiolémiant (MIHAI, 2014 ; FELDMAN et al., 2014 ; KLEIN, 2012 ; SOETART, 2018).

Les glucocorticoïdes sont majoritairement liés dans le sang à une globuline, la corticosteroid-binding globulin (80-90 %), et à l'albumine dans une moindre mesure (environ 10 %). Le reste est libre et correspond à la fraction biologiquement active. Leur catabolisme est réalisé dans le foie, et les voies métaboliques sont nombreuses et complexes. Ils deviennent ainsi hydrosolubles et la majorité est éliminée par voie urinaire (KEMPPAINEN et BEHREND, 1997).

3) Pathogénie du syndrome de Cushing

L'hypercorticisme spontané, ou syndrome de Cushing, est une dysendocrinie fréquente chez le chien. Il désigne l'ensemble des manifestations cliniques et biochimiques consécutives à une exposition chronique à des concentrations excessives en glucocorticoïdes (FELDMAN et al., 2014).

a) Hypercorticisme ACTH-dépendant

L'hypercorticisme peut résulter d'une sécrétion accrue d'ACTH. Cette sécrétion excessive est due à une tumeur sécrétante de l'hypophyse. On parle alors de maladie de

Cushing. L'origine hypophysaire de l'hypercorticisme est la plus fréquente : 80 à 85 % des cas. L'hypophyse est alors insensible au rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes. Il en résulte une hyperplasie bilatérale des cortex surrénaliens du fait de leur stimulation anormalement élevée. Cette hyperplasie est généralement diffuse, cependant des macro-nodules ont été rapportés chez des chiens atteints de la maladie de Cushing, sur une ou les deux glandes surrénales. La raison de la formation de ces nodules n'est pas identifiée, et il n'a pas été démontré qu'ils étaient responsables d'une sécrétion autonome ou semi-autonome de glucocorticoïdes, contrairement à l'Homme (BENNAIM et al., 2019(a); FELDMAN et al., 2014; MELIÁN et al., 2010).

Entre 70 et 80 % des tumeurs ont pour origine la pars distalis, les autres proviennent de la pars intermedia. Les tumeurs majoritairement rencontrées sont des microadénomes (70 à 80 %). Les macroadénomes sont plus rares (20 à 30 %) et peuvent engendrer des signes nerveux dus à la compression des tissus adjacents, et les carcinomes sont anecdotiques (PETERSON et al., 1982; BENNAIM et al., 2019(a); MELIÁN et al., 2010; IHLE, 1997). Un cas de ganglioglyme hypophysaire a été rapporté chez un Chihuahua de 11 ans (ISHINO et al., 2019).

Une sécrétion ectopique d'ACTH a été suspectée chez trois chiens, sans réelle confirmation (CHURCHER, 1999; GALAC et al., 2005; BURGENER et al., 2007).

b) Hypercorticisme ACTH-indépendant

Les tumeurs des glandes surrénales sont à l'origine d'un hypercorticisme indépendant de l'ACTH. Elles sont le plus souvent unilatérales. Elles sont rencontrées dans 15 à 20 % des cas d'hypercorticisme spontané. La production de glucocorticoïdes par la tumeur engendre un rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamo-hypophysaire, réduisant alors la sécrétion d'ACTH, se traduisant par une atrophie de la glande surrénale controlatérale (et des cellules non néoplasiques de la glande affectée) (BENNAIM et al., 2019(a)).

Une étude rapporte une majorité de carcinomes (63 %), le reste étant des adénomes (REUSCH et FELDMAN, 1991). Le résultat pourrait être biaisé du fait que la majorité des cas sont des cas d'autopsie et que les tumeurs malignes agressives pourraient conduire préférentiellement à la mort et donc l'autopsie (BENNAIM et al., 2019(a)).

Un cas d'hypercorticisme ACTH-indépendant, nourriture dépendant, a été rapporté chez un chien présentant une hyperplasie des glandes surrénales (GALAC et al., 2008).

Rarement, des chiens peuvent présenter à la fois une tumeur de l'hypophyse et une tumeur de la glande surrénale, rendant le diagnostic étiologique plus compliqué (GRECO et al., 1999).

L'hypercorticisme canin peut donc avoir diverses origines aboutissant toutes à un excès de sécrétion de glucocorticoïdes (Figure 4).

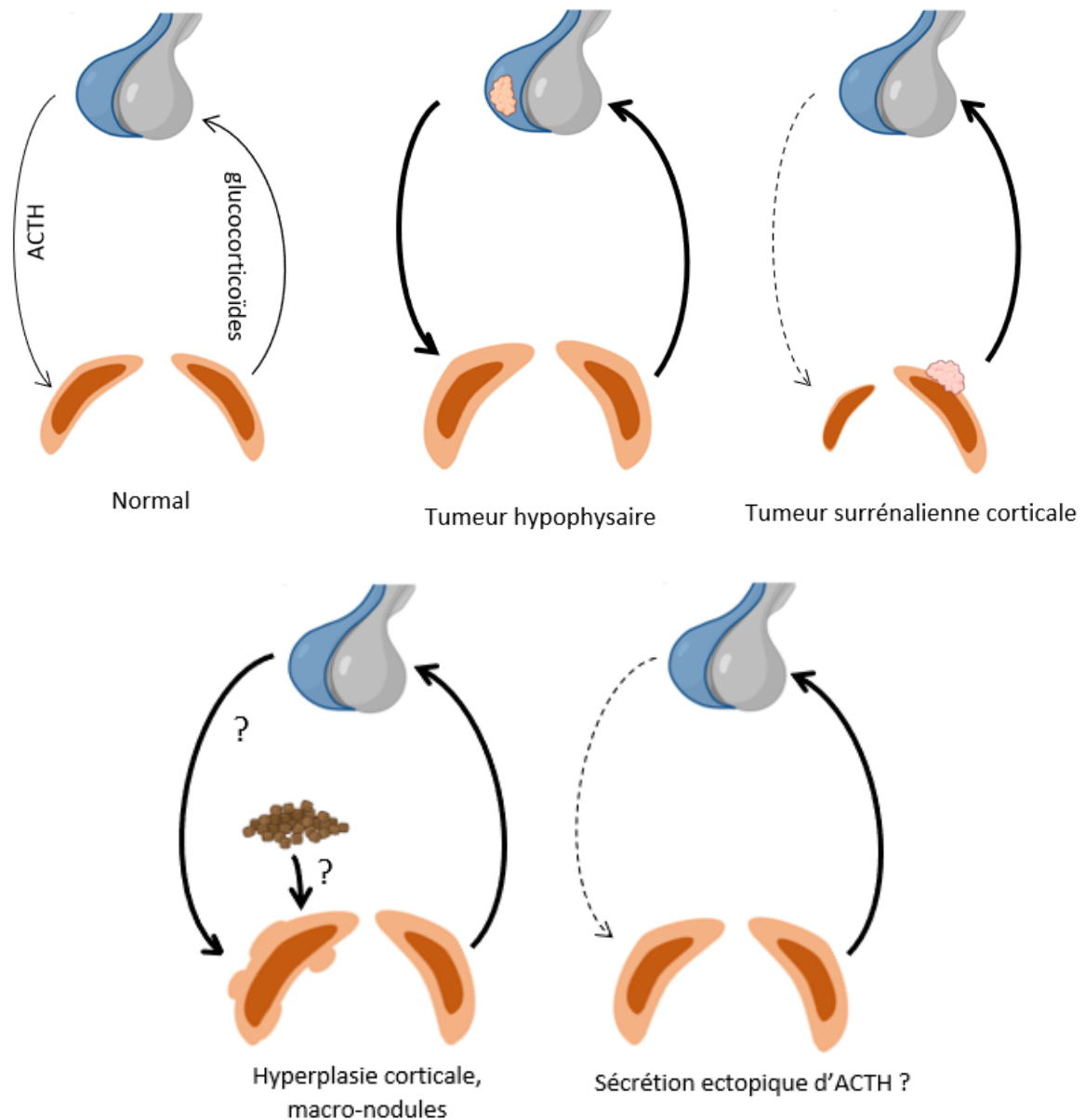


Figure 4 : Etiologie de l'hypercorticisme canin. Créée avec Biorender.com. D'après FELDMAN et al., 2014.

II. EPIDEMIOLOGIE ET EXPRESSION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DU SYNDROME DE CUSHING

1) Epidémiologie

La prévalence du syndrome de Cushing chez le chien n'est pas réellement connue. Deux études récentes l'estiment à 0,28 % et 0,20 % (O'NEIL et al., 2016 ; CAROTENUTO et al., 2019).

L'hypercorticisme spontané touche préférentiellement les chiens d'âge moyen à âgé : plus de 89 % ont plus de six ans (FELDMAN et al., 2014), 75 % des chiens présentant une maladie de Cushing et 90 % de ceux présentant une tumeur surrénalienne ont plus de neuf ans (DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015).

La prédisposition des femelles est controversée dans la littérature. Certaines études semblent prouver que les femelles sont plus touchées, d'autres n'objectivent pas de différence entre mâles et femelles. Certaines études ne tiennent pas compte de la plus longue longévité des femelles, ce qui peut biaiser le résultat. La prédisposition des femelles stérilisées par rapport aux femelles entières est également controversée (MERIC et al., 2020).

Le syndrome de Cushing peut être rencontré chez toutes les races. Toutefois des études semblent mettre en évidence une prédisposition pour certaines races dont les plus citées sont le Caniche, le Teckel, le Bichon frisé, le Yorkshire terrier et le Boxer (LING et al., 1979 ; O'NEIL et al., 2016 ; CAROTENUTO et al., 2019).

La maladie de Cushing est le plus souvent observée chez les chiens de petit format (75 % pèsent moins de 20 kg), alors que les chiens de grand format ont plus souvent une tumeur fonctionnelle du cortex surrénalien (environ 50 % des chiens atteints de tumeur surrénalienne pèsent plus de 20 kg) (REUSCH et FELDMAN, 1991).

2) Présentation clinique et signes biologiques

a) Généralités (FELDMAN et al., 2014 ; BENNAIM et al., 2019(a))

i) Signes cliniques

Le syndrome de Cushing peut engendrer de nombreux signes cliniques plus ou moins spécifiques. Ils peuvent être classés en signes communs, peu communs, et rares (Tableau I) d'après BEHREND et al., 2013 et FELDMAN et al., 2014. La catégorisation de la fréquence des signes cliniques proposée par ces auteurs concerne l'identification de ces signes cliniques au moment de la présentation initiale et s'appuie sur la compilation des données de différentes études cliniques. Les fréquences ou intervalles de fréquences d'observation pour qualifier un signe clinique de commun, peu commun ou rare ne sont pas précisés par les auteurs. Les signes cliniques, leur évolution et le temps nécessaire à leur résolution chez les chiens sont similaires pour les différents types d'hypercorticisme. Les signes cliniques les plus fréquents sont la polyuro-polydipsie, la polyphagie, la distension abdominale, l'hépatomégalie, l'alopécie, l'essoufflement et la faiblesse musculaire.

- Polyuro-polydipsie : elle n'est pas clairement expliquée mais plusieurs mécanismes peuvent en être à l'origine : diminution de la sécrétion de la vasopressine et diminution de la sensibilité des reins à cette molécule par le cortisol, diabète insipide dû à une

compression de la posthypophyse, de la tige pituitaire ou de l'hypothalamus par une tumeur, ou encore diurèse osmotique causée par un diabète sucré causant une glucosurie. Les propriétaires peuvent rapporter une prise de boisson augmentée, une fréquence de sortie plus importante, une malpropreté urinaire etc.

- Polyphagie : elle est due à l'effet direct des glucocorticoïdes qui ont un effet orexigène central. Les chiens ont alors un appétit augmenté, ce qui peut être gênant pour les propriétaires car les chiens peuvent voler de la nourriture, manger dans les poubelles, devenir agressifs quand on s'approche de leur gamelle et la protéger etc. La polyphagie peut être exacerbée par un diabète sucré concomitant (MICELLI et al., 2017).

- Distension abdominale : elle résulte d'une hépatomégalie, d'une accumulation de graisse en région abdominale, d'une baisse du tonus musculaire (due au catabolisme protéique) et d'une distension de la vessie (due à la polydipsie).

- Hépatomégalie : elle est due au dépôt de glycogène. Le foie est typiquement de taille augmentée, pâle et friable (hépatopathie de surcharge).

- Faiblesse musculaire et léthargie : la léthargie est probablement due à la faiblesse musculaire causée par le catabolisme protéique. Le chien peut alors devenir intolérant à l'effort, rencontrer des difficultés à monter les escaliers etc. Les propriétaires peuvent imputer ces signes à l'âge. La faiblesse musculaire peut rarement conduire à une incapacité à se lever ou tenir debout et à des ruptures ligamentaires menant à la plantigradie. Une amyotrophie est également observée (REWERTS et al., 1997).

- Ostéoporose

Les modifications des métabolismes musculaire, lipidique et osseux sont favorisées également par l'inhibition de la synthèse de GH et des hormones sexuelles par les glucocorticoïdes.

- Signes cutanés : ils peuvent être les seuls signes cliniques présents, sans autre signe systémique (ZUR et al., 2011). Ils sont nombreux et variés :

- alopecie : elle commence au niveau des reliefs osseux, puis peut s'étendre à tout l'abdomen, le périnée, les flancs etc. Il peut ne rester des poils qu'aux extrémités. La chute des poils est due à l'atrophie des follicules pileux associée à une accumulation de kératine. Cette alopecie est non prurigineuse, habituellement tronculaire et bilatérale symétrique ;
- défaut de repousse des poils (après une tonte par exemple) ;
- défaut/retard de cicatrisation ;
- peau fine : une atrophie piloglandulaire et épidermique est observée (30 à 40 % des cas) et est due à l'inhibition par les glucocorticoïdes de la synthèse de collagène, mucopolysaccharides, et de la prolifération des fibroblastes. Les vaisseaux sous-cutanés peuvent alors être visibles ;

- fragilité vasculaire conduisant plus facilement à des ecchymoses suite à des traumatismes légers, des prises de sang etc. Ceci est dû à l'inhibition de la synthèse de collagène, fragilisant la paroi des vaisseaux ;
- comédons : ils sont surtout visibles près des tétines et au niveau de la ligne du dos ;
- hyperpigmentation : elle peut être diffuse ou focale et est due à l'augmentation du nombre de mélanocytes ;
- pyodermite : elle est due aux changements cutanés et à l'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes. Elle peut entraîner un prurit (ZUR et al., 2011) ;
- calcinose cutanée et métaplasie osseuse cutanée : les régions les plus touchées sont le dos, la tête et les plis inguinaux. C'est un signe rare mais caractéristique. La calcinose cutanée prend la forme de papules ou de plaques fermes et érythémateuses ;
- complication par une démodécie (ZUR et al., 2011).

- Essoufflement : plusieurs mécanismes peuvent l'expliquer : faiblesse des muscles respiratoires, augmentation de la pression en arrière du diaphragme (accumulation de graisse et hépatomégalie), minéralisation bronchique et interstitielle réduisant la compliance pulmonaire, thromboembolies.

- Troubles de la reproduction : le taux de testostérone circulant est abaissé et pourrait conduire à une atrophie testiculaire et une baisse de libido chez les mâles et l'altération de la sécrétion de LH pourrait conduire à une activité ovarienne anormale et un prolongement de l'anœstrus chez les femelles (MEIJ et al., 1997).

- (Pseudo)myotonie : elle est observée suite à une contraction persistante des muscles après un effort, conduisant à une démarche raide, notamment des postérieurs. Le chien peut ne pas parvenir à se déplacer (CISNEROS et al., 2011).

- Calcification ectopique : elle peut toucher d'autres organes que la peau : anneaux trachéaux, vaisseaux sanguins, reins etc. Deux hypothèses peuvent l'expliquer. La première consiste en l'altération des fibrilles de collagènes par les glucocorticoïdes qui perturbent la synthèse de ces fibrilles, ce qui pourrait favoriser le dépôt du calcium. La seconde hypothèse consiste en une calcification par hypoparathyroïdisme secondaire (DOERR et al., 2013 ; RAMSEY et al., 2005).

- Cécité : elle est possiblement due à la compression du chiasma optique par un macro-adénome. Elle peut également être due à l'augmentation de la concentration de diverses molécules telles que le cortisol, les triglycérides, le glucose ou encore l'interleukine 6, et peut être corrélée à la diminution de la concentration d'autres molécules comme l'oxyde nitrique (SERUCA et al., 2010 ; CABRERA BLATTER et al., 2012(a) ; CABRERA BLATTER et al., 2012(b)). Elle peut également être la conséquence d'une hypertension.

- Choc hémorragique aigu : elle est due à une rupture non traumatique d'une tumeur surrenalienne ou d'un vaisseau envahi par la tumeur, entraînant une hémorragie abdominale ou rétropéritonéale. Le chien présentera des muqueuses pâles, une tachycardie, une faiblesse aigüe, une douleur abdominale. C'est une des rares situations critiques avec le pneumothorax (VANDENBERGH et al., 1992 ; WHITTEMORE et al., 2001).

- Signes nerveux centraux : ils sont observés notamment lors de macro-adénome qui fait compression sur les tissus nerveux adjacents. Il est impossible de prévoir quelle tumeur va grossir et quel chien présentera des signes nerveux. Ces signes sont variés en fonction de la taille de la tumeur, et des tissus touchés : apathie, dysorexie voire anorexie (déroutant car on s'attend à de la polyphagie), baisse d'activité, agitation, stupeur, ataxie, marche en cercle etc. Si l'hypothalamus est comprimé, il peut y avoir une baisse de la température, une fréquence cardiaque abaissée etc. (BENCHEKROUN et al., 2017).

Tableau I : Classification des manifestations cliniques et des comorbidités selon leur fréquence de survenue (adapté de FELDMAN et al., 2014).

Commun	Peu commun	Rare
Polyuro-polydipsie	Léthargie	Ecchymoses
Alopécie	Hyperpigmentation	Calcinose cutanée
Polyphagie	Comédons	Ostéoporose
Distension abdominale	Peau fine	Rupture ligamentaire
Hépatomégalie	Pyodermite	Pseudomyotonie
Faiblesse musculaire	Défaut de repousse des poils	Calcification ectopique
Amyotrophie	Incontinence urinaire	Thromboembolie
Essoufflement	Diabète sucré	Choc hémorragique aigu
Hypertension systémique		Signes nerveux centraux
		Mucocèle biliaire
		Anœstrus persistant

ii) Signes biologiques

Une numération formule sanguine, une analyse d'urine et un profil biochimique complet sont recommandés chez les chiens suspectés d'avoir un syndrome de Cushing avant de faire des tests plus spécifiques (FELDMAN et al., 2014).

L'hémogramme peut mettre en évidence une neutrophilie, une monocytose, une lymphopénie, une éosinopénie, une thrombocytose et une érythrocytose (plus rare). Les fréquences de ces anomalies sont très variables selon les études. Le leucogramme montre souvent une formule de stress.

La neutrophilie et la monocytose sont liées à la démargination capillaire des neutrophiles et monocytes, induite par les glucocorticoïdes. La lymphopénie est due à la

lyse des lymphocytes par les glucocorticoïdes, l'éosinopénie à la séquestration des éosinophiles dans la moelle osseuse. La thrombocytose est due à une stimulation directe de la moelle osseuse, tout comme l'érythrocytose qui peut également être secondaire à l'hypoxie causée par une mauvaise ventilation due à la faiblesse musculaire ou à une thromboembolie. Elle peut aussi être relative s'il y a déshydratation à cause de la polyurie (BENNAIM et al., 2019(a) ; FELDMAN et al., 2014 ; BERRY et al., 2000).

La biochimie sanguine peut mettre en évidence de nombreuses anomalies (FELDMAN et al., 2014) :

- élévation des phosphatases alcalines (PAI) : leur augmentation est due à la synthèse accrue d'une isoenzyme induite par les glucocorticoïdes (corticostéroïd-induced PAI) au niveau du foie notamment, combinée à l'hépatopathie de surcharge ;
- élévation des alanine aminotransférases (AIAT) : leur augmentation (moins forte que celle des PAI) est secondaire à l'hépatopathie de surcharge ;
- hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie : elles sont la conséquence de la lipolyse induite par les glucocorticoïdes ;
- hyperglycémie et hyperinsulinémie : elles sont dues à l'effet antagoniste des glucocorticoïdes par rapport à l'insuline, conduisant à l'augmentation de la néoglucogénèse hépatique et la baisse de l'utilisation périphérique du glucose ;
- baisse de l'urémie : elle est provoquée par la plus grande élimination de l'urée causée par la polyurie.

D'autres anomalies, moins fréquentes, peuvent également apparaître :

- augmentation des acides biliaires pré et post-prandiaux : elle ne semble pas liée à un dysfonctionnement hépatique (FELDMAN et al., 2014 ; BENNAIM et al., 2019) ;
- élévation de l'amylase et de la lipase : cette élévation peut être en lien avec une pancréatite associée (BENNAIM et al., 2018) ;
- troubles de la phosphatémie : une hypophosphatémie (potentiellement due à une plus grande excrétion urinaire des phosphates) ou une hyperphosphatémie (possiblement un artéfact lié à la lipémie) peuvent être observées (PETERSON, 1984 ; RAMSEY et al., 2005) ;
- une hypernatrémie, une hypochlorémie et une hypokaliémie discrètes peuvent être observées (LING et al., 1979).

L'analyse d'urine peut mettre en évidence des urines iso- à hyposthénuriques, une glucosurie, une protéinurie et une infection du tractus urinaire (FELDMAN et al., 2014) :

- densité urinaire : elle est fréquemment inférieure à 1.020. Une majorité des chiens atteints ont une densité inférieure à 1.015 (FELDMAN et al., 2014 ; LING et al., 1979 ; SMETS et al., 2012) ;
- protéinurie : elle est discrète à modérée avec un ratio protéine sur créatinine urinaire (RPCU) inférieur à cinq, sans hypoalbuminémie secondaire. L'étiologie n'est pas clairement identifiée (FELDMAN et al., 2014 ; LIEN et al., 2010) ;

- infection du tractus urinaire (ITU) : seuls 5 % des chiens atteints présentent des signes cliniques d'ITU, certainement dus à l'effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes, alors que plus de la moitié ont une bactériurie, une pyurie ou une hématurie (FELDMAN et al., 2014 ; FORRESTER et al., 1999). Les urines diluées favorisent également les ITU (LULICH ET OSBORNE, 1994) ;
- glucosurie : l'hypercorticisme en lui-même ne provoque pas de glucosurie, la glycémie ne dépassant pas le seuil de réabsorption rénale. S'il y en a une, il faut suspecter une affection concomitante, comme un diabète sucré (FELDMAN et al., 2014).

iii) Complications et comorbidités

Le diabète sucré est une dysendocrinie fréquente chez le chien âgé qui partage de nombreux signes cliniques et biologiques avec l'hypercorticisme. Il est difficile de dire laquelle survient en premier, mais l'insulinorésistance et l'hyperglycémie provoquées par les glucocorticoïdes en excès pourraient être à l'origine du diabète si on imagine que l'hypercorticisme est l'affection première, bien que le diabète soit le plus souvent détecté en premier car il est plus simple à mettre en évidence. Par ailleurs, un diabète sucré non contrôlé stimule l'axe corticotrope et peut engendrer des résultats faussement positifs dans le diagnostic de l'hypercorticisme. La présence concomitante de ces deux affections est un véritable challenge diagnostique et thérapeutique pour le vétérinaire (HOFFMAN et al., 2018 ; PÖPPL et al., 2016 ; FABRES et BENCHEKROUN, 2020 ; MICELLI et al., 2014 ; FELDMAN et al., 2014).

Une hypertension systémique moyenne à modérée peut être relevée. L'excès de cortisol engendrerait un effet minéralocorticoïde au niveau des reins, entraînant une hypertension. Les conséquences peuvent être multiples : hypertrophie cardiaque du ventricule gauche, lésions rénales, cécité etc. (BENNAIM et al., 2019(a) ; TOMLINSON et STEWART, 2001 ; FELDMAN et al., 2014).

L'hypercorticisme provoque chez un grand nombre de chiens une baisse de la concentration en T4 (dans environ 70 % des cas (RAMSEY et RISTIC, 2007)) et/ou en T3 circulante, pouvant ainsi causer une hypothyroïdie secondaire (hypothyroïdie fonctionnelle ou euthyroid sick syndrome). Il est parfois difficile de déterminer la concomitance de ces deux maladies, d'autant plus qu'elles ont des signes cliniques en commun (FERGUSON et PETERSON, 1992 ; FELDMAN et al., 2014).

Selon plusieurs études, un lien existerait entre hypercorticisme et mucocèle biliaire. La probabilité qu'un chien soit atteint d'une mucocèle biliaire est 29 fois supérieure chez les chiens atteints d'hypercorticisme que chez les chiens non atteints (MESICH et al., 2009). Le postulat avançant qu'un lien existe entre ces deux affections reste toutefois à être prouvé. Les mécanismes possibles seraient que l'hyperlipémie favorise la formation de la

mucocèle et que la plus grande quantité d'acides biliaires non conjugués et plus hydrophobes provoque des lésions de l'épithélium de la vésicule biliaire (BENNAIM et al., 2019(a) ; FELDMAN et al., 2014 ; KATSUNAI et al., 2014 ; KOOK et al., 2010).

Des thromboembolies pulmonaires, rares, peuvent causer une détresse respiratoire aiguë ou bien des signes modérés chroniques. Un cas de pneumothorax secondaire à un thrombus pulmonaire dans un contexte d'hypercorticisme a été rapporté (SOBEL et WILLIAMS, 2009). Les thromboembolies sont la conséquence notamment d'un état d'hypercoagulabilité et de l'hypertension (FELDMAN et al., 2014 ; BENNAIM et al., 2019(a)).

Une parésie des membres postérieurs ou encore de l'ascite peuvent être observées, conséquences d'un thrombus de carcinome surrénalien par exemple ou bien d'un état d'hypercoagulabilité (FELDMAN et al., 2014).

