



HAL
open science

Hypoadrénocorticisme avec et sans modifications de la natrémie et de la kaliémie chez le chien : présentation clinique, traitement et suivi des cas diagnostiqués au ChuvA depuis 2015. Étude rétrospective sur 16 cas

Solène Javanaud

► To cite this version:

Solène Javanaud. Hypoadrénocorticisme avec et sans modifications de la natrémie et de la kaliémie chez le chien : présentation clinique, traitement et suivi des cas diagnostiqués au ChuvA depuis 2015. Étude rétrospective sur 16 cas. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04414384

HAL Id: dumas-04414384

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04414384v1>

Submitted on 24 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2023

**HYPOADRÉNO-CORTICISME AVEC ET SANS
MODIFICATIONS DE LA NATRÉMIE ET DE LA KALIÉMIE
CHEZ LE CHIEN : PRÉSENTATION CLINIQUE,
TRAITEMENT ET SUIVI DES CAS DIAGNOSTIQUÉS AU
CHUVA DEPUIS 2015. ÉTUDE RÉTROSPECTIVE
SUR 16 CAS**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 6 novembre 2023

par

Solène JAVANAUD

sous la direction de

Ghita BENCHEKROUN

JURY

Présidente du jury :	Mme Fanny PILOT-STORCK	Professeur à VetAgro Sup
Directrice de thèse :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA
Examineur :	M. Patrick VERWAERDE	Professeur à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire

Version juillet 2023



Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédictine	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneç	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolhot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À Madame Fanny PILOT-STORCK, Présidente du Jury de cette thèse, Professeure à VetAgro Sup,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et pour ses précieux conseils.

Qu'elle trouve l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame Ghita BENCHEKROUN, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour avoir élaboré cette thèse avec moi et accepté sa direction mais aussi pour m'avoir aidé avec bienveillance à tout moment durant l'entièreté de mes travaux.

Qu'elle trouve l'expression de ma sincère gratitude.

À Monsieur Patrick VERWAERDE, Professeur à l'EnvA,

Pour son enthousiasme et son intérêt immédiat porté à mon travail ainsi que pour avoir accepté d'intégrer ce jury de thèse.

Qu'il trouve l'expression de mes sincères remerciements.

Table des matières

Liste des figures.....	3
Liste des tableaux	5
Liste des abréviations.....	7
Introduction	9
Première partie : Données bibliographiques.....	11
1. Présentation clinique, paraclinique et diagnostic des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie	11
A. <i>Données épidémiologiques</i>	11
B. <i>Signes cliniques</i>	12
C. <i>Démarche diagnostique</i>	12
a. Examens d'orientation.....	12
b. Examens de confirmation.....	17
2. Traitement des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie	20
A. <i>Supplémentation en minéralocorticoïdes : Traitement par le pivalate de désoxycortone (Zycortal®)</i>	20
a. Protocole d'administration recommandé : Données figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.....	20
b. Evaluation de la réponse au traitement.....	21
c. Adaptation du résumé des caractéristiques du produit selon les données de la littérature	22
B. <i>Supplémentation en glucocorticoïdes</i>	23
a. Protocole d'administration recommandé selon les données de la littérature.....	24
b. Evaluation de la réponse au traitement.....	24
3. Suivi au long cours des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie ..	25
A. <i>Apparition de déséquilibres ioniques chez des chiens présentant initialement une forme eunatrémique et eukaliémique</i>	25
B. <i>Apparition de comorbidités : affections rénales</i>	26
C. <i>Survie</i>	26
Deuxième partie : Etude rétrospective des cas diagnostiqués au ChuvA depuis 2015	29
1. Objectifs de l'étude.....	29
2. Matériels et méthodes	30
A. <i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i>	30
B. <i>Collecte des données</i>	31
a. Anamnèse et examen clinique	31
b. Examens d'orientation.....	32
c. Examens de confirmation.....	33
d. Protocole d'administration et réponse aux traitements de supplémentation minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes.....	33
e. Suivi au long cours.....	35
C. <i>Analyse descriptive des données</i>	35
3. Résultats	36
A. <i>Présentation des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie</i>	36
a. Données épidémiologiques.....	36
b. Présentation clinique.....	37
c. Résultats des examens complémentaires.....	40
B. <i>Traitement des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie</i>	48
a. Supplémentation en minéralocorticoïdes : Traitement par le pivalate de désoxycortone (Zycortal®)	48
b. Supplémentation en glucocorticoïdes	51
C. <i>Suivi au long cours des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie</i>	53

a. Modalités et durée du suivi	53
b. Apparition de déséquilibres ioniques sur des formes initialement sans modification de la natrémie et de la kaliémie	54
c. Apparition d'une azotémie chez les chiens traités par le pivalate de désoxycortone (Zycortal®)	54
d. Survie.....	54
4. Discussion.....	55
A. <i>Synthèse des résultats obtenus et comparaison avec les données de la littérature</i>	55
a. Présentation des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie.....	55
b. Traitement des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie.....	61
c. Suivi au long cours des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie.....	64
B. <i>Limites de l'étude</i>	65
Conclusion.....	67
Liste des références bibliographiques	69

Liste des figures

Figure 1 : Sensibilité et spécificité de la mesure de l'épaisseur de la glande surrénale gauche en fonction des valeurs d'épaisseur seuil choisies (Wenger <i>et al.</i> , 2010).	16
Figure 2 : Radiographies de profil et de face d'un chien présentant une microcardie et une réduction de diamètre de la veine cave caudale dans un contexte d'hypoadrénocorticisme (Feldman <i>et al.</i> , 2015).....	16
Figure 3 : Réponses à une stimulation de la cortisolémie par l'ACTH correspondant à une exclusion d'hypoadrénocorticisme, à une situation équivoque ou à une confirmation d'hypoadrénocorticisme (Feldman <i>et al.</i> , 2015).	18
Figure 4 : Répartition des âges des chiens de l'étude.....	37
Figure 5 : Répartition des valeurs d'hématocrite des chiens de l'étude par rapport à l'intervalle de référence (IR).....	40
Figure 6 : Répartition des valeurs de numération lymphocytaire, éosinophilique et neutrophilique des chiens de l'étude par rapport aux intervalles de référence (IR).	41
Figure 7 : Répartition des valeurs de glycémie mesurées à l'admission chez les chiens de l'étude par rapport à la limite inférieure de l'intervalle de référence (Lim. inf. IR).....	42
Figure 8 : Répartition des valeurs d'épaisseur de la glande surrénale gauche mesurées chez les chiens de l'étude.	47
Figure 9 : Kaliémie et natrémie à J10 des neuf chiens du groupe DNK ayant eu un suivi dix jours après l'injection initiale de DOCP (Zycortal®).	49

Liste des tableaux

Tableau 1 : Adaptations de la posologie de la deuxième injection de DOCP (Zycortal®) à appliquer en fonction de la valeur du rapport Na^+/K^+ à J10 (Dechra®, 2020).	21
Tableau 2 : Caractéristiques épidémiologiques de la population des chiens de l'étude.	36
Tableau 3 : Prévalence des signes cliniques d'intérêt chez les chiens du groupe DNK et du groupe ENK.....	38
Tableau 4 : Durées d'évolution des signes cliniques rapportées dans l'anamnèse par les propriétaires chez les chiens des groupes DNK et ENK.	39
Tableau 5 : Valeurs médianes, minimales et maximales de l'urémie et de la créatininémie au sein du groupe DNK, et intervalles de référence correspondants.....	43
Tableau 6 : Valeurs médianes, minimales et maximales de la kaliémie, de la natrémie, du rapport Na^+/K^+ , de la calcémie ionisée et de la chlorémie au sein du groupe DNK, intervalles de référence correspondants et nombre de chiens présentant une valeur non incluse dans l'intervalle de référence parmi les chiens du groupe DNK chez qui ces paramètres ont été mesurés	44
Tableau 7 : Effets secondaires observés sur un mois chez les chiens des groupes DNK et ENK après la mise en place du traitement à base de prednisolone à dose initiale.....	52

Liste des abréviations

ACTH : hormone adrénocorticotrope

ChuvA : centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort

CRH : *corticotropin-releasing hormone*

DNK : dysnatrémique(s) et/ou dyskaliémique(s)

DOCP : pivalate de désoxycortone

ECG : électrocardiogramme

ENK : eunatrémique(s) et eukaliémique(s)

PUPD : polyuro-polydipsie

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SDMA : diméthylarginine symétrique

Introduction

L'hypoadrénocorticisme est une affection endocrinienne concernant le cortex surrénalien et conduisant à une insuffisance de production de corticoïdes dans l'organisme. Bien que décrit chez de rares chats, l'hypoadrénocorticisme touche presque exclusivement le chien. Dans la grande majorité des cas (95 %), cette affection est d'origine périphérique, c'est-à-dire consécutive à une atrophie du cortex surrénalien. Le mécanisme de cette atrophie est mal déterminé mais l'hypothèse principale est celle d'une origine auto-immune (Feldman *et al.*, 2015). Cette origine correspond à la maladie d'Addison *sensu stricto*. Bien que moins fréquentes, d'autres origines sont possibles comme une origine centrale, résultant d'un défaut de production de *corticotropin-releasing hormone* (CRH) par l'hypothalamus ou d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse, ou bien une origine iatrogène, rencontrée notamment chez des animaux traités pour un hyperadrénocorticisme à la suite d'un surdosage de médicaments tels que le trilostane ou le mitotane (Lathan et Thompson, 2018).

Dans le cas majoritaire d'une origine périphérique par destruction de la glande surrénale, les conséquences sur la synthèse de corticoïdes dépendent de la zone du cortex surrénalien atteinte. Dans la plupart des cas, l'atteinte concerne les trois couches du cortex surrénalien (zones réticulée, fasciculée et glomérulée) et engendre donc une insuffisance de production de minéralocorticoïdes et de glucocorticoïdes. Ainsi, des effets associés à un déficit en ces deux types de corticoïdes sont observés au niveau de l'organisme. Dans d'autres cas, seules les zones réticulée et fasciculée sont atteintes, conduisant à un déficit en glucocorticoïdes uniquement. Dans le cas d'origine centrale, la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien sera à l'origine d'une atteinte glucocorticoïde seule. Ainsi, plusieurs formes d'hypoadrénocorticisme peuvent être distinguées en fonction de la nature de l'insuffisance surrénalienne : des formes avec insuffisance minéralocorticoïde et glucocorticoïde, ainsi que des formes avec une insuffisance glucocorticoïde isolée. Des formes avec une insuffisance minéralocorticoïde isolée existent également, bien que très rarement décrites. Une insuffisance en minéralocorticoïdes se manifeste notamment par une hypovolémie ainsi que par des déséquilibres ioniques, dont les principaux sont une hyperkaliémie et une inversion du rapport Na^+/K^+ . Ces déséquilibres consécutifs à un déficit en aldostérone ne sont pas présents dans tous les cas d'hypoadrénocorticisme : on distingue donc des formes d'hypoadrénocorticisme eunatrémiques et eukaliémiques (ENK) et des formes d'hypoadrénocorticisme hyperkaliémiques et/ou hyponatrémiques qui seront regroupées sous le terme de formes dysnatrémiques et/ou dyskaliémiques (DNK) dans la suite de ce manuscrit.

Le traitement de cette maladie consiste en une supplémentation en corticoïdes, avec une supplémentation en glucocorticoïdes associée ou non à une supplémentation en minéralocorticoïdes en fonction de la présence ou non d'une modification de la kaliémie et/ou de la natrémie. En 2015, un nouveau traitement substitutif du déficit en minéralocorticoïdes est mis sur le marché en Europe. Il s'agit du pivalate de désoxycortone (DOCP), commercialisé en Europe sous le nom de Zycortal®. Ce médicament injectable est maintenant très majoritairement utilisé lors de supplémentation minéralocorticoïde.

Ce travail a pour objectif d'étudier la présentation des formes ENK et DNK d'hypoadrénocorticisme, leur traitement au long cours en s'intéressant notamment aux modalités d'administration du Zycortal®, ainsi que leur suivi à moyen et long terme. La réponse à ces problématiques passera tout d'abord par un état des lieux des données de la littérature, puis par une étude rétrospective des cas d'hypoadrénocorticisme diagnostiqués au centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort (ChuvA) depuis 2015 dont les résultats seront confrontés aux données bibliographiques.

Première partie : Données bibliographiques

1. Présentation clinique, paraclinique et diagnostic des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie

A. Données épidémiologiques

La prévalence globale de l'hypoadrénocorticisme chez le chien est très faible, avec une prévalence estimée entre 0,06 % et 0,5 % en fonction des études (Kelch *et al.*, 1998 ; Jett *et al.*, 2022). Selon les études, entre 24 % et 32 % des cas d'hypoadrénocorticisme sont sans modification de la natrémie et de la kaliémie au moment du diagnostic (Hughes *et al.*, 2007; Thompson *et al.*, 2007).

L'hypoadrénocorticisme se rencontre principalement chez des jeunes chiens, avec un âge de diagnostic compris entre deux mois et 12 ans (Ettinger *et al.*, 2016) et une moyenne de quatre ans pour les formes DNK (Thompson *et al.*, 2007). Le diagnostic des formes ENK est généralement posé plus tardivement avec une moyenne de six à sept ans (Thompson *et al.*, 2007). Ceci n'est pas nécessairement le reflet d'une différence d'âge de début de la maladie chez le patient et pourrait s'expliquer par le fait que les signes cliniques sont généralement plus frustrés lors de formes ENK (cf. 1.B), rendant ainsi le diagnostic plus difficile. Les chiens atteints de formes ENK d'hypoadrénocorticisme ne présentent notamment pas de « crises Addisoniennes », qui constituent dans le cas de formes DNK un motif de consultation en urgence conduisant souvent au diagnostic (Thompson *et al.*, 2007).

Concernant le sexe des animaux touchés, il est noté en médecine vétérinaire une prédisposition des femelles, avec une prévalence d'hypoadrénocorticisme 1,85 fois plus élevée chez les femelles que chez les mâles (Hanson *et al.*, 2016). Dans le cas des formes ENK, une étude fait état d'une différence de prévalence moins élevée entre mâles et femelles, avec une prévalence 1,22 fois plus élevée chez les femelles que les mâles (Lifton *et al.*, 1996).

Enfin, l'hypoadrénocorticisme peut concerner les chiens de toutes races. Il semble néanmoins que certaines races y soient prédisposées, comme le Caniche, le Chien d'eau portugais, le Cairn Terrier, le Colley Barbu et le Retriever de la Nouvelle-Écosse (Hanson *et al.*, 2016; Hughes *et al.*, 2007).

B. Signes cliniques

L'hypoadrénocorticisme peut se manifester par une pluralité de signes cliniques dont certains dépendent de la forme de la maladie.

Les signes cliniques les plus fréquents sont des signes généraux avec notamment de l'anorexie, de l'abattement, une perte de poids et une faiblesse musculaire. Dans quasiment 50 % des cas, ces signes cliniques peu spécifiques sont chroniques et intermittents (Lathan et Thompson, 2018). Les chiens atteints peuvent également présenter des signes digestifs comme des vomissements et de la diarrhée, qui peuvent dans 11 à 15 % des cas être associés à du méléna avec ou sans hématochézie et parfois à l'émission de membranes dans les selles ou les vomissements (Peterson *et al.*, 1996 ; Seth *et al.*, 2011). La présence d'une douleur abdominale est décrite mais moins fréquente. L'ensemble de ces signes cliniques est majoritairement imputable au déficit en glucocorticoïdes (Ettinger *et al.*, 2016 ; Feldman *et al.*, 2015).

D'autres signes, principalement imputables au déficit en minéralocorticoïdes, sont fréquemment présents dans les formes DNK d'hypoadrénocorticisme, comme la polyuro-polydipsie (PUPD), la déshydratation et la bradycardie. Il est à noter qu'une PUPD peut être observée chez les formes ENK bien que cela soit moins fréquent. Par ailleurs, les signes cliniques sont généralement plus marqués chez les chiens souffrant de formes DNK. Dans les cas les plus graves, notamment lors de crise addisonienne, les chiens atteints d'hypoadrénocorticisme peuvent être présentés en état de choc (Ettinger *et al.*, 2016 ; Feldman *et al.*, 2015).

Enfin, des signes d'hypotension peuvent également être constatés. Cette hypotension est imputable à l'hypovolémie fréquemment rencontrée dans les formes DNK, mais également au déficit en glucocorticoïdes présent aussi bien dans les formes DNK qu'ENK, étant donné que ces derniers jouent un rôle important dans le maintien de la pression artérielle (Ettinger *et al.*, 2016).

Dans les formes ENK, seuls les signes généraux et digestifs peuvent être présents, avec éventuellement une PUPD associée. Ces signes ont d'ailleurs une prévalence augmentée dans les formes ENK par rapport aux formes DNK. Il s'agit de signes peu spécifiques, qui peuvent par ailleurs être absents. En effet, dans les formes ENK, il est possible de remarquer uniquement des changements biologiques lors de la réalisation d'analyses sanguines sans avoir de signe clinique associé (Lathan et Thompson, 2018).

C. Démarche diagnostique

a. Examens d'orientation

Dans le cas d'hypoadrénocorticisme, des examens complémentaires relativement disponibles peuvent révéler diverses anomalies permettant, si elles sont présentes, d'orienter le diagnostic vers un hypoadrénocorticisme en précisant la nature.

- *Anomalies potentiellement retrouvées aux examens sanguins et urinaires*

Dans un premier temps, la réalisation d'un bilan sanguin complet peut être particulièrement informative.

A l'hémogramme, la principale anomalie notable est une anémie normochrome normocytaire arégénérative, généralement modérée avec un taux d'hématocrite compris entre 20 % et 35 %. Cette anémie n'est présente que dans 25 % des cas environ (Spence *et al.*, 2018), néanmoins sa prévalence est plus importante parmi les formes ENK que parmi les formes DNK : Une étude comparant 35 chiens ayant une forme DNK et 11 chiens ayant une forme ENK faisait état d'un hématocrite moyen de 45 % contre 31 % respectivement. L'origine de cette anémie est mal déterminée mais elle pourrait être consécutive à une diminution de production des hématies imputable au déficit en glucocorticoïdes, associée à des hémorragies d'origine digestive consécutives au déficit en glucocorticoïdes et aux diarrhées et vomissements. Une autre origine possible est celle d'une anémie associée à la chronicité de la maladie. Cette anémie pourrait donc être retrouvée plus fréquemment dans les formes ENK du fait de la chronicité des signes digestifs mais aussi du fait de l'absence de déshydratation chez ces chiens. En effet, dans le cas d'un déficit en minéralocorticoïdes, la diminution de la volémie engendrée conduit à une hémococoncentration pouvant masquer une anémie sous-jacente. Des protéines totales élevées témoignant de cette hémococoncentration sont d'ailleurs fréquemment retrouvées dans les formes DNK (Thompson *et al.*, 2007).

Les numérations lymphocytaire, neutrophilique et éosinophilique sanguines peuvent également orienter le diagnostic étant donné qu'environ 90 % des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme ne présentent pas de lymphopénie (Seth *et al.*, 2011), élément caractérisant le leucogramme de stress habituellement retrouvé chez les chiens souffrant d'une maladie systémique (Feldman *et al.*, 2015). Les chiens atteints d'hypoadrénocorticisme ont en moyenne des numérations lymphocytaire et éosinophilique sanguines plus élevées et une numération neutrophilique plus basse que les chiens non atteints, en raison du déficit en glucocorticoïdes. Il est néanmoins peu fréquent d'observer des valeurs hors des intervalles de référence. Parmi ces trois paramètres, la numération lymphocytaire semble être le plus discriminant avec une différence plus importante entre les chiens sains et malades. La sensibilité et la spécificité d'une numération lymphocytaire supérieure à 2000 cellules/ μ l ont été respectivement évaluées à 58 % et 85 % (Seth *et al.*, 2011).

A l'examen biochimique, une hypoalbuminémie et une hypocholestérolémie peuvent être constatées, consécutives en première hypothèse à une malabsorption ou à des pertes d'origine digestive. Ces anomalies sont plus fréquentes dans le cas de formes ENK que dans le cas de formes DNK d'hypoadrénocorticisme (Thompson *et al.*, 2007). Ceci pourrait s'expliquer par l'hypovolémie fréquemment présente chez les chiens présentant une forme DNK, qui augmenterait les valeurs de manière artéfactuelle, ou bien par le fait que les formes ENK présentent des signes cliniques et biologiques plus frustrés qui sont donc détectés à des stades plus avancés (Feldman *et al.*, 2015).

Une hypoglycémie modérée est présente dans moins de 20 % des cas (Peterson *et al.*, 1996).

Enfin, on peut mettre en évidence une azotémie d'origine pré-rénale dans les cas de forme DNK, consécutive à l'hypotension et à l'hypovolémie qui engendrent une diminution de la perfusion rénale. Cette azotémie est très fréquente (présente dans plus de 80 % des cas de forme DNK d'après l'étude de Peterson *et al.* de 1996). L'augmentation de l'urée est alors plus marquée que celle de la créatinine. L'azotémie disparaît normalement rapidement après réhydratation et mise en place du traitement de substitution minéralocorticoïde. Par ailleurs, la densité urinaire est abaissée malgré l'origine pré-rénale de l'insuffisance rénale. Elle est alors inférieure à 1,030 dans plus de 75 % des cas, voire inférieure à 1,020 dans près de 50 % des cas (Peterson *et al.*, 1996). Ceci est principalement consécutif à la diminution de réabsorption de sodium au niveau du rein imputable au déficit en minéralocorticoïdes, entraînant ainsi une polyurie et donc une diminution de densité urinaire (Ettinger *et al.*, 2016).

Au ionogramme, l'anomalie la plus significative est une hyperkaliémie associée à une diminution du rapport Na^+/K^+ . La valeur seuil utilisée pour le rapport Na^+/K^+ est de 27 avec une sensibilité de 86 % et une spécificité de 97 %. Une valeur inférieure à 27 n'est pas pathognomonique mais fortement évocatrice d'hypoadrénocorticisme (Adler *et al.*, 2007). Une hyponatrémie peut être observée mais bien moins fréquemment. Ces changements électrolytiques sont absents au diagnostic dans 24 % à 32 % des cas d'hypoadrénocorticisme, qui correspondent aux formes ENK.

Des anomalies de la calcémie sont par ailleurs rencontrées assez fréquemment avec notamment une hypercalcémie totale rapportée dans environ 40 % des cas. L'hypercalcémie ionisée a été retrouvée dans 42 % des cas d'hypoadrénocorticisme selon Adamantos and Boag (2008) et dans 18 % des formes DNK selon Adler *et al.* (2007). L'hypercalcémie ionisée est généralement modérée et n'entraîne que rarement des signes cliniques, bien que des cas plus graves aient été décrits (Adamantos et Boag, 2008). Des cas d'hypocalcémie ionisée ont également été rapportés chez des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme, avec par exemple 10 % des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme présentant une hypocalcémie ionisée selon l'étude de Adamantos and Boag datant de 2008 et 25 % des chiens atteints de forme DNK présentant une hypocalcémie ionisée dans l'étude de Adler *et al.* datant de 2007.

Enfin, chez les formes DNK, une acidémie est rencontrée dans 60 % des cas (Adler *et al.*, 2007). Une hypochlorémie est également rencontrée dans environ 40 % des formes DNK (Peterson *et al.*, 1996).

- *Dosage du cortisol basal*

Des valeurs faibles de cortisol basal sont presque systématiquement retrouvées dans les cas d'hypoadrénocorticisme. En effet, d'après une étude sur 163 cas d'hypoadrénocorticisme, en prenant une valeur seuil de 55 nmol/L (soit 2 µg/dl), ce test avait une sensibilité de 99,4 % impliquant que des valeurs supérieures à cette valeur seuil pouvaient exclure de manière quasi-certaine un hypoadrénocorticisme. Néanmoins, la sensibilité n'étant pas parfaite, un test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH doit être envisagé en cas de très forte suspicion clinique malgré des

concentrations de cortisol basal supérieures à cette valeur seuil. Par ailleurs, même en prenant une valeur seuil 10 fois inférieure (5,5 nmol/L), ce test ne peut être utilisé pour confirmer un hypoadrénocorticisme car les valeurs prédictives positives, impactées par la prévalence de la maladie, sont trop faibles. Cette valeur prédictive positive a notamment été évaluée à 72 % environ pour une prévalence estimée de 3 % (Gold *et al.*, 2016).

- *Anomalies potentiellement retrouvées à la mesure de pression artérielle et à l'électrocardiogramme (ECG)*

Lors de maladie d'Addison, une hypotension peut être constatée à la mesure de pression artérielle (Seth *et al.*, 2011). Cette hypotension peut être très prononcée dans les cas graves notamment lors de crise addisonienne. Elle peut être consécutive à un déficit volémique non compensé constaté lors de formes DNK mais peut aussi être imputée en partie au déficit en glucocorticoïdes étant donné que ces derniers jouent un rôle important dans le maintien de la pression artérielle (Ettinger *et al.*, 2016).

Comme évoqué précédemment, une bradycardie peut être constatée à l'examen clinique chez des chiens présentant une forme DNK d'hypoadrénocorticisme. Face à ce trouble du rythme, un ECG est fréquemment réalisé et peut montrer, en plus de la bradycardie, d'autres anomalies comme une onde P d'amplitude diminuée voire absente, des complexes QRS élargis, une onde T hypervoltée ou la présence de blocs atrio-ventriculaires de grades variables (Peterson *et al.*, 1996). Ces troubles du rythme sont consécutifs à l'hyperkaliémie et se résolvent une fois cette hyperkaliémie corrigée (Feldman *et al.*, 2015).

- *Anomalies potentiellement retrouvées aux examens d'imagerie*

En cas de présence de signes cliniques évocateurs et d'éléments de suspicion mis en évidence aux examens complémentaires de première intention, des examens d'imagerie peuvent être réalisés pour renforcer l'hypothèse d'un hypoadrénocorticisme.

Une échographie abdominale permet de mettre en évidence une diminution bilatérale de l'épaisseur des glandes surrénales et parfois également une diminution de la longueur des glandes surrénales. D'après une étude comparant les dimensions des glandes surrénales chez des chiens sains, des chiens présentant un hypoadrénocorticisme et des chiens présentant une hyperkaliémie consécutive à une autre affection, l'épaisseur des glandes surrénales était plus petite chez les chiens atteints d'hypoadrénocorticisme. La valeur la plus significative était celle de l'épaisseur de la glande surrénale gauche, pour laquelle des valeurs inférieures à 2,8 mm permettaient de suspecter un hypoadrénocorticisme avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 100 %. D'après les auteurs, une valeur seuil légèrement plus élevée (3,2 mm) constituait déjà un élément en faveur d'un hypoadrénocorticisme. D'après cette même étude, certains chiens atteints d'hypoadrénocorticisme pouvaient présenter des surrénales de dimensions usuelles. L'hypothèse principale évoquée était celle d'une infiltration lymphoplasmocytaire de la glande surrénale en début d'évolution de la

maladie, engendrant une hypertrophie de la glande transitoire avant l'atrophie communément observée (Wenger *et al.*, 2010).

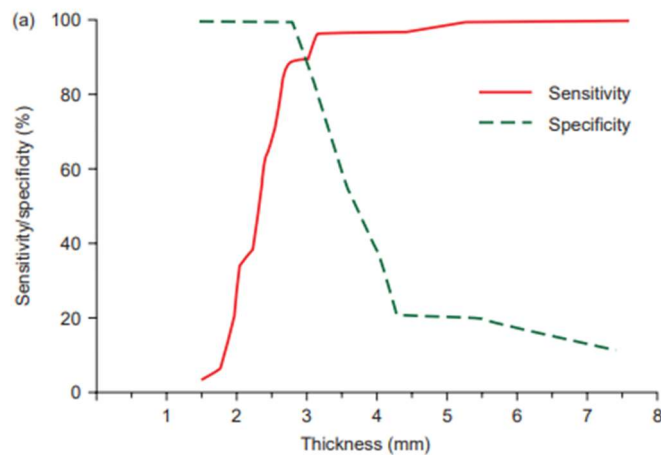


Figure 1 : Sensibilité et spécificité de la mesure de l'épaisseur de la glande surrénale gauche en fonction des valeurs d'épaisseur seuil choisies (Wenger *et al.*, 2010).

Lors d'hypovolémie dans les cas de formes DNK, des signes d'hypovolémie (microcardie, diminution de taille des vaisseaux pulmonaires) peuvent apparaître à la radiographie thoracique (Melian *et al.*, 1999). Des signes d'hypovolémie peuvent également être distingués à l'échocardiographie (Spence *et al.*, 2018). Ces examens sont toutefois peu réalisés en routine.

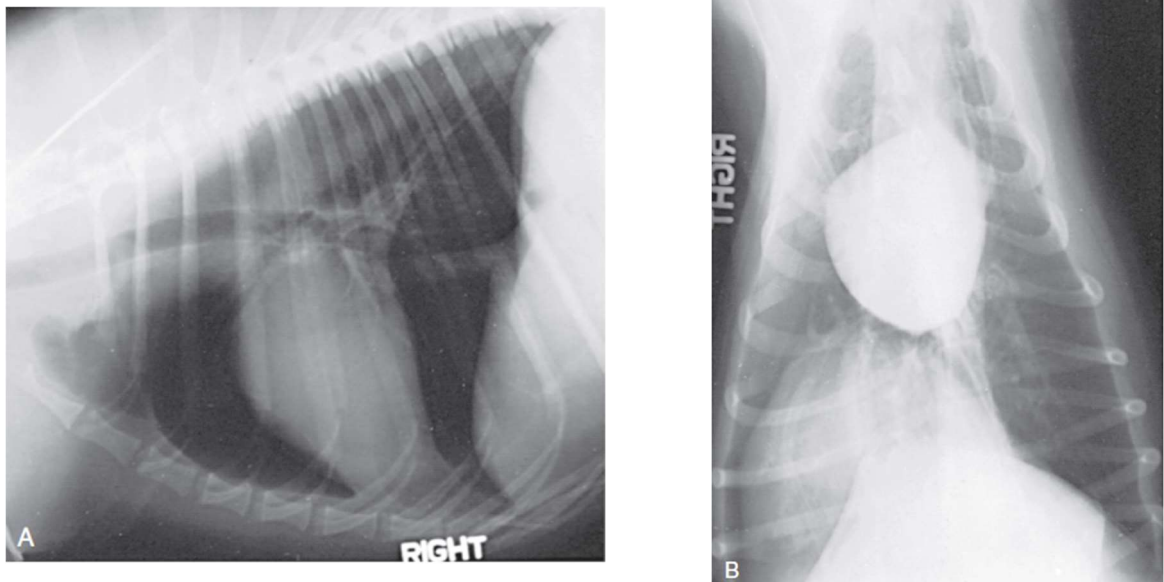


Figure 2 : Radiographies de profil et de face d'un chien présentant une microcardie et une réduction de diamètre de la veine cave caudale dans un contexte d'hypoadrénocorticisme (Feldman *et al.*, 2015)

Dans de très rares cas, l'échocardiographie peut révéler chez certains chiens atteints d'hypoadrénocorticisme des signes de myocardiopathie dilatée. Le développement de myocardiopathie dilatée en lien avec un hypoadrénocorticisme, bien que rare, est documenté chez l'Homme. Cette myocardiopathie est généralement présente au moment du diagnostic ou alors se manifeste très rapidement après la mise en place de la supplémentation en corticoïdes et d'une fluidothérapie. Quelques *case-reports* ont fait état de ce type de présentation chez le chien, avec une myocardiopathie pouvant ou non être associée à la présence d'un souffle cardiaque et se résolvant avec l'administration de glucocorticoïdes. L'existence d'un lien direct entre myocardiopathie et hypoadrénocorticisme n'est pas encore établie et nécessiterait la réalisation d'études cliniques. Le mécanisme qui en serait à l'origine serait en première hypothèse le déficit en glucocorticoïdes entraînant entre autres une hypocontractilité myocardique, possiblement associé à une hypovolémie et une hyperkaliémie chroniques (Gunasekaran and Sanders, 2022; Jett *et al.*, 2022).