Enfin, les chiens atteints d'hypercorticisme développeraient plus souvent une urolithiase à oxalate de calcium que la moyenne, ce qui serait dû certainement à la diminution de la réabsorption de calcium dans les tubules rénaux (HESS et al., 1998 ; BENNAIM et al., 2019(a)).

b) Evolution des signes cliniques et biologiques au cours du temps : étude bibliographique

i) Introduction

De nombreuses études sur l'hypercorticisme du chien ont été menées depuis plusieurs décennies. Elles portent sur la recherche des différents signes cliniques et anomalies biologiques que l'on peut rencontrer avec cette maladie, les facteurs de risques, les différents traitements etc. Nombreuses sont celles qui rapportent la fréquence des différents signes cliniques et anomalies biologiques, bien que leur but premier ne soit pas d'analyser les fréquences relatives de ces différents signes cliniques et anomalies biologiques. Il est ainsi possible de comparer la prévalence des signes cliniques et des anomalies biologiques au fil des années grâce à ces différentes études. Selon BEHREND et al., 2013, étant donnée la progression des connaissances sur cette maladie, celle-ci pourrait être diagnostiquée à un stade plus précoce qu'auparavant, et par conséquent les signes cliniques et anomalies biologiques seraient plus subtiles, moins nombreux et moins sévères. La prise en charge plus précoce ferait donc diminuer la fréquence de certains signes cliniques et anomalies biologiques classiquement observés par le passé, et les valeurs des paramètres biochimiques seraient moins éloignées de la normalité. Nous avons cherché à vérifier cette hypothèse par une analyse critique des données de la littérature.

ii) Matériel et méthodes

Les études ont été recherchées à l'aide de la base de données PubMed, en tapant les mots clés « hypercorticism » , « dog » et « canine » sans cibler de période précise, puis en utilisant la bibliographie de certaines études qui citent des études antérieures ce qui a permis d'en inclure de nouvelles. Les études incluait des chiens présentant un hypercorticisme spontané d'origine hypophysaire seulement, d'origine surrénalienne seulement ou bien des chiens présentant un hypercorticisme soit d'origine hypophysaire soit d'origine surrénalienne. Pour chaque étude concernée et lorsque les données étaient disponibles, toutes les fréquences des différents signes cliniques et des affections concomitantes (diabète sucré, hypertension systémique, mucocèle biliaire), ont été collectées. Les moyennes ou médianes des paramètres biochimiques ainsi que celle de la densité urinaire, et le pourcentage de cas ayant des paramètres en dehors des valeurs usuelles ont également été notés.

Afin de comparer l'évolution de la fréquence des différents signes cliniques et anomalies biologiques au cours du temps, les études ont été séparées en deux périodes. Par convention les études dans lesquelles tous les chiens avaient été inclus avant 2010 ont été classées dans la période « avant 2010 ». Les autres études ont été classées dans la période « après 2010 ». Pour ces dernières tous les chiens ou une partie d'entre eux ont été inclus après 2010.

Les moyennes des fréquences ont été calculées pour chaque signe clinique à l'aide du logiciel Excel, pour l'ensemble des études puis pour les deux périodes. Les fréquences moyennes ont ensuite été comparées entre les deux périodes pour chaque signe clinique. Il en est de même pour les fréquences de la protéinurie, du diabète sucré, de l'hypertension artérielle et des mucocèles biliaires. Concernant les paramètres biochimiques, le pourcentage des cas avec des paramètres en dehors des valeurs usuelles a été comparé entre les deux périodes. Pour la densité urinaire, la fréquence des cas avec une densité urinaire considérée comme basse (seuil variable suivant les études allant de 1.013 à 1.030) a été comparée entre les deux périodes.

Pour les deux périodes la normalité de la distribution a été vérifiée pour chaque signe clinique, affection concomitante et anomalie biologique à l'aide du tracé d'un graphique qqplot et d'un test de Shapiro sur le logiciel RStudio. Le test de Shapiro étant peu puissant pour les petits effectifs, le graphique servait toujours de référence pour la décision finale. Lorsque les distributions étaient jugées éloignées d'une loi normale, un test non paramétrique de Mann-Whitney était utilisé pour comparer les fréquences de chaque signe clinique, affection concomitante et anomalie biologique entre les deux périodes. Si les distributions étaient jugées proches d'une loi normale, un test paramétrique de Student était utilisé.

iii) Résultats

Pour les signes cliniques, 23 études ont été retenues, dont 12 qui ont été classées dans la période avant 2010 (LING et al., 1979 ; REUSCH et FELDMAN, 1991 ; PETERSON, 1984 ; SCAVELLI et al., 1986 ; PETERSON et al., 1982 ; CLEMENTE et al., 2007 ; REUSCH et al., 1999 ; NEIGER et al., 2002 ; RUCKSTUHL et al., 2002 ; ALENZA et al., 2006 ; VAUGHAN et al., 2008 ; FELDMAN, 2011) et 11 dans la période après 2010 (FRACASSI et al., 2015 ; BENNAIM et al., 2018 ; NAGATA et al., 2017 ; CHO et al., 2013 ; KIM et al., 2017 ; MARTINS et al., 2019 ; ARENA et al., 2013 ; BENNAIM et al., 2019(b) ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022 ; SCHOFIELD et al., 2021).

Les manifestations cliniques fréquemment citées étaient la polyuro-polydipsie, la polyphagie, les signes cutanés (soit les différentes anomalies étaient individualisées, soit elles étaient regroupées en un terme général qui incluait toutes les manifestations cutanées et elles n'étaient donc pas détaillées), la distension abdominale, la léthargie et l'essoufflement. D'autres étaient plus rarement identifiées : signes nerveux, amyotrophie ou encore faiblesse musculaire. Ainsi chaque fréquence des signes cliniques a été relevée (Tableau II).

Pour la polyuro-polydipsie, lorsqu'il n'y avait pas de distinction entre la polyurie et la polydipsie, la fréquence issue de l'étude a été utilisée dans les calculs à la fois pour la polyurie et pour la polydipsie. Pour les signes cutanés, les fréquences moyennes ont été calculées pour chaque signe, et lorsqu'il n'y avait pas de distinction, la fréquence de l'étude regroupant plusieurs signes cliniques cutanés n'a pas été utilisée. Les fréquences moyennes ont ensuite été calculées à partir des données du Tableau II pour chaque signe clinique, puis ont été comparées pour chaque signe clinique entre les deux périodes (Tableau III). Le test de Student a seulement été employé pour la distension abdominale et l'alopecie suite à la vérification de la distribution.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les fréquences moyennes issues des études de la période avant 2010 et les fréquences moyennes issues des études de la période après 2010. Aucun signe clinique retenu n'a donc été moins fréquemment observé dans les études de la période après 2010 que dans les études de la période avant 2010.

Tableau IIa : Fréquences des différents signes cliniques dans les différentes études de la période avant 2010.

	LING et al., 1979 N=117	REUSCH et FELDMAN, 1991 N=41	PETERSON, 1984 N= 300	SCAVELLI et al., 1986 N=25	PETERSON et al., 1982 N=25	CLEMENTE et al., 2007 N=46 (groupe mitotane)	REUSCH et al., 1999 N=10	NEIGER et al., 2002 N=78	RUCKSTUHL et al., 2002 N=11	ALENZA et al., 2006 N=44	VAUGHAN et al., 2008 N=28	FELDMAN, 2011 N=47
Etiologie prise en compte	/	AT	/	AT	PDH	PDH	PDH	PDH	PDH	PDH	PDH+AT	PDH+AT
Années d'inclusion des chiens	?	1977-1990	/	1980-1984	/	1994-2005	1995-1996	1996-2000	1999-2001	2002-2004	2006-2007	2007-2008
<i>PU</i>	91	86	82	96	92	84,8	80	85,9	90,9	93,2	100	100
<i>PD</i>	91		82			82	100			86,4	89,3	95,7
<i>Polyphagie</i>	46	56	57	68	80	71,7	100	43,6	90,9	84,1	75	85,1
<i>Distension abdominale</i>	73	67	67	88	84	60,9	70	53,8	54,5	75	42,9	51,1
<i>Hépatomégalie</i>	51	50	67	80	/	/	100	/	54,5	59,1	/	/
<i>Essoufflement</i>	/	/	/	32	/	/	50	17,9	36,4	65,9	50	57,4
<i>Léthargie</i>	29	/	62	68	/	65,2	30	/	/	/	64,3	/
<i>Alopécie</i>	74	64	63	44	52	82,6			81,8			
<i>Peau fine</i>	/	39	/	/	/	54,3	100		36,4	59,1	39,3	44,7
<i>Comédons</i>	25	/	34	32	/	/		50	/			
<i>Hyperpigmentation</i>	30	/	23	16	/	41,3			36,4			
<i>Calcinose cutanée</i>	18	/	8	12	/	/	/	/	/	/	/	/
<i>Pyodermite</i>	/	/	/	/	/	6,5	/	/	/	/	/	/
<i>Amyotrophie</i>	/	/	35	48	72	/	80	/	/	/	/	/
<i>Faiblesse musculaire</i>	14	56	57	80	/	/	/	/	/	61,4	/	/
<i>Troubles nerveux</i>	/	/	7 (paralysie faciale)	8 (paralysie faciale)	/	/	/	/	/	/	/	/

Les résultats sont donnés en pourcentage. / : non décrit ou précisé, N : effectif des chiens inclus dans l'étude, PDH : hypercorticisme d'origine hypophysaire, AT : tumeur surrénalienne, HAC : hyperadrénocorticisme (aucune distinction n'est donnée dans l'étude entre les deux origines pituitaires et surrénalienne).

Tableau IIb : Fréquences des différents signes cliniques dans les différentes études de la période après 2010.

	FRACASSI et al., 2015 N=85	BENNAIM et al., 2018 N=59	NAGATA et al., 2017 N=43	CHO et al., 2013 N=16	KIM et al., 2017 N=65	MARTINS et al., 2019 N=115	ARENA et al., 2013 N=32	BENNAIM et al., 2019(b) N=62	GARCÍA SAN JOSÉ et al., 2020 N=66	GARCÍA SAN JOSÉ et al., 2022 N=91	SCHOFIELD et al., 2021 N=398
Etiologie prise en compte	PDH	PDH+AT	PDH	PDH	PDH+AT	PDH+AT	PDH	HAC	PDH+AT	PDH	HAC
Années d'inclusion des chiens	2003-2013	2007-2016	2009-2014	2010-2011	2010-2014	2010-2014	/	2013-2014	2013-2016	2013-2018	2016-2018
<i>PU</i>	85,9	94,9	41,9	100	90,8	80	84,4	90	90,9	90,1	58,8
<i>PD</i>	84,7	91,5	/	/	/	82,6	/	90	/	91,2	70,1
<i>Polyphagie</i>	84,7	42,4	/	75	/	86,1	84,4	70	78,8	84,6	24,6
<i>Distension abdominale</i>	65,9	52,5	32,6	93,7	72,3	82,6	59,4	61	53	61,5	49,5
<i>Hépatomégalie</i>	/	/	58,1	100	85	80,9	/	/	/	/	/
<i>Essoufflement</i>	/	42,4	13,9	/	/	74,8	/	61	62,1	54,9	20,1
<i>Léthargie</i>	62,3	64,4	/	/	53,8	57,4	34,4	39	/	/	18,3
<i>Alopécie</i>	/	40,7	/	/	61,5	73	68,8	43	77,3	78 (problèmes poils)	29,7
<i>Peau fine</i>	58,8 (anomalies cutanées)	20,3	/	75	/	79,1	/	/	/	68,1	24,1
<i>Comédons</i>	/	10,2	/	/	/	22,6	/	29	74,2	/	/
<i>Hyperpigmentation</i>	/	/	/	/	/	19,1	/	19	/	/	/
<i>Calcinose cutanée</i>	/	6,8	/	/	/	3,5	/	8	10,6	7,7	/
<i>Pyodermite</i>	/	/	/	/	/	44,3	/	23	/	/	/
<i>Amyotrophie</i>	/	27,1	/	/	/	50,4	/	28	/	/	13,6
<i>Faiblesse musculaire</i>	/	/	/	/	/	73,9	31,2	34	/	/	/
<i>Troubles nerveux</i>	/	/	/	/	/	9,6 (paralysie faciale)	/	5 (paralysie faciale)	18,2	15,4	4,5

Les résultats sont donnés en pourcentage. / : non décrit ou précisé, N : effectif des chiens inclus dans l'étude, PDH : hypercorticisme d'origine hypophysaire, AT : tumeur surrénalienne, HAC : hyperadrénocorticisme (aucune donnée n'est renseignée sur l'étiologie de l'hypercorticisme des chiens de l'étude).

Concernant les affections concomitantes, la prévalence du diabète sucré variait entre 8 % et 21,9 % avec une moyenne de 13 %, et 23 % des chiens ayant un diabète sucré avaient également un syndrome de Cushing dans une étude (HESS et al., 2000). Pour la période avant 2010, la prévalence variait de 8 % à 21,9 % avec une moyenne des fréquences de 14 % (PETERSON et al., 1981 ; PETERSON et al., 1982 ; PETERSON et al., 1984 ; CLEMENTE et al, 2007 ; HOFFMAN et al., 2018). Pour la période après 2010, la prévalence variait de 10 % à 16,6 % avec une moyenne des fréquences de 12 % (FRACASSI et al., 2015 ; PÖPPL et al., 2016 ; MICELLI et al., 2017 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020 ; SCHOFIELD et al., 2020 ; GARCIA SAN JOSE et al. 2022). Les distributions étant éloignées d'une loi normale, un test de Whitney-Wilcoxon a été employé pour comparer les fréquences moyennes entre les deux périodes (p=0,7837). La prévalence du diabète sucré n'était pas statistiquement différente entre les périodes et n'était donc pas moins fréquente dans les études les plus récentes par rapport aux études plus anciennes.

Tableau III : Fréquences moyennes des différents signes cliniques issues des différentes études, au total et en fonction de la période et comparaisons des fréquences entre les deux périodes.

Signes cliniques	Fréquences moyennes issues de l'ensemble des études (%)	Fréquences moyennes des études de la période avant 2010 (%)	Fréquences moyennes issues des études de la période après 2010 (%)	p-value
PU	86	90	82	0,2414
PD	87	90	83	0,4057
Polyphagie	71	71	70	0,9433
Distension abdominale	64	66	62	0,5963
Hépatomégalie	71	66	81	0,1849
Essoufflement	46	44	47	0,7012
Léthargie	50	53	47	0,4452
Alopécie	62	66	59	0,4366
Peau fine	46	43	48	1
Comédons	25	30	21	0,2
Hyperpigmentation	26	30	19	0,381
Calcinose cutanée	9	13	7	0,09902
Pyodermite	25	6,5	34	0,6667
Amyotrophie	44	59	30	0,1143
Faiblesse musculaire	51	54	46	0,7857
Troubles nerveux	10	7	10	0,8571

La prévalence de l'hypertension variait de 26,1 % à 86,1 % avec une moyenne de 62 %. Pour la période avant 2010, la prévalence variait de 31,4 % à 86,1 % avec une moyenne de fréquence de 66 % (ORTEGA et al., 1996 ; GOY-THOLLOT et al., 2002 ; MAZZI et al., 2008 ; NOVELLAS et al., 2008 ; LIEN et al., 2010 ; REUSCH et al., 2010). Pour la période après 2010, la prévalence variait de 26,1 % à 82 % avec une moyenne de fréquence de 59 % (FRACASSI et al., 2015 ; CHEN et al., 2016 ; VIDAL et al., 2018 ; MARTINS et al., 2019 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020 ; SCHOFIELD et al., 2020 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022). Les distributions étant éloignées d'une loi normale, un test de Whitney-Wilcoxon a été employé pour comparer les fréquences moyennes entre les deux périodes ($p=0,5672$). La prévalence de l'hypertension n'était pas statistiquement différente entre les deux périodes et n'était donc pas moins fréquente dans les études les plus récentes par rapport aux études plus anciennes.

La prévalence des mucoécèles biliaires était rapportée dans deux études (KIM et al., 2017 ; HOFFMAN et al., 2018) et était de 1,6 % et 23,1 % respectivement, et 3,4 % à 23,3 % des chiens ayant une mucoécèle biliaire étaient atteints du syndrome de Cushing (PIKE et al., 2004 ; MESICH et al., 2009 ; KATSUNAI et al., 2014) avec la prévalence la plus faible pour l'étude la plus récente.

Les analyses urinaires étaient également évoquées dans plusieurs études, notamment la densité urinaire (DU) et la protéinurie et parfois les infections du tractus urinaire (ITU).

Le pourcentage des cas avec une densité urinaire considérée comme basse était connu pour neuf études, cinq pour la période avant 2010 (DU<1.015 pour les études de LING et al., 1979 et REUSCH et FELDMAN, 1991 ; DU<1.020 pour les études de REUSCH et al., 1999 et RUCKSTUHL et al., 2002 ; DU<1.030 pour l'étude ALENZA et al., 2006) et quatre pour la période après 2010 (DU<1.013 pour l'étude de BENNAIM et al., 2018 ; DU<1.015 pour l'étude de MARTINS et al., 2019 ; DU<1.025 pour l'étude de VIDAL et al., 2018 ; DU<1.020 pour l'étude de SCHOFIELD et al., 2021). Le pourcentage des cas avec une densité urinaire basse était en moyenne de 64 % pour l'ensemble des études, 72 % pour les études de la période avant 2010 et 55 % pour les études de la période après 2010. La comparaison de ces deux dernières fréquences ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative ($p=0,2187$). Une densité urinaire considérée comme basse n'était donc pas moins observée dans les études les plus récentes par rapport aux études les plus anciennes.

La prévalence de la protéinurie variait d'environ 40 % à 80 % selon les études, avec une moyenne de 58 %. Deux études présentaient des résultats moins élevés (GARCIA SAN JOSE et al., 2022 ; REUSCH et al., 1999) avec une prévalence de 17,6 % et 10 % respectivement. Pour la période avant 2010, la prévalence variait de 36,4 % à 71 % (en excluant l'étude de REUSCH et al., 1999) avec une moyenne de fréquence de 53 % (LING et al., 1979 ; ORTEGA et al., 1996 ; HURLEY et al., 1998 ; RUCKSTUHL et al., 2002 ; MAZZI et al., 2008). Pour la période après 2010, la prévalence variait de 48,7 % à 80,3 % (en excluant l'étude de GARCIA SAN JOSE et al., 2022) avec une moyenne de fréquence de 62 % (SMETS

et al., 2012 ; FRACASSI et al., 2015 ; VIDAL et al., 2018 ; BENNAIM et al., 2018 ; MARTINS et al., 2019 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020 ; SCHOFIELD et al., 2021). Les distributions permettaient l'utilisation du test de Student ($p=0,2576$). La prévalence de la protéinurie n'était pas statistiquement différente entre les deux périodes et n'était donc pas moins fréquente dans les études les plus récentes par rapport aux études plus anciennes.

Concernant les paramètres biochimiques, 18 études ont été retenues, dont sept pour la période avant 2010 (LING et al., 1979 ; REUSCH et FELDMAN, 1991 ; PETERSON, 1984 ; CLEMENTE et al., 2007 ; REUSCH et al., 1999 ; RUCKSTUHL et al., 2006 ; ALENZA et al., 2006) et 11 pour la période après 2010 (FRACASSI et al., 2015 ; BENNAIM et al., 2018 ; NAGATA et al., 2017 ; CHO et al., 2013 ; KIM et al., 2017 ; MARTINS et al., 2019 ; BENNAIM et al., 2019(b) ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020 ; VIDAL et al., 2018 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022 ; SCHOFIELD et al., 2021). Les paramètres biochimiques les plus couramment étudiées étaient les PAI, les AIAT, le glucose et le cholestérol. Les valeurs moyennes ou médianes de ces paramètres ont été rapportées à partir des études concernées, ainsi que le pourcentage de cas avec des paramètres en dehors des valeurs usuelles (Tableau IV). Les pourcentages moyens des cas avec des paramètres en dehors des valeurs usuelles ont été calculés pour chaque variable et comparés entre les deux périodes (Tableau V). Après vérification des distributions pour les différents paramètres, le test de Student a seulement été utilisé pour les PAI.

Tableau IVa : Fréquences des différents paramètres biochimiques et de la densité urinaire en dehors des valeurs usuelles et valeurs moyennes ou médianes associées, pour les études de la période avant 2010.

	LING et al., 1979 N=117	REUSCH et FELDMAN, 1991 N=41	PETERSON, 1984 N=300	CLEMENTE et al., 2007 N=46	REUSCH et al., 1999 N=10	RUCKSTUHL et al., 2002 N=11	ALENZA et al., 2006 N=44
Etiologie prise en compte	/	AT	/	PDH	PDH	PDH	PDH
Années d'inclusion des chiens	/	1977-1990	/	1994-2005	1995-1997	1999-2001	2002-2004
PAI (U/l)	/	/	/	/	238,5*	635*	681,5
% augmenté	76	97,6	86	95,6	50	72,7	
AIAT (U/l)	/	/	/	/	/	/	145,1
% augmenté		80,5	53	50			
Glucose (mmol/L)	/	/	/	/	/	/	moyenne : 6,6
% augmenté	57	34,1	45				
Urée (mmol/L)	/	/	/	/	/	/	/
% augmenté							
Cholestérol (mmol/L)	/	/	/	/	8,4	9,3*	moyenne : 9,7
% augmenté		73,2	48		40	54,5	
DU	/	moyenne : 1.013	/	/	1.014	1.011	
% diminué	60 (<1015)	65,8 (<1.015)			70 (<1.020)	72,7 (<1.020)	90,1 (<1.030)

39

*médiane ou moyenne en dehors de l'intervalle de références de l'étude. Lorsque ce n'est pas précisé, la valeur correspond à une médiane. Pour la densité urinaire, la limite inférieure selon laquelle la densité urinaire est considérée comme basse est précisée. / : non décrit ou précisé, N : effectif des chiens inclus dans l'étude, PDH : hypercorticisme d'origine hypophysaire, AT : tumeur surrénalienne.

Tableau IVb : Fréquences des différents paramètres biochimiques et de la densité urinaire en dehors des valeurs usuelles et valeurs moyennes ou médianes associées, pour les études de la période après 2010.

	FRACASSI et al., 2015 N=85	BENNAIM et al., 2018 N=59	NAGATA et al., 2017 N=43	CHO et al., 2013 N=16	KIM et al., 2017 N=65	MARTINS et al., 2019 N=115	BENNAIM et al., 2019 N=62	GARCIA SAN JOSÉ et al., 2020 N=66	VIDAL et al., 2018 N=20	GARCIA SAN JOSE et al., 2022 N=91	SCHOFIELD et al., 2021 N=398
Etiologie prise en compte	PDH	PDH+AT	PDH	PDH	PDH	PDH+AT	HAC	PDH+AT	PDH	PDH	HAC
Années d'inclusion des chiens	2003-2013	2007-2016	2009-2014	2010-2011	2010-2014	2010-2014	2013-2014	2013-2016	/	2013-2018	2016-2018
<i>PAI (U/l)</i>	798 *	/	1440	moyenne : 1567,8*	/	moyenne : 391*	703	547*	/	780	/
<i>% augmenté</i>		100		100		81,7		86		86	93,8
<i>AlAT (U/l)</i>	123*	/	93,8	moyenne : 176*	/	moyenne : 194,7*	149	77*	/	81	/
<i>% augmenté</i>		94,8		50		62,8		61		67,8	85,3
<i>Glu (mmol/L)</i>	5,2	5,8	/	moyenne : 6,3	/	moyenne : 5,8	/	5,9	/	5,7	/
<i>% augmenté</i>		19,6		50		30,5		27		22,9	
<i>Urée (mmol/L)</i>	9,2	/	/	/	/	moyenne : 14,3	/	11,4	6,2	11,8	/
<i>% augmenté</i>								20		18,4	
<i>Cholestérol (mmol/L)</i>	/	8,6	/	moyenne : 5,9	/	moyenne : 8,5*	moyenne : 9,5	8,6*	/	8,4	/
<i>% augmenté</i>		82,8		50	72,2			58		57,4	
<i>DU</i>	1.012	/	/	moyenne : 1.017	/	moyenne : 1.021	1.012	/	1.014	1.015	/
<i>% diminué</i>		64,3 (<1.013)				26,1 (<1.015)			60 (<1.025)		70,5 (<1.020)

40

*médiane ou moyenne en dehors de l'intervalle de références de l'étude. Lorsque ce n'est pas précisé, la valeur correspond à une médiane. Pour la densité urinaire, la limite inférieure selon laquelle la densité urinaire est considérée comme basse est précisée. / : non décrit ou précisé, N : effectif des chiens inclus dans l'étude, PDH : hypercorticisme d'origine hypophysaire, AT : tumeur surrénalienne. HAC : hyperadrénocorticisme (aucune donnée n'est renseignée sur l'étiologie de l'hypercorticisme des chiens de l'étude).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les fréquences moyennes issues des études de la période avant 2010 et les fréquences moyennes issues des études de la période après 2010. Aucune anomalie biochimique n'était donc moins fréquemment observée dans les études de la période après 2010 que dans les études de la période avant 2010.

Tableau V : Pourcentages de cas présentant des anomalies biochimiques en fonction de la période et comparaison de ces pourcentages entre les deux périodes.

Anomalies biologiques	Nombre d'études avec un pourcentage connu			% moyens de cas présentant des anomalies biochimiques			p-value
	Total	Avant 2010	Après 2010	Total	Avant 2010	Après 2010	
AIAT	9	3	6	67	61	70	0,4367
PAI	12	6	6	85	80	91	0,1852
Cholestérolémie	9	4	5	60	54	64	0,2857
Glycémie	8	3	5	36	45	30	0,1429

iv) Discussion

Concernant les signes cliniques, les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative dans la fréquence de survenue des différents signes cliniques entre les études de la période avant 2010 et les études de la période après 2010. Cela appuie les conclusions de BENNAIM et al., 2018 et BENNAIM et al., 2019(b) qui rapportent des prévalences de signes cliniques dans leurs études similaires à celles présentées dans des études antérieures. La première étude de BENNAIM et al., 2018 était rétrospective et incluait des chiens référés au centre hospitalier du collège universitaire vétérinaire de Dublin. Les chiens éligibles étaient obligatoirement suivis au centre hospitalier et avaient tous eu un test de freinage à la dexaméthasone faible dose. Ils devaient avoir a minima un signe clinique commun associé à l'hypercorticisme, ou la présence de deux signes cliniques non communs, ou la présence d'un signe clinique rare associé à une élévation des PAI ou des AIAT et une hypercholestérolémie. Un hypercorticisme était confirmé si une réponse à un traitement spécifique de l'hypercorticisme était documentée ou si une autopsie mettait en évidence une tumeur hypophysaire ou surrénalienne. Si le traitement et/ou l'autopsie n'était pas décrit, un accord commun entre deux spécialistes étaient nécessaires pour conclure à un hypercorticisme. Les chiens étaient exclus si la cortisolémie était inférieure à 1 µg/dL à T0 au test de freinage à la dexaméthasone ou si les chiens recevaient des médicaments susceptibles d'altérer les résultats des tests au moment du diagnostic. Les fréquences d'observation des signes cliniques dans leur étude étaient similaires à celles d'études antérieures (REUSCH et FELDMAN, 1991 ; PETERSON, 1984 ; LING et al., 1979) mais étaient néanmoins supérieures à celles d'une autre étude (NAGATA et al., 2017).

La seconde étude de BENNAIM et al., 2019(b), également rétrospective, incluait des chiens ayant un hypercorticisme hypophysaire qui provenaient de différentes cliniques vétérinaires du Royaume-Uni et des Etats-Unis, et se basait sur un questionnaire qui était adressé aux vétérinaires. La population d'étude était issue de consultations de médecine de première opinion. Les vétérinaires devaient indiquer sur le questionnaire l'anamnèse et les commémoratifs des chiens, les signes cliniques et les anomalies biologiques. Les chiens ont été inclus si un test de stimulation à l'ACTH et/ou au test de freinage à la dexaméthasone à faible dose était en faveur d'un hypercorticisme. Les critères d'exclusion étaient la présence d'une affection systémique concomitante, l'administration de corticoïdes dans les trois mois précédents le diagnostic d'hypercorticisme, un traitement en cours avec des médicaments susceptibles d'engendrer des signes cliniques listés dans le questionnaire, un traitement en cours d'un 'hypercorticisme, la présence de signes cliniques habituellement absents lors d'hypercorticisme ou encore un RCCU inférieur à la valeur seuil selon les laboratoires. Les fréquences d'observation des différents signes cliniques étaient comparées aux fréquences d'observation des études antérieures (REUSCH et FELDMAN, 1991 ; PETERSON, 1984 ; LING et al., 1979) et à celles de l'étude de BENNAIM et al., 2018. Les fréquences étaient généralement similaires entre les études. Dans l'étude de BENNAIM et al., 2019(b), seule la polyphagie était plus fréquente et l'alopécie moins fréquente que dans les autres études. Les fréquences étaient là encore plus élevées en comparaison avec l'étude de NAGATA et al., 2017.

Pour le diabète sucré, l'hypertension artérielle et la protéinurie, aucune différence significative de leur prévalence n'a non plus été mise en évidence entre les deux périodes étudiées. Le faible nombre d'études rapportant la présence des mucocèles biliaires rend toutefois difficile une comparaison valable entre les deux périodes.

Les résultats de notre étude ne montrent également aucune différence significative dans la fréquence des anomalies biochimiques entre les deux périodes. Il en est de même concernant les fréquences d'observation d'une densité urinaire considérée comme basse. Ces résultats sont en accord avec ceux de BENNAIM et al., 2018, qui présentaient des fréquences d'observation d'anomalies biochimiques similaires à celles d'études antérieures (PETERSON, 1984 ; LING et al., 1979).

Il faut toutefois rester prudent dans les comparaisons des différentes études. Les effectifs sont variés et sont parfois limités avec seulement 11 à 16 chiens inclus (REUSCH et al., 1999 ; RUCKSTUHL et al., 2002 ; CHO et al., 2013), ce qui peut entraîner des biais de sélection. Les critères d'inclusion sont plus ou moins exigeants suivant les études. En plus d'une suspicion basée sur les commémoratifs, l'anamnèse, les signes cliniques et les résultats d'analyses sanguine et urinaire, le diagnostic de l'hypercorticisme est appuyé parfois par un seul test spécifique (REUSCH et al., 1991 ; SCAVELLI et al., 1986 ; NEIGER et al., 2002 ; FRACASSI et al., 2015 ; BENNAIM et al., 2018 ; NAGATA et al., 2017 ; CHO et al., 2013 ; KIM et al., 2017 ; MARTINS et al., 2019 ; ARENA et al., 2013 ; BENNAIM et al., 2019) et parfois par au moins deux tests spécifiques (CLEMENTE et al., 2007 ; REUSCH et al.,

1999 ; RUCKSTUHL et al., 2002 ; VAUGHAN et al., 2008 ; FELDMAN, 2011 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020). Ces tests sont le test de stimulation à l'ACTH, le test de freination à la dexaméthasone faible dose et le rapport cortisol sur créatinine urinaire. Les études qui utilisent un seul test (test de stimulation à l'ACTH ou test de freination à la dexaméthasone faible dose) sont plus sujettes à inclure des faux positifs et à exclure des faux négatifs.

Les critères d'exclusion sont également variables suivant les études. Dans certaines, les chiens sont exclus s'ils présentent certaines affections telles qu'une insuffisance rénale chronique, une insuffisance cardiaque, hépatique ou encore un diabète sucré (REUSCH et al., 1999 ; NEIGER et al., 2002 ; CHO et al., 2013 ; MARTINS et al., 2019 ; BENNAIM et al., 2019 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020) alors que ce ne sont pas des critères d'exclusion pour d'autres. Ces affections peuvent avoir des signes cliniques similaires à l'hypercorticisme et pourraient augmenter la prévalence de ces signes, mais aussi amener à un résultat de test spécifique faussement positif au moment de l'inclusion (DUNN, 1997). Là encore des biais de sélection sont présents.

L'étude de NAGATA et al., 2017, présente des fréquences pour la PU/PD, la polyphagie et l'essoufflement plus basses que celles d'autres études. Elle compare des chiens atteints traités au trilostane avec des chiens non traités. Le schéma d'étude a pu conduire à inclure des cas peu graves, ayant moins de signes cliniques, pour constituer le groupe des non traités (les propriétaires étant peut-être moins favorables au traitement si leur chien présente peu de signes cliniques). Toutefois il n'y a pas de différence significative dans la prévalence des signes cliniques entre le groupe de chiens traités et le groupe de chiens non traités.

Outre les éléments évoqués concernant les modalités d'inclusion, d'exclusion et les effectifs, les valeurs de référence pour les paramètres biologiques ne sont pas les mêmes selon les études. Ainsi un chien avec une valeur proche de la limite mais dans l'intervalle de référence dans une étude peut être en dehors de l'intervalle dans une autre. Toutefois chaque analyseur ayant ses propres valeurs usuelles, les valeurs des paramètres biochimiques considérées comme anormales sont propres à chaque étude. Une protéinurie pathologique n'est pas définie de la même manière selon la date de l'étude, elle peut correspondre à un RPCU supérieur à 0,5 ou bien supérieur à 1 par exemple, entraînant une plus ou moins grande inclusion des chiens dans la catégorie de ceux qui présente une protéinurie pathologique. La limite inférieure pour considérer que la DU est abaissée varie de 1.013 à 1.020, incluant donc plus ou moins de cas dans les densités urinaires considérées comme basses. L'hypertension artérielle n'a également pas la même définition entre les études et varie selon les recommandations en vigueur à la date à laquelle elle a été réalisée. La valeur seuil de la pression artérielle systolique (PAs) pour catégoriser un chien comme ayant de l'hypertension ou non varie donc avec le temps et entre les études.

Selon BENNAIM et al., 2019(b), il est même impossible de comparer les paramètres biochimiques tant les études sont différentes dans leur méthode de calcul des intervalles de référence, dans la sensibilité des tests et dans le report des données.

Les différentes études incluent des chiens atteints d'hypercorticisme spontané exclusivement d'origine hypophysaire, exclusivement d'origine surrénalienne ou bien incluent les deux origines. Presque tous les signes cliniques sont similaires entre les deux origines, seules certaines manifestations cliniques sont associées à une des deux causes. Par exemple les signes nerveux sont majoritairement liés à une tumeur pituitaire, donc la prévalence de ces signes est susceptible d'être d'autant plus grande que la proportion des cas atteints d'hypercorticisme hypophysaire est grande dans l'étude.

Bien que l'on puisse comparer les fréquences des différents signes cliniques au fil des années, il n'est en revanche pas possible de savoir si ces derniers ont évolué dans la sévérité de leur présentation. Des études avec des descriptions précises de chaque signe et un suivi minutieux de leur évolution jusqu'à leur éventuelle guérison pourraient confirmer ou infirmer l'hypothèse selon laquelle les manifestations cliniques sont de plus en plus subtiles et moins sévères au fil des décennies. Les études passées ne fournissent toutefois pas cette description précise, donc une comparaison avec des études antérieures ne semble pas envisageable.

III. DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE PASSEE ET ACTUELLE DU SYNDROME DE CUSHING

1) Diagnostic

a) Exploration endocrinienne : prérequis

Lorsqu'un système est déficient, l'organisme met en place des mécanismes compensatoires endocriniens, nerveux et immunitaires notamment, en interaction les uns avec les autres. Le diagnostic d'une endocrinopathie telle que l'hypercorticisme doit donc avoir une approche globale. De plus les effets hormonaux sont variables d'un individu à l'autre et selon son état physiologique ou les maladies intercurrentes présentes (JAILLARDON, 2020).

La suspicion diagnostique passe tout d'abord par le recueil attentif des commémoratifs et de l'anamnèse (pour déceler une polyuro-polydipsie, une léthargie, une polyphagie etc.). S'en suivent alors un examen clinique minutieux, et les examens complémentaires de base (analyses de l'hémogramme, biochimique et urinaire). C'est avec ces résultats et leur correcte interprétation que le choix des tests endocriniens se fait selon si la suspicion est forte ou non (JAILLARDON, 2020).

Chez le chien, il existe un hypercortisolisme fonctionnel en réponse à tout type de stress. Le stress induit une sécrétion accrue de cortisol 20 à 70 minutes après le début de l'évènement stressant et cet évènement peut être difficile à déceler et peut se prolonger. Il faut donc en tenir compte dans les résultats et éviter au maximum le stress avant et pendant le prélèvement afin de différencier un hypercortisolisme primaire ou fonctionnel (SOETART, 2018 ; FRANZINI DE SOUCA et al., 2017 ; JAILLARDON, 2020).

Tout type de stress (instantané ou chronique, cognitif/émotionnel ou organique), via des stimuli externes ou internes, conduit à des modifications des sécrétions hormonales. Si le stress persiste, les glucocorticoïdes ne parviennent plus à effectuer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH par l'hypothalamus et d'ACTH par l'hypophyse. Il y a alors une surproduction d'ACTH, qui peut conduire à une hypertrophie des cortex surrénaliens aboutissant à un hypercortisolisme fonctionnel chronique avec une sécrétion non régulée de glucocorticoïdes par les surrénales. Enfin, il en résulte généralement une hyperréactivité à l'ACTH (SOETART, 2018 ; BORNSTEIN et al., 2008).

En cas de maladie chronique, une inflammation peut s'installer et conduire à une sécrétion augmentée en médiateurs de l'inflammation (IL-1, IL-6 et TNFalpha 1), aboutissant à une sécrétion augmentée de cortisol (TURNBALL et RIVIER, 1999).

Il faut tenir compte des interactions hormonales, de tout ce qui les régule et qui participe à leur bon fonctionnement (récepteurs, protéines de transport etc.) afin de choisir les bons tests et correctement diagnostiquer l'hypercorticisme, et non pas seulement un hypercortisolisme fonctionnel. Il est nécessaire pour interpréter les résultats de doser la protéinémie et l'albuminémie car les protéines de transport jouent un rôle important sur l'action hormonale. En effet la quantité de protéines de transport est liée à la concentration en hormones libres. Moins les protéines de transports sont disponibles, plus les hormones sont sous forme libre, plus elles sont capables de se lier à leurs récepteurs dans les différents organes cibles (JAILLARDON, 2020).

Les hormones sont présentes en très faible quantité dans le sang, avec des concentrations de l'ordre de 10^{-9} à 10^{-12} mol/L. Leur dosage est immunologique et repose sur la liaison anticorps spécifique-hormone. Le dosage du cortisol se fait sur tube sec car c'est un dosage immunologique : centrifugation dans l'heure qui suit le prélèvement, puis réfrigération jusqu'à 24h ou congélation à -20°C ; l'urine peut être stockée jusqu'à quatre jours à 4°C ou plus longtemps à -20°C . Le dosage de l'ACTH se fait sur tube EDTA pour éviter les effets des protéases contenues dans le plasma (JAILLARDON, 2020 ; BEHREND et al., 2013 ; RANNOU, 2018).

Lors d'un dosage, il faut tenir compte de la précision du test. La précision correspond à la capacité à donner le même résultat lorsqu'un paramètre est mesuré plusieurs fois dans le même échantillon (soit dans les mêmes conditions analytiques soit dans des conditions différentes sur plusieurs cycles de mesure). Il est défini par le coefficient de variation (CV) : $\% \text{ CV} = \text{écart-type/moyenne} \times 100$. Cette précision est d'autant plus importante à prendre en compte lorsque le résultat du dosage est proche d'une valeur

seuil. Une précision acceptable pour un test présente un CV de moins de 15 %. Pour l'interprétation, il faut utiliser les valeurs de référence de l'automate ou du laboratoire, et non des données de la littérature (RANNOU, 2018).

L'ACTH et les glucocorticoïdes, comme les autres hormones, sont sécrétées de façon pulsatile et leurs concentrations varient au cours de la journée. Une seule mesure est donc difficile à interpréter. Pour s'affranchir de ces concentrations variables dans le temps, il est alors possible d'utiliser des analogues hormonaux qui stimulent ou inhibent la sécrétion de cortisol, rendant le résultat du dosage interprétable. Si l'analogue hormonal a un effet stimulateur, la concentration mesurée en cortisol est celle de la concentration maximale, et inversement si l'analogue à un effet inhibiteur, la concentration en cortisol mesurée est celle de la concentration minimale (JAILLARDON, 2020).

La démarche diagnostique face à une suspicion d'hypercorticisme est systématisée, selon si elle est forte ou non (VALENTIN, 2018).

b) Contexte clinique peu évocateur

Si les signes cliniques et/ou les anomalies biologiques fréquents sont absents, il convient de réaliser un diagnostic d'exclusion. Celui-ci passe par le ratio cortisol sur créatinine urinaire (RCCU), ce test ayant une bonne sensibilité mais une spécificité moyenne. En cas de résultat négatif, il permet d'exclure l'hypercorticisme en raison de sa forte valeur prédictive négative. S'il est positif, d'autres tests doivent être effectués. Les concentrations en cortisol et en créatinine sont mesurées dans les urines et le ratio reflète l'excrétion urinaire de cortisol sur une durée de quelques heures. Pour réduire le risque de faux positifs secondaires au stress, la prise d'urine peut se faire chez le propriétaire, au moins deux jours après la consultation, de préférence le matin. Il convient de prendre en compte les traitements en cours qui sont susceptibles de réduire la sécrétion de cortisol (traitement progestatif par exemple) et qui peuvent donc abaisser le RCCU. Il y a également un risque de faux positifs en cas d'atteinte rénale qui peut augmenter le RCCU, notamment à cause d'une protéinurie (excrétion de cortisol lié à la CBG). Ce test est peu invasif, peu onéreux et facile à réaliser (VALENTIN, 2018 ; RANNOU et ROSENBERG, 2014 ; FELDMAN et al., 2014 ; BEHREND et al., 2013 ; JAILLARDON, 2018).

c) Contexte clinique évocateur

Il est recommandé de faire des tests spécifiques dans les cas suivants :

- contexte clinique évocateur : un ou plusieurs signes cliniques communs sont présents avec plus ou moins de d'anomalies biologiques compatibles. Plus il y a de signes cliniques et biologiques compatibles, plus la suspicion et l'indication de faire des tests spécifiques sont fortes ;

- découverte fortuite d'une masse sur une surrenale ou hypertrophie des surrenales ;
- chien diabétique ne répondant pas à de fortes doses d'insuline pour lequel l'insulinorésistance n'est pas attribuée à une autre cause (BEHREND et al., 2013).

La démarche diagnostique comprend alors la mise en évidence de l'hypercorticisme, le diagnostic étiologique et la mise en évidence d'éventuelles complications (VALENTIN, 2018).

i) Confirmation de l'hypercorticisme

Il existe deux tests pour mettre en évidence un hypercortisolisme.

- Test de freinage à la dexaméthasone faible dose : 0,01 mg/kg de dexaméthasone est injecté par voie intraveineuse. Le cortisol est mesuré avant l'injection, à T+4h et T+8h. Normalement, la dexaméthasone engendre un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire pendant au moins huit heures, amenant à une baisse importante de la sécrétion de cortisol. En cas d'hypercorticisme d'origine hypophysaire, ce rétrocontrôle sera de courte durée et la concentration en cortisol sera au-dessus de 40 à 50 nmol/L selon les laboratoires au moins à T+8h. Si l'origine est surrenalienne, la sécrétion de cortisol est relativement indépendante de l'ACTH et la concentration en cortisol sera également au-dessus de la valeur seuil. Il est recommandé de ne pas nourrir le chien pendant la période du test. Ce test a une très bonne sensibilité, comprise entre 85 et 100 %, et une bonne spécificité autour (44 à 73 %). Il faut toutefois faire attention à l'hypercorticisme fonctionnel et au stress qui peuvent engendrer des faux positifs. C'est donc un test de choix pour confirmer un hypercorticisme spontané en cas de forte suspicion. Il ne doit pas être utilisé si un hypercorticisme iatrogène est soupçonné (RANNOU et ROSENBERG, 2014 ; BEHREND et al., 2013). De faux négatifs peuvent également survenir du fait de l'hypermétabolisation/hypersécrétion urinaire du cortisol induites par la dexaméthasone (FINDLINGS et al., 2004). Chez cinq chiens atteints d'hypercorticisme d'origine hypophysaire, des résultats non habituels (inversés) ont été observés : la concentration en cortisol était au-dessus de la valeur seuil à T+4h mais en dessous à T+8h. Cela reste en faveur d'un hypercorticisme mais dans ce cas, d'autres tests doivent être effectués (MUELLER et al., 2006).

- Test de stimulation à l'ACTH : 250 µg/chien ou 5 µg/kg d'ACTH synthétique est administré par voie veineuse ou intramusculaire. Les molécules utilisées sont le tétracosactide (Synacthène) ou bien la cosyntropine (Cortrosyn). La mesure de la concentration en cortisol se fait avant l'injection puis 1h à 1h30 après. Chez les chiens atteints d'hypercorticisme spontané, la sécrétion de cortisol est exacerbée après l'injection et est donc plus importante que chez les chiens sains (valeur post-stimulation de plus de 500 à 700 nmol/L selon les laboratoires). Ce test est également le test de référence pour le diagnostic d'un hypercorticisme iatrogène : dans ce cas il n'y aura

aucune réponse après l'injection (insuffisance corticotrope). Il est recommandé de ne pas nourrir le chien durant la période du test. Ce test présente une moins grande sensibilité que le précédent : 57 à 63 % lorsque l'origine est surrénalienne, 80 à 83 % si elle est hypophysaire. Il devrait donc être utilisé préférentiellement lorsqu'il y a une suspicion d'hypercorticisme iatrogène et dans les autres cas être considéré comme un test de seconde intention (suite à un résultat douteux au test de freinage par exemple). Sa spécificité varie de 59 à 93 %. De même, il faut faire attention aux faux positifs (BEHREND et al., 2013 ; DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015). Plusieurs causes autres qu'un hypercorticisme iatrogène auxquelles il faut prendre garde peuvent expliquer un résultat en dessous de la valeur seuil et entraîner un résultat faussement négatif : mauvaise concentration/utilisation/conservation du tétracosactide, prélèvement et/ou dosage de la cortisolémie non effectué dans les temps, administration récente de glucocorticoïdes, de kétoconazole, de progestagène ou tout autre produit qui induit une baisse de la sécrétion de cortisol, tumeur surrénalienne sécrétant des précurseurs du cortisol ou des progestines (qui peuvent se lier aux récepteurs des glucocorticoïdes et exercer des effets semblables) (FELDMAN et al., 2014).

Ainsi le choix des tests spécifiques à utiliser doit être raisonné selon si la suspicion de l'hypercorticisme est forte ou non, afin de diagnostiquer de manière la plus fiable possible un syndrome de Cushing (Figure 5). Une fois l'hypercorticisme mis en évidence, il est nécessaire d'en déterminer l'origine.

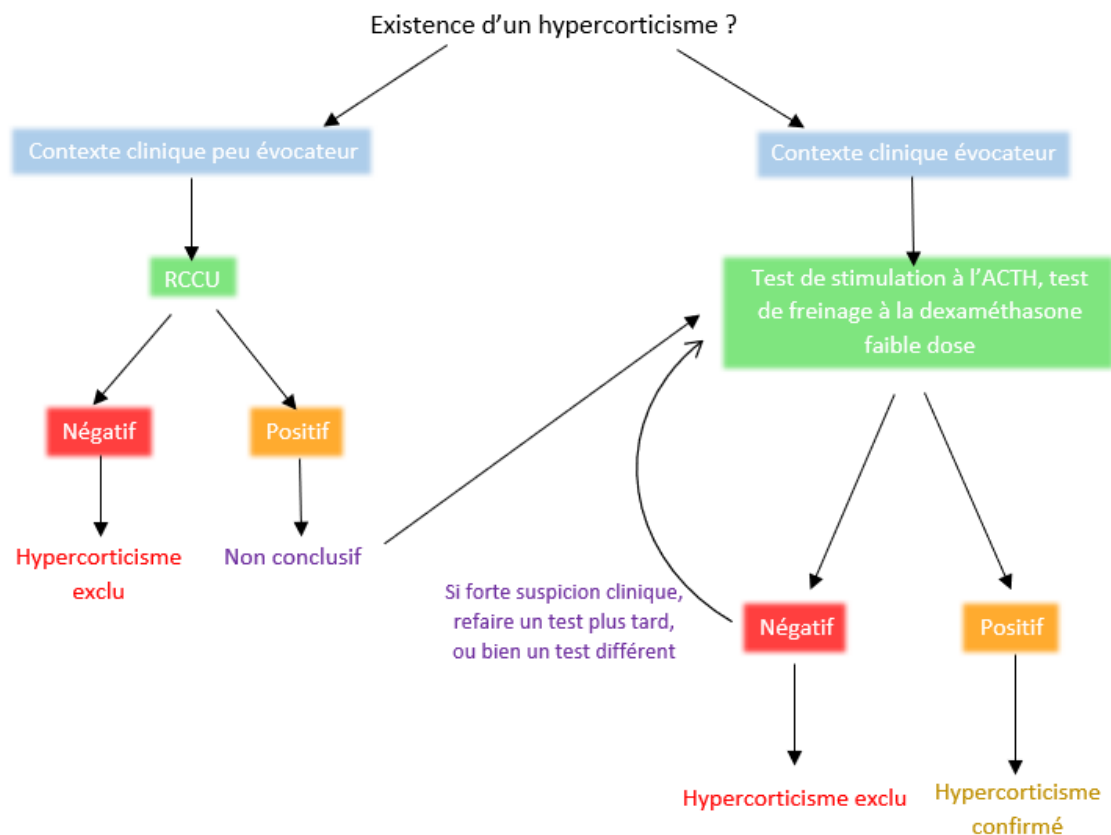


Figure 5 : Méthode diagnostique de l'hypercorticisme spontané canin. D'après DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015.

ii) Diagnostic étiologique

L'imagerie est un bon outil pour approcher l'origine étiologique et l'échographie abdominale en première intention est pertinente (VALENTIN, 2018).

- Echographie abdominale : elle permet de visualiser tout d'abord les glandes surrénales et d'apprécier leur symétrie. Classiquement, en cas d'hypercorticisme surrénalien, une des deux glandes présente une masse ou est de taille augmentée plus diffusément, et la glande controlatérale est atrophiée. Lors d'hypercorticisme hypophysaire, les deux surrénales sont de taille normale à augmentée et sont symétriques. Ces deux situations permettent de suspecter fortement l'étiologie dans la plupart des cas. Dans d'autres cas, tels qu'une masse sur une surrénale sans atrophie controlatérale, ou encore deux masses bilatérales, il est impossible de déterminer l'origine (les masses pouvant être des tumeurs ou des hyperplasies secondaires à une tumeur hypophysaire). On est alors face à une « asymétrie surrénalienne équivoque » (VALENTIN, 2018 ; DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015 ; BENCHEKROUN et al., 2010).

Selon une étude, en cas d'asymétrie classique, une épaisseur maximale de cinq millimètres pour la glande la plus petite est retenue pour conclure à une origine surrénalienne avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96 %. La mesure de l'épaisseur doit se faire au pôle caudal, en coupe sagittale, là où elle est maximale (BENCHEKROUN et al., 2010 ; TOUZET et SONET, 2018). Le diagnostic ne peut se faire que si l'imageur est expérimenté et que si les deux glandes sont correctement visualisées (DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015).

En cas de visualisation de masse(s) surrénalienne(s), il faut rechercher la présence d'un envahissement local notamment de la veine cave caudale, des artères et veines rénales et phrénico-abdominales et de l'aorte, ce qui constitue un critère de malignité. Des métastases prioritairement au niveau des reins, du foie, des nœuds lymphatiques et des muscles sous-lombaires sont à rechercher également. Une échographie Doppler peut mettre en évidence des perturbations de flux liées à des thrombus. La présence de minéralisation dans une masse ne permet pas de conclure quant au caractère bénin ou malin ni de déterminer l'origine de l'hypercorticisme (TOUZET et SONET, 2018 ; DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015).

L'échographie abdominale permet enfin de visualiser d'autres anomalies liées à l'hypercorticisme telles que l'hépatomégalie ou des lithiases urinaires.

- Scanner de l'abdomen : il permet de mieux visualiser les surrénales, leur structure, leur taille, d'éventuelles masses etc. Il a globalement les mêmes indications que l'échographie abdominale, mais permet un bilan d'extension local plus performant et exhaustif. Ceci est notamment utile en vue d'une potentielle surrénalectomie. Un scanner thoracique peut également être préconisé dans le cadre du bilan d'extension (DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015 ; BEHREND et al., 2013).

- IRM de l'encéphale : cet examen est indiqué si une tumeur hypophysaire est suspectée (par exemple par la présence de signes nerveux centraux) ou diagnostiquée

par d'autres tests. Il permet de caractériser la taille de la tumeur (orientation en faveur d'un micro ou macroadénome), ce qui est utile pour le choix du futur traitement et pour le pronostic (DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015 ; BEHREND et al., 2013).

- Scanner de l'encéphale : il a les mêmes indications que l'IRM mais ne permet de visualiser que des tumeurs de grande taille qui dépassent de la selle turcique. Il a l'avantage de pouvoir être réalisé en même temps que le scanner de l'abdomen. L'utilisation d'un scanner dynamique qui évalue l'irrigation sanguine augmente la sensibilité de détection d'une masse quel que soit sa taille (DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015 ; FELDMAN et al., 2014).

L'imagerie de l'encéphale est également indiquée lors de résultats non concordants de tests concernant l'origine hypophysaire ou surrénalienne (BEHREND et al., 2013).

Face à des résultats équivoques suite à une échographie abdominale par exemple, il existe d'autres moyens de diagnostic étiologique faisant appel à des dosages.