La présence d'un mégacœsophage est rapportée dans quelques cas d'hypoadrénocorticisme mais est rare (Bartges et Nielson, 1992 ; Lathan et Thompson, 2018 ; Peterson *et al.*, 1996). Son mécanisme d'apparition est inconnu mais il pourrait être consécutif à la faiblesse musculaire engendrée par le déficit en glucocorticoïdes. Le mégacœsophage, lorsqu'il est présent, est réversible suite à l'administration de glucocorticoïdes (Bartges et Nielson, 1992 ; Feldman *et al.*, 2015).

b. Examens de confirmation

Les examens complémentaires évoqués précédemment permettent d'orienter le diagnostic en faveur ou défaveur d'un hypoadrénocorticisme mais la réalisation d'autres examens est nécessaire pour aboutir à un diagnostic de certitude.

Le test de référence est le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH, qui consiste à prélever un échantillon de sang à $t = 0$ avant d'injecter au patient par voie intraveineuse (ou intramusculaire, mais la voie veineuse est à privilégier) 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d'ACTH synthétique (tétracosactide). Un nouveau prélèvement sanguin est réalisé une heure plus tard et le cortisol sanguin est dosé dans chacun des prélèvements. Chez un chien sain, une augmentation de la cortisolémie après l'injection sera observée, tandis que chez un chien atteint d'hypoadrénocorticisme, le cortisol restera bas : une concentration en cortisol inférieure à 2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 60 minutes après l'injection d'ACTH confirme un hypoadrénocorticisme, une concentration supérieure à 8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ l'exclut, et les valeurs intermédiaires sont considérées douteuses comme illustré par la figure 3 (Feldman *et al.*, 2015).

Ce test permet de confirmer la présence d'un hypoadrénocorticisme avec une très bonne sensibilité et spécificité, mais ne permet pas d'en déterminer l'origine (périphérique, centrale, iatrogène) ni la forme (ENK ou DNK).

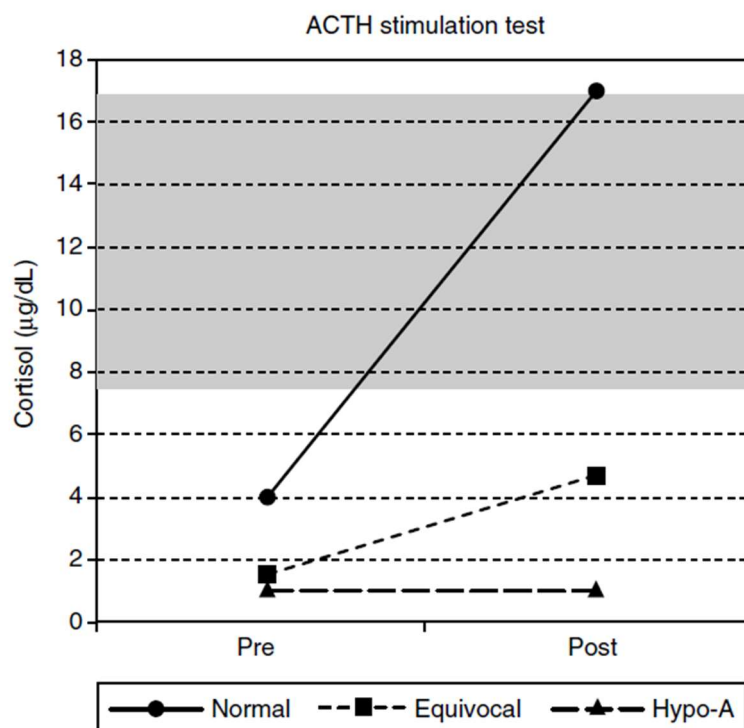


Figure 3 : Réponses à une stimulation de la cortisolémie par l'ACTH correspondant à une exclusion d'hyposécrétion, à une situation équivoque ou à une confirmation d'hyposécrétion (Feldman *et al.*, 2015).

D'autres tests permettant la confirmation d'un hyposécrétion existant, comme le calcul du ratio cortisolémie sur ACTH endogène et le calcul du ratio aldostéronémie sur activité de la rénine plasmatique.

En effet, en cas d'hyposécrétion périphérique, il y a un déficit de production de cortisol non imputable à un déficit de sécrétion d'ACTH. En l'absence de rétrocontrôle négatif, la sécrétion d'ACTH est ainsi augmentée. Deux études ont montré que les valeurs des concentrations d'ACTH endogène et de cortisol basal sanguines mesurées chez un groupe de chiens atteints d'hyposécrétion périphérique et un groupe de chiens sains étaient significativement différentes, mais qu'il existait un recouvrement entre les étendues de valeurs obtenues au sein des deux groupes. En considérant le ratio cortisolémie sur ACTH endogène, les étendues des valeurs obtenues au sein des deux groupes ne se recoupaient pas. Ainsi, le calcul du ratio cortisolémie sur ACTH endogène permettait la confirmation du diagnostic d'hyposécrétion périphérique. Le calcul de ce ratio présente l'avantage par rapport au test de référence de ne nécessiter qu'une seule prise de sang, limitant ainsi les contraintes pour le chien et pour les propriétaires et permettant une initiation immédiate du traitement substitutif. Cependant, le dosage de l'ACTH nécessite des conditions pré-analytiques contraignantes, ce qui rend son dosage moins aisé que la réalisation du test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH. Ainsi, ce test n'est que peu réalisé en routine. De plus, il n'y a pas d'études portant sur la capacité du ratio cortisolémie sur ACTH endogène à détecter des hyposécrétions centrales (Javadi *et al.*, 2006 ; Lathan *et al.*, 2014).

Concernant le calcul du ratio aldostéronémie sur activité de la rénine plasmatique, une étude de 2014 a montré que l'activité de la rénine plasmatique était significativement plus élevée chez les

chiens atteints de forme DNK d'hypoadrénocorticisme que chez les chiens sains ou présentant des maladies mimant un hypoadrénocorticisme. En effet, le déficit en aldostérone d'origine surrénalienne entraîne une augmentation compensatrice de sécrétion de rénine par le rein (Baumstark *et al.*, 2014a). Une autre étude a montré que la distribution de l'aldostéronémie et de l'activité de la rénine plasmatique mesurées chez un groupe de chiens atteints d'hypoadrénocorticisme périphérique et chez un groupe de chiens sains étaient significativement différentes, mais qu'il existait toutefois un recoupement entre les étendues de valeurs obtenues au sein de ces deux groupes. Cette étude montrait alors que le calcul du ratio aldostéronémie sur activité de la rénine plasmatique permettait de faire disparaître ce recoupement, et permettait donc de confirmer le diagnostic d'hypoadrénocorticisme périphérique en réalisant une unique prise de sang. Néanmoins le dosage de l'activité de la rénine plasmatique étant très peu disponible, ce test n'est pas réalisé en routine (Javadi *et al.*, 2006).

En raison de leurs limites, ces tests ne sont que rarement réalisés et leur est préféré le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH. Néanmoins, ils peuvent constituer des alternatives, par exemple en cas de période d'indisponibilité d'ACTH synthétique.

Une fois la présence d'un hypoadrénocorticisme confirmé, le ionogramme permet, en cas de présence de modifications de la kaliémie, de la natrémie ou du rapport Na^+/K^+ , de diagnostiquer un hypoadrénocorticisme périphérique avec insuffisance minéralocorticoïde et glucocorticoïde. En revanche, dans le cas de formes ENK, les origines peuvent être multiples. En effet, cette absence de déséquilibre ionique peut résulter d'une insuffisance en glucocorticoïdes pure, soit d'origine centrale, soit périphérique avec une atteinte concernant uniquement les zones réticulées et fasciculées du cortex surrénalien. D'autres possibilités sont celles d'un hypoadrénocorticisme périphérique touchant les trois zones du cortex surrénalien mais dans un stade encore débutant où la zone glomérulée n'est que peu ou pas encore touchée, ou bien d'une atteinte de la zone glomérulée compensée par des mécanismes rénaux encore méconnus à ce jour. Ainsi, la réalisation d'autres examens peut être envisagée pour préciser la nature exacte de l'hypoadrénocorticisme (Spence *et al.*, 2018) :

- Le dosage de l'ACTH endogène permet de distinguer une origine périphérique d'une origine centrale ou iatrogène. En cas d'hypoadrénocorticisme central ou iatrogène, la valeur d'ACTH endogène est basse tandis qu'elle est élevée en cas d'hypoadrénocorticisme périphérique. La réalisation d'un examen d'imagerie de l'encéphale (préférentiellement d'imagerie par résonance magnétique) permet de repérer des anomalies au niveau de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Dans le cas de forme ENK d'hypoadrénocorticisme d'origine périphérique, il est envisageable d'effectuer un test de stimulation de l'aldostéronémie par l'ACTH. En effet, l'ACTH stimule la sécrétion d'aldostérone, bien qu'il ne s'agisse pas en conditions physiologiques du paramètre prépondérant dans la régulation de la sécrétion d'aldostérone, cette dernière étant majoritairement sous contrôle de l'angiotensine II et de la kaliémie. Ainsi, ce test peut être utilisé pour évaluer l'atteinte de la zone glomérulée (Kemppainen et Behrend, 1997). Si la valeur de l'aldostéronémie après stimulation est haute, on conclut à une atteinte sélective des zones fasciculée et réticulée. Si elle est au contraire basse, la sécrétion d'aldostérone

est insuffisante, ce qui traduit une atteinte de la zone glomérulée n'ayant pas de répercussion sur la natrémie ni la kaliémie du fait de compensations rénales.

2. Traitement des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie

Dans cette partie, nous nous intéresserons à la mise en place d'un traitement dans les différentes formes d'hypoadrénocorticisme. Le traitement étudié ici sera uniquement le traitement au long cours, ne sera pas abordé le traitement en urgence des crises addisoniennes.

A. Supplémentation en minéralocorticoïdes : Traitement par le pivalate de désoxycortone (Zycortal®)

a. Protocole d'administration recommandé : Données figurant dans le résumé des caractéristiques du produit

Le Zycortal® est un médicament de substitution minéralocorticoïde à base de DOCP mis sur le marché en Europe en 2015. Ce médicament a vocation à être utilisé dans le cas de formes DNK d'hypoadrénocorticisme, en association avec un autre médicament assurant une supplémentation en glucocorticoïdes. Son administration est débutée au moment du diagnostic une fois l'animal stabilisé, un chien en crise addisonienne doit donc bénéficier d'une réanimation adaptée avant de débiter la supplémentation minéralocorticoïde.

Le Zycortal® est un médicament injectable s'administrant par voie sous-cutanée. Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), le protocole d'administration de base est d'une injection à la dose de 2,2 mg/kg tous les 25 jours, à adapter en fonction de la réponse clinique et biologique observée chez le chien. Pour ce faire, une première injection est réalisée à J0 à la dose de 2,2 mg/kg. Un premier contrôle du ionogramme est à réaliser chez le vétérinaire à J10, visant à déterminer si la dose administrée par injection est adaptée au patient. En fonction de la valeur du rapport Na^+/K^+ , une modification de dose est réalisée selon le tableau suivant :

Tableau 1 : Adaptations de la posologie de la deuxième injection de DOCP (Zycortal®) à appliquer en fonction de la valeur du rapport Na⁺/K⁺ à J10 (Dechra®, 2020).

Si le rapport Na ⁺ /K ⁺ au 10 ^{ème} jour est :		25 jours après la première administration, administrer Zycortal comme suit :
≥ 34	Ne pas administrer la deuxième dose au 10 ^{ème} jour.	Diminuer la dose à 2 mg/kg de poids corporel
de 32 à < 34		Diminuer la dose à 2,1 mg/kg de poids corporel
de 27 à < 32		Poursuivre à la dose de 2,2 mg/kg de poids corporel
≥ 24 à < 27		Augmenter la dose à 2,3 mg/kg de poids corporel
< 24		Augmenter la dose à 2,4 mg/kg de poids corporel

Un deuxième contrôle du ionogramme associé à une évaluation clinique est à réaliser à J25 chez le vétérinaire, de manière cette fois-ci à évaluer la pertinence de l'intervalle d'administration. En cas de bon état général avec un rapport Na⁺/K⁺ supérieur à 32, un allongement d'intervalle peut être envisagé au lieu d'une diminution de dose. Enfin, en cas de présence de mauvais état général du chien, des adaptations de dose ou d'intervalle d'administration sont recommandées en fonction des signes cliniques constatés. Le degré de modification à apporter à la dose ou à l'intervalle d'administration dans ce type de cas n'est pas spécifié (Dechra®, 2020).

Dans le cas d'un chien présentant un bon état général, les adaptations de dose suggérées par le RCP sont donc modérées et restent proches de la dose initiale de 2,2 mg/kg par injection.

b. Evaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement minéralocorticoïde se fait majoritairement par le contrôle du ionogramme, notamment par la surveillance de l'évolution du rapport Na⁺/K⁺.

Concernant le suivi clinique, le principal effet secondaire consécutif au traitement par du DOCP est l'apparition d'une PUPD. Cette dernière est associée à un surdosage en DOCP et est généralement rapportée sept à dix jours après l'injection d'une dose trop importante. La diminution de dose à l'injection suivante en permet la résolution. Cette PUPD doit être distinguée de la PUPD chronique associée à un surdosage en glucocorticoïdes (Spence *et al.*, 2018). Ainsi, d'après le RCP du Zycortal®, l'apparition d'une PUPD chez un chien traité par de la DOCP et des glucocorticoïdes doit en premier lieu motiver une diminution de la dose de glucocorticoïdes. En cas de PUPD persistante associée à un rapport Na⁺/K⁺ supérieur à 32, cette PUPD peut alors être imputée à un surdosage en DOCP et donc motiver une diminution de la dose de Zycortal® (Dechra®, 2020).