- Test de freinage à la dexaméthasone faible dose : une fois que le syndrome de Cushing est diagnostiqué, une étape optionnelle est d'utiliser les résultats du test de freinage pour essayer de préciser l'origine hypophysaire ou surrénalienne. Un freinage dit relatif permet d'identifier une origine hypophysaire. Les critères d'un freinage relatif sont : une cortisolémie inférieure à 50 % de la valeur basale (T0) à T+4h et/ou T+8h et/ou une valeur inférieure à 40 nmol/L à T+4h. Avec ces critères, seulement la moitié des chiens ayant un hypercorticisme hypophysaire sont identifiés. Cela est certainement dû au fait que des freinages partiels, des échappements ou des résultats inversés sont rencontrés chez de nombreux chiens ayant une atteinte hypophysaire et ils ne répondent donc pas aux critères. Deux cas rapportés de chiens ayant une tumeur surrénalienne ont répondu à au moins un des critères (BEHREND et al., 2013 ; FELDMAN et al., 1996 ; BENNAIM et al., 2018 ; NORMAN et al., 1999).

L'absence de freinage ne permet pas de conclure quant à l'origine, ce cas peut être rencontré dans une origine hypophysaire ou surrénalienne (BEHREND et al., 2013).

- Test de freinage à la dexaméthasone forte : il a le même principe que le test de freinage à dose faible mais cette fois-ci la dose est 10 fois plus importante : 0,1 mg/kg. Les critères pour conclure à une origine hypophysaire sont : une concentration en cortisol en dessous de 40 nmol/L ou une concentration inférieure à 50 % de la valeur basale à T+4h et/ou T+8h. Parmi les chiens atteints d'hypercorticisme d'origine hypophysaire, 14 % ne présentent aucun freinage à faible dose mais en présentent un à forte dose (BEHREND et al., 2013 ; FELDMAN et al., 1996). Ainsi, en plus des chiens ayant un hypercorticisme d'origine surrénalienne, environ 25 % de ceux ayant un hypercorticisme d'origine hypophysaire ne présentent aucun critère en faveur d'un hypercorticisme hypophysaire que ça soit avec un freinage à faible ou forte dose de dexaméthasone. Cette absence de freinage pourrait être expliquée par la présence d'un macroadénome hypophysaire (BEHREND et al., 2013 ; DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015).

L'association avec le RCCU est possible. Deux échantillons d'urine sont récoltés deux matins successifs, puis trois doses fortes de dexaméthasone sont administrées per os à 6-8h d'intervalle. Les urines sont ensuite récoltées le troisième matin. Le critère en faveur d'une origine hypophysaire est un RCCU inférieur à 50 % de la valeur initiale. Dans une étude, 72 % des chiens atteints de la maladie de Cushing répondent à ce critère, le reste et ceux ayant une origine surrénalienne n'y répondent pas (GALAC et al., 1997).

- Dosage de l'ACTH plasmatique basal : le test est simple et repose sur le fait que lors d'atteinte surrénalienne, le rétrocontrôle exercé par les glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire entraîne une chute de la production et donc de la sécrétion d'ACTH. Au contraire, lors d'atteinte hypophysaire, la sécrétion d'ACTH est normale voire augmentée. Le principal inconvénient est l'instabilité de l'ACTH à température ambiante, dégradé par les protéases plasmatiques. Le prélèvement doit se faire dans un tube EDTA et la centrifugation idéalement à froid et dans les 15 minutes. Le plasma doit ensuite être prélevé et congelé immédiatement et ce jusqu'à l'analyse. L'ajout d'aprotinine (inhibiteur des protéases) permet une conservation à température ambiante mais n'est compatible qu'avec certaines techniques de dosage (DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015 ; BEHREND et al., 2013). Il se peut qu'il y ait des résultats contradictoires avec d'autres tests qui peuvent être expliqués par la sécrétion discontinue et non régulière de l'ACTH, des erreurs techniques, le stress, une sécrétion ectopique d'ACTH ou encore une sécrétion de cortisol induite par la nourriture (BEHREND et al, 2013 ; GALAC et al., 2005 ; GALAC et al., 2008). L'interprétation peut également se compliquer si la tumeur surrénalienne est concomitante à une atteinte de l'hypophyse (JAILLARDON, 2018).

Le processus décisionnel pour le diagnostic étiologique est résumé sur la Figure 6.

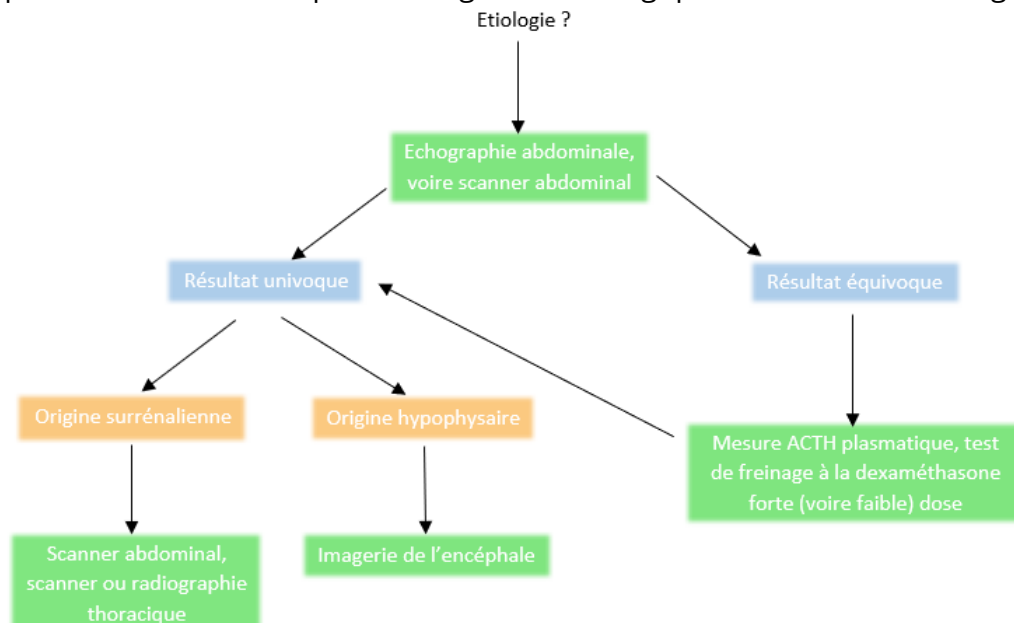


Figure 6 : Diagnostic étiologique de l'hypercorticisme canin. D'après DESWARTE et BENCHEKROUN, 2015. Les étapes en vert à gauche du schéma sont principalement indiquées que si la chirurgie surrénalienne est envisagée ou qu'un macroadénome hypophysaire est recherché.

Il existe de plus un outil biologique orientant le diagnostic entre micro et macroadénome hypophysaire. Il s'agit du dosage plasmatique des précurseurs de l'ACTH (POMC et pro-ACTH), dont la concentration est corrélée à la taille de la tumeur. Ce test n'est pas disponible en routine. Les examens d'imagerie de l'encéphale restent indispensables (DE FORNEL-THIBAUD, 2009 ; BOSJNE et al., 2002 ; GRANGER et al., 2005).

iii) Recherche d'éventuelles complications

Enfin, il est nécessaire d'effectuer d'autres examens, si ce n'est pas déjà fait, pour la recherche de possibles complications et selon le contexte clinique. Ces tests comprennent un ECBU pour la recherche d'une infection urinaire, un RPCU pour déceler une protéinurie, une mesure de pression artérielle, le dosage de la glycémie à jeun avec plus ou moins un dosage des fructosamines pour détecter un diabète sucré etc. (VALENTIN, 2018 ; FABRES et BENCHEKROUN, 2020).

2) Traitement

a) Décision de traiter

Avant d'initier un quelconque traitement, il faut se poser la question du bénéfice et des risques liés à ce traitement.

L'hypercorticisme évolue plutôt lentement avec une aggravation progressive des signes cliniques. La qualité de vie du chien peut alors s'altérer, mais sa vie n'est pas immédiatement en danger en dehors des rares cas de complications qui peuvent entraîner un décès brutal. De plus, les signes cliniques sont souvent peu marqués (PÉREZ-ALENZA et MELIÁN, 2017).

Lors d'une tumeur hypophysaire, les signes nerveux peuvent ne jamais être présents ou apparaître plusieurs mois voire plusieurs années après le diagnostic suite à l'expansion de la tumeur, notamment lors de macroadénome (PÉREZ-ALENZA et MELIÁN, 2017). Lors d'un microadénome, la mort n'est pas systématiquement imputable au syndrome de Cushing, bien que le risque de mort soit cinq fois plus élevé et la durée de vie plus courte que chez un chien traité au trilostane (NAGATA et al., 2017). Les médianes de survie dépendent de l'origine de l'hypercorticisme (KRAFFT, 2018).

Le choix du traitement dépend de nombreux facteurs : origine de l'hypercorticisme, sévérité des signes cliniques, présence de maladies concomitantes, qualité de vie du chien et du propriétaire, coût et effets secondaires du traitement, disponibilité des produits et/ou du matériel nécessaires, et degré de certitude du diagnostic. Le choix se fait au cas par cas après discussion avec le propriétaire (KRAFFT, 2018 ; FELDMAN et al., 2014). Si un traitement est initié, il faut prêter attention aux effets de la levée de l'hypercortisolisme

qui pourrait révéler/aggraver une affection sous-jacente sensible aux effets anti-inflammatoires des corticoïdes (atopie ou arthrose par exemple) (KRAFFT, 2018).

Le traitement a plusieurs objectifs : éliminer la source de la sécrétion excessive d'ACTH ou de glucocorticoïdes lorsque c'est possible et pertinent (balance bénéfices/risques), normaliser la cortisolémie, réduire les signes cliniques, améliorer la qualité de vie, éviter les complications et augmenter l'espérance de vie. Selon l'option choisie, tous les objectifs ne seront pas atteints (SANDERS et al., 2018).

b) Traitement pharmacologique : évolution de la prise en charge médicale et protocole d'utilisation

Le traitement médical est largement employé lors d'un syndrome de Cushing et plus particulièrement de maladie de Cushing pour contrôler les signes cliniques. Il est utilisé notamment lorsque l'intervention chirurgicale est non recommandée, non faisable, non souhaitée (cas notamment de certaines tumeurs surrenaliennes), non pertinente (microadénome hypophysaire) ou pour toute autre raison qui contre-indique une opération chirurgicale. Il est également utilisé en parallèle d'autres traitements comme la radiothérapie. Toutefois les médicaments n'agissent pas sur la tumeur et ne l'empêchent pas de grossir ou de métastaser. Nous parlerons ici seulement du traitement de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire.

i) Mitotane

Le mitotane (ortho para prime DDD ou op'DDD) a été utilisé pendant de nombreuses années en première intention dans le traitement médical de l'hypercorticisme spontané chez le chien (SANDERS, 2018). C'est un hydrocarbure chloré cytotoxique causant une nécrose sélective des zones fasciculée et réticulée des glandes surrenales. Le traitement s'effectue en deux temps, l'induction et la maintenance, et le protocole diffère selon l'origine de l'hypercorticisme (FELDMAN et al., 2014).

En cas d'origine hypophysaire, la dose lors de l'induction est comprise entre 40 et 50 mg/kg/j per os, en deux prises (de préférence) ou en une (KINTZER et PETERSON, 1991). Le mitotane doit être donné avec de la nourriture pour avoir une meilleure biodisponibilité (WATSON et al., 1987). La phase d'induction dure huit jours maximum et est arrêtée avant si de la diarrhée, des vomissements, une baisse d'appétit, une apathie, ou une prise de boisson inférieure à 60 mL/kg apparaît. A l'issue de cette phase, un test de stimulation à l'ACTH est effectué et selon le résultat et l'évolution des signes cliniques, elle peut être prolongée (11 jours en moyenne au total) (KINTZER et PETERSON, 1991). Un nouveau test est effectué trois à sept jours après, ou dès lors que des signes cliniques suggérant que l'induction est terminée apparaissent (FELDMAN et al., 2014).

Durant cette phase, des effets secondaires peuvent apparaître : nerveux (directement dus à la cytotoxicité de la molécule), digestifs (vomissement, diarrhée), ou généraux (anorexie, faiblesse). Ces effets secondaires peuvent être liés à la toxicité directe du mitotane ou à son mode d'action (risque d'hypocortisolisme). Environ 25 % des chiens sont concernés (KINTZER et PETERSON, 1991). Le mitotane est alors parfois arrêté et dans certains cas, de la prednisolone peut être donnée pour contrer ces effets, notamment lorsqu'un hypocortisolisme est suspecté (FELDMAN et al., 2014).

La maintenance s'effectue tout le reste de la vie de l'animal. Si elle n'est pas faite, une hyperplasie des glandes surrénales réapparaît du fait de la sécrétion constante d'ACTH. La dose initiale employée est de 50 mg/kg/semaine, divisée en plusieurs jours (KINTZER et PETERSON, 1991). Un test de stimulation à l'ACTH est ensuite effectué un, trois et six mois après le début de cette phase, puis tous les trois mois environ si les résultats sont dans la plage de valeurs voulue et que la maladie est correctement contrôlée. Si un changement de dose est effectué, un contrôle doit être refait un mois après. Si la cortisolémie est trop basse, le mitotane est arrêté et un nouveau test est réalisé deux à trois semaines plus tard. Parfois, si la cortisolémie est trop élevée, une nouvelle induction est reconduite (FELDMAN et al., 2014).

Presqu'un tiers des chiens présente des effets secondaires qui sont similaires à ceux rencontrés lors de l'induction et leur gestion est semblable. Bien que la zone glomérulée soit plutôt résistante au mitotane, un déficit complet en minéralocorticoïdes (maladie d'Addison) est observé chez 6 % des chiens traités avec du mitotane et 75 % ont une baisse de la réserve sécrétoire d'aldostérone (KINTZER et PETERSON, 1991 ; REID et al., 2014 ; FELDMAN et al., 2014).

La polyuro-polydipsie se résout rapidement, tandis que les signes cutanés peuvent persister plusieurs mois et même empirer au début du traitement. Les anomalies biochimiques peuvent se normaliser en plusieurs mois voire jamais. Une bonne réponse clinique a été obtenue chez 83 % des cas dans une étude, avec une médiane de survie de 1,7 an (620 jours). Une rechute est cependant survenue dans plus de la moitié des cas, et 2,9 % des décès étaient liés à la prise de mitotane (FELDMAN et al., 2014 ; KINTZER et PETERSON, 1991).

Le mitotane peut être utilisé dans le cadre d'un protocole non sélectif visant à détruire complètement les tissus des cortex surrénaux, avec en parallèle un traitement de substitution contenant des glucocorticoïdes (prednisolone), minéralocorticoïdes (fludrocortisone) et du chlorure de sodium (RIJNBEEK et BELSHAW, 1988). Une dose initiale de mitotane entre 50 et 75 mg/kg est utilisée pendant 25 jours en au moins deux prises quotidiennes, avec le traitement de substitution donné à partir du troisième jour (REINE, 2007). Dans une étude utilisant ce protocole, 15 chiens sur 129 atteints d'un hypercorticisme hypophysaire (11,6 %) sont morts durant ces 25 jours. Sept décès étaient suspectés en lien direct avec le traitement. Des effets secondaires sont apparus chez environ 30 % des cas, notamment des troubles digestifs et de la faiblesse (DEN HERTOOG

et al., 1999). Dans une autre étude avec une dose plus élevée (75 à 100 mg/kg/j), des effets secondaires sont survenus chez 24 % des chiens atteints et 15% ont développé un hypocorticisme (CLEMENTE et al., 2007). Une rémission complète a été observée chez 86 % à 89 % des chiens, malgré une rechute dans 29 % à 39 % des cas parmi ces chiens. Un an après l'initiation du traitement, 80 % des chiens étaient encore vivants et la médiane de survie était de 1000 jours dans la première étude, et de 720 jours dans la seconde (DEN HERTOOG et al., 1999 ; CLEMENTE et al., 2007)

L'efficacité du mitotane est similaire entre le protocole sélectif (destruction partielle des tissus des cortex surrénaliens) et non sélectif (destruction complète des tissus des cortex surrénaliens) chez les chiens atteints d'un hypercorticisme hypophysaire, tout comme la survenue des effets secondaires. Les médianes de survie sont plus longues avec un protocole non sélectif (DEN HERTOOG et al., 1999 ; CLEMENTE et al., 2007), qu'avec un protocole sélectif (BARKER et al., 2005 ; KINTZER et PETERSON, 1991), sauf dans une étude où la médiane de survie avec un protocole sélectif était d'environ 900 jour (les chiens avec une tumeur surrénale n'étaient pas exclus) (DUNN et al., 1995). Le développement d'un hypocorticisme variait de 6 % à 16,7 % quel que soit le protocole (KINTZER et PETERSON, 1991 ; DUNN et al., 1995 ; CLEMENTE et al., 2007).

ii) Trilostane

Depuis 2006, date de sa première autorisation de mise sur le marché en France, le trilostane a progressivement supplanté le mitotane. C'est aujourd'hui le seul médicament ayant une indication pour l'hypercorticisme spontané du chien. Il devrait donc être utilisé en première intention selon le principe de la cascade. La molécule est un inhibiteur de l'enzyme 3-béta-hydroxystéroïde-déhydrogénase. C'est une enzyme qui intervient dans la synthèse des hormones stéroïdiennes au niveau des surrénales donc le trilostane inhibe entre autres la synthèse des glucocorticoïdes. Cette inhibition est théoriquement réversible et dose-dépendante mais des cas d'hypocorticisme iatrogène irréversibles ont été documentés. L'absorption du trilostane et sa durée d'action sont rapides, sa métabolisation est hépatique et aboutit à un dérivé actif (PROUILLAC et GARNIER, 2010).

Deux études comparatives entre le mitotane et le trilostane ont été menées. La première comparait les temps de survie chez deux groupes de chiens avec un hypercorticisme hypophysaire : le premier groupe recevait un traitement avec du mitotane (protocole sélectif avec initiation et maintenance commencées à 50 mg/kg) et le deuxième groupe recevait du trilostane (dose adaptée au poids et selon la taille des gélules, une fois par jour). Les médianes de survie étaient respectivement de 708 jours et 662 jours. Cette différence n'est pas significative selon l'analyse statistique mais la puissance de l'étude est faible (BARKER et al., 2005). La seconde étude comparait un groupe de chiens avec un hypercorticisme hypophysaire traités au mitotane avec un protocole non sélectif (75 à 100 mg/kg/j en trois prises pendant 25 jours, avec traitement

de substitution à partir du troisième jour) avec un groupe traité au trilostane (dose moyenne initiale de 3 mg/kg deux fois par jour). Les médianes de survie étaient respectivement de 720 jours et 900 jours et ne montraient pas de différence significative, bien que les auteurs aient conclu à une survie plus longue chez les chiens traités au trilostane (CLEMENTE et al., 2007).

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité du traitement au trilostane (NEIGER et al., 2002 ; RUCKSTUHL et al., 2002 ; BRADDOCK et al., 2003 ; GALAC et al., 2010 ; ALENZA et al., 2006). Les trois premières études utilisaient un protocole avec une administration du trilostane en une prise par jour, avec une dose basée sur des catégories de poids (30 mg par jour pour les chiens de moins de 5 kg, 60 mg par jour pour ceux pesant entre 5 et 20 kg etc.). La dernière se basait aussi sur des catégories de poids mais l'administration se faisait en deux prises. Elles montraient toute une amélioration clinique chez la plupart des chiens (plus de 70 %), avec relativement peu d'effets secondaires (moins de 25 %), qui étaient souvent légers à modérés.

Les recommandations de dosage sont désormais en mg/kg. Une étude a comparé les deux types de dosage (dosage basé sur la catégorie de poids et dosage en mg/kg) et a montré que le dosage en mg/kg était aussi efficace, que les doses nécessaires étaient plus basses les premiers mois, qu'il y avait une tendance à moins d'effets secondaires mais que l'amélioration clinique était un peu plus lente (BRAUN et al., 2013).

La réponse clinique étant aussi individu-dépendante, l'administration en une seule prise peut ne pas suffire, étant donné que l'effet du trilostane ne dure pas 24 heures (NEIGER et al., 2002 ; RUCKSTUHL et al., 2002 ; BELL et al., 2006). Des études ont alors utilisé un protocole avec une prise toutes les 12 heures. Toutes concluaient à une efficacité de ce protocole avec une bonne réponse clinique allant d'environ 67 % (ARENAS et al., 2013 ; ALENZA et al., 2006) à plus de 80 % (AUGUSTO et al., 2012 ; CHO et al., 2013 ; VAUGHAN et al., 2008 ; FELDMAN, 2011) six mois après le début du traitement, et des effets secondaires survenant dans moins de 20 % des cas en majorité. Il y a toutefois 43,7 % des chiens qui ont eu des effets secondaires légers dans l'étude d'ARENAS et al., 2013. Sur les 150 chiens atteints d'un hypercorticisme hypophysaire et traités toutes les 12 heures dans les six études, 25 à 30 chiens (16,7 % à 20 %) ont eu des effets secondaires (il n'est pas précisé dans l'étude d'AUGUSTO et al., 2012, si les effets secondaires sont survenus chez les chiens avec un hypercorticisme hypophysaire ou surrénalien), contre 34 ou 35 chiens sur les 252 (environ 13,7 %) traités toutes les 24 heures (RUCKSTUHL et al., 2002 ; NEIGER et al., 2002 ; BRADDOCK et al., 2003 ; GALAC et al., 2010 ; AUGUSTO et al., 2012 ; ARENAS et al., 2013 ; CHO et al., 2013).

Dans deux études comparant une administration en une et deux prises, il y avait une plus grande persistance des signes cliniques dans le groupe traité toutes les 24 heures (ARENAS et al., 2013 ; AUGUSTO et al., 2012). Dans l'étude d'ARENAS et al., 2013, plus de chiens du groupe traité toutes les 24 heures avaient besoin de doses élevées et les doses les plus élevées étaient dans ce groupe. La rémission complète a été observée chez une

plus grande proportion de chiens dans le groupe traité toutes les 12 heures (68,7 % contre 41,7 % à six mois). Les doses moyennes finales étaient significativement plus élevées dans le groupe traité toutes les 24 heures dans l'étude d'AUGUSTO et al., 2012, alors que ce n'était pas le cas dans l'étude d'ARENAS et al., 2013. Dans cette dernière il n'y avait pas de différence significative dans la survenue des effets secondaires entre les deux groupes, alors qu'ils étaient plus nombreux dans le groupe traité toutes les 12 heures dans l'étude d'AUGUSTO et al., 2012. Cependant plus de chiens étaient sortis de cette étude dans le groupe traité toutes les 24 heures et ont nécessité une augmentation de la fréquence d'administration pour contrôler la maladie. Les deux protocoles sont donc efficaces et globalement bien tolérés.

Ainsi, si un chien ne reçoit qu'une dose de trilostane par jour, il se peut que les signes cliniques mettent plus de temps à s'améliorer, que le contrôle ne soit pas satisfaisant tant au niveau de la cortisolémie que des signes cliniques, pouvant conduire à augmenter la fréquence d'administration sans nécessairement augmenter la dose.

La dose initiale recommandée était de 3 à 6 mg/kg/j. Par la suite des études ont utilisé un protocole avec de faibles doses avec moins de 3 mg/kg/j initialement (moyenne ou médiane), en deux prises quotidiennes et ont montré une efficacité similaire à celles avec de plus fortes doses utilisées en une ou deux prises, avec des effets secondaires similaires mais rapportés légèrement moins fréquemment (moins de 14 %) (VAUGHAN et al., 2008 ; FELDMAN, 2011 ; CHO et al., 2013). Dans une étude utilisant une dose initiale de 1 mg/kg (médiane) deux fois par jour, la médiane de survie était de 998 jours (GARCIA SAN JOSE et al., 2022), ce qui est légèrement plus long que dans les études utilisant des doses plus élevées une fois par jour (532 à 766 jours) (NEIGER et al., 2022 ; FRACASSI et al., 2015 ; SCHOFIELD et al., 2020 ; BARKER et al., 2005) ou deux fois par jour (833 à 930 jours) (ALENZA et al., 2006 ; CLEMENTE et al., 2007 ; FRACASSI et al., 2015 ; SCHOFIELD et al., 2020).

Des études récentes se sont intéressées à la survie des chiens traités au trilostane (FRACASSI et al., 2015 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022 ; SCHOFIELD et al., 2020 ; NAGATA 2017). La médiane de survie d'un groupe traité au trilostane était significativement plus longue que celle d'un groupe non traité dans une étude (NAGATA et al., 2017), alors qu'elles n'étaient pas significativement différentes dans une autre (SCHOFIELD et al., 2020). Dans cette dernière, le faible effectif des chiens dans le groupe des non traités, entraînant un intervalle de confiance large, et la nature rétrospective de l'étude ne permettaient pas de comparer les survies des deux groupes, alors que NAGATA et al., 2017 ont conclu que ne pas traiter un chien avec un hypercorticisme hypophysaire était associé à un plus grand risque de décès. Toutefois la cause de la mort des chiens non traités dans l'étude de NAGATA et al., 2017 n'était pas toujours connue ou n'était pas clairement liée à l'hypercorticisme. Une autre étude avançait que les chiens traités au trilostane avaient une qualité de vie meilleure (SCHOFIELD et al., 2019), et la fréquence d'administration ne semble pas influencer le temps de survie. (FRACASSI et al., 2015).

Toutes ces études ont permis d'évaluer l'efficacité et la sûreté de l'utilisation du trilostane avec différents protocoles qui amènent aujourd'hui à utiliser des doses moins élevées qu'auparavant. Ainsi, une administration initiale à faible dose (1 à 2 mg/kg/j) en deux prises est une stratégie efficace et sûre pour contrôler la maladie de Cushing. Une administration en une prise par jour devrait être considérée seulement lorsque le propriétaire ne veut ou ne peut pas donner le médicament en deux prises (MELIÁN et al., 2010). Il existe des gélules de 5, 10, 30 et 60 mg permettant d'adapter la dose au mieux en fonction du poids du chien. L'administration avec de la nourriture favorise l'absorption, le traitement doit donc être donné au moment des repas (RAMSEY, 2010).

Les signes cliniques tels que la polyuro-polydipsie, la polyphagie et la léthargie diminuent rapidement (en une à quelques semaines), tandis que les signes cutanés sont plus longs à s'améliorer (jusqu'à plusieurs mois), et peuvent parfois empirer au début du traitement (MELIAN et al., 2010).

La surveillance de l'évolution de la maladie et l'ajustement de la posologie se fait par l'évolution des signes cliniques, la réalisation d'un ionogramme ainsi que par des tests de stimulation à l'ACTH réalisés régulièrement (PROUILLAC et GARNIER, 2010 ; RANNOU et ROSENBERG, 2014). Ce test permet de surveiller la capacité de réserve des glandes à produire du cortisol et il est recommandé de l'effectuer toujours au même moment après l'administration du médicament (selon les études soit au moment où l'action du trilostane est maximale (deux à quatre heures après administration), soit quatre à six heures après). Le premier test de surveillance est effectué 10 à 14 jours après l'initiation du traitement, ou bien si des signes cliniques inhabituels, suggérant le développement d'un hypocorticisme, apparaissent (vomissement, diarrhée, baisse d'appétit, apathie ou prise de boisson inférieure à 60 ml/kg/j). Il est donc réalisé surtout pour détecter le développement d'un hypocorticisme iatrogène, et la dose ne doit pas être augmentée au premier contrôle mais elle peut être réduite. Lorsque le chien est stabilisé, un test est effectué 30 jours puis 90 jours après, puis tous les trois mois. Si un changement de dose est effectué, il faut refaire un test 10 à 14 jours après ce changement (FELDMAN et al., 2014 ; SANDERS et al., 2018 ; GRIEBSCH et al., 2014).

Le trilostane est contre-indiqué en cas d'affection rénale ou hépatique et en cas de gestation ou d'allaitement. Son effet est potentialisé par le mitotane et le kétoconazole, il potentialise les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et favorise l'hyperkaliémie en potentialisant les diurétiques anti-aldostérones comme la spironolactone (PROUILLAC et GARNIER, 2010). Un hypoaldostéronisme peut donc apparaître (possibles effets cumulatifs avec les IECA et les diurétiques engendrant une baisse de la concentration en aldostérone) (REID et al., 2014).

Ses effets secondaires sont la léthargie, une baisse d'appétit, des troubles digestifs (vomissements, diarrhée) et des désordres hydroélectrolytiques (PROUILLAC et GARNIER, 2010 ; FELDMAN et al., 2014). Il y a également un risque d'hypocorticisme iatrogène transitoire ou, plus rarement, permanent. Selon une étude, 15 % des chiens traités au

trilostane développent au moins un épisode d'hypocorticisme au cours des deux premières années de traitement et 26 % après quatre à cinq ans. Il est possible que le caractère permanent soit dû à une nécrose des glandes surrénales engendrée par la production d'ACTH en excès du fait qu'il n'y ait plus de rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes (KING et MORTON, 2017 ; SANDERS et al., 2018 ; BURKHARDT et al., 2011 ; CHAPMAN et al., 2004 ; REUSCH et al., 2007 ; RAMSEY et al., 2008 ; GOJSKA-ZYGNER et al., 2011).

iii) Discussion

Ainsi, nombreuses sont les études portant sur le trilostane et le mitotane. Comme pour la prévalence des manifestations cliniques, il faut rester vigilant dans l'interprétation des résultats et dans les comparaisons. En effet les schémas d'étude sont différents, la majorité sont prospectives mais certaines sont rétrospectives (BARKER et al., 2005 ; GALAC et al., 2010 ; AUGUSTO et al., 2012 ; KING et MORTON, 2017 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022 ; FRACASSI et al., 2015 ; SCHOFIELD et al., 2020 ; NAGATA et al., 2017 ; BRAUN et al., 2013). Dans ces dernières, si par exemple certains signes cliniques essentiels à la suspicion de l'hypercorticisme et à l'inclusion dans l'étude n'étaient pas rapportés dans les dossiers médicaux analysés, cela pouvait engendrer un plus grand risque de biais de sélection et d'exclusion de faux négatifs. De plus, comme précédemment, les critères requis pour le diagnostic sont plus ou moins sélectifs (un seul test spécifique positif requis dans certaines études, dans d'autres au moins deux). Certains cas inclus dans les études dont les critères diagnostiques sont moins exigeants pourraient être des faux positifs.

Toutes les études ne concernent pas les mêmes populations de chien. Les effectifs sont variables, allant de onze à 219 chiens au total, augmentant le risque d'erreur de type 2 dans les plus petits effectifs. Les poids moyens ne sont également pas les mêmes, or des études démontrent que les chiens de petit gabarit nécessitent des doses de trilostane plus élevées (BRADDOCK et al., 2003 ; ALENZA et al., 2006 ; FELDMAN et KASS, 2012). Des études n'incluent que des chiens plutôt légers (RUCKSTUHL et al., 2002 ; CHO et al., 2013) ou ont des poids moyens entre les groupes très différents (AUGUSTO et al., 2012), ce qui entraîne un plus grand risque de biais de sélection.

Le suivi des chiens est variable. Ils sont revus pendant une durée plus ou moins longue, et l'efficacité du traitement n'est pas évaluée le même nombre de fois et aux mêmes intervalles de temps ni sur la même durée (selon les études, quelques mois ou années). De plus l'efficacité n'est pas jugée de la même manière : les valeurs seuils acceptables pour la concentration en cortisol basal et post-ACTH diffèrent et le test de stimulation n'est pas réalisé au même moment après la prise du médicament. Le changement de dose est décidé selon les résultats du test de stimulation seulement ou bien en prenant également en compte l'évolution des signes cliniques.

Mitotane et trilostane sont deux molécules efficaces dans le traitement de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire. L'un de inconvénients du mitotane est notamment la nécessité d'une phase d'induction plus ou moins longue qui peut engendrer des effets secondaires et un hypocorticisme. Avec le trilostane, il n'y a pas de phase d'induction, et lorsque des signes d'hypocorticisme surviennent, celui-ci est souvent transitoire et les manifestations cliniques se résolvent dans la majorité des cas en quelques jours après l'arrêt de la prise du médicament. Ses effets sont donc généralement réversibles. Le trilostane semble de plus provoquer moins d'effets secondaires.

Avec le mitotane, il est nécessaire que le propriétaire soit très vigilant durant l'induction pour observer des modifications comportementales ou l'apparition de signes cliniques, alors qu'avec le trilostane la vigilance requise est moindre. Le trilostane est donc un choix qui cumule efficacité et assez grande sécurité d'emploi. Il est également utile lorsqu'une intervention chirurgicale ou d'autres moyens thérapeutiques ne sont pas possibles ou inefficaces. De plus le trilostane est moins nocif que le mitotane à la manipulation.

Un des désavantages majeurs du trilostane est son coût relativement élevé, ce qui peut être un frein dans de nombreux cas, notamment avec les gros chiens qui requièrent une plus grande quantité de médicament, ou chez les chiens pour lesquels le diagnostic est établi à un âge relativement jeune et qui auront besoin d'être traités possiblement plusieurs années. À cela s'ajoutent les visites fréquentes pour surveiller l'efficacité du traitement et plus ou moins ajuster la dose (NEIGER et al., 2002 ; BRADDOCK et al., 2003 ; SCUDDER et al., 2015 ; RAMSEY, 2010).

c) Autres traitements

- Kétoconazole : c'est un dérivé imidazolé et un antifongique indiqué dans les mycoses cutanées. Il inhibe des enzymes de la synthèse des hormones stéroïdiennes (inhibiteur compétitif réversible) et est non cytotoxique. Ainsi son mécanisme d'action et sa cinétique sont les mêmes que ceux du trilostane, et il n'a aucun intérêt par rapport à ce dernier dans le traitement de l'hypercorticisme (PROUILLAC et GARNIER, 2010). De plus son efficacité semble moins bonne que celle du trilostane ou du mitotane (FELDMAN et al., 2014).

- L-déprényl (sélégiline) : c'est un inhibiteur des monoamines oxydases de type B (qui sont cérébrales). Il inhibe ainsi la dégradation de la dopamine qui est une bioamine active. La dopamine sécrétée par l'hypothalamus a une action inhibitrice sur la sécrétion d'ACTH par la pars intermedia de l'hypophyse. Une minorité des hypercorticismes d'origine hypophysaire est due à un dysfonctionnement de la pars intermedia, donc la sélégiline engendre peu ou pas de réponse lors d'un hypercorticisme d'origine hypophysaire. Il n'a aucun effet lors d'une origine surrénalienne. Son utilisation pourrait

être envisagée en cas d'intolérance au mitotane et au trilostane. Son coût est toutefois élevé et l'efficacité du traitement ne peut s'apprécier que par l'évolution des signes cliniques et biochimiques, mais pas par des tests spécifiques (FELDMAN et al., 2014 ; REUSCH et al., 1999 ; BRADDOCK et al., 2004).

d) Radiothérapie

Elle est indiquée lors de la présence d'un macroadénome hypophysaire et constitue le traitement donnant les meilleurs résultats dans ce cas. Les chiens traités survivent plus longtemps comparés aux chiens sans traitement. Des examens d'imagerie de l'encéphale doivent avoir été faits au préalable. La radiothérapie permet de diminuer la taille de la tumeur de manière prolongée, et par conséquent de réduire le risque d'apparition des signes nerveux ou de les faire régresser s'ils sont déjà présents. L'espérance et la qualité de vie sont ainsi améliorées. Cela semble toutefois moins efficace lors de signes nerveux marqués (qui témoigneraient alors d'une extension tumorale importante). L'effet de la radiothérapie sur la sécrétion d'ACTH et donc sur l'hypercorticisme est variable, c'est pourquoi il est souvent nécessaire d'utiliser un traitement pharmacologique en parallèle (DE FORNEL-THIBAUD et al., 2009 ; KENT et al., 2007 ; THEON et FELDMAN, 1998 ; DE FORNEL-THIBAUD et al., 2007). Il est préférable de faire plusieurs séquences de radiations à plus faibles doses afin de préserver le tissu nerveux sain. La chirurgie stéréotaxique est également possible et s'emploie aux USA par exemple (FELDMAN et al., 2014 ; MARIANI et al., 2015).

Les effets secondaires sont rapportés par plusieurs études et apparaissent en deux temps. Certains sont aigus (alopécie, leucotrichie, désorientation, léthargie transitoire), et concernent les tissus exposés aux radiations et à multiplication cellulaire rapide. A l'inverse, les tissus à multiplication cellulaire lente qui sont exposés vont avoir des lésions (infarctus, démyélinisation et nécrose du système nerveux central, lésion des nerfs, dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire etc.) engendrant des signes retardés mais irréversibles (surdité totale ou partielle par exemple) (FELDMAN et al., 2014).

e) Traitement chirurgical : hypophysectomie

Le traitement chirurgical est un traitement étiologique qui vise à supprimer la source de sécrétion de l'hormone en excès. Lorsqu'il est possible, c'est un traitement de choix dans de nombreux cas. Les examens d'imagerie sont indispensables avant toute opération.

L'hypophysectomie est indiquée lors de tumeur de l'hypophyse, notamment de microadénomes, ou encore lors de macroadénomes de taille restreinte qui n'auraient pas envahi les structures adjacentes (DE FORNEL-THIBAUD, 2009). Elle se réalise généralement par abord transsphénoïdale, c'est une opération délicate qui fait appel à

des chirurgiens expérimentés. Elle permet un allongement de la durée de vie, de prévenir l'apparition des signes nerveux et d'éviter les risques liés au traitement pharmacologique (KRAFFT, 2018).

Les résultats obtenus sont équivalents voire meilleurs qu'avec le trilostane. Dans une récente étude, bien que le taux initial de rémission soit de 90 %, une récurrence de l'hypercorticisme apparaît dans 25 % des cas avec une médiane de 1,5 ans (VAN RIJN, 2016). La taille de la tumeur a un impact sur le taux de survie et la durée de rémission : plus elle est large, moins bon est le pronostic (FELDMAN et al., 2014).

Les complications sont liées à la chute des sécrétions hypophysaires, notamment en TSH et vasopressine. Ceci peut engendrer une hypothyroïdie et un diabète insipide central. Les chiens opérés doivent donc avoir une supplémentation en desmopressine (souvent transitoire), en lévothyroxine et glucocorticoïdes à vie (KRAFFT, 2018). Les autres complications possibles, liées à la technique chirurgicale, sont une kérato-conjonctivite sèche qui se résout dans la plupart des cas, une myosite des masticateurs (le chien est gueule ouverte pendant l'intervention), une déhiscence du palais mou (qui a été incisé), ou encore des hémorragies pouvant être fatales (BUREAU et GRAND, 2009).

PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE DE L'EVOLUTION DE LA PRESENTATION CLINIQUE ET DE LA PRISE EN CHARGE MEDICALE DE L'HYPERCORTICISME AU CHUVAC DEPUIS LE DEBUT DES ANNEES 2000

I. INTRODUCTION

L'hypercorticisme est, comme nous l'avons vu, la dysendocrinie la plus rencontrée chez le chien âgé. Sa présentation clinique est variée et associée de nombreux signes cliniques et anomalies biologiques plus ou moins évocateurs. Des tests complémentaires spécifiques et des examens d'imagerie sont nécessaires afin d'obtenir le diagnostic et d'initier un traitement approprié.

L'hypercorticisme est aujourd'hui une affection bien connue des praticiens. Les références qui la documentent sont de plus en plus nombreuses : on recense 189 références sur PubMed entre 2000 et 2010 contre 256 entre 2010 et 2020 en tapant les mots clés « *dog* » et « *hyperadrenocorticism* ». Ainsi la connaissance de la maladie au sens de l'« état de l'art » mais aussi celle par la profession a pu s'améliorer au cours des dernières décennies, tout comme son diagnostic et son traitement. Sa physiopathologie est mieux connue et permet également de prendre en compte toutes les complications possibles, et de les lier à la dysendocrinie. Leur détection et leur prise en charge sont donc des éléments importants à considérer et pourraient améliorer la qualité de vie voire le pronostic. Toutes ces connaissances permettent potentiellement une meilleure prise en charge, plus précoce de la maladie.

Afin de caractériser l'évolution de la présentation clinique et de la prise en charge de l'hypercorticisme chez le chien, nous avons étudié les cas diagnostiqués et/ou suivis au CHUVAC de VetAgro Sup Lyon entre 2000 et 2021. Nos hypothèses étaient qu'au fil des années :

- l'âge au diagnostic était de plus en plus jeune ;
- les signes cliniques étaient de moins en moins marqués, moins nombreux ;
- les anomalies biologiques étaient de moins en moins nombreuses ;
- le trilostane était de plus en plus utilisé, avec des doses de moins en moins importantes.

Deux études récentes ont rapporté une fréquence des signes cliniques similaire à d'anciennes publications, mais elles ne rapportent pas la sévérité de ces signes (BENNAIM et al., 2018 ; BENNAIM et al., 2019(b)).

Pour affirmer ou infirmer ces hypothèses, nous avons étudiés deux cohortes : la première où le diagnostic d'hypercorticisme a été établi entre 2000 et 2010, et la

deuxième entre 2011 et 2021. Cette étude rétrospective a notamment comparé les signes cliniques et anomalies biologiques sur les deux périodes, ainsi que le traitement.

II. MATERIEL ET METHODES

Les chiens pour lesquels un diagnostic d'hypercorticisme a été réalisé au CHUVAC de VetAgro Sup entre 2000 et 2021 et/ou pour lesquels le suivi de la maladie a été réalisé au CHUVAC sur cette période ont été recensés. La recherche des cas s'est faite sur le logiciel Clovis en tapant les mots clés « Cushing » ou « hypercorticisme » dans le compte-rendu, et en sélectionnant « cortisol (exploration freinage) », « cortisol (exploration stimulation) » ou encore « cortisol basal » dans les analyses. Les chiens pour lesquels le diagnostic avait été établi avant leur première venue à VetAgro Sup ont également été inclus. Le diagnostic de la maladie, lorsque réalisé à VetAgro Sup, se basait sur des signes cliniques évocateurs associés à un test de freinage à la dexaméthasone faible dose et/ou un test de stimulation à l'ACTH positifs, plus ou moins associés à des images échographiques montrant une adrénomégalie bilatérale ou à une imagerie de l'encéphale montrant une masse hypophysaire. Les cas où une suspicion est évoquée sans confirmation diagnostique ont été exclus.

La race des chiens a été relevée. Ceux appartenant aux races plus couramment atteintes de la maladie ont été dénombrés (Caniche, Teckel, Bichon frisé, Yorkshire terrier et Boxer (LING et al., 1979 ; O'NEIL et al., 2016 ; CAROTENUTO et al., 2019)).

Les données relatives à la maladie ont été relevées, lorsque celles-ci étaient disponibles :

- date de la première consultation en relation avec la maladie et âge du chien à ce moment-là ;
- date du diagnostic et âge du chien au diagnostic (s'il y a eu deux diagnostics, un chez le vétérinaire traitant et un autre au CHUVAC par exemple, la date retenue est la plus ancienne) ;
- âge de l'apparition des signes cliniques ;
- délai première consultation-diagnostic ;
- délai apparition signes cliniques-diagnostic ;
- manifestations cliniques et complications/comorbidités : polyurie, polydipsie, polyphagie, lésions cutanées (alopécie, peau fine, comédons, hyperpigmentation, pyodermite, calcinose), distension abdominale, léthargie, amyotrophie, faiblesse musculaire, hépatomégalie, essoufflement, troubles nerveux, hypertension artérielle, diabète sucré, mucocèle biliaire ;
- biochimie sanguine : ALAT, PAI, cholestérol, glycémie ;
- analyses urinaires : DU, protéinurie pathologique (confirmée par un RPCU supérieur à 0,5 en l'absence de culot) ;

- étiologie : les cas où l'étiologie a été conclue comme étant d'origine hypophysaire, ceux où l'origine hypophysaire est suspectée et ceux dont l'origine est inconnue ont été retenus ;
- traitement : molécule, date de mise en place, dose initiale.

Les âges sont arrondis à la demi-année près.

Les signes cliniques retenus étaient tous ceux qui avaient été observés avant la mise en place éventuelle d'un traitement.

Un score clinique était attribué pour chaque chien : ce score était défini par la somme des points attribués à chaque signe clinique et anomalie biologique retenus. À un signe clinique/anomalie biologique commun(e) étaient attribués trois points (PUPD, polyphagie, distension abdominale, hépatomégalie, alopecie, faiblesse musculaire, amyotrophie, essoufflement, hypertension artérielle). Deux points étaient attribués à un signe clinique/anomalie biologique peu commun(e) (léthargie, hyperpigmentation, comédons, peau fine, pyodermite, diabète sucré). Enfin un point était attribué à un signe clinique/anomalie biologique rare (calcinose cutanée, signes nerveux, mucocèle biliaire). Le caractère commun, peu commun ou rare était défini et adapté d'après FELDMAN et al., 2014. Un signe clinique absent était noté 0. Les résultats des analyses sanguines et urinaires retenus pour notre étude étaient ceux obtenus le plus proche possible de la première consultation en relation avec la maladie. Le pourcentage de chiens avec des résultats en dehors des valeurs usuelles était calculé pour chaque paramètres (PAI, AIAT, glycémie, cholestérolémie, DU).

Lorsque le diagnostic avait été réalisé au CHUVAC, l'étiologie était considérée comme confirmée lorsque l'imagerie était en faveur (adrénomégalie bilatérale et/ou masse hypophysaire), et/ou que les tests hormonaux étaient en faveur d'un hypercorticisme hypophysaire (freinage partiel au test de freinage à la dexaméthasone faible et/ou forte dose et/ou dosage de l'ACTH plasmatique dans les valeurs usuelles ou augmenté). Les suspicions correspondaient à des cas où l'imagerie ou les tests n'étaient pas formellement conclusifs mais orientaient le diagnostic vers un hypercorticisme hypophysaire (par exemple, un faible freinage au test de freinage à la dexaméthasone faible dose, sans adrénomégalie bilatérale visualisée à l'échographie ni masse hypophysaire visualisée à l'IRM). Les cas classés d'origine inconnue correspondaient à des cas pour lesquels les tests échouaient à donner une orientation préférentielle (par exemple, freinage partiel au test de freinage à la dexaméthasone faible dose associé à une asymétrie des glandes surrénales) ou à des cas pour lesquels les examens complémentaires n'avaient pas été effectués pour déterminer l'origine.

Toutes les données ont été reportées sur un tableur Excel.

Les chiens étaient séparés en deux groupes : ceux pour lesquels le diagnostic avait été établi entre 2000 et 2010 d'une part (groupe 1) et ceux dont le diagnostic avait été établi entre 2011 et 2021 d'autre part (groupe 2). Les moyennes de l'âge à la première

consultation, de l'âge au diagnostic et de l'âge d'apparition des signes cliniques étaient calculées à chaque fois pour tous les chiens, puis pour les deux groupes. Les délais entre la première consultation et le diagnostic et entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic étaient analysés en catégories inférieur à un mois, supérieur ou égal à un mois et inférieur à un an, supérieur à un an, pour les différentes catégories de chiens (population entière, groupe 1, groupe 2). Concernant le traitement, les moyennes des doses initiales de mitotane et de trilostane étaient calculées en incluant tous les chiens, les chiens du groupe 1 puis les chiens du groupe 2.

Les moyennes obtenues à partir des données relevées ont été comparées entre les groupes 1 et 2 pour déterminer s'il existait une différence significative entre les deux périodes 2000-2010 et 2011-2021. Ces comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide du logiciel RStudio. Pour comparer l'âge à la première consultation, l'âge au diagnostic, l'âge auquel apparaissaient les signes cliniques, les scores cliniques et les doses de traitement, la normalité de la distribution a été vérifiée à l'aide d'un graphique qqplot et du test de Shapiro. Le graphique servait toujours de référence pour la décision finale, notamment pour les petits effectifs. Si la normalité était vérifiée, le test de Student était utilisé, sinon le test non paramétrique de Mann-Whitney était employé, afin de comparer les moyennes entre les deux périodes et déterminer l'existence d'une différence significative entre ces deux périodes. Pour comparer les fréquences d'observation des signes cliniques, les fréquences d'observation des anomalies biologiques et de la densité urinaire avec des valeurs correspondant à des urines hypo ou isosthénuriques ($DU \leq 1.016$) entre les groupes 1 et 2, un test de Fisher a été réalisé pour chaque signe clinique et paramètres. Pour chaque test, une différence était considérée comme significative lorsque la p-value était inférieure à 0,05.

III. RESULTATS

1) Etiologie, races et âges

La recherche des cas dans la base de données Clovis a permis d'inclure 50 chiens dans l'étude, dont 13 qui constituaient le groupe 1 et 37 qui constituaient le groupe 2. Il y a presque autant de chiens avec un hypercorticisme suspecté ou confirmé au CHUVAC (n=18) que de chiens avec un hypercorticisme suspecté ou confirmé par une autre structure (n=19). Le Tableau VI présente la répartition des chiens selon si l'origine de l'hypercorticisme est hypophysaire (confirmée ou suspectée) (n=37) ou indéterminée (n=13) et en fonction de la structure où a eu lieu le diagnostic de l'hypercorticisme. Origines confondues, la moitié des cas (n=25) a été diagnostiquée à VetAgro Sup.

Au total, 22/50 chiens (44 %) appartenaient aux races prédisposées (sept Yorkshire terriers, six Caniches, quatre Teckels, un Caniche croisé Teckel, trois Bichons et un Boxer), dont la moitié appartenait au groupe 1 (11/22 ; 50 %) et l'autre moitié au groupe 2.

Tableau VI : Répartition des cas selon l'origine hypophysaire ou indéterminée de l'hypercorticisme et selon le lieu du diagnostic.

Origine	Diagnostic VetAgro Sup	Diagnostic autre structure	Total
Hypophysaire			
Confirmée	15	9	24
<i>Groupe 1</i>	6	2	7
<i>Groupe 2</i>	9	7	17
Suspectée	3	10	13
<i>Groupe 1</i>	0	4	4
<i>Groupe 2</i>	3	6	9
Indéterminée			
	7	6	13
<i>Groupe 1</i>	0	1	1
<i>Groupe 2</i>	7	5	12
Total			
	25	25	50
<i>Groupe 1</i>	6	7	13
<i>Groupe 2</i>	19	18	37

Les différents âges (âge à la première consultation, âge au diagnostic, âge d'apparition des signes cliniques) ont été relevés lorsque ceux-ci étaient disponibles (n=40, n=49 et n=38 respectivement), et les moyennes ont été calculées pour la période totale et pour les périodes 2000-2010 et 2011-2021 (Tableau VII). Le délai entre la première consultation et le diagnostic ainsi que le délai entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic ont été relevés pour les mêmes périodes, lorsque ces derniers étaient possibles à calculer (n=39 et n=38 respectivement) (Tableau VIII). Pour un cas où le diagnostic a été établi dans une autre structure, la date où le diagnostic a été établi est inconnue. Il a été placé dans le groupe 2 car la date de la première consultation à VetAgro Sup est en 2013 (choix par défaut).

Tableau VII : Moyennes de l'âge à la première consultation, au diagnostic et à l'apparition des premiers signes cliniques, en fonction de la période d'étude.

Période	Effectif total	Âge à la 1 ^{ière} consultation	Âge au diagnostic	Âge d'apparition des signes cliniques
Totale	50	<i>Connus : 40</i> <i>Moyenne : 9,74 ans</i>	<i>Connus : 49</i> <i>Moyenne : 9,99 ans</i>	<i>Connus : 38</i> <i>Moyenne : 9,14 ans</i>
2000-2010	13	<i>Connus : 9</i> <i>Moyenne : 10,28 ans</i>	<i>Connus : 13</i> <i>Moyenne : 10,46 ans</i>	<i>Connus : 9</i> <i>Moyenne : 9,28 ans</i>
2011-2021	37	<i>Connus : 31</i> <i>Moyenne : 9,58 ans</i>	<i>Connus : 36</i> <i>Moyenne : 9,82 ans</i>	<i>Connus : 29</i> <i>Moyenne : 9,10 ans</i>

Le test de Student a été utilisé seulement pour comparer les moyennes de l'âge au diagnostic entre les deux groupes (distribution normale). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces deux moyennes (10,46 ans pour le groupe 1 ; 9,82 ans pour le groupe 2 ; $p=0,4326$). Notre première hypothèse selon laquelle l'âge au diagnostic serait plus précoce sur la période 2011-2021 que sur la période 2000-2001 ne se vérifie donc pas.

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les moyennes entre les deux groupes pour l'âge à la première consultation et pour l'âge d'apparition des signes cliniques (distributions ne suivant pas la loi normale). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les moyennes des deux groupes pour l'âge à la première consultation (10,28 ans pour le groupe 1 ; 9,58 ans pour le groupe 2 ; $p=0,4455$) et pour l'âge d'apparition des signes cliniques (9,28 ans pour le groupe 1 ; 9,10 ans pour le groupe 2 ; $p=0,6795$). Les signes cliniques ne sont donc pas rapportés plus précocement chez les chiens et la première consultation en lien avec l'hypercorticisme ne s'effectue pas plus tôt dans la vie des chiens sur la période 2011-2021 que sur la période 2000-2010.

Tableau VIII : Délais entre la première consultation et le diagnostic et entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic, en fonction de la période.