En médecine humaine, l'activité de la rénine plasmatique est le paramètre de référence utilisé pour évaluer l'adéquation de la dose de minéralocorticoïde aux besoins des patients. Une étude de 2014 a montré que l'activité de la rénine plasmatique chez les chiens atteints de forme DNK d'hypoadrénocorticisme présentait des évolutions similaires à celles constatées chez l'Homme. Notamment, l'activité de la rénine plasmatique diminuait lors d'administration de minéralocorticoïdes

chez le chien, de manière similaire à ce qui est constaté chez l'Homme. Ainsi, la mesure de l'activité plasmatique de la rénine pourrait être un bon indicateur de l'adéquation entre la dose de DOCP administrée et les besoins du chien, en considérant qu'une activité de la rénine plasmatique trop élevée traduirait un sous-dosage et qu'une diminution trop importante voire une suppression de l'activité de la rénine plasmatique traduirait un surdosage en minéralocorticoïdes. La mesure de l'activité de la rénine plasmatique est néanmoins très peu disponible et donc non utilisée en routine pour le suivi au long cours des chiens atteints de forme DNK d'hypoadrénocorticisme (Baumstark *et al.*, 2014a).

c. Adaptation du résumé des caractéristiques du produit selon les données de la littérature

Diverses études se sont intéressées aux modalités d'administration du DOCP (Zycortal®) et ont montré qu'une réponse clinique et biologique satisfaisante pouvait être obtenue chez les chiens traités avec des doses par injection moins élevées et des intervalles d'administration plus longs que ceux indiqués dans le RCP. La réduction de dose ainsi que l'allongement de l'intervalle d'administration seraient souhaitables notamment pour assurer une meilleure observance du traitement. En effet, le coût du Zycortal® est non négligeable, et réduire la fréquence ainsi que la dose des injections serait donc très avantageux financièrement pour le propriétaire. De plus, la réalisation d'une injection tous les 25 jours est contraignante pour le propriétaire, un allongement de l'intervalle d'administration est donc généralement souhaité pour atteindre une fréquence maximale d'une injection par mois (Lathan et Thompson, 2018).

- ***Dose par injection***

Concernant la dose d'administration initiale, une étude rétrospective sur 49 chiens a étudié l'impact de différentes doses d'administration de DOCP sur la survie, la réponse clinique au traitement et les valeurs du ionogramme (natrémie, kaliémie et rapport Na^+/K^+) chez les chiens atteints de forme DNK d'hypoadrénocorticisme. Les 49 chiens de l'étude ont été répartis en quatre groupes en fonction de la dose initiale de DOCP qui leur avait été administrée. Au sein du groupe recevant les doses les plus basses, la dose médiane était de 0,75 mg/kg par injection, soit nettement inférieure à la dose de 2,2 mg/kg mentionnée dans le RCP. Aucune différence significative en termes de survie, de manifestations cliniques ou de déséquilibres ioniques sodiques et potassiques n'a été constatée entre les quatre groupes. Aucune anomalie clinique ou biologique majeure n'a été constatée chez les chiens de l'étude indépendamment de la dose initiale de DOCP administrée, suggérant que des doses inférieures à la dose RCP sont généralement suffisantes à assurer une réponse satisfaisante au traitement chez les chiens atteints d'hypoadrénocorticisme (Bates *et al.*, 2013). Il est toutefois à noter que cette étude a été réalisée en utilisant du Pecorten®, équivalent américain du Zycortal®, qui ne contient pas les mêmes excipients et dont l'administration est faite par voie intramusculaire.

Plus récemment, un essai clinique sur 37 chiens a comparé les effets à court terme d'injections à la dose de 2,2 mg/kg à une dose réduite de moitié (1,1 mg/kg par injection), en respectant un intervalle d'administration de 31 jours entre deux injections. Les suivis cliniques et biologiques réalisés tous les 15 jours pendant trois mois n'ont pas montré de différence d'état général entre les chiens recevant une dose de 2,2 mg/kg et une dose plus faible. De même, aucune différence de pression artérielle, de rapport Na^+/K^+ ou de valeurs de natrémie ou de kaliémie n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Cependant, une densité urinaire plus basse a été constatée chez les chiens traités avec une dose de 2,2 mg/kg. L'activité de la rénine plasmatique était également très diminuée chez les chiens recevant une dose de 2,2 mg/kg par rapport aux chiens recevant une dose réduite, avec des valeurs fréquemment inférieures à la limite basse de l'intervalle de référence. Ces éléments témoignaient d'une tendance au surdosage en minéralocorticoïdes lors de l'administration d'une dose de 2,2 mg/kg par injection. Une activité de la rénine plasmatique augmentée a été constatée chez quatre chiens recevant une dose de 1,1 mg/kg par injection, associée chez l'un d'entre eux à une hyperkaliémie modérée. Cette dose peut donc se traduire par des marqueurs d'insuffisance minéralocorticoïde chez certains chiens sans toutefois présenter de répercussion clinique importante comme explicité précédemment. Ainsi, il semble pertinent d'envisager une dose d'administration initiale inférieure à celle préconisée par le RCP chez les chiens atteints de forme DNK d'hypoadrénocorticisme (Vincent *et al.*, 2021).

- *Intervalle d'administration*

Concernant l'intervalle d'administration du DOCP (Zycortal®), il apparaît que ce dernier peut être allongé et atteindre des valeurs nettement supérieures aux 25 jours recommandés initialement par le RCP. Une étude portant sur 36 chiens a évalué l'intervalle de temps médian pendant lequel une injection de DOCP restait efficace. L'évaluation de cette efficacité était basée sur les valeurs de natrémie et de kaliémie, jugées satisfaisantes si incluses dans l'intervalle de référence. L'intervalle médian d'administration ainsi obtenu était de 58 jours, avec un intervalle de confiance à 95 % de [53 ; 61] jours. Un tel allongement de l'intervalle d'administration correspondrait à la réalisation de 6,2 injections par an contre 14,6 avec un intervalle de 25 jours, et représenterait une réduction des coûts de 57,7% pour le propriétaire (Jaffey *et al.*, 2017).

B. Supplémentation en glucocorticoïdes

Dans tous les cas d'hypoadrénocorticisme, une supplémentation en glucocorticoïdes doit être mise en place, seule ou bien en association avec une supplémentation en minéralocorticoïdes dans les formes DNK comme décrit précédemment. Lors de prise en charge en urgence d'un chien en crise addisonienne, l'usage de dexaméthasone, d'hydrocortisone ou de prednisolone est décrit dans la littérature. Concernant la prise en charge au long cours, l'administration de prednisone par voie orale est le choix thérapeutique très majoritairement décrit et recommandé dans la littérature (Lathan et Thompson, 2018). Nous nous intéresserons donc dans ce paragraphe au protocole d'administration de prednisone au long cours.

a. Protocole d'administration recommandé selon les données de la littérature

Dans le cas de chiens n'ayant pas présenté de crise addisonienne, le traitement de supplémentation en glucocorticoïde par de la prednisone administrée par voie orale peut être mis en place dès le diagnostic. La posologie initiale recommandée est de 0,1 à 0,2 mg/kg une à deux fois par jour, néanmoins la dose nécessaire est généralement bien moins élevée chez de nombreux chiens (Ettinger *et al.*, 2016). Ainsi, la prednisone est administrée à dose dégressive jusqu'à obtention d'une dose idéale pour le patient. Certaines publications font état de doses physiologiques de prednisone comprises entre 0,25 mg/kg/jour et 0,1 mg/kg/jour, avec certains chiens notamment de grandes races pouvant très bien tolérer des doses plus faibles de l'ordre de 0,05 mg/kg/jour (Lathan et Thompson, 2018).

Dans le cas d'un chien ayant présenté une crise addisonienne, l'administration d'une dose plus élevée (0,5 mg/kg deux fois par jour) est recommandée pendant les deux à trois jours suivant la stabilisation du chien, avant un passage au protocole d'administration décrit ci-dessus (Ettinger *et al.*, 2016). Hormis cette situation, aucune différence n'apparaît concernant la posologie de prednisone entre la prise en charge des formes DNK et ENK.

Une augmentation de dose de prednisone lors de stress est recommandée, généralement avec un doublement ou une multiplication par quatre de la dose habituelle. Une augmentation jusqu'à 10 fois la dose habituelle peut même être envisagée chez des chiens recevant habituellement une dose particulièrement faible de prednisone (Spence *et al.*, 2018).

Chez les chiens nécessitant à terme une dose très faible de prednisone, il est possible d'envisager l'acétate de cortisone comme alternative à la prednisone de manière à pouvoir ajuster plus finement la dose (Spence *et al.*, 2018).

b. Evaluation de la réponse au traitement

L'ajustement de la dose de prednisone se base sur la réponse clinique manifestée par le chien. Un déficit en glucocorticoïdes se traduit principalement par une persistance d'anorexie ou de dysorexie, d'un abattement, et/ou de signes digestifs. Un surdosage quant à lui peut se traduire par une polyphagie, une prise de poids, une mauvaise repousse du poil et une PUPD (Spence *et al.*, 2018). Cette PUPD est un élément important à surveiller et difficile à interpréter car elle peut être la conséquence aussi bien d'un déficit que d'un surdosage en glucocorticoïdes et peut également être le signe d'un excès de minéralocorticoïdes.

En fonction des signes constatés, des augmentations ou diminutions de dose sont mises en place. Il est recommandé de ne pas modifier la posologie de prednisone plus de deux fois par mois et lors d'augmentation de dose, celle-ci doit être de 25 % à 50 % de la dose précédente (Spence *et al.*, 2018).

Une étude datant de 2018 s'est intéressée à l'utilisation du dosage de l'ACTH endogène comme paramètre d'évaluation de la réponse au traitement de supplémentation glucocorticoïde. Selon cette étude, la mesure de l'ACTH endogène au cours du suivi pourrait permettre de réaliser des ajustements de dose plus fins qu'en se basant uniquement sur les signes cliniques observés.

En effet, il a été constaté que des chiens ne présentant plus de signes cliniques imputables à un surdosage en prednisolone avaient une ACTH endogène effondrée, traduisant un surdosage en prednisolone non visible cliniquement et pouvant ainsi motiver une poursuite de la diminution de dose. Cependant, en l'absence de groupe contrôle, il n'a pas pu être confirmé que la réalisation de dosages d'ACTH endogène permettait un meilleur suivi des chiens que la seule évaluation clinique. Par ailleurs, les modalités de dosage de l'ACTH endogène étant contraignantes, ce dosage est rarement effectué en routine.

3. Suivi au long cours des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie

A. Apparition de déséquilibres ioniques chez des chiens présentant initialement une forme eunatrémique et eukaliémique

Parmi les chiens présentant des formes d'hypoadrénocorticisme initialement ENK, certains sont susceptibles de développer par la suite une forme DNK. Comme évoqué précédemment, l'absence de modification de la natrémie ou de la kaliémie chez un chien atteint d'hypoadrénocorticisme peut être consécutive à plusieurs phénomènes. Cela peut se retrouver en cas d'hypoadrénocorticisme central, iatrogène, ou dans certains cas d'atteinte périphérique du cortex surrénalien, soit par destruction sélective des zones fasciculée et réticulée, soit lors d'atteinte des trois zones du cortex surrénalien mais dans un stade précoce où la zone glomérulée n'est encore que peu touchée. En effet, dans une étude comprenant 70 chiens atteints d'hypoadrénocorticisme, trois chiens présentaient des concentrations en aldostérone basale et post-stimulation de la cortisolémie par l'ACTH inférieures au seuil de détection malgré une natrémie et une kaliémie comprises dans l'intervalle de référence. L'absence de modification de la natrémie ou de la kaliémie dans ce dernier cas de figure était en première hypothèse consécutive à des compensations rénales suffisant à pallier l'insuffisance de sécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée. L'absence de modification de la natrémie ou de la kaliémie n'était donc pas synonyme d'absence de déficit en aldostérone et de zone glomérulée épargnée (Baumstark *et al.*, 2014b).

Dans cette même étude, parmi ces chiens, deux ont été traités par de la prednisone uniquement. L'un a développé une hyperkaliémie six mois après le diagnostic et l'autre n'a pas présenté de modification de natrémie ni de kaliémie au moins dans les deux ans suivant le diagnostic (Baumstark *et al.*, 2014b). Dans une autre étude, parmi huit chiens avec une forme ENK au diagnostic ayant pu être suivis pendant au moins un an après le diagnostic, seul l'un d'entre eux a développé une hyperkaliémie associée à une hyponatrémie, et ce sept mois après le diagnostic (Thompson *et al.*, 2007). L'apparition de modifications de la kaliémie et/ou de la natrémie a ainsi été rapportée chez des chiens n'en présentant pas au moment du diagnostic. Ceci est un phénomène rare qui, lorsqu'il survient, se produit majoritairement dans l'année qui suit le diagnostic (Feldman *et al.*, 2015 ; Lathan et Thompson, 2018). Au vu de la faible proportion de chiens développant des

anomalies de la natrémie et/ou de la kaliémie, la mise en place d'un traitement minéralocorticoïde chez tous les chiens présentant au diagnostic une forme ENK n'est pas indiquée. Néanmoins, une surveillance accrue du ionogramme chez ces chiens est recommandée avec par exemple un contrôle du ionogramme tous les un à trois mois pendant les douze mois suivant le diagnostic (Feldman *et al.*, 2015) ou bien un contrôle à un et trois mois après le diagnostic puis ensuite des contrôles tous les six mois (Lathan et Thompson, 2018).

B. Apparition de comorbidités : affections rénales

Les chiens présentant des formes DNK d'hypoadrénocorticisme reçoivent un traitement de supplémentation minéralocorticoïde au long cours. Comme évoqué précédemment, la supplémentation par de la DOCP est fréquemment trop élevée par rapport au besoin physiologique des chiens en recevant. Or, l'aldostérone est connue pour être un facteur intervenant dans le développement de dégénérescence et de fibrose rénale (Ames *et al.*, 2019). La supplémentation au long cours par de la DOCP chez les chiens atteints d'hypoadrénocorticisme pourrait donc constituer un facteur prédisposant de développement d'une maladie rénale chronique.

Une étude récente menée sur 32 chiens traités par un traitement minéralocorticoïde et glucocorticoïde pendant une durée minimale de 12 mois (avec une durée médiane de traitement de 4,5 ans) a montré que la majorité des chiens ne présentaient pas d'augmentation de la diméthylarginine symétrique (SDMA) ni de la créatinine au cours du traitement. Néanmoins, une augmentation persistante de la créatinine et/ou de la SDMA a été constatée chez trois chiens, chez qui la présence d'une maladie rénale chronique a été confirmée. Ceci correspondait à 9,4 % des chiens de l'étude, une valeur plus élevée que la prévalence de maladie rénale chronique dans la population générale, qui est estimée entre 0,5 % et 1,5 % aux Etats-Unis (Ettinger *et al.*, 2016), et estimée inférieure à 1,44 % selon une étude conduite au Royaume-Uni (O'Neill *et al.*, 2013). On note par ailleurs que la première élévation de l'un des deux paramètres rénaux étudiés (SDMA ou créatinine) chez ces trois chiens a été observée respectivement 18 mois, 26 mois et 36 mois après le début du traitement par de la DOCP. Ainsi, on pourrait penser que l'administration d'un traitement minéralocorticoïde au long cours chez les chiens atteints d'hypoadrénocorticisme puisse favoriser l'apparition de maladie rénale chronique ou bien l'exacerbation de maladies rénales chroniques préexistantes (Casado Díaz *et al.*, 2022).

Cette étude ne permettait néanmoins pas de conclure à l'existence d'un tel lien, la réalisation de plus amples études avec un nombre plus important de chiens et la présence d'un groupe contrôle seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

C. Survie

Peu de données sont disponibles concernant la durée médiane de survie des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme après le diagnostic. Sous réserve de bonne observance du traitement, le pronostic est généralement excellent, avec possibilité de garantir au chien une très bonne qualité de vie (Ettinger *et al.*, 2016 ; Feldman *et al.*, 2015 ; Lathan et Thompson, 2018). Une étude sur 205

chiens datant de 1997 faisait état d'une durée de survie médiane de 4,7 ans après le diagnostic (Feldman *et al.*, 2015). Néanmoins, une étude datant de 2016 a mis en évidence un risque de décès quasiment deux fois plus élevé chez les chiens atteints d'hypoadrénocorticisme que dans la population générale. Selon les auteurs, cette différence de taux de mortalité pourrait être imputable à une mauvaise gestion de la maladie conduisant au décès spontané de l'animal ou à une décision d'euthanasie par les propriétaires (Hanson *et al.*, 2016). Le coût élevé du traitement à base de DOCP est également évoqué comme cause de demande d'euthanasie par les propriétaires (Ettinger *et al.*, 2016).

Deuxième partie : Etude rétrospective des cas diagnostiqués au ChuvA depuis 2015

1. Objectifs de l'étude

L'hypoadrénocorticisme chez le chien peut se présenter sous différentes formes au moment du diagnostic : des formes DNK et des formes ENK, qui sont associées à une présentation clinique et paraclinique différentes. Les formes ENK, auparavant considérées comme atypiques, représentent en réalité d'après les données de la littérature 24 % à 32 % des cas d'hypoadrénocorticisme et peuvent être plus difficiles à diagnostiquer. En effet, par définition, elles ne sont pas associées à une hyponatrémie ni à une hyperkaliémie, qui constituent dans le cas de formes DNK un élément majeur dans la suspicion d'un hypoadrénocorticisme. Par ailleurs, elles sont associées à des signes cliniques possiblement plus frustrés et moins spécifiques.

Le traitement au long cours des formes ENK et DNK d'hypoadrénocorticisme consiste en la mise en place d'une supplémentation en glucocorticoïdes, associée à une supplémentation en minéralocorticoïdes dans les formes DNK. Depuis 2015, un nouveau médicament de supplémentation minéralocorticoïde à base de DOCP commercialisé sous le nom de Zycortal® est disponible en Europe. Le RCP du Zycortal® recommande une administration initiale à la dose de 2,2 mg/kg tous les 25 jours par voie sous-cutanée, avec possibilité de faire varier faiblement la dose par injection ou bien l'intervalle d'administration entre deux injections en fonction de l'état clinique du patient et de la valeur du rapport Na^+/K^+ mesurée chez le patient. Néanmoins, plusieurs études ont montré qu'une réponse clinique et biologique satisfaisante pouvait être obtenue chez les chiens atteints de forme DNK d'hypoadrénocorticisme avec des doses par injection bien moins élevées et/ou avec un intervalle de temps plus long entre les injections. Le traitement par du DOCP (Zycortal®) étant onéreux et contraignant pour les propriétaires, la réduction de dose et l'administration moins fréquente de ce médicament pourraient considérablement améliorer l'observance du traitement par les propriétaires et ainsi assurer une meilleure prise en charge au long cours des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme. Concernant le traitement de supplémentation en glucocorticoïdes au long cours, la molécule très majoritairement proposée dans la littérature est la prednisone. Des recommandations concernant les doses d'administration initiale ainsi que les adaptations de dose à effectuer figurent dans la littérature, mais il apparaît que les doses effectivement nécessaires sont variables en fonction des chiens et peuvent chez certains être particulièrement basses.

Enfin, le suivi au long cours des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme aussi bien de forme ENK que DNK est pour l'instant assez peu étudié dans la littérature.

Cette étude a donc pour objectif de faire un état des lieux de la présentation clinique et paraclinique, du traitement ainsi que du suivi au long cours des cas d'hypoadrénocorticisme ENK et DNK diagnostiqués au ChuvA depuis la mise sur le marché du Zycortal®, et de confronter les observations ainsi faites aux données de la littérature.

2. Matériels et méthodes

A. Critères d'inclusion et d'exclusion

Le recrutement des chiens pour cette étude a été réalisé à partir de la base de données informatiques du ChuvA, Clovis. Pour être inclus dans cette étude, un chien devait vérifier les critères suivants :

- Présenter dans son dossier Clovis au moins un compte-rendu contenant le terme « hypoadrénocorticisme », « hypocorticisme » ou « Addison » dans le motif de consultation, le corps du compte-rendu, la conclusion du compte-rendu ou bien les mots-clés associés au compte-rendu.
- Avoir été diagnostiqué comme étant atteint d'hypoadrénocorticisme auprès de l'un des services du ChuvA et ce après la mise sur le marché du Zycortal®, soit à partir de 2015.
- Avoir eu confirmation du diagnostic par la réalisation d'un test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH ayant donné des résultats en faveur d'un hypoadrénocorticisme, c'est-à-dire une valeur de cortisolémie basale inférieure à 55 nmol/L et une valeur de cortisolémie post-stimulation également inférieure à 55 nmol/L (Feldman *et al.*, 2015).
- Pour les chiens atteints de forme DNK, avoir été supplémenté en minéralocorticoïdes par du DOCP (Zycortal®) uniquement.

Par ailleurs, un chien était exclu de l'étude si :

- Il avait reçu un traitement de supplémentation minéralocorticoïde autre que le Zycortal®
- L'hypoadrénocorticisme était d'origine iatrogène, secondaire à une infiltration tumorale ou granulomateuse des glandes surrénales, ou secondaire à des lésions supposées ischémiques.

Les chiens ont été répartis en deux groupes sur la base des valeurs de kaliémie et de natrémie de leur ionogramme d'admission :

- Groupe DNK : Présence d'une hyperkaliémie et/ou d'une hyponatrémie sur le ionogramme d'admission
- Groupe ENK : Normokaliémie et normonatrémie sur le ionogramme d'admission

B. Collecte des données

Les dossiers des chiens inclus dans cette étude ont été étudiés à partir du logiciel Clovis. Ont été recueillies chez l'ensemble des chiens inclus dans l'étude des données concernant leur présentation initiale (éléments d'anamnèse, d'examen clinique, résultats d'examens complémentaires), le traitement de supplémentation en glucocorticoïdes et le cas échéant en minéralocorticoïdes (protocole d'administration, dose employée initialement et en maintenance, réponse clinique et biologique au traitement) et des données concernant leur suivi au long cours.

a. Anamnèse et examen clinique

Les données de l'anamnèse et de l'examen clinique ont été collectées à partir des éléments rapportés dans le compte-rendu de la consultation initiale ayant conduit au diagnostic d'hypoadrénocorticisme. Ont été étudiées les données anamnestico-cliniques suivantes :

- Présentation ou non en urgence
- Anorexie ou dysorexie rapportée par les propriétaires
- Abattement rapporté par les propriétaires et/ou constaté en consultation
- Amaigrissement rapporté par les propriétaires et/ou constaté en consultation
- Faiblesse musculaire rapportée par les propriétaires et/ou constatée en consultation
- Vomissements rapportés par les propriétaires
- Diarrhée rapportée par les propriétaires
- Hématochézie et/ou méléna rapportés par les propriétaires
- Douleur abdominale constatée lors de la palpation abdominale en consultation
- PUPD rapportée par les propriétaires
- Déshydratation (estimée par le clinicien sous la forme d'un pourcentage de déshydratation basé sur la présence de divers signes cliniques : persistance du pli de peau, sécheresse des muqueuses, enophtalmie)
- Bradycardie (définie comme la présence d'une fréquence cardiaque strictement inférieure à 60 battements par minute chez les chiens de plus de 10 kg et strictement inférieure à 70 battements par minute chez les chiens de moins de 10 kg).
- Signes de choc hypovolémique compensé ou décompensé : Pouls fémoral frappé, faible ou filant, pouls métatarsien absent, muqueuses rouges ou pâles, temps de recoloration capillaire strictement inférieur ou strictement supérieur à deux secondes, état mental altéré (agitation, dépression, stupeur), hypothermie.

Ces données ont été relevées sous forme binaire (présence ou absence) et associées à la durée d'évolution pour les éléments rapportés dans l'anamnèse.

b. Examens d'orientation

- *Examens sanguins*

Les résultats des examens sanguins réalisés lors de la consultation initiale ayant conduit au diagnostic d'hypoadrénocorticisme, ou bien réalisés lors de l'hospitalisation ayant directement suivi cette consultation, ont été collectés pour l'ensemble des chiens inclus dans cette étude. Les analyses ont été effectuées soit au Biopôle, soit directement au service des urgences du ChuvA.

Les données suivantes ont été collectées :

- Valeur de l'hématocrite
- Valeurs de la numération lymphocytaire, éosinophilique et neutrophilique présentes sur l'hémogramme
- Valeurs d'albuminémie, de protéinémie totale, d'urémie, de créatininémie, de glycémie et de cholestérolémie
- Valeurs de natrémie, de kaliémie, de calcémie ionisée, de chlorémie et de pH veineux

Pour chacun de ces paramètres, la valeur chiffrée mesurée par l'analyseur ainsi qu'une appréciation qualitative par rapport à l'intervalle de référence (valeur basse, normale ou élevée) ont été collectées.

- *Analyse urinaire*

La valeur de densité urinaire a été recueillie et associée à une appréciation (abaissée, normale ou augmentée) par rapport à l'intervalle de référence dont les limites sont [1,030 ; 1,045]. Les résultats obtenus par bandelette urinaire et à l'observation microscopique du culot urinaire ont également été collectés.

- *Mesure de pression artérielle systémique*

Les valeurs de pression artérielle systémique systolique ont été obtenues par une technique de mesure non invasive (brassard relié à un appareil de type Petmap®). Une hypotension était considérée quand la pression artérielle systémique systolique était strictement inférieure à 110 mmHg (Acierno *et al.*, 2018).

- *Electrocardiogramme*

Les résultats d'électrocardiogramme ont été collectés. La présence d'une bradycardie, d'une diminution de l'onde P, d'un élargissement du complexe QRS et d'un hypervoltage de l'onde T ont été évaluées de façon binaire. La présence d'éventuelles autres anomalies a également été notée.

- *Examens d'imagerie*

Les différents examens d'imagerie ont été réalisés par le service d'imagerie du ChuvA (échographies abdominales, radiographies thoraciques) et par le service de cardiologie du ChuvA (échocardiographies).

La valeur numérique de l'épaisseur des deux glandes surrénales ainsi que l'aspect échographique des glandes surrénales ont été relevés à partir du compte-rendu d'échographie abdominale. Lorsque cette information n'était pas disponible, l'information subjective concernant leur taille était relevée.

La présence ou l'absence de myocardiopathie dilatée concomitante a été relevée à partir du compte-rendu d'échocardiographie et renseignée de manière binaire.

La présence d'un mégacœsophage, d'une microcardie et d'une diminution de taille des vaisseaux pulmonaires a été évaluée de manière binaire à partir des comptes-rendus de radiographies thoraciques disponibles.

c. Examens de confirmation

Les valeurs de cortisolémie basale et de cortisolémie post-stimulation par l'ACTH ont été collectées chez l'ensemble des chiens. Des valeurs en faveur d'un hypoadrénocorticisme, c'est-à-dire inférieures à 55 nmol/L pré et post-stimulation par l'ACTH, constituaient un critère d'inclusion des chiens dans cette étude.

Des valeurs d'ACTH endogène et d'aldostéronémie post-stimulation par l'ACTH ont également été relevées le cas échéant.

d. Protocole d'administration et réponse aux traitements de supplémentation minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes

Le protocole d'administration de glucocorticoïdes et la réponse clinique associée ont été recueillis pour l'ensemble des chiens de l'étude. A partir des comptes-rendus et ordonnances ayant fait suite à la consultation ou à l'hospitalisation durant laquelle a été établi le diagnostic d'hypoadrénocorticisme, les données suivantes ont été collectées :

- Nature du principe actif utilisé.
- Dose et fréquence d'administration initiales.
- Dose et fréquence d'administration finales (dites de maintenance).
- Réponse clinique et biologique à la dose initiale et à la dose finale, évaluées par l'état général du chien, la persistance ou non de signes cliniques ou anomalies biologiques imputables à un déficit en glucocorticoïdes, l'apparition d'effets secondaires imputables à un excès de glucocorticoïdes comme une PUPD ou de la polyphagie.
- Apparition ou non d'épisodes cliniques majeurs imputables à un déficit en glucocorticoïdes au cours du traitement.
- Administration ou non par les propriétaires d'une dose plus élevée de glucocorticoïdes en prévision d'épisodes stressants et réponse associée.
- Nécessité ou non d'une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration suite à la réapparition de signes cliniques ou anomalies biologiques non-consécutives à une diminution de dose ou de la supplémentation en glucocorticoïdes.

Le protocole d'administration de Zycortal® et la réponse clinique et biologique associée ont été recueillis chez tous les chiens présentant des formes DNK. Sur la base de la lecture complète des comptes-rendus et ordonnances ayant fait suite à la consultation ou à l'hospitalisation durant laquelle a été établie le diagnostic d'hypoadrénocorticisme, les données suivantes ont été collectées :

- Dose initiale.
- Données cliniques et biologiques contrôlées à J10 et à J25 : Etat général du chien, présence de signes cliniques imputables à un déficit en minéralocorticoïdes, valeur de natrémie, de kaliémie, et rapport Na^+/K^+ .
- Dose et fréquence d'administration décidées à l'issue des observations faites aux rendez-vous à J10 et J25.
- Dose et fréquence d'administration finales, c'est-à-dire au moment de la dernière consultation de suivi pour hypoadrénocorticisme en date au ChuvA.
- Données cliniques et biologiques évaluées lors du dernier rendez-vous de contrôle : Etat général du chien, présence de signes cliniques imputables à un déficit en minéralocorticoïdes, valeur du rapport Na^+/K^+ .
- Description par les propriétaires de l'apparition d'une PUPD jugée par le clinicien comme étant imputable à la supplémentation en minéralocorticoïdes, et ce à tout moment du traitement.
- Apparition ou non d'épisodes cliniques majeurs imputables à un déficit en minéralocorticoïdes, de crise addisonienne ou de déséquilibre ionique majeur au cours du traitement.

e. Suivi au long cours

Différentes données ont été collectées concernant le suivi au long cours des chiens inclus dans cette étude. Pour tous les chiens, la durée totale du suivi au ChuvA exprimée en mois a été relevée. Cette durée a été calculée comme la durée entre la date de la première consultation et la date de la dernière consultation au ChuvA, en date du 26 mai 2023.

Pour les chiens ayant une forme DNK, l'apparition ou non d'une azotémie a été notée. Une azotémie était considérée « présente » en cas d'augmentation durable de SDMA ou de créatinine, et « absente » en l'absence de dosage de créatinine ou de SDMA en faveur d'une azotémie au cours du suivi. En cas de présence d'une azotémie, le délai entre le diagnostic d'hypoadrénocorticisme et l'apparition de cette azotémie était noté. La créatinine étant un paramètre sujet à une forte variabilité inter-individuelle, la variation de créatininémie chez chaque chien du groupe DNK a également été relevée. Cette variation a été calculée comme la différence entre la dernière valeur de créatinine mesurée au cours du suivi et une valeur de créatinine mesurée après la première injection de DOCP (Zycortal®), c'est-à-dire à J10 ou J25 après cette première injection. A également été relevé le temps sur lequel cette variation a été observée, exprimé en mois. Cette variation a ensuite été comparée à la différence critique de la créatinine déterminée dans l'étude de Pagitz *et al.* de 2007 (soit 3 mg/L), la différence critique étant définie comme la variation seuil au-delà de laquelle la variation observée chez le chien peut être considérée comme pathologique.

Concernant les chiens atteints de formes ENK d'hypoadrénocorticisme, l'apparition d'une hyperkaliémie et/ou d'une hyponatrémie au cours du suivi a été appréciée de manière binaire (présence ou absence).

C. Analyse descriptive des données

Pour chacun des deux groupes, les données collectées ont été analysées de la manière suivante :

- Les données qualitatives recueillies sous forme binaire (présence ou absence) ont été exprimées sous la forme d'un nombre de chiens présentant le caractère étudié parmi l'effectif total du groupe. Dans le cas d'un effectif total supérieur ou égal à 10, ce ratio a été associé à un pourcentage.
- Les données quantitatives ont été analysées en calculant la valeur médiane associée aux valeurs minimales et maximales du caractère étudié dans le cas d'un effectif total supérieur ou égal à cinq. Dans le cas d'un effectif total strictement inférieur à cinq, les valeurs collectées ont été analysées dans leur ensemble sans utilisation d'outils descriptifs.