Période	Durée délai	Nombre de délais 1 ^{ère} consultation- diagnostic connus	Nombre de délais apparition signes cliniques - diagnostic connus
Totale	< 1 mois	25	9
	≥ 1 mois	9	17
	> 1 an	5	12
2000-2010	< 1 mois	6	2
	≥ 1 mois	0	3
	> 1 an	2	4
2011-2021	< 1 mois	19	7
	≥ 1 mois	9	14
	> 1 an	3	8

Le délai entre la première consultation et le diagnostic était connu pour 39 cas sur 50 (78 %), dont 8/13 (46 %) dans le groupe 1 et 31/37 (84 %) dans le groupe 2. La tendance observée pour ce délai était la même entre les deux périodes avec une majorité de délai inférieur à un mois, bien que les effectifs de chiens soient très différents entre les deux groupes (6/8 des chiens pour lesquels le délai était connu pour le groupe 1 ; 19/31 des chiens pour lesquels le délai était connu pour le groupe 2). Le délai entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic était connu pour 38 cas sur 50 (76 %), dont 9/13 (69 %) dans le groupe 1 et 29/37 (78 %) dans le groupe 2. Les résultats étaient plus hétérogènes, avec une majorité de délais supérieurs à un an pour le groupe 1 (4/9 des délais connus) et une majorité comprise entre un mois et un an pour le groupe 2 (14/29 des délais connus). Le diagnostic pourrait donc avoir lieu plus précocement après l'apparition des signes cliniques sur la période 2011-2021 que sur la période 2000-2010.

2) Signes cliniques

Un score clinique a été calculé pour tous les chiens (n=50), avec une moyenne totale égale à 14,48. Le score maximal potentiel était de 44. Les scores cliniques reflétaient le nombre de signes cliniques des chiens de notre étude en prenant en compte la fréquence de ces signes dans l'hypercorticisme. Les moyennes des scores cliniques des groupes 1 et 2 sont respectivement 14,08 et 14,62 (Tableau IX). La normalité a été vérifiée pour les deux périodes, le test de Student a donc été utilisé pour comparer les moyennes des scores cliniques et n'a montré aucune différence significative ($p=0,834$). Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes des scores cliniques sur les deux périodes.

Tableau IX : Moyennes des scores cliniques selon la période.

Période	Effectif total	Nombre de moyennes connues	Moyennes des scores cliniques
2000-2010	13	13	14,08
2011-2021	37	37	14,62
Totale	50	50	14,48

Les fréquences d'observation de chaque signe clinique ont ensuite été comparées entre les deux groupes (Tableau X).

Tableau X : Fréquences d'observation des signes cliniques au diagnostic en fonction de la période et comparaison de ces fréquences entre les deux périodes.

Signes cliniques	2000-2021 Fréquence globale (%)	2000-2010 Fréquence (%)	2011-2021 Fréquence (%)	p-value entre les deux périodes
PUPD	76	70	78	0,7069
Polyphagie	36	31	38	0,746
Distension abdominale	60	54	62	0,7443
Hépatomégalie	70	54	76	0,1704
Essoufflement	14	23	11	0,357
Léthargie	34	38	32	0,7413
Alopécie	42	46	40	0,7539
Peau fine	52	54	51	1
Comédons	34	54	27	0,09869
Hyperpigmentation	10	23	5	0,103
Calcinose cutanée	18	8	22	0,4141
Pyodermite	10	0	13	0,3087
Amyotrophie	34	23	38	0,4992
Faiblesse musculaire	18	23	16	0,6795
Troubles nerveux	16	31	11	0,1807

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence dans les fréquences d'observation des différents signes cliniques entre les deux périodes. Ainsi les chiens présentaient en moyenne autant de signes cliniques communs, peu fréquents ou rares amenant à des scores cliniques totaux non statistiquement différents entre les deux groupes. Une partie de notre seconde hypothèse selon laquelle les signes cliniques sur la période 2011-2021 sont moins nombreux que sur la période 2000-2010 ne se vérifie donc pas.

Sur la période totale, trois cas de diabète sucré ont été recensés, dont un entre 2000 et 2010, et un cas de mucocèle biliaire a été rapporté entre 2011 et 2021. La mesure de la pression artérielle a été réalisée chez 30 % des cas (15/50), dont 2/15 dans le groupe 1 et 13/15 dans le groupe 2. Parmi eux, 73 % (11/15) présentaient une hypertension artérielle (2/11 documentés entre 2000 et 2010 ; 9/11 documentés entre 2011 et 2021). L'écart de fréquences d'observation de l'hypertension entre les groupes 1 et 2 n'était pas statistiquement significatif (100 % pour le groupe 1 (2/2) ; 69 % pour le groupe 2 (9/13) ; p=1). L'hypertension artérielle n'est donc pas plus fréquente sur la période 2011-2021 que sur la période 2000-2010. Elle est néanmoins plus fréquemment recherchée.

3) Paramètres biochimiques et urinaires

Concernant la protéinurie, 32 % des cas (16/50) ont eu un RPCU de réalisé avant de commencer un traitement, trois entre 2000 et 2010 et 13 entre 2011 et 2021. Au total, 13 cas présentaient une protéinurie pathologique (81 %), dont 2 dans le groupe 1 et 11 dans le groupe 2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la fréquence d'observation de la protéinurie entre les deux groupes (67 % (2/3) pour le groupe 1 ; 85 % (11/13) pour le groupe 2 ; p=0,4893). Pour les autres paramètres, les valeurs prises en comptes étaient les plus anciennes décrites dans le compte-rendu, en lien avec une suspicion ou le diagnostic de la maladie de Cushing. Les fréquences des anomalies biochimiques ont été calculées pour chaque paramètre, pour l'ensemble des cas et pour les groupes 1 et 2, puis comparées (Tableau IX).

Tableau XI : Fréquence des anomalies biochimiques dans les groupes 1 et 2.

Paramètres biochimiques	Nombre de fréquences connues			Pourcentages moyens de cas en dehors des valeurs usuelles (%)			
	Total (sur 50 cas)	2000-2010 (sur 13 cas)	2011-2021 (sur 37 cas)	Total	2000-2010	2011-2021	p-value
ALAT	28	6	22	86	83	86	1
PAL	35	7	28	86	100	82	0,5585
Cholestérolémie	12	3	9	67	100	56	0,4909
Glycémie	26	5	21	46	60	43	0,6348

Les fréquences des anomalies biochimiques ne présentaient pas de différence statistiquement significative entre les deux périodes. Concernant la densité urinaire, 17 cas ont eu une densité de mesurée. Sur la période totale, 9 cas (53 %) avaient eu une densité urinaire inférieure ou égale à 1.016, dont 5/6 avec une densité connue dans le groupe 1 et 4/11 avec une densité connue dans le groupe 2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les fréquences d'observation d'une densité urinaire inférieure ou égale à 1.016 entre les deux groupes (83 % pour le groupe 1 ; 36 % pour le groupe 2 ; $p=0,1312$). La troisième hypothèse selon laquelle les anomalies biologiques sont moins nombreuses sur la période 2011-2021 que sur la période 2000-2010 n'est, là encore, pas vérifiée.

4) Traitement

Il y avait au total 38 cas sur 50 (76 %) où un traitement a été initié, dont 36 pour lesquels la molécule employée était connue (Tableau XII). Pour les deux cas restants, le traitement a été initié chez le vétérinaire traitant et la molécule n'était pas renseignée. Il y avait un cas où le chien avait reçu dans un premier temps du mitotane puis du trilostane par la suite, il a donc été compté deux fois. Le mitotane a été utilisé pour 6 traitements sur les 12 dont la molécule utilisée était connue dans le groupe 1, et n'a pas été utilisé dans le groupe 2. Il y avait un cas où la sélégiline a été tentée durant 24 jours après le trilostane, avec une reprise du trilostane ensuite. Il y avait 12 cas où aucun traitement connu n'a été initié, dont deux où l'on sait que ce dernier a été refusé.

Tableau XII : Traitements utilisés en fonction de la période.

Période	Traitements initiés avec le mitotane	Traitements initiés avec le trilostane	Traitements initiés avec le mitotane ou le trilostane	Total des traitements initiés
2000-2010	6	6	12	13
2011-2021	0	25	25	26
Total	6	31	37	39

Le trilostane a été davantage employé sur la période 2011-2021 que sur la période 2000-2010 en supplantant le mitotane, confirmant en partie notre quatrième hypothèse selon laquelle le trilostane était de plus en plus utilisé.

La dose employée pour le mitotane au début du traitement était connue pour la moitié des cas (3/6) et était de 50 mg/kg/j. Pour le trilostane, la dose au début du traitement était connue pour 24 traitements sur 31 initiés (77 %) (Tableau XIII), et est passée d'une moyenne de 5,42 mg/kg/j pour les chiens du groupe 1 à 1,85 mg/kg/j pour ceux du groupe 2.

Tableau XIII : Doses de trilostane employées à l'initiation du traitement.

Période	Traitements initiés avec le trilostane	Nombres de doses connues	Doses moyennes (mg/kg/j)
2000-2010	6	3 (50 %)	5,42
2011-2021	25	21 (84 %)	1,85
Total	31	24 (77 %)	2,29

La normalité pour les doses de trilostane employées sur la période 2000-2010 n'était pas vérifiée, un test de Mann-Whitney a donc été utilisé pour comparer les doses moyennes entre les deux périodes ($p=0,04427$). Il y avait une différence statistiquement significative de la dose de trilostane employée à l'initiation du traitement entre les deux périodes. Une partie de la quatrième hypothèse selon laquelle le trilostane serait employée à des doses plus faibles sur la période 2011-2021 que sur la période 2000-2010 est vérifiée.

La fréquence d'administration du trilostane ou du mitotane était connue pour 21 cas sur 37 où le traitement a été initié avec l'une des deux molécules (un seul cas connu pour le mitotane, 20 cas pour le trilostane). Le mitotane était donné en deux prises par jour pour le cas où la fréquence d'administration était connue. Le trilostane était donné en une prise par jour pour 18 cas sur 20 et les deux autres cas en recevaient deux fois par jour.

IV. DISCUSSION

Notre étude ne nous permet pas de confirmer la totalité de nos hypothèses. Nos trois hypothèses selon lesquelles l'âge au diagnostic serait de plus en plus jeune et les signes cliniques et anomalies biologiques moins nombreux ne sont pas vérifiées. Seule l'hypothèse selon laquelle le trilostane est davantage utilisé et employé à des doses plus faibles au fil des années est confirmée.

Les effectifs entre les deux groupes de chiens dans notre étude étaient très différents. Il y avait presque trois fois plus de chiens dans le groupe 2 que dans le groupe 1 (groupe 1 : $n=13$; groupe 2 : $n=37$). Cette différence peut s'expliquer par une moindre qualité des renseignements des dossiers sur le logiciel Clovis dans la période 2000-2010, ce qui pouvait amener à ne pas pouvoir recenser exhaustivement tous les cas réellement présentés au CHUVAC pour le diagnostic et/ou le suivi d'un hypercorticisme. Moins probablement, cette différence peut s'expliquer par un nombre de cas présentés au CHUVAC entre 2000 et 2010 réellement moins important qu'entre 2011 et 2021.

Les données étaient souvent moins précises lorsque le diagnostic avait été établi ailleurs qu'à VetAgro Sup, avec notamment un âge au moment du diagnostic approximatif. Lorsque la première consultation avait été faite ailleurs qu'à VetAgro Sup, il

était souvent difficile de savoir si la date de la première consultation chez le vétérinaire traitant était réellement la première consultation en lien avec les symptômes de la maladie de Cushing. La date indiquée dans le compte-rendu pouvait être celle où des recherches spécifiques de la maladie de Cushing avaient été faites. Cela peut entraîner un biais avec une prise en compte d'un délai entre la première consultation pour des symptômes en lien avec un hypercorticisme et le diagnostic plus court.

Parfois, il était difficile de savoir si les premiers signes cliniques apparus étaient dus à la maladie de Cushing ou à une autre affection (diabète, insuffisance cardiaque etc.). Les informations pouvaient être approximatives : dans les comptes-rendus, il était parfois écrit « il y a quelques mois », « l'année dernière » etc. Cela pouvait donc entraîner un âge à l'apparition des signes cliniques et des délais entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic erronés.

Le recueil des informations d'intérêt se voulait le plus exhaustif possible, quitte à avoir des dates et délais parfois imprécis. Notre étude ne nécessitait pas de précision absolue au vu de l'approximation des âges à la demi-année près et du raisonnement en intervalle pour les délais (moins d'un mois, entre un mois et un an, plus d'un an). Pour l'âge à la première consultation, l'âge au diagnostic et l'âge d'apparition des signes cliniques, la comparaison des moyennes d'âge calculées entre le groupe 1 et le groupe 2 ne montre pas de différence statistiquement significative entre les moyennes des deux groupes.

Le diagnostic, la détection des signes cliniques imputés à la maladie de Cushing et la première consultation en lien avec les symptômes de la maladie de Cushing n'interviennent donc pas plus tôt dans la vie des chiens sur la période 2011-2021 que sur la période 2000-2010. Les races de chien prédisposées ont été prises en compte, toutefois il y a autant de chiens appartenant à ces races dans le groupe 1 que dans le groupe 2. Les résultats de notre étude ne sont donc pas influencés par la présence et l'effectif de ces races sur les deux périodes. Cependant, seules ces races ont été considérées et sachant que certaines races sont susceptibles d'avoir une espérance de vie plus longue (EICHELBERG et SEINE, 1996 ; PATRONEK et al., 1997 ; MICHELL, 1999 ; PROSCHOWSKY et al., 2003), ces races pourraient logiquement développer la maladie plus fréquemment. Ainsi si les races avec une espérance de vie plus longue sont plus nombreuses dans un des deux groupes, les différentes moyennes d'âge calculées pourraient être influencées pour ce groupe. Concernant le délai entre la première consultation et le diagnostic, la tendance observée est la même entre les deux périodes avec des délais courts (délai inférieur à un mois en majorité), alors que le délai entre l'apparition des signes cliniques et diagnostic semble plus court pour la période 2011-2021. L'approximation des données et des âges retenus rend l'interprétation des résultats délicate.

Pour les signes cliniques, les moyennes des scores cliniques n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les deux périodes. Ainsi, soit les chiens des groupes 1 et 2 présentaient en moyenne autant de signes cliniques, soit les chiens d'un des groupes présentaient plus de signes cliniques peu fréquents ou rares et moins de

signes cliniques communs que l'autre groupe. Pour les fréquences d'observation des signes cliniques, là encore aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux périodes. Ces résultats sont concordants avec les conclusions des études de BENNAIM et al., 2018 et BENNAIM et al., 2019(b), qui rapportent des prévalences de signes cliniques dans ces études similaires à celles présentées dans des études antérieures. Ces deux études étaient rétrospectives, l'une incluait des chiens atteints d'hypercorticisme issus de consultations de médecine de première opinion (BENNAIM et al., 2018), tandis que la population d'étude de la seconde étude était issue de cas référés. Les critères d'inclusion et d'exclusion n'étaient pas les mêmes entre ces deux études et entre ces études et la nôtre. Les critères étaient plus sélectifs dans les deux études que dans la nôtre, avec par exemple l'exclusion des chiens avec un traitement en cours au moment au diagnostic qui pouvait influencer les résultats des tests spécifiques nécessaires pour l'inclusion des chiens. Les fréquences d'observation des différents signes cliniques associés à l'hypercorticisme dans les deux études étaient similaires entre les deux études elles-mêmes et similaires à d'autres études anciennes (REUSCH et FELDMAN, 1991 ; PETERSON, 1984 ; LING et al., 1979). Seule la fréquence d'observation de la polyphagie dans l'étude de BENNAIM et al., 2019(b) était plus fréquente, et seule la fréquence d'observation de l'alopécie dans cette même étude était moins fréquente. En résumé, les fréquences des signes cliniques associés à l'hypercorticisme sont similaires entre les études anciennes (REUSCH et FELDMAN, 1991 ; PETERSON, 1984 ; LING et al., 1979) et certaines plus récentes (BENNAIM et al., 2018 ; BENNAIM et al., 2019(b)). Une seule étude récente montre des fréquences de signes cliniques moins élevées que dans les études de BENNAIM et al. (NAGATA et al., 2017) et les études antérieures. C'est ainsi la seule qui plaide pour une détection plus précoce de l'hypercorticisme.

Les comptes-rendus des cas de notre étude sont plus ou moins détaillés, et les cas sont plus ou moins bien décrits, ce qui peut amener à avoir des chiens où tous les signes cliniques réellement présents ne sont pas rapportés, pouvant entraîner une sous-évaluation de certains signes. De plus certains signes comme la PUPD sont rapportés par les propriétaires et il est donc possible que ces signes ne soient pas toujours avérés. Tout ceci entraîne des biais de mesure.

Bien qu'il n'y ait pas de différence significative dans les fréquences d'apparition des signes cliniques entre les deux périodes, la sévérité des signes cliniques n'a pas été étudiée, ni leur évolution dans le temps. L'hypothèse de signes cliniques plus subtils et moins sévères ces dernières années serait à vérifier, bien que les âges d'apparition des signes cliniques et de diagnostic ne soient pas significativement plus faibles en seconde période.

Différentes études réalisées depuis plusieurs décennies ont étudié le syndrome de Cushing et incluait des chiens atteints de cette maladie. Ces études rapportaient les différents signes cliniques présents chez les chiens de la population d'étude, bien que leur objectif premier n'était pas toujours la description de ces signes. Dans la continuité des

études de BENNAIM et al., 2018 et BENNAIM et al., 2019(b), nous avons comparé les fréquences d'observation des signes cliniques dans notre étude avec les fréquences moyennes d'observation des signes cliniques dans plusieurs études issues de la littérature, incluant celles servant de comparaison dans les études de BENNAIM et al. Afin d'avoir un comparatif avec les groupes 1 et 2 de notre étude, ces études cliniques ont été classées en deux périodes. Si tous les chiens ont été inclus dans l'étude avant 2010, l'étude entre dans la période « avant 2010 » (LING et al., 1979 ; REUSCH et FELDMAN, 1991 ; PETERSON, 1984 ; SCAVELLI et al., 1986 ; PETERSON et al., 1982 ; CLEMENTE et al., 2007 ; REUSCH et al., 1999 ; NEIGER et al., 2002 ; RUCKSTUHL et al., 2002 ; ALENZA et al., 2006 ; VAUGHAN et al., 2008 ; FELDMAN, 2011). Les autres études ont été classées dans la période « après 2010 ». Pour ces dernières tous les chiens ou une partie d'entre eux ont été inclus après 2010 (FRACASSI et al., 2015 ; BENNAIM et al., 2018 ; NAGATA et al., 2017 ; CHO et al., 2013 ; KIM et al., 2017 ; MARTINS et al., 2019 ; ARENA et al., 2013 ; BENNAIM et al., 2019(b) ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022 ; SCHOFIELD et al., 2021). Les fréquences des signes cliniques de notre étude ont été comparées avec les fréquences moyennes issues de ces études cliniques en fonction de la période (Tableau XIV).

Les fréquences globales d'observation des signes cliniques dans notre étude présentent des différences statistiquement significatives avec les fréquences moyennes d'observation des signes cliniques issues des différentes études cliniques. Les fréquences moyennes issues des études cliniques sont significativement plus élevées que celles dans notre étude pour la PUPD, la polyphagie, l'essoufflement, la léthargie, l'alopécie, l'hyperpigmentation, la pyodermite et la faiblesse musculaire. Seule la fréquence de la calcinose cutanée issue de l'ensemble des chiens de notre étude est significativement plus élevée que la fréquence moyenne issue des études cliniques.

Tableau XIVa : Comparaison entre les fréquences globales d'observation dans notre étude et les fréquences d'observation moyennes issues de différentes études pour les signes cliniques et les complications/affections concomitantes.

Signes cliniques	Fréquence moyenne totale dans notre étude (%)	Fréquence moyenne issue de l'ensemble des études cliniques (%)	p-value
PUPD	76	87	0,03528*
Polyphagie	36	71	3,652.10 ^{-7*}
Distension abdominale	60	64	0,5583
Hépatomégalie	70	71	0,8757
Essoufflement	14	46	2,807.10 ^{-6*}
Léthargie	34	50	0,03286*
Alopécie	42	62	0.005028*
Peau fine	52	46	0,3981
Comédons	34	5	0.1931
Hyperpigmentation	10	26	0.006087*
Calcinose cutanée	18	9	0.04693*
Pyodermite	10	25	0.01346*
Amyotrophie	34	44	0.1561
Faiblesse musculaire	18	51	2,624.10 ^{-6*}
Troubles nerveux	16	10	0,146
Hypertension	36	62	0,4367
Protéinurie	81	58	0,07542

* différence significative. Le test exact utilisant la loi binomiale a été utilisé pour comparer les fréquences, à l'aide du logiciel RStudio.

Si l'on compare les fréquences des signes cliniques du groupe 1 dans notre étude avec celles des études de la période avant 2010, il existe plusieurs différences statistiquement significatives. Les fréquences moyennes issues des études cliniques sont significativement plus élevées que celles dans notre étude pour la PUPD, la polyphagie, l'amyotrophie et la faiblesse musculaire. Seule la fréquence moyenne des troubles nerveux issue du groupe 1 dans notre étude est significativement plus élevée que la fréquence moyenne issue des études cliniques.

Tableau XIVb : Comparaison entre les fréquences d'observation du groupe 1 dans notre étude et les fréquences d'observation moyennes issues des études de la période avant 2010 pour les signes cliniques et les complications/affections concomitantes.

Signes cliniques	Fréquence moyenne dans le groupe 1 de notre étude (%)	Fréquence moyenne issue des études cliniques de la période avant 2010 (%)	p-value
PUPD	69	87	0,03416*
Polyphagie	31	71	0,002731*
Distension abdominale	54	66	0,3903
Hépatomégalie	54	66	0,3871
Essoufflement	23	44	0,1652
Léthargie	38	53	0,406
Alopécie	46	66	0,1492
Peau fine	54	43	0,5775
Comédons	54	30	0,07468
Hyperpigmentation	23	29	0,7674
Calcinose cutanée	8	13	1
Pyodermite	0	6	1
Amyotrophie	23	59	0,01096*
Faiblesse musculaire	23	54	0,04716*
Troubles nerveux	31	7	0,01304*
Hypertension	100	66	0,5506
Protéinurie	67	53	1

* différence significative. Le test exact utilisant la loi binomiale a été utilisé pour comparer les fréquences, à l'aide du logiciel RStudio.

Pour les fréquences des signes cliniques du groupe 2 dans notre étude en comparaison avec celles des études de la période après 2010, il existe également plusieurs différences statistiquement significatives. Les fréquences moyennes issues des études cliniques sont significativement plus élevées que celles dans notre étude pour la polyphagie, l'essoufflement, l'alopécie, l'hyperpigmentation et la faiblesse musculaire. Les fréquences moyennes issues du groupe 2 de notre étude sont significativement plus élevées que les fréquences moyennes issues des études cliniques pour la calcinose cutanée et de la pyodermite.

Tableau XIVc : Comparaison entre les fréquences d'observation du groupe 2 dans notre étude et les fréquences d'observation moyennes issues des études de la période après 2010 pour les signes cliniques et les complications/affections concomitantes.

Signes cliniques	Fréquence moyenne dans le groupe 2 de notre étude (%)	Fréquence moyenne issue des études cliniques de la période après 2010 (%)	p-value
PUPD	78	82	0,5089
Polyphagie	38	83	8,136.10 ^{-5*}
Distension abdominale	62	70	1
Hépatomégalie	76	62	0,4027
Essoufflement	11	81	3,616.10 ^{-6*}
Léthargie	32	47	0,09839
Alopécie	40	47	0,02877*
Peau fine	51	59	0,7431
Comédons	27	48	0,314
Hyperpigmentation	5	21	0,03443*
Calcinose cutanée	22	19	0,004571*
Pyodermite	13	7	0,008407*
Amyotrophie	38	34	0,2847
Faiblesse musculaire	16	30	0,0001896*
Troubles nerveux	11	46	0,793
Hypertension	69	59	0,5785
Protéinurie	85	62	0,1506

* différence significative. Le test exact utilisant la loi binomiale a été utilisé pour comparer les fréquences, à l'aide du logiciel RStudio.

Ces différences significatives peuvent s'expliquer par des schémas d'études différents entre les études elles-mêmes et entre ces études et la nôtre. Ces comparaisons sont donc à interpréter avec prudence.

Pour le diabète sucré, l'hypertension et la mucocèle biliaire, il est difficile de comparer nos résultats entre les deux groupes et avec les données de la littérature. En effet il n'y a pas eu de recherche systématique de ces trois complications/affections intercurrentes pour chaque cas de notre étude ni pour l'ensemble des cas de la littérature. Il se peut donc que ces affections soient sous-estimées. La fréquence de l'hypertension artérielle dans notre étude pouvait aussi être surestimée si la mesure de la pression artérielle n'a été faite qu'en cas de suspicion d'hypertension pour tout ou partie des cas où la mesure a été faite. Pour le diabète sucré et les mucocèles, les effectifs étaient trop faibles pour comparer adéquatement les fréquences d'observation entre les deux périodes. Nous ne pouvons pas conclure quant à une évolution de la prévalence ces deux affections. Pour l'hypertension artérielle, les résultats des tests n'ont pas mis en évidence de différence

significative entre les deux périodes dans notre étude. Plusieurs publications sur le syndrome de Cushing relevaient la pression artérielle des chiens atteints, dont six dans la période avant 2010 (ORTEGA et al., 1996 ; GOY-THOLLOT et al., 2002 ; MAZZI et al., 2008 ; NOVELLAS et al., 2008 ; LIEN et al., 2010 ; REUSCH et al., 2010) et sept dans la période après 2010 (FRACASSI et al., 2015 ; CHEN et al., 2016 ; VIDAL et al., 2018 ; MARTINS et al., 2019 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020 ; SCHOFIELD et al., 2020 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022). Il n'existe pas de différence significative entre la fréquence d'observation de l'hypertension artérielle dans notre étude et la fréquence moyenne d'observation issue des différentes publications, quelle que soit la période (Tableau XIV). Il semblerait donc que la prévalence de l'hypertension n'ait pas significativement diminué.