L'ensemble du traitement des données a été réalisé avec le logiciel Microsoft® Excel®.

La présence ou l'absence de différence entre les données collectées chez les groupes ENK et DNK a été évaluée de manière subjective.

3. Résultats

A. Présentation des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie

a. Données épidémiologiques

La population étudiée était constituée de 16 chiens répondant aux critères d'inclusion énoncés précédemment. Douze chiens ont été inclus dans le groupe DNK et quatre chiens dans le groupe ENK. Les formes ENK représentaient ainsi 25 % des chiens inclus dans l'étude.

Les caractéristiques des populations de chiens des deux groupes sont récapitulées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques épidémiologiques de la population des chiens de l'étude.

	Groupe DNK	Groupe ENK
Nombre de chiens	12	4
Sexe	Femelles : 7/12 (58 %) Mâles : 5/12 (42 %)	Femelles : 1/4 Mâle : 3/4
Statut reproducteur	Entiers : 7/12 (58 %) Stérilisés : 5/12 (42 %)	Entiers : 2/4 Stérilisé : 2/4
Age au diagnostic	Médiane = 4 ans [Min ; Max] = [9 mois ; 10,5 ans]	1 an, 1 an, 9 ans, 11 ans
Races	Caniche : 2/12 Epagneul Breton : 1/12 Epagneul Nain continental Papillon : 1/12 Border Collie : 1/12 Bichon Maltais : 1/12 Berger Australien : 1/12 Croisé : 5/12	Samoyède : 1/4 Retriever de la Nouvelle Ecosse : 1/4 Epagneul tibétain : 1/4 Croisé : 1/4

La répartition des âges au diagnostic des chiens de l'étude est détaillée dans la figure 4.

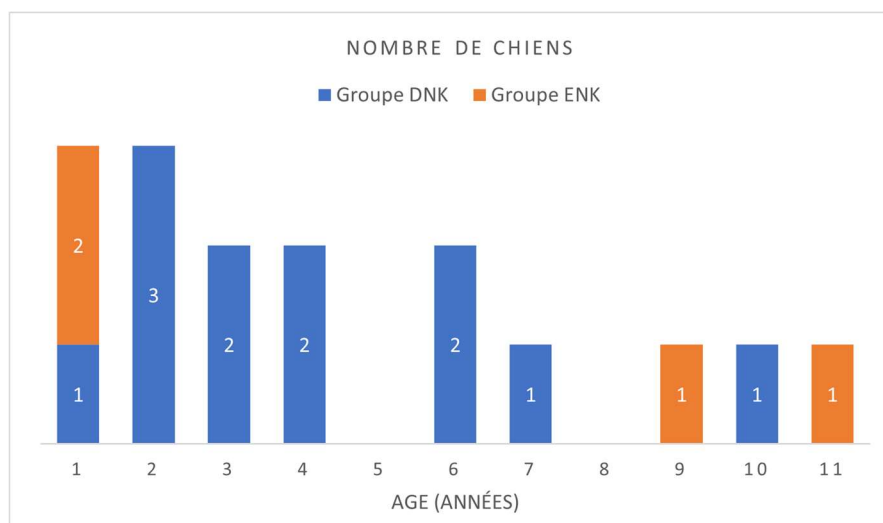


Figure 4 : Répartition des âges des chiens de l'étude.

La médiane d'âge au diagnostic des chiens du groupe DNK était de quatre ans, avec une majorité de chiens ayant un âge au diagnostic compris entre deux et six ans. Parmi les quatre chiens du groupe ENK, deux avaient un âge au diagnostic plus élevé (neuf et onze ans), et deux étaient plus jeunes avec un âge au diagnostic de un an.

b. Présentation clinique

Tous les chiens du groupe DNK ont été présentés en urgence au ChuvA tandis que parmi les quatre chiens appartenant au groupe ENK, seul un a été présenté en urgence.

La prévalence des différents signes cliniques d'intérêt au sein des groupes DNK et ENK est répertoriée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Prévalence des signes cliniques d'intérêt chez les chiens du groupe DNK et du groupe ENK.

	Nombre de chiens présentant le signe clinique/nombre de chiens DNK (%)	Nombre de chiens présentant le signe clinique/nombre de chiens ENK
Abattement	12/12 (100 %)	1/4
Perte d'appétit (dysorexie ou anorexie)	11/12 (92 %)	4/4
Vomissements	8/12 (67 %)	2/4
Déshydratation	7/12 (58 %)	1/4
Etat de choc	6/12 (50 %)	1/4
Perte de poids	5/12 (42 %)	3/4
Faiblesse musculaire	5/12 (42 %)	0/4
Diarrhée	5/12 (42 %)	1/4
Bradycardie	4/12 (33 %)	1/4
Douleur abdominale	4/12 (33 %)	3/4
PUPD	2/12 (17 %)	0/4
Méléna ou hématochézie	2/12 (17 %)	1/4

Les principaux signes cliniques rapportés chez les chiens du groupe DNK étaient l'abattement et la perte d'appétit, présents respectivement chez 12 et 11 des 12 chiens du groupe (respectivement 100 % et 92 %). La présence de vomissements et d'une déshydratation a été constatée chez plus de la moitié des chiens du groupe. Un état de choc a été constaté chez six des douze chiens (50 %) du groupe DNK. Les autres signes cliniques étudiés ont été retrouvés moins fréquemment. La bradycardie, notamment, n'était présente que chez quatre des douze chiens (33 %) du groupe DNK.

Chez les chiens du groupe ENK, la perte d'appétit était également un signe clinique très fréquent retrouvé chez les quatre chiens du groupe. En comparaison avec le groupe DNK, la douleur abdominale ainsi que la perte d'état corporel étaient présentes chez une plus grande proportion de chiens étant donné qu'elles ont été retrouvées chez trois des quatre chiens du groupe ENK. Il est à noter que chez les deux très jeunes chiens du groupe ENK, cette perte d'état corporel se manifestait par un retard de croissance. Parmi le groupe ENK, seul un chien présentait à son admission un état de choc associé à un abattement évoluant depuis quelques heures. De plus, aucun chien de ce groupe ne présentait de signes de faiblesse musculaire ni de PUPD.

La durée d'évolution a pu être recueillie pour six signes cliniques : L'abattement, la perte d'appétit, la faiblesse musculaire, les vomissements, la diarrhée et la PUPD. Les durées d'évolution

de ces signes cliniques chez les chiens les ayant présentés au sein des deux groupes sont récapitulées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Durées d'évolution des signes cliniques rapportées dans l'anamnèse par les propriétaires chez les chiens des groupes DNK et ENK.

	Durée d'évolution au sein du groupe DNK (nombre de chiens ayant présenté le signe clinique parmi les 12 chiens du groupe DNK)	Durée d'évolution au sein du groupe ENK (nombre de chiens ayant présenté le signe clinique parmi les quatre chiens du groupe DNK)
Abattement	Médiane = 5,5 jours Min ; Max = [0 ; 15] jours (12)	Quelques heures (1)
Perte d'appétit (dysorexie ou anorexie)	Médiane = 11 jours Min ; Max = [3 ; 30] jours (11)	10 jours ; 2 mois ; 1 an soit depuis le plus jeune âge ; 1 an soit depuis le plus jeune âge (4)
Vomissements	Médiane = 3 jours Min ; Max = [0 ; 11] jours (8)	Quelques heures ; plusieurs mois par intermittence (2)
Diarrhée	Médiane = 2,5 jours Min ; Max = [2 ; 15] jours (5)	1 an par intermittence (1)
Faiblesse musculaire	1 jour ; 3 jours ; 15 jours (3)	/ (0)
PUPD	3 jours ; 30 jours ; 90 jours (3)	/ (0)

Chez les chiens du groupe DNK, l'épisode clinique ayant conduit à la consultation initiale durait depuis quelques jours à quelques semaines. On constate également que les signes généraux comme la perte d'appétit et l'abattement évoluaient généralement depuis plus longtemps que les signes digestifs (vomissements et/ou diarrhée). Parmi les trois chiens chez qui une PUPD a été relevée, celle-ci était présente longtemps avant le début des autres signes cliniques chez deux chiens. L'un des quatre chiens du groupe ENK a été présenté en consultation en urgence suite à un épisode d'évolution aiguë, avec un abattement et des vomissements ayant évolué depuis quelques heures dans un contexte de perte d'appétit ayant évolué depuis dix jours. Les trois autres chiens du groupe présentaient des signes cliniques ayant évolué depuis plus longtemps, de façon chronique et intermittente.

c. Résultats des examens complémentaires

- Bilan sanguin

- Mesure de l'hématocrite

Un hématocrite était disponible chez l'ensemble des chiens de l'étude. La répartition des valeurs d'hématocrite des chiens de l'étude par rapport à l'intervalle de référence est présentée ci-dessous sur la figure 5.

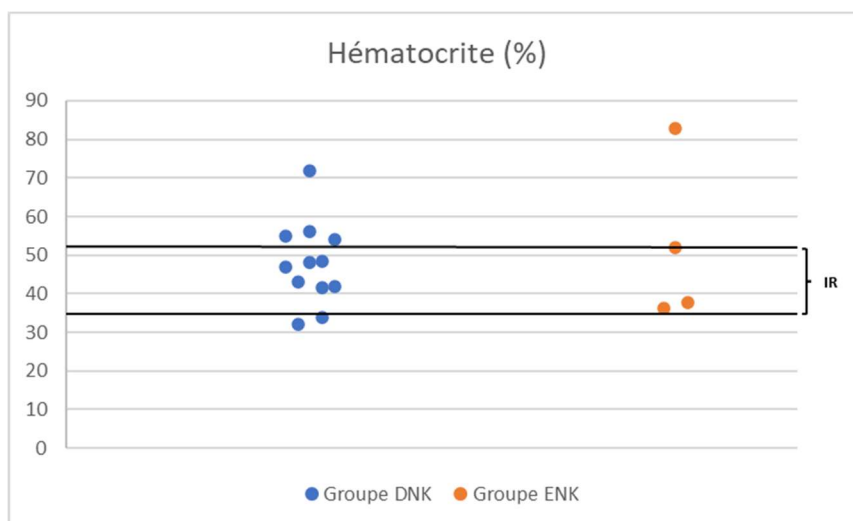


Figure 5 : Répartition des valeurs d'hématocrite des chiens de l'étude par rapport à l'intervalle de référence (IR).

L'hématocrite des chiens du groupe DNK était compris entre 32 % et 72 %, avec une médiane de 47 %. On constate que quatre des douze chiens (33 %) du groupe DNK présentaient un hématocrite augmenté et que deux des douze chiens (17 %) présentaient une anémie discrète. La répartition des valeurs d'hématocrite au sein du groupe ENK ne semblait pas différente de celle au sein du groupe DNK. On note que l'un des chiens du groupe ENK avait un hématocrite très augmenté tandis que les trois autres avaient un hématocrite compris dans l'intervalle de référence. L'hématocrite était particulièrement élevé chez un chien du groupe DNK et un chien du groupe ENK (72 % et 83 % respectivement).

□ Hémogramme

Un hémogramme était disponible chez neuf chiens du groupe DNK et chez l'ensemble des chiens du groupe ENK. La répartition des valeurs de numération lymphocytaire, éosinophilique et neutrophilique des chiens des groupes DNK et ENK par rapport aux intervalles de référence est détaillée dans la figure 6.

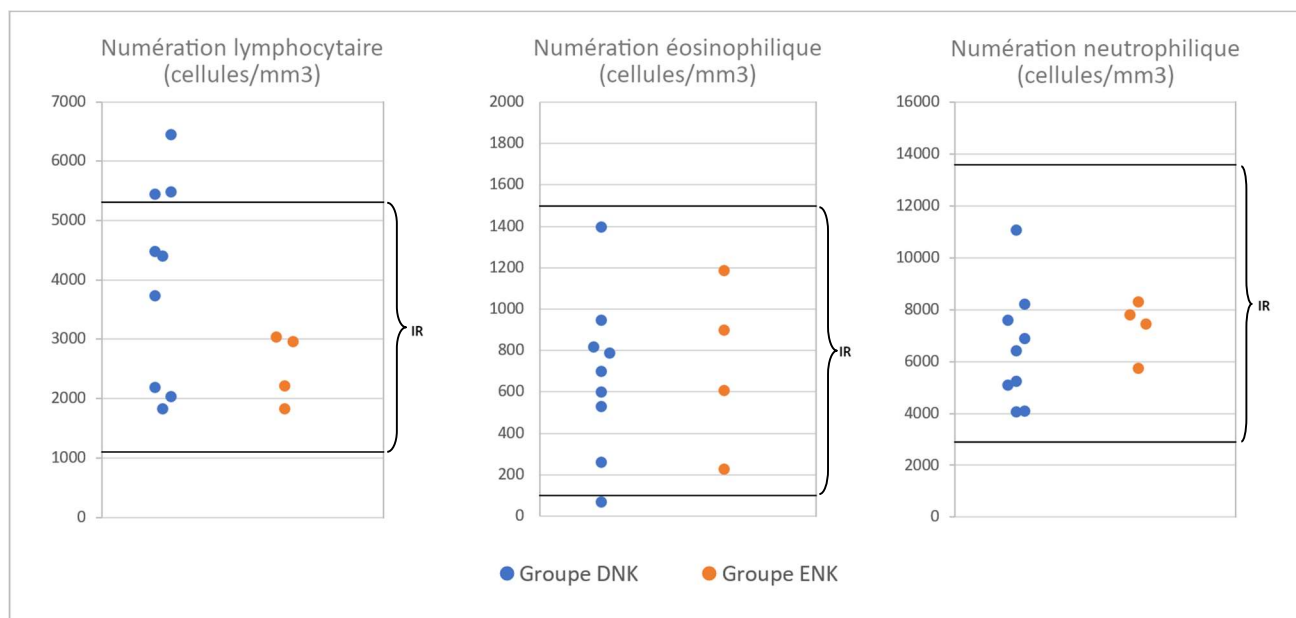


Figure 6 : Répartition des valeurs de numération lymphocytaire, éosinophilique et neutrophilique des chiens de l'étude par rapport aux intervalles de référence (IR).

On constate que ces paramètres étaient compris dans l'intervalle de référence chez la majorité des chiens de l'étude, aussi bien au sein du groupe DNK que ENK. Aucun des chiens ne présentait de leucogramme de stress. Concernant la numération lymphocytaire, trois des neuf chiens du groupe DNK chez qui des résultats d'hémogramme étaient disponibles présentaient une lymphocytose. Les valeurs observées chez les quatre chiens du groupe ENK étaient toutes inférieures à la médiane du groupe DNK, qui était de 4410 cellules/mm³. Concernant les numérations éosinophiliques et neutrophiliques, les valeurs étaient comprises dans l'intervalle de référence chez tous les chiens, excepté chez un chien du groupe DNK qui présentait une éosinopénie. On ne note pas de différence entre les chiens des deux groupes.

□ Examen biochimique

Un examen biochimique était disponible chez tous les chiens inclus dans cette étude et comprenait systématiquement une valeur d'albuminémie, d'urémie et de créatininémie. La protéinémie totale ainsi que la glycémie ont chacune pu être recueillies chez tous les chiens excepté un chien du groupe DNK. Une mesure de cholestérolémie était disponible chez un seul chien du groupe DNK et chez deux chiens du groupe ENK.

Une hypoalbuminémie a été observée chez trois des douze chiens (25 %) du groupe DNK et chez trois des quatre chiens du groupe ENK. L'hypoalbuminémie était ainsi plus représentée au sein du groupe ENK qu'au sein du groupe DNK mais n'était pas plus marquée chez les chiens du groupe ENK, l'albuminémie minimale étant de 23 g/L dans les deux groupes. Une hyperalbuminémie a été constatée chez un chien du groupe DNK et chez un chien du groupe ENK, avec des valeurs respectives d'albuminémie de 55 g/L et 44 g/L.

Une hypoprotéinémie totale était présente chez deux des douze chiens (18 %) du groupe DNK et chez deux des quatre chiens du groupe ENK. Elle était ainsi moins représentée chez les chiens de l'étude que l'hypoalbuminémie. Une hyperprotéinémie totale à 98 g/L a par ailleurs été constatée chez le chien du groupe DNK qui présentait également une hyperalbuminémie.

Une hypocholestérolémie a été constatée chez le chien du groupe DNK et chez un des deux chiens du groupe ENK chez qui le dosage de la cholestérolémie a été réalisé.

La répartition des valeurs de glycémie mesurées à l'admission chez les chiens de l'étude par rapport à la limite inférieure de l'intervalle de référence est décrite dans la figure 7.

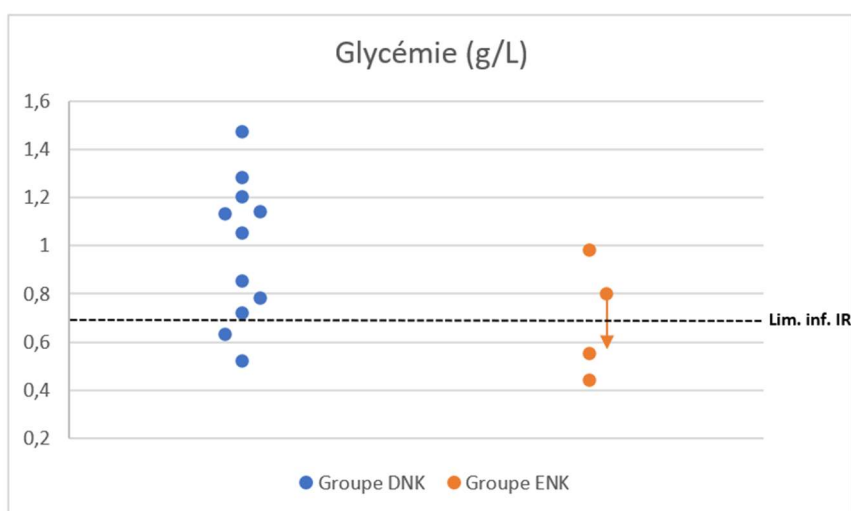


Figure 7 : Répartition des valeurs de glycémie mesurées à l'admission chez les chiens de l'étude par rapport à la limite inférieure de l'intervalle de référence (Lim. inf. IR).

La glycémie des chiens du groupe DNK était comprise entre 0,52 g/L et 1,47 g/L avec une médiane de 1,05 g/L. Parmi les onze chiens du groupe DNK chez qui la glycémie a été mesurée à l'admission, deux (18 %) présentaient une hypoglycémie. On constate que, parmi les quatre chiens du groupe ENK, deux présentaient une hypoglycémie marquée à l'admission. Il s'agissait des deux chiens de ce groupe âgés de un an environ. Un troisième présentait une glycémie à 0,8 g/L à l'admission mais a par la suite présenté plusieurs épisodes d'hypoglycémie en hospitalisation, avec une glycémie minimale atteinte à 0,57 g/L. Ce chien est représenté par un point avec une flèche sur la figure 7. Ainsi, des épisodes d'hypoglycémie ont été constatés chez trois des quatre chiens du groupe ENK, avec des valeurs de glycémie basses par rapport à celles retrouvées chez les chiens du groupe DNK. Les valeurs de glycémie des quatre chiens du groupe ENK étaient d'ailleurs toutes inférieures à la glycémie médiane du groupe DNK.

L'intégralité des chiens du groupe DNK présentaient une azotémie à l'admission, avec une augmentation de l'urée dans 12 cas sur 12 (100 %) et une augmentation de créatinine dans neuf cas sur douze (75 %). Comme illustré dans le tableau 5, l'augmentation de l'urée était généralement marquée avec une médiane à 1,36 g/L (min ; max = [0,66 ; 2,73] g/L), tandis que l'augmentation de créatinine était plus modérée avec une médiane à 18 mg/L (min ; max = [8 ; 88,9] mg/L). On note toutefois des cas d'augmentation marquée de la créatininémie chez trois chiens ayant des valeurs respectives de créatininémie de 51 mg/L, 57 mg/L et 88,9 mg/L. Le chien présentant une créatininémie de 57 mg/L était suspecté de présenter une pyélonéphrite. Chez les deux autres chiens, aucune cause particulière d'insuffisance rénale aigue parenchymateuse n'a été identifiée.

Tableau 5 : Valeurs médianes, minimales et maximales de l'urémie et de la créatininémie au sein du groupe DNK, et intervalles de référence correspondants.

	Médiane	Valeur minimale	Valeur maximale	Intervalle de référence
Urémie (g/L)	1,36	0,66	2,73	[0,2 ; 0,6]
Créatininémie (mg/L)	18	8	88,9	[4 ; 12]

Une azotémie à l'admission n'était présente que chez un des quatre chiens du groupe ENK et ne se traduisait que par une discrète hyperurémie à 0,7 g/L avec une créatininémie comprise dans les valeurs hautes de l'intervalle de référence (12 mg/L). Les trois autres chiens du groupe ENK présentaient respectivement des valeurs d'urémie de 0,23 g/L, 0,41 g/L et 0,45 g/L et des valeurs de créatininémie de 5,8 mg/L, 9 mg/L et 10 mg/L, toutes comprises dans les limites de l'intervalle de référence.

L'évolution de l'azotémie suite à la mise en place d'une perfusion par voie intraveineuse a été notifiée dans le compte-rendu de sept chiens du groupe DNK. Une normalisation des paramètres rénaux après la mise en place de la perfusion a été constatée chez l'ensemble de ces sept chiens, incluant les trois chiens chez qui une créatininémie marquée avait été mise en évidence.

□ Ionogramme

Des résultats de ionogramme étaient disponibles chez l'ensemble des chiens inclus dans l'étude. Ces ionogrammes comprenaient systématiquement une mesure de la kaliémie et de la natrémie. Une mesure de la calcémie ionisée était disponible chez 10 chiens du groupe DNK (soit 83 % des chiens du groupe) et chez deux chiens du groupe ENK. La chlorémie était disponible chez 11 chiens du groupe DNK (soit 91 % des chiens du groupe) et deux chiens du groupe ENK. Enfin, le pH veineux était disponible chez 9 chiens du groupe DNK (soit 75 % des chiens du groupe).

Les valeurs médianes de kaliémie, natrémie, rapport Na⁺/K⁺, calcémie, chlorémie et pH des chiens du groupe DNK associées à leurs valeurs minimales et maximales ainsi qu'à l'intervalle de référence correspondant sont récapitulées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Valeurs médianes, minimales et maximales de la kaliémie, de la natrémie, du rapport Na⁺/K⁺, de la calcémie ionisée et de la chlorémie au sein du groupe DNK, intervalles de référence correspondants et nombre de chiens présentant une valeur non incluse dans l'intervalle de référence parmi les chiens du groupe DNK chez qui ces paramètres ont été mesurés

	Médiane	Valeur minimale	Valeur maximale	Intervalle de référence	Nombre de chiens présentant une valeur non incluse dans l'intervalle de référence/nombre de chiens du groupe DNK chez qui le paramètre a été mesuré
Kaliémie (mmol/L)	6,5	5,8	9,2	[3,9 ; 5,3]	Hyperkaliémie : 12/12 (100 %)
Natrémie (mmol/L)	126,1	95	144	[144 ; 160]	Hyponatrémie : 11/12 (92 %)
Rapport Na ⁺ /K ⁺	18,7	13	23	[27 ; 32]	Rapport Na ⁺ /K ⁺ < 27 : 12/12 (100 %)
Calcémie ionisée (mmol/L)	1,24	0,93	1,46	[1,12 ; 1,42]	Hypercalcémie ionisée : 2/10 (20 %) Hypocalcémie ionisée : 2/10 (20 %)
Chlorémie (mmol/L)	99,8	78,3	112	[99 ; 117]	Hypochlorémie : 4/11 (36 %)
pH	7,33	7,21	7,45	[7,35 ; 7,45]	Acidémie : 5/9

Concernant le groupe DNK, on note que 100 % des chiens présentaient un rapport Na⁺/K⁺ inférieur à 27. L'ensemble des chiens présentait une hyperkaliémie, qui était associée à une hyponatrémie dans 92 % des cas. Conformément à la définition des formes ENK d'hypoadrénocorticisme, aucun chien du groupe ENK ne présentait d'hyperkaliémie ni d'hyponatrémie. La kaliémie et la natrémie étaient comprises dans l'intervalle de référence chez l'ensemble des chiens de ce groupe excepté chez un chien qui présentait une discrète hypokaliémie à 3,5 mmol/L.

Des anomalies de la calcémie ionisée ont été retrouvées chez quatre des dix chiens (40 %) du groupe DNK chez qui ce paramètre a été mesuré : deux des dix chiens (20 %) présentaient une hypercalcémie ionisée discrète, et deux des dix chiens (20 %) présentaient une hypocalcémie ionisée modérée. Les deux chiens du groupe ENK chez qui la calcémie ionisée a été mesurée présentaient une calcémie ionisée comprise dans l'intervalle de référence. Ainsi, sur l'ensemble des chiens de l'étude, deux des douze chiens chez qui la calcémie a été mesurée (17 %) présentaient

une hypercalcémie ionisée, et deux de ces douze chiens (17 %) présentaient une hypocalcémie ionisée.

Une hypochlorémie a été retrouvée chez quatre des onze chiens (36 %) du groupe DNK chez qui ce paramètre a été mesuré. Au sein du groupe ENK, les deux chiens chez qui ce paramètre a été mesuré présentaient une chlorémie comprise dans l'intervalle de référence.

Enfin, cinq des neuf chiens du groupe DNK chez qui le pH a été mesuré présentaient une acidémie.

- *Analyse urinaire*

Une analyse urinaire comprenant une densité urinaire, une bandelette urinaire et un examen microscopique du culot urinaire était disponible chez la majorité des chiens de l'étude. Une valeur de densité urinaire a pu être recueillie chez 75 % des chiens du groupe DNK, soit neuf des douze chiens. L'ensemble de ces chiens présentait une densité urinaire abaissée. Les densités urinaires de ces chiens étaient alors comprises entre 1,014 et 1,026 avec une médiane de 1,018. La densité urinaire a été mesurée chez un seul des chiens du groupe ENK et était également abaissée à 1,028. Chez l'un des chiens du groupe DNK, le reste de l'analyse urinaire a révélé la présence d'une infection urinaire. La réalisation de plus amples examens a conduit à suspecter fortement une pyélonéphrite associée à cette dernière.

- *Pression artérielle systémique systolique*

Une mesure de pression artérielle systémique systolique a pu être recueillie chez 33 % des chiens du groupe DNK, soit quatre des douze chiens, et chez deux des quatre chiens du groupe ENK. Deux chiens du groupe DNK et un chien du groupe ENK présentaient une hypotension artérielle systémique modérée avec une pression artérielle systémique systolique comprise entre 75 mmHg et 80 mmHg.

- *Electrocardiogramme*

Des résultats d'ECG ont pu être collectés chez deux chiens du groupe DNK et chez un chien du groupe ENK chez qui une bradycardie avait été détectée à l'auscultation cardiaque. Chacun de ces ECG témoignait de la présence d'anomalies. En effet, une diminution de l'amplitude de l'onde P ainsi qu'un élargissement du complexe QRS étaient visibles sur l'électrocardiogramme de l'un des chiens du groupe DNK, et des blocs atrio-ventriculaires de second degré ont été constatés sur les deux autres tracés ECG.

- *Examens d'imagerie : Echographie abdominale, échocardiographie et radiographie thoracique*

- Echographie abdominale

Un compte-rendu d'échographie abdominale était systématiquement disponible chez les chiens inclus dans l'étude.

L'épaisseur des deux glandes surrénales a pu être mesurée chez 83 % des chiens du groupe DNK (soit 10 chiens). Parmi ces 10 chiens, sept présentaient une diminution bilatérale d'épaisseur des glandes surrénales. Chez le huitième chien, la glande surrénale droite était d'épaisseur diminuée (3,2 mm) et la glande surrénale gauche avait une épaisseur dans les valeurs basses de l'intervalle de référence (4 mm). Chez le neuvième et le dixième chien, les deux glandes surrénales étaient d'épaisseur comprise dans l'intervalle de référence (4,4 mm pour la glande surrénale gauche et 4,5 mm pour la glande surrénale droite chez l'un, 5,4 mm pour la glande surrénale gauche et 4 mm pour la glande surrénale droite chez l'autre). Chez les deux autres chiens du groupe DNK, seule l'une des deux glandes surrénales a pu être visualisée : la glande surrénale gauche chez l'un, et la glande surrénale droite chez l'autre. Dans les deux cas, la glande surrénale visible a été jugée d'épaisseur diminuée (3 et 3,2 mm respectivement). Ainsi, quand visibles, les glandes surrénales gauche et droite ont chacune été jugées de taille diminuée dans neuf cas sur onze (82 %). L'épaisseur de la glande surrénale gauche était comprise entre 2,6 mm et 5,4 mm (médiane = 3,0 mm), celle de la glande surrénale droite était comprise entre 2,4 mm et 4 mm (médiane = 2,9 mm). Par ailleurs, parmi les 11 chiens chez qui la glande surrénale gauche a été mesurée, on note une épaisseur de la glande inférieure ou égale à 3,2 mm dans 7 cas (64 %) et inférieure ou égale à 2,8 mm dans seulement 3 cas (27 %).

Chez les quatre chiens du groupe ENK, les deux glandes surrénales ont systématiquement pu être visualisées. Deux chiens présentaient des glandes surrénales d'épaisseur bilatéralement diminuée (2,5 mm pour la glande surrénale gauche et 2 mm pour la glande surrénale droite pour le premier, 2,2 mm pour la glande surrénale gauche et 3,3 mm pour la glande surrénale droite pour le second). Deux chiens présentaient des glandes surrénales dont l'épaisseur était située dans la limite inférieure des valeurs usuelles (4 mm pour la glande surrénale gauche et 4,4 mm pour la glande surrénale droite pour le premier, 4,5 mm pour la glande surrénale gauche et 4,3 mm pour la glande surrénale droite pour le second). Chez les deux chiens ayant présenté des glandes surrénales de taille diminuée, l'épaisseur de la glande surrénale gauche était strictement inférieure à 2,8 mm.

La répartition des valeurs d'épaisseur de la glande surrénale gauche mesurée chez les chiens de l'étude est décrite dans la figure 8.