Concernant la densité urinaire, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence dans la fréquence d'observation d'une densité urinaire inférieure à 1.016 entre les deux périodes. Plusieurs études précisaient la fréquence des cas où la densité urinaire était basse, dont cinq dans la période avant 2010 (LING et al., 1979 ; REUSCH et FELDMAN, 1991 ; REUSCH et al., 1999 ; RUCKSTUHL et al., 2002 ; ALENZA et al., 2006) et quatre dans la période après 2010 (BENNAIM et al., 2018 ; MARTINS et al., 2019 ; VIDAL et al., 2018 ; SCHOFIELD et al., 2021). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre notre étude et les différentes publications concernant la fréquence d'observation d'une densité urinaire basse, quelle que soit la période (Tableau XV). La valeur en dessous de laquelle la densité urinaire est considérée comme basse n'est pas la même entre les études et la nôtre, ce qui rend la comparaison difficile.

Tableau XV : Comparaison entre la fréquence d'observation d'une densité urinaire inférieure à 1.016 dans notre étude et la fréquence moyenne d'observation d'une densité urinaire basse issue de différentes études, en fonction de la période.

Période	Cas avec $DU \leq 1.016$ dans notre étude (%)	DU basse dans les autres études (%)	p-value
Avant 2010	83	72	1
Après 2010	36	55	0,2372
Total	53	64	0,3226

Le test exact utilisant la loi binomiale a été utilisé pour comparer les fréquences, à l'aide du logiciel RStudio.

Plusieurs études relevaient également l'existence d'une protéinurie chez des chiens atteints du syndrome de Cushing, dont cinq dans la période avant 2010 (LING et al., 1979 ; ORTEGA et al., 1996 ; HURLEY et al., 1998 ; RUCKSTUHL et al., 2002 ; MAZZI et al., 2008) et sept dans la période après 2010 (SMETS et al., 2012 ; FRACASSI et al., 2015 ; VIDAL et al., 2018 ; BENNAIM et al., 2018 ; MARTINS et al., 2019 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020 ; SCHOFIELD et al., 2021). Là encore aucune différence significative n'existe entre notre fréquence d'observation de la protéinurie et la fréquence moyenne d'observation issue des différentes publications (Tableau XIV).

Les fréquences des paramètres biochimiques en dehors des valeurs usuelles ne sont pas significativement différentes entre les deux périodes dans notre étude. Nos résultats sont en concordance avec ceux de BENNAIM et al., 2018, qui présentaient des fréquences d'observation d'anomalies biochimiques similaires à celles d'études antérieures (PETERSON, 1984 ; LING et al., 1979). Lorsque les premiers examens complémentaires ont été réalisés ailleurs qu'à VetAgro Sup, ils ne sont parfois pas décrits ou alors on ne dispose pas de résultats chiffrés. Les valeurs des paramètres prises en compte, alors plus tardives, peuvent donc s'être aggravées depuis la première consultation. Ainsi dans ces cas, cela peut amener à une augmentation exagérée des fréquences de paramètres anormaux obtenues (biais de mesure). Différentes études concernant des chiens atteints du syndrome de Cushing relevaient plus ou moins exhaustivement différents paramètres biochimiques chez ces chiens, et précisaient les fréquences d'observation où les valeurs étaient en dehors de leur intervalle de référence. Sept études ont été menées dans la période avant 2010 (LING et al., 1979 ; REUSCH et FELDMAN, 1991 ; PETERSON, 1984 ; CLEMENTE et al., 2007 ; REUSCH et al., 1999 ; RUCKSTUHL et al., 2006 ; ALENZA et al., 2006) et 11 études ont été menées dans la période après 2010 (FRACASSI et al., 2015 ; BENNAIM et al., 2018 ; NAGATA et al., 2017 ; CHO et al., 2013 ; KIM et al., 2017 ; MARTINS et al., 2019 ; BENNAIM et al., 2019 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2020 ; VIDAL et al., 2018 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022 ; SCHOFIELD et al., 2021). Les fréquences d'anomalies biochimiques dans notre étude ont été comparées avec les fréquences d'anomalies biochimiques issues de ces études cliniques, en fonction de la période (Tableau XVI).

Tableau XVIa : Comparaison des fréquences d'anomalies biochimiques dans notre étude dans la population totale avec les fréquences moyennes d'anomalies biochimiques dans les études pour la période totale.

Paramètres biochimiques	% des cas de notre étude en dehors des valeurs usuelles	% des cas en dehors des valeurs usuelles dans l'ensemble des études	p-value
AIAT	86	67	0,0427*
PAI	86	85	1
Cholestérol	67	60	0,7723
Glycémie	46	36	0,3076

* différence significative. Le test exact utilisant la loi binomiale a été utilisé pour comparer les fréquences, à l'aide du logiciel RStudio.

En comparant les fréquences issues des différentes études avec celles de notre étude pour l'ensemble des chiens, seule une différence significative a été mise en évidence pour les AIAT. La fréquence des cas dans notre étude où les AIAT sont en dehors des valeurs usuelles pour la période totale est significativement plus élevée que la fréquence moyenne des cas issue des différentes publications où les AIAT sont en dehors de l'intervalle de références des études. Cette différence significative peut s'expliquer par des

schémas d'études différents entre les études elles-mêmes et entre ces études et la nôtre. Les comparaisons sont donc à interpréter avec prudence.

Tableau XVIb : Comparaison des fréquences d'anomalies biochimiques dans le groupe 1 de notre étude avec les fréquences moyennes d'anomalies biochimiques dans les études pour la période avant 2010.

Paramètres biochimiques	% des cas en dehors des valeurs usuelles du groupe 1	% des cas en dehors des valeurs usuelles dans les études de la période avant 2010	p-value
AIAT	83	61	0,4154
PAI	100	80	0,3575
Cholestérol	100	54	0,2546
Glycémie	60	45	0,6645

Le test exact utilisant la loi binomiale a été utilisé pour comparer les fréquences, à l'aide du logiciel RStudio.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les fréquences des anomalies biochimiques du groupe 1 dans notre étude et les fréquences des anomalies biochimiques des études de la période d'avant 2010.

Tableau XVIc : Comparaison des fréquences d'anomalies biochimiques dans le groupe 2 de notre étude avec les fréquences moyennes d'anomalies biochimiques dans les études pour la période après 2010.

Paramètres biochimiques	% des cas en dehors des valeurs usuelles du groupe 2	% des cas en dehors des valeurs usuelles dans les études de la période après 2010	p-value
AIAT	86	70	0,1081
PAI	82	91	0,09112
Cholestérol	56	64	0,7304
Glycémie	43	30	0,2333

Le test exact utilisant la loi binomiale a été utilisé pour comparer les fréquences, à l'aide du logiciel RStudio.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les fréquences des anomalies biochimiques du groupe 2 de notre étude et les fréquences des anomalies biochimiques des études de la période d'après 2010.

Plus généralement, la comparaison des fréquences pour les signes cliniques et les anomalies biologiques entre notre étude et celles de la littérature doit être prise avec précaution. Les périodes d'étude ne sont pas identiques : certaines études cliniques sont antérieures à 2000. Les effectifs dans notre étude sont parfois petits, limitant la puissance des tests statistiques, et peuvent être non représentatifs de la population globale, amenant à un biais de sélection. Ainsi les différences non significatives le sont peut-être à cause des faibles effectifs. De plus, les critères d'inclusion ne sont pas strictement les

mêmes dans notre étude et entre les études elles-mêmes, engendrant là encore des biais de sélection. Enfin, comme déjà souligné, dans notre étude les signes cliniques ne sont possiblement pas toujours exhaustivement recensés et les paramètres biochimiques évalués ne sont pas tous analysés au même stade d'évolution de la maladie.

Concernant le traitement, le trilostane a, au fil des années, supplanté le mitotane. Aucun traitement n'a été initié avec le mitotane après 2010. La dose initiale de trilostane employée pour le traitement était significativement plus faible après 2010 en passant d'une moyenne de 5,42 mg/kg/j pour la période 2000-2010 à 1,85 mg/kg/j pour la période 2011-2021. Ces résultats sont en concordance avec les données de la littérature qui préconise des doses plus faibles de trilostane au fil des années tout en indiquant que cette réduction de dose permet de garder une bonne efficacité (BARKER et al., 2005 ; ALENZA et al., 2006 ; CLEMENTE et al., 2007 ; VAUGHAN et al., 2008 ; FELDMAN, 2011 ; CHO et al., 2013 ; GARCIA SAN JOSE et al., 2022 ; NEIGER et al., 2022 ; FRACASSI et al., 2015 ; SCHOFIELD et al., 2020 ; FRACASSI et al., 2015 ; SCHOFIELD et al., 2020). Le faible effectif du groupe 1 rend toutefois la puissance du test faible pour comparer les doses moyennes entre les deux périodes. Il y a plus de cas où le trilostane est donné en une prise par jour, alors que la meilleure recommandation pour contrôler les signes cliniques se fait en deux prises quotidiennes (ARENAS et al., 2013 ; AUGUSTO et al., 2012 ; MELIÁN et al., 2010). Le résumé des caractéristiques du VETORYL® préconise toutefois une administration initiale en une prise quotidienne.

Les données collectées sont issues de comptes-rendus validés par un grand nombre d'enseignants différents, sur une période étendue. Les modalités de rédaction ont pu évoluer avec des comptes-rendus souhaités plus précis avec le temps. Dans notre étude, le diagnostic de la maladie de Cushing des chiens était fait soit à VetAgro Sup, soit dans une autre structure. Quand le diagnostic était établi ailleurs qu'à VetAgro Sup, nous n'avions que très rarement les résultats des examens complémentaires qui permettaient de confirmer l'étiologie. Nous nous sommes fiés à l'anamnèse du premier compte-rendu à VetAgro Sup qui d'emblée indique l'origine (d'après le vétérinaire traitant), ou qui précise les résultats d'examens d'orientation étiologique. Il se peut néanmoins que l'étiologie ne soit pas toujours réellement confirmée mais seulement suspectée et que des chiens soient inclus dans l'étude sans réelle confirmation de l'origine hypophysaire. De plus, quel que soit le lieu du diagnostic, les cas où l'origine est indéterminée ont été inclus pour augmenter les effectifs mais ce choix est discutable. Des chiens avec un hypercorticisme d'origine surrénalienne ont en effet pu être inclus dans l'étude.

Les chiens sont rarement suivis au long cours à VetAgro Sup. Ils retournent chez le vétérinaire traitant une fois le diagnostic établi et/ou le traitement instauré pour la majorité des cas. Ainsi nous ne connaissons que quelques fois l'évolution du cas, de sa maladie, des signes cliniques et biochimiques et du traitement avec ses possibles effets secondaires. Seuls 11/50 cas (22 %) ont été suivis plus d'un an à VetAgro Sup. Ces rares cas ne permettent pas d'étudier l'évolution d'autres paramètres au fil du temps, tels que

l'âge au décès et les causes du décès, les complications du traitement ou encore la dose utilisée une fois la maladie stabilisée.

V. CONCLUSION

Notre étude ne met pas en évidence d'évolution significative ni dans l'âge de la détection des signes cliniques en lien avec la maladie de Cushing ni dans l'âge au diagnostic, qui ne sont donc pas d'avantage précoces au cours de la vie du chien entre 2011 et 2021 par rapport à la période entre 2000 et 2010. Il semble donc logique qu'il n'y ait également pas d'évolution significative dans la fréquence des différents signes cliniques de la maladie de Cushing. Nous ne savons toutefois pas si les signes cliniques sont moins marqués qu'auparavant. Concernant le traitement, celui-ci a évolué dans le choix de la molécule et dans la dose initiale du trilostane employée qui a diminué. Ainsi trois de nos hypothèses se trouvent en partie infirmées (l'évolution de la sévérité des signes n'étant pas étudiée), et notre dernière hypothèse se trouve confirmée.

CONCLUSION

Le syndrome de Cushing, et notamment la maladie de Cushing (hypercorticisme hypophysaire), sont aujourd'hui bien décrits dans la littérature scientifique vétérinaire : on sait aujourd'hui mieux qu'hier reconnaître, diagnostiquer et traiter correctement cette dysendocrinie chez le chien. L'analyse temporelle des publications semble cependant indiquer que la présentation clinique et les anomalies biochimiques au diagnostic restent identiques au fil des décennies. La description de la gravité des signes cliniques n'étant pas réalisée, il est toutefois impossible de savoir si une reconnaissance qu'on peut supposer plus précoce de la maladie s'accompagne de signes moins graves ou plus subtiles au fil des années. De même pour les anomalies biochimiques, ces dernières n'étant pas toujours relevées ou bien différemment selon les études, il est difficile de savoir si elles sont moins franches au fil du temps. Le traitement, quant à lui, a évolué tant dans le choix de la molécule de première intention que dans la posologie. Le trilostane a en effet supplanté le mitotane, et les recommandations pour la dose de trilostane employée à l'initiation du traitement sont passées de plus de 3 mg/kg une fois par jour à 1 à 2 mg/kg en deux prises quotidiennes.

Concernant les chiens atteints de syndrome de Cushing et présentés au CHUVAC de VetAgro Sup entre 2000 et 2021, notre étude est en accord avec la littérature, et ne met pas en évidence d'évolution dans la présentation clinique suivant la période considérée (2000-2010 *versus* 2011-2021). Il existe toutefois des différences significatives dans la fréquence de survenue de certains signes cliniques et anomalies biologiques entre notre étude et les différentes publications. Là encore, la description de la sévérité des signes cliniques est trop rarement décrite pour comparer l'évolution de leur intensité au fil du temps. Le traitement a également évolué, avec comme dans la littérature, une utilisation majoritaire du trilostane qui a supplanté le mitotane, et avec une dose à l'initiation du traitement plus faible après 2010, passant de 5,4 mg/kg/j à 1,85 mg/kg/j en moyenne.

Il serait intéressant d'analyser l'intensité des manifestations des signes cliniques dans le temps, afin de voir si leur expression est moins sévère au fil des années au moment du diagnostic et si leur résolution est plus courte. Une étude prospective serait utile, au vu du peu de données dans la littérature sur ces points. Il en est de même pour la comparaison des anomalies biochimiques au fil de temps : une liste homogène de paramètres devrait être évaluée pour chaque cas, avec *a minima* la même méthode de dosage et idéalement le même analyseur pour un paramètre donné.

BIBLIOGRAPHIE

ALENZA DP, ARENAS C, LOPEZ ML, MELIAN C, (2006). Long-term efficacy of trilostane administered twice daily in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 42(4), pp. 269–276. <https://doi.org/10.5326/0420269>

ANGLES JM, FELDMAN EC, NELSON RW, FELDMAN MS, (1997). Use of urine cortisol:creatinine ratio versus adrenocorticotrophic hormone stimulation testing for monitoring mitotane treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 211(8), pp. 1002-1004. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9343543/>

ARENAS C, MELIAN C, PEREZ-ALENZA MD, (2013). Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27(6), pp. 1478-1485. <https://doi-org./10.1111/jvim.12207>

ARENAS C, MELIAN C, PEREZ-ALENZA MD, (2014). Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *Journal of veterinary internal medicine*. 28(2), pp. 473–480. <https://doi.org/10.1111/jvim.12303>

AUGUSTO M, BURDEN A, NEIGER R, RAMSEY IK, (2012). A comparison of once and twice daily administration of trilostane to dogs with hyperadrenocorticism. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*. 40(6), pp. 415-424. 10.1055/s-0038-1623672

BARKER EN, CAMPBELL S, TEBB AJ, NEIGER R, HERRTAGE ME, REID SWJ, RAMSEY IK, (2005). A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 19(6), pp. 810-815. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.2005.tb02769.x>

BEHREND E, KOOISTRA H, NELSON R, REUSCH C, SCOTT-MONCRIEFF J, (2013). Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27(6), pp. 1292-1304. <https://doi-org./10.1111/jvim.12192>

BELL R, NEIGER R, MCGROTTY Y, RAMSEY IK, (2006). Study of the effects of once daily doses of trilostane on cortisol concentrations and responsiveness to adrenocorticotrophic hormone in hyperadrenocorticoid dogs. *Veterinary Record*. 159(9), pp. 277–281. <https://doi-org./10.1136/vr.159.9.277>

BENCHEKROUN G, DE FORNEL-THIBAUD P, RODRIGUEZ PIÑEIRO M, RAULT D, BESSO J, COHEN A, HERNANDEZ J, STAMBOULI F, GOMES E, GARNIER F, BEGON D, MAUREY-GUENEC C, ROSENBERG D, (2010). Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and

equivocal adrenal asymmetry. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24(5), pp. 1077-1085. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.2010.0559.x>

BENCHEKROUN G, DESQUILBET L, HERRTAGE ME, JEFFERY ND, ROSENBERG D, GRANGER N, (2017). Dogs with macroadenomas have lower body temperature and heart rate than dogs with microadenomas, *The Veterinary Journal*. 227, pp. 42-45, ISSN 1090-0233, <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.08.007>.

BENNAIM M, SHIEL RE, MOONEY CT, (2019)(a). Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *The Veterinary Journal*. 252, article 105342. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105342>.

BENNAIM M, CENTOLA S, RAMSEY I, SETH M, (2019)(b). Clinical and clinicopathological features in dogs with uncomplicated spontaneous hyperadrenocorticism diagnosed in primary care practice (2013–2014). *Journal of American Animal Hospital Association*. 55(4), pp. 178–186. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6789>

BENNAIM M, SHIEL RE, FORDE C, MOONEY CT, (2018). Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 32(3), pp. 967– 977. <https://doi-org./10.1111/jvim.15079>

BERRY CR, HAWKINS EC, HURLEY KJ, MONCE K, (2000). Frequency of pulmonary mineralization and hypoxemia in 21 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 14(2), pp. 151-156. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.2000.tb02229.x>

BORNSTEIN SR, ENGELAND WC, EHRHART BORNSTEIN M, HERMAN JP, (2008). Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 19(5), pp. 175-180. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.01.009>

BOSJE JT, RIJNBERK A, MOL JA, VOORHOUT G, KOOISTRA HS, (2002). Plasma concentrations of acth precursors correlate with pituitary size and resistance to dexamethasone in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Domestic Animal Endocrinology*. 22(4), pp. 201-210, issn 0739-7240. [https://doi.org/10.1016/s0739-7240\(02\)00128-5](https://doi.org/10.1016/s0739-7240(02)00128-5).

BRADDOCK J, CHURCH D, ROBERTSON I, WATSON A, (2003). Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadreno-corticism. *Australian Veterinary Journal*. 81(10), pp. 600-607. <https://doi-org./10.1111/j.1751-0813.2003.tb12498.x>

BRADDOCK J, CHURCH D, ROBERTSON I, WATSON A, (2004). Inefficacy of selegiline in treatment of canine pituitary-dependent hyper-adrenocorticism. *Australian Veterinary Journal*. 82(5), pp. 272-277. <https://doi-org./10.1111/j.1751-0813.2004.tb12702.x>

BRAUN C, BORETTI FS, REUSCH CE, SIEBER-RUCKSTUHL NS, (2013). Comparison of two treatment regimens with trilostane in dogs with pituitary-dependent

hyperadrenocorticism. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. 155(10), pp. 551–558. <https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000511>

BRONSON RT, (1982). Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *American Journal of Veterinary Research*. 43(11), pp. 2057-2059.

BUREAU S, GRAND JG, (2009). Traitement chirurgical de l'hypercorticisme. *Point Vétérinaire*. 40(295), pp. 25-30.

BURGENER IA, GEROLD A, TOMEK A, KONAR M, (2007). Empty sella syndrome, hyperadrenocorticism and megaesophagus in a dachshund. *Journal of Small Animal Practice*. 48(10), pp. 584-587. <https://doi-org./10.1111/j.1748-5827.2007.00323.x>

BURKHARDT WA, GUSCETTI F, BORETTI FS, IVOS TODESCO A, ALDAJAROV N, LUTZ TA, REUSCH CE, SIEBER-RUCKSTUHL NS, (2011). Adrenocorticotrophic hormone, but not trilostane, causes severe adrenal hemorrhage, vacuolization, and apoptosis in rats. *Domestic Animal Endocrinology*. 40(3), pp. 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2010.10.002>.

CABRERA BLATTER MF, DEL PRADO A, GALLELLI MF, D'ANNA E, IVANIC J, ESARTE M, MICELI DD, GOMEZ NV, CASTILLO VA, (2012(a)). Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: Relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. *Research in Veterinary Science*. 92(3), pp. 387-392. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.04.017>.

CABRERA BLATTER MF, DEL PRADO B, MICELI DD, GOMEZ NV, IVANIC J, DI TOLLO B, GALLELLI MF, CASTILLO VA, (2012(b)). Interleukin-6 and insulin increase and nitric oxide and adiponectin decrease in blind dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*. 93(3), pp. 1195-1202. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.02.003>.

CAROTENUTO G, MALERBA E, DOLFINI C, BRUGNOLI F, GIANNUZZI P, SEMPRINI G, TOSOLINI P, FRACASSI F, (2019). Cushing's syndrome—an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open veterinary journal*. 9(1), pp. 27-32. <https://doi.org/10.4314/ovj.v9i1.5>

CHAPMAN PS, KELLY DF, ARCHER J, BROCKMAN DJ, NEIGER R, (2004). Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*. 45(6), pp. 307-310. <https://doi-org./10.1111/j.1748-5827.2004.tb00241.x>

CHEN HY, LIEN YH, HUANG HP, (2016). Association of renal resistive index, renal pulsatility index, systemic hypertension, and albuminuria with survival in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *International journal of endocrinology*. 2016, article ID 3814034. <https://doi.org/10.1155/2016/3814034>

CHO KD, KANG JH, CHANG D, NA KJ, YANG MP, (2013). Efficacy of low- and high-dose trilostane treatment in dogs (< 5 kg) with pituitary-dependent hyperadrenocorticism.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 27(1), pp. 91-98. <https://doi-org./10.1111/jvim.12007>

CHURCHER R, (1999). Hepatic carcinoid, hypercortisolism and hypokalaemia in a dog. *Australian Veterinary Journal.* 77(10), pp. 641-645. <https://doi-org./10.1111/j.1751-0813.1999.tb13149.x>

CISNEROS LE, PALUMBO MI, MORTARI AC, RAHAL SC, RESENDE LA, VULCANO LC, BORGES AS, (2011). What is your neurologic diagnosis? Hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 238(10), pp. 1247-1249. <https://doi-org./10.2460/javma.238.10.1247>

CLEMENTE M, DE ANDRES PJ, ARENAS C, MELIAN C, MORALES M, PEREZ-ALENZA MD, (2007). Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary record.* 161(24), pp. 805-809. <https://bvajournals-onlinelibrary-wiley-com./doi/pdfdirect/10.1136/vr.161.24.805>

DE FORNEL P, DELISLE F, DEVAUCHELLE P, ROSENBERG D, (2007). Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: a retrospective study of 12 cases. *The Canadian veterinary journal.* 48(5), pp. 481-486.

DE FORNEL-THIBAUD P, ROSENBERG D, BENCHEKROUN G, (2009). Macoradénome canin. *PratiqueVet.* 56, pp. 30-33.

DEN HERTOOG E, BRAAKMAN JCA, TESKE E, KOOISTRA HS, RIJNBERK A, (1999). Results of non-selective adrenocorticolysis by O,p'-DDD in 129 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Record.* 144(1), pp. 12-17. <https://doi-org./10.1136/vr.144.1.12>

DESWARTE A, BENCHEKROUN G, (2015). Diagnostic de l'hypercorticisme canin. *Le Point Vétérinaire.* 46(359), pp. 56-62.

DOERR KA, OUTERBRIDGE CA, WHITE SD, KASS PH, SHIRAKI R, LAM AT, AFFOLTER VK, (2013). Calcinosis cutis in dogs: histopathological and clinical analysis of 46 cases. *Veterinary Dermatology.* 24(3), pp. 355-e79. <https://doi-org./10.1111/vde.12026>

DUNN K, (1997). Complications associated with the diagnosis and management of canine hyperadrenocorticism. *In Practice.* 19(5), pp. 246-255. <https://doi-org./10.1136/inpract.19.5.246>

DUNN KJ, HERRTAGE ME, DUNN JK, (1995). Use of ACTH stimulation tests to monitor the treatment of canine hyperadrenocorticism. *Veterinary Record.* 137(7), pp. 161-165.

DUPONT, P, BURKHARDT W, BORETTI F, RIOND B, REUSCH C, WILLI B, SIEBER-RUCKSTUHL N, (2020). Urinary tract infections in dogs with spontaneous hypercortisolism - frequency,

symptoms and involved pathogens. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*. 162(7), 439–450. <https://doi.org/10.17236/sat00265>

EICHELBERG H, SEINE R, (1996). Life expectancy and cause of death in dogs. I. The situation in mixed breeds and various dog breeds. *Berliner und Munchener Tieraertzliche Wochenschrift*. 109(8), pp. 292-303.

EVANS H, DE LAHUNTA A, (2013). *Miller's Anatomy of the Dog*, 4^{ème} édition. Saint Louis, Missouri : Saunders , 872p.

EVANS H, DE LAHUNTA A, (2016). *Guide to the Dissection of the Dog*, 8^{ème} édition. Saint Louis, Missouri : Saunders, 344p.

FABRES V, BENCHEKROUN G, (2020), Hypercorticisme et diabète sucré chez le chien. *Le Point vétérinaire*. 51(412), pp. 40-44

FELDMAN E, NELSON R, REUSCH C, SCOTT-MONCRIEFF JC, (2014). Canine hyperadrenocorticism. In : *Canine and Feline Endocrinology*. 4^{ème} édition. Saint Louis, Missouri : Saunders. pp. 377-451.

FELDMAN EC, (2011). Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 238(11), pp. 1441-1451. <https://avmajournals-avma-org./view/journals/javma/238/11/javma.238.11.1441.xml>

FELDMAN EC, KASS PH, (2012). Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26(4), pp. 1078-1080. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.2012.00956.x>

FELDMAN EC, NELSON RW, FELDMAN MS, (1996). Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 209(4), pp. 772-775. PMID: 8756877.

FELDMAN EC, NELSON RW, FELDMAN MS, FARVER TB, (1992). Comparison of mitotane treatment for adrenal tumor versus pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 200(11), pp. 1642–1647.

FERGUSON DC, PETERSON ME, (1992). Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. *American journal of veterinary research*. 53(9), pp. 1636–1640.

FINDLINGS JW, RAFF H, ARON DC, (2004). The low-dose dexamethasone suppression test : a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89(3), pp. 1222-1226. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030207>

FORRESTER SD, TROY GC, DALTON MN, HUFFMAN JW, HOLTZMAN G, (1999). Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 13(6), pp. 557-560. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.1999.tb02209.x>

FRACASSI F, CORRADINI S, FLORIANO D, BOARI A, ASTE G, PIETRA M, BERGAMINI PF, DONDI F, (2015). Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Veterinary Record*. 176(2), pp. 49-49. <https://doi-org./10.1136/vr.102546>

FRANZINI DE SOUCA CC, MACCARIELLO CE, DIAS DP, DOS SENTOS ALMEIDA NM, ALVES DE MEDEIROS M, (2017). Autonomic endocrine and behavioural responses to thunder in laboratory and companion dogs. *Physiology & Behavior*. 169, pp. 208-215. ISSN 0031-9384, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.12.006>.

GALAC S, BUIJTELS JJCWM, MOL JA, KOOISTRA HS, (2010). Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *The Veterinary Journal*. 183(1), pp. 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.10.007>.

GALAC S, KARS VJ, VOORHOUT G, MOL JA, KOOISTRA HS, (2008). ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: A case report. *The Veterinary Journal*. 177(1), pp. 141-143 <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.04.008>.

GALAC S, KOOISTRA HS, TESKE E, RIJNBERK A, (1997). Urinary corticoid/creatinine ratios in the differentiation between pituitary-dependent hyperadrenocorticism and hyperadrenocorticism due to adrenocortical tumour in the dog. *Veterinary Quarterly*. 19(1), pp. 17-20. <https://doi.org/10.1080/01652176.1997.9694731>

GALAC S, KOOISTRA HS, VOORHOUT G, VAN DEN INGH TSGAM, MOL JA, VAN DEN BERG G, MEIJ BP, (2005). Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domestic Animal Endocrinology*. 28(3), pp. 338-348 <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2004.11.001>.

GARCÍA SAN JOSÉ P, ARENAS BERMEJO C, C, ALONSO-MIGUEL D, GONZÁLEZ SANZ S, CLARES MORAL I, PORTERO FUENTES M, PEREZ-ALENZA MD, (2022). Survival of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated twice daily with low doses of trilostane. *Veterinary Record*. 191(3), e1630. <https://doi-org./10.1002/vetr.1630>

GARCÍA SAN JOSÉ P, ARENAS BERMEJO C, CLARES MORAL I, CUESTA ALVARO P, PÉREZ ALENZA MD, (2020). Prevalence and risk factors associated with systemic hypertension in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 34(5), pp. 1768- 1778. <https://doi-org./10.1111/jvim.15841>

GÓJSKA-ZYGMER O, LECHOWSKI R, I ZYGMER W, (2011). Canine iatrogenic persistent hypoadrenocorticism after short-term treatment of hyperadrenocorticism with trilostane - a case report. *Veterinarski arhiv*. 81(5), pp. 699-705. <https://hrcak.srce.hr/72969>

GOY-THOLLOT I, PÉCHEREAU D, KÉROACK S, DEZEMPTÉ JC, BONNET JM, (2002). Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *The Journal of small animal practice*. 43(11), pp. 489–492. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2002.tb00019.x>

GRANGER N, DE FORNEL P, DEVAUCHELLE P, SEGOND S, DELISLE F, ROSENBERG D, (2005). Plasma pro-opiomelanocortin, pro-adrenocorticotropin hormone, and pituitary adenoma size in dogs with cushing's disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 19(1), pp. 23-28. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.2005.tb02653.x>

GRECO DS, PETERSON ME, DAVIDSON AP, FELDMAN EC, KOMUREK K, (1999). Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). *Journal-American Veterinary Medical Association*. 214(9), pp. 1349-1353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10319177/>

GRIEBSCH C, LEHNERT C, WILLIAMS G, FAILING K, NEIGER R, (2014). Effect of trilostane on hormone and serum electrolyte concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 28(1), pp. 160-165. <https://doi-org./10.1111/jvim.12268>

GUILLEMIN R, (2005). Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. *Journal of Endocrinology*. 184(1), pp. 11-28. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05883>.

HASENMAJER V, BONAVENTURA I, MINNETTI M, SADA V, SBARDELLA E, ISIDORI AM, (2021). Non-canonical effects of ACTH: Insights into adrenal insufficiency. *Frontiers in Endocrinology*. 12:701263. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.701263>.

HELM J, MCLAUCHLAN G, BODEN L, FROWDE P, COLLINGS A, TEBB A, ELWOOD C, HERRTAGE M, PARKIN T, RAMSEY IK, (2011). A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with mitotane or trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25(2), pp. 251-260. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.2011.0696.x>

HESS RS, SAUNDERS HM, VAN WINKLE TJ, SHOFER FS, WASHABAU RJ, (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 213(5), pp. 665-670.

HESS RS, SAUNDERS HM, WINKLE TJV, WARD CR, (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 217(8), pp. 1166-1173. <https://doi-org./10.2460/javma.2000.217.1166>

HOFFMAN JM, LOURENÇO BN, PROMISLOW DEL, CREEVY KE, (2018). Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *Journal of Small Animal Practice*. 59(11), pp. 681-690. <https://doi-org./10.1111/jsap.12904>

HURLEY KJ, VADEN SL, (1998). Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 212(3), pp. 369-373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9470045/>

IHLE SL, (1997). Pituitary corticotroph macrotumors : diagnosis and treatment. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 27(2), pp. 287-297. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(97\)50032-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50032-5)

ISHINO H, TAKEKOSHI S, TESHIMA T, UCHIDA K, SAKONJU I, HARA Y, (2019). Hyperadrenocorticism caused by a pituitary ganglioglioma in a dog. *Veterinary Pathology*. 56(4), pp. 609-613. <https://doi.org/10.1177/0300985819829530>

JAILLARDON L, (2018). Analyse critique du diagnostic biologique d'un hypercortisolisme. In : Moderniser l'endocrinologie clinique chez les carnivores domestiques. *Le point vétérinaire*. 49, pp. 30-33.

JAILLARDON L, (2020). L'exploration endocrinienne : un challenge pour le praticien. *Le point vétérinaire*. 412, pp. 14-19.

KEMPPAINEN R, BEHREND E, (1997). Adrenal physiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal*. 27(2), pp. 173-186. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(97\)50026-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50026-X)

KENT MS, BOMMARITO D, FELDMAN E, THEON AP, (2007). Survival, neurologic response, and prognostic factors in dogs with pituitary masses treated with radiation therapy and untreated dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 21(5), pp. 1027-1033. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[1027:snrapf\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[1027:snrapf]2.0.co;2)

KIM KH, HAN SM, JEON KO, KIM HT, LI Q, RYU MO, SONG WJ, PARK SC, AND YOUN HY, (2017). Clinical relationship between cholestatic disease and pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs: a retrospective case series. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 31(2), pp. 335-342. <https://doi-org./10.1111/jvim.14608>

KING JB, MORTON JM, (2017). Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. *The Veterinary Journal*. 230, pp. 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.10.018>.

KINTZER PP, PETERSON ME, (1991). Mitotane (o, p'-DDD) Treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 5(3), pp. 182-190. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.1991.tb00945.x>

KINTZER PP, PETERSON ME, (1994). Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 205(1), pp. 54-61.

KLEIN BG, (2012). Endocrine glands and their function. In : *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. 5^{ième} édition. St. Louis, Missouri : Saunders, pp.374-407.

KOOK P, SCHELLENBERG S, GREEST P, REUSCH C, CORBOZ L, GLAUS T, (2010). Microbiologic evaluation of gallbladder bile of healthy dogs and dogs with iatrogenic hypercortisolism: A pilot study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24(1), pp. 224-228. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.2009.0413.x>

KRAFFT E, (2018). Risques et bénéfices du traitement d'un hypercorticisme chez le chien. In : JAILLARDON L, Moderniser l'endocrinologie clinique chez les carnivores domestiques. *Le point vétérinaire*. 49, pp. 34-39.

KUTSUNAI M, KANEMOTO H, FUKUSHIMA K, FUJINO Y, OHNO K, TSUJIMOTO H, (2014). The association between gall bladder mucoceles and hyperlipidaemia in dogs: A retrospective case control study. *The Veterinary Journal*. 199(1). pp. 76-79. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.10.019>.

LECHAN T, TONI R, (mise à jour le 28/11/2016). *Functional anatomy of the hypothalamus and the pituitary*. In: FEINGOLD KR, ANAWALT B, BLACKMAN MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279126/>

LIEN YH, HSIANG TY, HUANG HP, (2010). Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. *Acta veterinaria Scandinavica*. 52(1), p. 61. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-61>

LING GV, STABENFELDT GH, COMER KM, GRIBBLE DH, SCHECHTER RD, (1979). Canine hyperadrenocorticism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 174(11), pp. 1211-1215.

LULICH JP, OSBORNE CA, (1994). Bacterial infections of the urinary tract. In : ETTINGER SJ, FELDMAN EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. 4^{ième} édition. Philadelphia : Saunders, pp. 1775-1788.

LORENZ MD, (1982). Diagnosis and medical management of canine Cushing's syndrome: a study of 57 consecutive cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 18, pp. 707-716.

MARIANI CL, SCHUBERT TA, HOUSE RA, WONG MA, HOPKINS AL, BARNES HELLER HL, MILNER RJ, LESTER NV, LURIE DM, RAJON DA, FRIEDMAN WA, BOVA FJ, (2015). Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*. 13(4), pp. 409-423. <https://doi-org./10.1111/vco.12056>

MARTINS FSM, CARVALHO GLC, JESUS L, PÖPPL ÁG, GONZÁLEZ FHD, (2019). Epidemiological, clinical, and laboratory aspects in a case series of canine hyperadrenocorticism: 115 cases (2010-2014). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 39(11). <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6105>

MAZZI A, FRACASSI F, DONDI F, GENTILINI F, FAMIGLI BERGAMIN, P, (2008). Ratio of urinary protein to creatinine and albumin to creatinine in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Veterinary research communications*. 32 suppl.1, pp. 299-301. <https://doi.org/10.1007/s11259-008-9133-z>

MEIJ BP, MOL JA, BEVERS MM, RIJNBERK A, (1997). Alterations in anterior pituitary function of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Journal of endocrinology*. 154(3), pp. 505-512. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1540505>

MELIÁN C, PÉREZ-ALENZA MD, PETERSON M. Hyperadrenocorticism in dogs. In : ETTINGER SJ, FELDMAN EC (2010). *Textbook of veterinary internal medicine*. 7^{ième} édition. Saint-Louis, Missouri : Saunders, 2, pp. 1816-1840.

MERIC T, FABRES V, BENCHEKROUN G, (2020), Syndrome de Cushing. La place des dernières données épidémiologiques dans le diagnostic. *PratiqueVet*. 184, pp. 28-32

MESICH MLL, MAYHEW PD, PAEK M, HOLT DE, BROWN DC, (2009). Gall bladder mucoceles and their association with endocrinopathies in dogs: a retrospective case-control study. *Journal of Small Animal Practice*. 50(12), pp. 630-635. <https://doi-org./10.1111/j.1748-5827.2009.00811.x>

MICELI DD, CABRERA BLATTER MF, GALLELLI MF, PIGNATARO OP, CASTILLO VA, (2014). Involvement of glucagon-like peptide 1 in the glucose homeostasis regulation in obese and pituitary-dependent hyperadrenocorticism affected dogs. *Research in Veterinary Science*. 97(2), pp. 211-217, ISSN 0034-5288, <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.07.014>.

MICELI DD, PIGNATARO OP, CASTILLO VA, (2017). Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Research in Veterinary Science*. 115, pp. 425-431. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.07.026>

MICHELL AR, (1999). Longevity of British breeds of dog and its relationships with-sex, size, cardiovascular variables and disease. *Veterinary Record*. 145(22), pp. 625-629. <https://doi-org./10.1136/vr.145.22.625>

MIHAI R, (2014). Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery (Oxford)*. 32(10), pp. 504-512. <https://doi-org./10.1016/j.mpsur.2014.07.008>

MUELLER C, SIEBER-RUCKSTUHL N, WENGER M, KASER-HOTZ B, REUSCH CE, (2006). Low-dose dexamethasone test with 'inverse' results: a possible new pattern of cortisol response. *Veterinary Record*. 159(15), pp. 489-491. <https://doi.org/10.1136/vr.159.15.489>

NAGATA N, KOJIMA K, YUKI M, (2017). Comparison of survival times for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a primary-care hospital: Treated with trilostane versus untreated. *Journal of veterinary internal medicine*. 31(1), pp. 22-28. <https://doi.org/10.1111/jvim.14617>

NEIGER R, HURLEY KJ, RAMSEY I, O'CONNOR J, MOONEY CT, (2002). Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Record*. 150(26), pp. 799-804. <https://doi-org./10.1136/vr.150.26.799>

NORMAN EJ, THOMPSON H, MOONEY CT, (1999). Dynamic adrenal function testing in eight dogs with hyperadrenocorticism associated with adrenocortical neoplasia. *Veterinary Record*. 144(20), pp. 551-554. <https://doi.org/10.1136/vr.144.20.551>

NOVELLAS R, RUIZ DE GOPEGUI R, ESPADA Y, (2008). Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Veterinary Record*. 163(20), pp. 592-595. <https://doi-org./10.1136/vr.163.20.592>

O'NEIL DG, SCUDDER C, FAIRE JM, CHURCH DB, MCGREEVY PD, THOMSON PC, BRODBELT DC, (2016). Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *Journal of Small Animal Practice*. 57(7), pp. 365-373. <https://doi-org./10.1111/jsap.12523>

ORTEGA TM, FELDMAN EC, NELSON RW, WILLITS N, COWGILL LD, (1996). Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 209(10), pp. 1724-1729. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8921029/>

PATRONEK GJ, WATERS DJ, GLICKMAN LT, (1997). Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. *The Journals of Gerontology: Series A*. 52A(3), pp. 171-178. <https://doi.org/10.1093/gerona/52A.3.B171>

PÉREZ-ALENZA D, MELIÁN C, (2017). Hyperadrenocorticism in dogs. In : ETTINGER S-J, FELDMAN E-C, COTE E, *Textbook of veterinary internal medicine : Diseases of the Dog and Cat, 8th Edition*. Saint-Louis, Missouri : Saunders, p. 1715-1811.

PETERSON ME, (1984). Hyperadrenocorticism. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 14(4), pp. 731-749. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(84\)50078-3](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(84)50078-3)

PETERSON ME, (2001). Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's Disease). *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 31(5), pp. 1005-1014. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)50010-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50010-8).

PETERSON ME, ALTSZULER N, NICHOLS CE, (1984). Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Research in veterinary science*. 36(2), pp. 177-182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6371957/>

PETERSON ME, KRIEGER DT, DRUCKER WD, HALMI NS, (1982). Immunocytochemical study of the hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Endocrinologica*. 101(1), pp. 15-24. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1010015>

PETERSON ME, NESBITT G, SCHAER M, (1981). Diagnosis and management of concurrent diabetes mellitus and hyperadrenocorticism in thirty dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 178(1), pp. 66-69,

https://www.researchgate.net/publication/16188570_Diagnosis_and_management_of_concurrent_diabetes_mellitus_and_hyperadrenocorticism_in_thirty_dogs

PIKE FS, BERG J, KING NW, PENNING DG, WEBSTER CRL, (2004). Gallbladder mucocele in dogs: 30 cases (2000–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 224(10), pp. 1615-1622. <https://doi-org./10.2460/javma.2004.224.1615>

PLOTSKY PM, (1987). Regulation of hypophysiotropic factors mediating ACTH secretion. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 512(1), pp. 205-217. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb24962.x>.

PÖPPL ÁG, COELHO IC, SILVEIRA CA, MORESCO MB, LUIZ G, CARVALHO C, (2016). Frequency of endocrinopathies and characteristics of affected dogs and cats in southern Brazil (2004-2014). *Acta Scientiae Veterinariae*. 44(1). <https://doi.org/10.22456/1679-9216.81099>

PROSCHOWSKY HF, RUGBJERG H, ERSBØLL AK, (2003). Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine*. 58(1–2), pp. 63-74. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(03\)00010-2](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(03)00010-2).

PROUILLAC C, GARNIER F, (2010). Thérapeutique en endocrinologie des carnivores. In : *EMC Encyclopédie Vétérinaire*. 5(500). Paris : Elsevier.

RAFF H, (1993). Interactions between neurohypophysial hormones and the ACTH-adrenocortical axis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 689, pp. 411-425. <https://nyaspubs-onlinelibrary-wiley-com./doi/pdfdirect/10.1111/j.1749-6632.1993.tb55564.x>

RAMSEY IK, (2010). Trilostane in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 40(2), pp. 269-283. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.10.008>.

RAMSEY IK, RICHARDSON J, LENARD Z, TEBB A, IRWIN P, (2008). Persistent isolated hypocortisolism following brief treatment with trilostane. *Australian Veterinary Journal*. 86(12), pp. 491-495. <https://doi-org./10.1111/j.1751-0813.2008.00373.x>

RAMSEY IK, RISTIC J, (2007). Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *In Practice*. 29(8), pp. 446-454. <http://dx.doi.org/10.1136/inpract.29.8.446>

RAMSEY IK, TEBB A, HARRIS E, EVANS H, HERRTAGE ME, (2005). Hyperparathyroidism in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*. 46(11), pp. 531-536. <https://doi-org./10.1111/j.1748-5827.2005.tb00282.x>

RANNOU B, (2018). Interprétation des résultats en endocrinologie : prérequis techniques. In : JAILLARDON L, Moderniser l'endocrinologie clinique chez les carnivores domestiques. *Le point vétérinaire*. 49, pp. 16-21.

RANNOU B, ROSENBERG D, (2014). Le diagnostic de l'hypercorticisme et le suivi du traitement au trilostane en l'absence de Synacthène disponible. *PratiqueVet.* 49(111), pp. 50-52.

REID L, BEHREND E, MARTIN L, KEMPPAINEN R, WARD C, LURYE J, DONOVAN T, LEE H, (2014). Effect of trilostane and mitotane on aldosterone secretory reserve in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 28(2), pp. 443-450. <https://doi-org./10.1111/jvim.12276>

REINE NJ, (2007). Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. *Clinical Techniques in Small Animal Practice.* 22(1), pp. 18-25. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.02.003>.

REUSCH CE, FELDMAN EC, (1991). Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: Pretreatment evaluation of 41 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 5(1), pp. 3-10. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.1991.tb00922.x>

REUSCH CE, RUCKSTUHL NS, WENGER M, LUTZ H, PERREN A, POSPISCHIL A, (2007). Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Veterinary Record.* 160(7), pp. 219-224. <https://doi-org./10.1136/vr.160.7.219>

REUSCH CE, SCHELLENBERG S, WENGER M, (2010). Endocrine hypertension in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 40(2), pp. 335-352. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.10.005>.

REUSCH CE, STEFFEN T, HOERAUF A, (1999). The efficacy of L-deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 13(4), pp. 291-301. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.1999.tb02184.x>

REWERTS JM, GROOTERS AM, PAYNE JT, KORNEGAY JN, (1997). Atraumatic rupture of the gastrocnemius muscle after corticosteroid administration in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 210(5), pp.655-657.

RIJNBERK A, BELSHAW BE, (1988). An alternative protocol for the medical management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary record.* 122(20), pp. 486-488. <https://doi.org/10.1136/vr.122.20.486>

RUCKSTUHL NS, NETT CS, REUSCH CE, (2002). Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *American Journal of Veterinary Research.* 63(4), pp. 506-512. <https://avmajournals-avma-org./view/journals/ajvr/63/4/ajvr.2002.63.506.xml>

SANDERS K, KOOISTRA HS, GALAC S, (2018). Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. *The Veterinary Journal.* 241, pp.42-51. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.09.014>

SCAVELLI TD, PETERSON ME, MATTHIESEN, DT, (1986). Results of surgical treatment for hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia in the dog: 25 cases (1980-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 189(10), pp. 1360-1364. https://www.researchgate.net/publication/19367525_Results_of_surgical_treatment_for_hyperadrenocorticism_caused_by_adrenocortical_neoplasia_in_the_dog_25_cases_1980-1984

SCHOFIELD I, BRODBELT DC, KENNEDY N, NIESSEN SJM, CHURCH DB, GEDDES RF, O'NEIL DG, (2021). Machine-learning based prediction of Cushing's syndrome in dogs attending UK primary-care veterinary practice. *Scientific Reports*. 11, article 9035. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88440-z>

SCHOFIELD I, BRODBELT DC, WILSON ARL, NIESSEN S, CHURCH D, O'NEILL D, (2020). Survival analysis of 219 dogs with hyperadrenocorticism attending primary care practice in England. *Veterinary Record*. 186(11), pp. 348-348. <https://doi-org./10.1136/vr.105159>

SCHOFIELD I, BRODBELT DC, NIESSEN SJM, CHURCH DB, GEDDES RF, KENNEDY N, O'NEILL DG, (2020). Development and internal validation of a prediction tool to aid the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs attending primary-care practice. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 34(6), pp. 2306- 2318. <https://doi-org./10.1111/jvim.15851>

SCHOFIELD I, O'NEILL DG, BRODBELT DC, CHURCH DB, GEDDES RF, NIESSEN SJM, (2019). Development and evaluation of a health-related quality-of-life tool for dogs with Cushing's syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33(6), pp. 2595-2604. <https://doi-org./10.1111/jvim.15639>

SCUDDER CJ, KENNY PJ, NIESSEN S, (2015). Treatment of canine and feline hyperadrenocorticism: trilostane and the alternatives. *Companion Animal*. 20(4), pp. 230-238. [10.12968/coan.2015.20.4.230](https://doi-org./10.12968/coan.2015.20.4.230)

SERUCA C, RODENAS S, LEIVA M, PEÑA T, AÑOR S, (2010). Acute postretinal blindness: ophthalmologic, neurologic, and magnetic resonance imaging findings in dogs and cats (seven cases). *Veterinary Ophthalmology*. 13(5), pp. 307-314. <https://doi-org./10.1111/j.1463-5224.2010.00814.x>

SHAHID Z, ASUKA E, SINGH G, (2022). *Physiology, Hypothalamus*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535380/>

SMETS P, LEFEBVRE H, MEIJ B, CROUBELS S, MEYER E, VAN DE MAELE I, DAMINET S, (2012). Long-term follow-up of renal function in dogs after treatment for ACTH-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26(3), pp. 565-574. <https://doi-org./10.1111/j.1939-1676.2012.00915.x>

SOBEL KE, WILLIAMS JE, (2009). Pneumothorax secondary to pulmonary thromboembolism in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 19(1), pp. 120-126. <https://doi-org./10.1111/j.1476-4431.2008.00347.x>

SOETART N, (2018). Effet su stress sur les fonctions endocrines. In : JAILLARDON L, Moderniser l'endocrinologie clinique chez les carnivores domestiques. *Le point vétérinaire*. 49, pp. 24-29.

THEON AP, FELDMAN EC, (1998). Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurologic signs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 213(2), pp. 225–231.

TOMLINSON JW, STEWART PM, (2001). Cortisol metabolism and the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 15(1), pp. 61-78, ISSN 1521-690X, <https://doi.org/10.1053/beem.2000.0119>.

TOUZET C, SONET J, (2018). Interprétation des anomalies échographiques des glandes surrénales chez le chien. *PratiqueVet*. 53(157), pp. 154-157.

TURNBULL AV, RIVIER CL, (1999). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines : actions and mechanisms of action. *Physiological Reviews*. 79(1), pp. 1-71. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.1.1>

TURQUETIL A, REZNIK Y, (2019). Les glandes surrénales, rôle et dysfonctionnement. *Actualités pharmaceutiques*. 58(585), pp. 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.02.004>.

VALENTIN S, (2018). Conduite diagnostic du syndrome de Cushing canin. *La dépêche technique*. 156, pp. 6-9.

VAN RIJN S, GALAC S, TRYFONIDOU M, HESSELINK J, PENNING L, KOOISTRA H, MEIJ B, (2016). The influence of pituitary size on outcome after transsphenoidal hypophysectomy in a large cohort of dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 30(4), pp. 989-995. <https://doi-org./10.1111/jvim.14367>

VANDENBERGH AG, VOORHOUT G, VAN SLUIJS FJ, RIJNBERK A, VAN DEN INGH TS, (1992). Haemorrhage from a canine adrenocortical tumour: a clinical emergency. *The Veterinary record*. 131(23), pp. 539–540. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1475899/>

VAUGHAN MA, FELDMAN EC, HOAR BR, NELSON RW, (2008). Evaluation of twice-daily, low-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism, *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 232(9), pp. 1321-1328. <https://avmajournals-avma-org./view/journals/javma/232/9/javma.232.9.1321.xml>

VIDAL PN, MICELI DD, ARIAS ES, D'ANNA E, GARCIA JD, CASTILLO VA, (2018). Decrease of nitric oxide and increase in diastolic blood pressure are two events that affect renal function in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *Open veterinary journal*. 8(1), pp. 86–95. <https://doi.org/10.4314/ovj.v8i1.14>

WATSON ADJ, RIJNBEEK A, MOOLENAAR AJ, (1987). Systemic availability of o,p'-ddd in normal dogs, fasted and fed, and in dogs with hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*. 43(2), pp. 160-165. ISSN 0034-5288, [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)30766-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)30766-5).

WHITNALL M, (1993). Regulation of the Hypothalamic Corticotropin-Releasing Hormone Neurosecretory System. In : *Progress in Neurobiology*. 40(5), pp. 573-629. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030100829390035Q>

WHITTEMORE JC, PRESTON CA, KYLES AE, HARDIE EM, FELDMAN EC, (2001). Nontraumatic rupture of an adrenal gland tumor causing intra-abdominal or retroperitoneal hemorrhage in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 219(3), pp. 329-333. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.329>

ZUR G, WHITE SD, (2011). Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 47(6), pp. 419-427. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5623>

EVOLUTION DE LA PRESENTATION CLINIQUE ET DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CUSHING CHEZ LE CHIEN : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ÉTUDE RETROSPECTIVE ENTRE 2000 ET 2021

Auteur

LAUMONT Margaux

Résumé

L'hypercorticisme spontané est une dysendocrinie étudiée depuis plusieurs décennies chez l'espèce canine. Sa détection et le tableau clinique associé semblent toutefois similaires au fil du temps, avec des fréquences d'observation des signes cliniques et anomalies biologiques non statistiquement différentes entre les études anciennes et récentes. La prise en charge médicale de la maladie de Cushing a quant à elle évolué tant dans le choix de la molécule, avec l'utilisation du trilostane à la place du mitotane, que dans la dose de trilostane employée qui a diminué et dans la fréquence d'administration passant de une à deux prises quotidiennes. Les chiens atteints de la maladie de Cushing et présentés au CHUVAC entre 2000 et 2021 ne montrent également aucune évolution dans les fréquences d'observation des signes cliniques et anomalies biologiques. Le trilostane est davantage employé pour la période 2011-2021 que pour la période 2000-2010, et notre étude montre une diminution de la dose employée à l'initiation du traitement en passant de 5,42 mg/kg/j pour la période 2000-2010 à 1,85 mg/kg/j pour la période 2011-2021.

Mots-clés

Hypercorticisme, Chien, Traitement, Symptôme, Endocrinologie

Jury

Président du jury : Pr RAVEROT Gérald

Directeur de thèse : Dr HUGONNARD Marine

2ème assesseur : Dr CHETOT Thomas