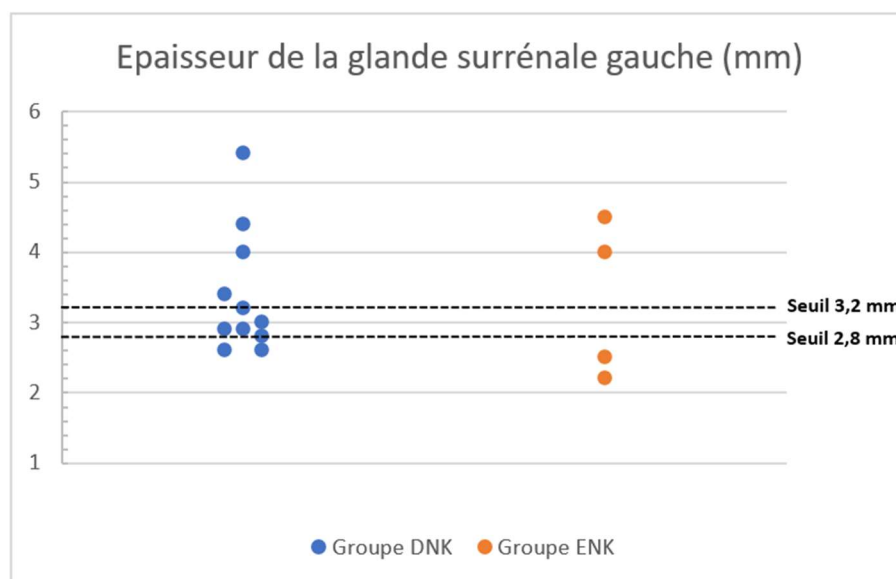


Figure 8 : Répartition des valeurs d'épaisseur de la glande surrénale gauche mesurées chez les chiens de l'étude.

□ Echocardiographie

Un compte-rendu d'échocardiographie rédigé suite à une échocardiographie réalisée au moment du diagnostic était disponible chez un chien du groupe DNK et chez deux chiens du groupe ENK. Aucun de ces comptes-rendus n'a fait état de la présence d'une myocardiopathie dilatée.

□ Radiographie thoracique

Un compte-rendu de radiographies thoraciques était disponible chez trois chiens du groupe DNK et chez un chien du groupe ENK. Des signes d'hypovolémie ont été constatés chez les trois chiens du groupe DNK, avec présence d'une microcardie chez l'un d'entre eux et d'une diminution de taille de la veine cave caudale chez les deux autres. Les radiographies thoraciques du chien du groupe ENK ne présentaient aucune anomalie. Par ailleurs, aucun de ces chiens ne présentait de mégacœsophage.

• *Dosage de l'ACTH endogène et test de stimulation de l'aldostéronémie par l'ACTH*

Des résultats de dosage de l'ACTH endogène étaient disponibles chez un chien du groupe DNK et chez trois chiens du groupe ENK.

Dans le cas du chien du groupe DNK, ce dosage a été réalisé dans l'objectif d'exclure un hypoadrénocorticisme iatrogène à la suite d'une administration récente de corticoïdes. L'ACTH endogène augmentée à 1250 pg/ml chez ce chien a bien confirmé un hypoadrénocorticisme périphérique non iatrogène.

Dans le cas des chiens du groupe ENK, la réalisation d'un dosage de l'ACTH endogène avait pour objectif de différencier une origine périphérique d'une origine centrale d'hypoadrénocorticisme. Les trois chiens chez qui ce dosage a été effectué présentaient une valeur effondrée d'ACTH endogène, c'est-à-dire inférieure à 5 pg/ml, ce qui était en faveur d'une origine centrale d'hypoadrénocorticisme. Deux de ces trois chiens étaient de jeunes chiens âgés de un an environ et ayant présenté des signes cliniques depuis le plus jeune âge. L'un de ces chiens présentait une insuffisance pituitaire multiple avec une insuffisance corticotrope mais aussi somatotrope. L'examen IRM réalisé chez ces deux chiens n'a pas montré d'anomalie permettant de préciser l'origine de l'hypoadrénocorticisme central. Ainsi, au moins trois des quatre chiens du groupe ENK présentaient un hypoadrénocorticisme d'origine centrale, et les cas d'hypoadrénocorticisme central représentaient au moins 19 % des chiens inclus dans cette étude.

Un test de stimulation de l'aldostéronémie par l'ACTH a été réalisé uniquement chez le quatrième chien du groupe ENK, chez qui l'ACTH endogène n'a pas été dosée, avec pour objectif d'évaluer la présence ou non d'un déficit minéralocorticoïde. Chez ce chien, l'aldostéronémie post-stimulation était de 381 pmol/L et donc comprise dans l'intervalle de référence. En raison de l'absence de déficit minéralocorticoïde, seule une supplémentation en glucocorticoïdes a donc été mise en place.

B. Traitement des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie

a. Supplémentation en minéralocorticoïdes : Traitement par le pivalate de désoxycortone (Zycortal®)

- *Dose d'administration initiale*

Parmi les douze chiens du groupe DNK, tous ont reçu au moins une première injection de DOCP (Zycortal®) administrée au ChuvA au cours de la consultation ou de l'hospitalisation ayant conduit au diagnostic. La dose initiale d'administration a donc pu être recueillie chez l'ensemble des chiens du groupe DNK.

La dose d'administration initiale était comprise entre 1,5 mg/kg et 2,2 mg/kg avec une dose médiane de 2,2 mg/kg. Neuf des douze chiens (75 %) du groupe DNK ont reçu une dose initiale de 2,2 mg/kg, deux chiens ont reçu une dose de 2 mg/kg et un seul a reçu une dose de 1,5 mg/kg. Ainsi, la majorité des chiens admis au ChuvA pour un hypoadrénocorticisme de forme DNK depuis

2015 ont reçu une dose initiale de DOCP (Zycortal®) correspondant aux recommandations figurant sur le RCP du Zycortal®. Le chien ayant reçu la dose initiale minimale est celui ayant été diagnostiqué le plus récemment parmi les chiens du groupe DNK.

- *Contrôles à J10 et à J25 et adaptation de la posologie*

Parmi les 12 chiens du groupe DNK, seuls neuf ont été présentés au premier rendez-vous de contrôle prévu dix jours après l'injection initiale de DOCP (Zycortal®). Parmi ces neuf chiens, sept ont reçu une dose initiale de 2,2 mg/kg et deux ont reçu une dose initiale de 2 mg/kg.

Lors de ce rendez-vous, seul un des neuf chiens présentait une hyponatrémie et une hyperkaliémie persistantes. Chez les autres chiens, on a pu constater une normalisation de la natrémie et de la kaliémie, avec toutefois une discrète hypokaliémie chez l'un des chiens, comme illustré sur la figure 9.

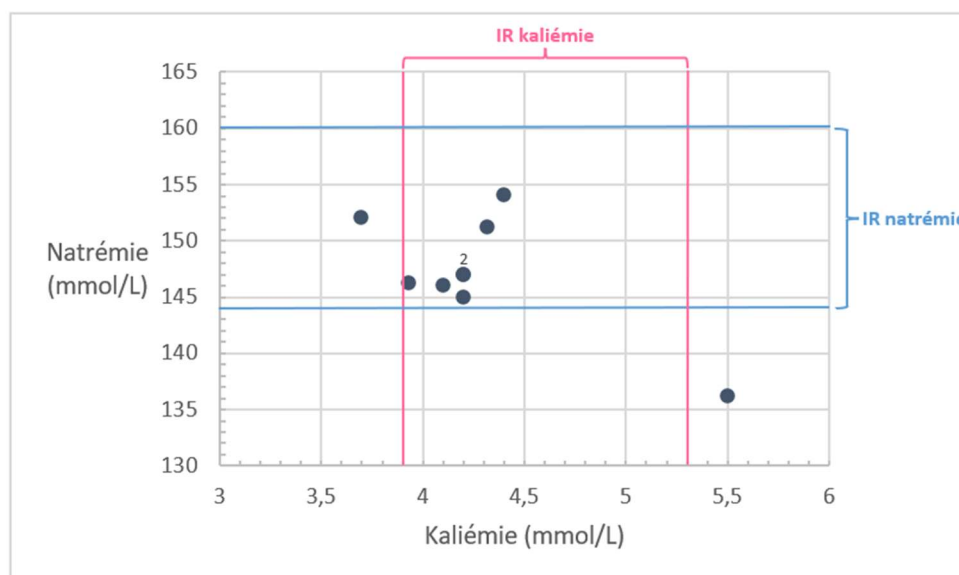


Figure 9 : Kaliémie et natrémie à J10 des neuf chiens du groupe DNK ayant eu un suivi dix jours après l'injection initiale de DOCP (Zycortal®).

Concernant le rapport Na^+/K^+ , on a pu constater que celui-ci était inférieur à 27 chez le chien chez qui persistaient une hyponatrémie et une hyperkaliémie. Les autres chiens présentaient des rapports Na^+/K^+ supérieurs à 27, avec des valeurs comprises entre 32 et 41 et une valeur médiane à 35. Les valeurs de rapport Na^+/K^+ à J10 étaient donc trop élevées chez tous les chiens excepté un.

Huit chiens ont été présentés au second rendez-vous de contrôle effectué environ 25 jours après la première injection de DOCP (Zycortal®). Sept d'entre eux avaient reçu une dose initiale de 2,2 mg/kg et un avait reçu une dose initiale de 2 mg/kg. Ce rendez-vous a toutefois été effectué à J20 chez le chien présentant un rapport Na^+/K^+ trop bas au rendez-vous précédent, et retardé à J30

chez un autre chien pour des raisons non médicales. Lors de ce deuxième rendez-vous, on a pu noter une résolution de l'hyperkaliémie mais également une persistance d'une hyponatrémie chez le chien auparavant hyperkaliémique et hyponatrémique. De plus, trois chiens ayant reçu une dose initiale de 2,2 mg/kg présentaient une discrète hypokaliémie à J25. Ainsi, une hypokaliémie a au total été observée chez quatre chiens dans les 25 jours suivant l'administration initiale de DOCP (Zycortal®). Les rapports Na^+/K^+ des huit chiens étaient cette fois-ci supérieurs à 27 et compris entre 28 et 41, avec une valeur médiane à 35,5. Parmi ces huit chiens, six avaient un rapport Na^+/K^+ supérieur à 32, les valeurs de rapport Na^+/K^+ restaient donc trop élevées chez la majorité des chiens.

Concernant l'évolution clinique, on remarque tout d'abord une persistance de signes cliniques à J10 chez le chien n'ayant pas été présenté de nouveau par la suite. Il est à noter que ce chien n'a reçu son traitement à base de prednisolone que pendant trois jours. Ensuite, aussi bien au premier qu'au deuxième rendez-vous, une amélioration de l'état général de l'ensemble des chiens suivis à J10 et J25 a été notée. Aucun de ces chiens ne présentait de persistance de signes cliniques liés à l'hypoadrénocorticisme lors de ces rendez-vous, excepté le chien ayant eu un rapport Na^+/K^+ bas au premier rendez-vous de contrôle, chez qui des épisodes de faiblesse musculaire et de tremblements étaient toujours présents à J10 mais résolus à J25.

Suite à ces deux rendez-vous de contrôle, la deuxième injection a été réalisée à une dose comprise entre 1,8 mg/kg et 2,5 mg/kg avec une médiane de 2 mg/kg. Par rapport à la première injection, la dose de la deuxième injection a été réduite chez six chiens sur huit, maintenue chez un chien sur huit, et augmentée chez un chien sur huit. Au bilan, six chiens sur huit ont ainsi reçu une dose strictement inférieure à 2,2 mg/kg.

Concernant l'intervalle d'administration, la deuxième injection a été réalisée entre 20 jours et 45 jours après la première injection, avec une durée médiane de 29 jours. Cinq chiens sur huit ont reçu leur deuxième injection strictement plus de 25 jours après l'injection initiale.

- *Dose et intervalle d'administration de maintenance*

La dose et la fréquence d'administration de maintenance des injections de DOCP (Zycortal®), c'est-à-dire celles que recevait le chien au moment de sa dernière consultation pour suivi d'hypoadrénocorticisme en date au ChuvA, ont été collectées chez les huit chiens du groupe DNK ayant bénéficié d'au moins deux injections de DOCP (Zycortal®) réalisées au ChuvA.

On constate que la dose de maintenance de DOCP (Zycortal®) par injection était comprise entre 1,7 mg/kg et 2,2 mg/kg avec une médiane de 1,8 mg/kg. Seul un chien recevait une dose de 2,2 mg/kg comme dernière dose en date, les sept autres chiens recevaient une dose strictement inférieure à 2,2 mg/kg. L'intervalle d'administration de maintenance de ces huit chiens était compris entre 28 et 45 jours avec une médiane de 31 jours.

L'ensemble des huit chiens présentait alors un bon état général, et leurs rapports Na^+/K^+ finaux étaient compris entre 30,4 et 40 avec une médiane de 35,8. Chez le chien qui avait le plus faible rapport Na^+/K^+ , la présence d'une kaliémie dans les valeurs hautes de l'intervalle de référence a motivé une ré-augmentation de dose, de 1,8 mg/kg par injection à 1,9 mg/kg par injection.

- *Evolution clinique et paraclinique générale au cours du traitement*

Au cours de leur suivi, aucun des neuf chiens ayant eu au moins un rendez-vous de contrôle réalisé au ChuvA suite à la mise en place du traitement à base de DOCP (Zycortal®) n'a présenté de crise addisonienne, ou de réapparition de signes cliniques imputables à un déficit en minéralocorticoïdes. De plus, aucun de ces chiens n'a présenté de déséquilibre ionique majeur imputable à un déficit en minéralocorticoïdes. Par ailleurs, les rapports Na^+/K^+ de ces chiens se sont maintenus supérieurs à 27 tout au long de leur suivi. Enfin, la présence d'une PUPD jugée imputable à un excès de minéralocorticoïdes n'a été rapportée chez aucun de ces neuf chiens.

b. Supplémentation en glucocorticoïdes

Un traitement de supplémentation en glucocorticoïdes à base de prednisolone administrée par voie orale a été mis en place chez l'ensemble des 16 chiens inclus dans l'étude.

- *Posologie initiale*

Au sein du groupe DNK, la dose initiale de prednisolone administrée était comprise entre 0,2 mg/kg/jour et 0,5 mg/kg/jour, avec une dose médiane de 0,2 mg/kg/jour. Huit des douze chiens (67 %) recevaient une dose initiale de 0,2 mg/kg/jour et quatre des douze chiens (33 %) recevaient une dose initiale de 0,5 mg/kg/jour.

Concernant le groupe ENK, la dose initiale administrée était similaire aux doses constatées chez les chiens du groupe DNK pour trois des quatre chiens du groupe (respectivement 0,2 mg/kg/jour, 0,2 mg/kg/jour et 0,3 mg/kg/jour). Le dernier chien de ce groupe recevait une dose initiale plus élevée à 0,7 mg/kg/jour, administrée en deux prises quotidiennes.

La dose initiale de prednisolone administrée était donc de 0,2 mg/kg chez la majorité des chiens de l'étude, et aucun des chiens inclus dans l'étude n'a reçu une dose initiale de prednisolone inférieure à cette valeur.

Chez l'ensemble des chiens, il était recommandé de doubler ponctuellement la dose de prednisolone en prévision d'épisodes possiblement stressants pour le chien.

- *Réponse au traitement observée*

La réponse initiale au traitement à base de prednisolone n'a pas pu être évaluée chez quatre chiens du groupe DNK. En effet, trois d'entre eux n'ont pas été suivis au ChuvA après leur présentation initiale. Le quatrième chien n'a reçu le traitement prescrit que pendant trois jours, par décision des propriétaires de ne pas en poursuivre l'administration. De plus, le chien du groupe ENK ayant reçu une dose initiale de 0,7 mg/kg/jour n'a été présenté pour un contrôle que plusieurs mois

après sa présentation initiale. Ainsi, la réponse initiale au traitement à base de prednisolone a pu être évaluée chez huit chiens du groupe DNK et chez trois chiens du groupe ENK.

On a pu constater une amélioration de l'état général chez les huit chiens du groupe DNK après la mise en place du traitement, avec résolution des signes cliniques, notamment des troubles digestifs ainsi que de la faiblesse et des tremblements. Cette amélioration a été constatée dès le premier rendez-vous de contrôle à J10 chez sept de ces chiens, tandis que le huitième chien présentait encore des épisodes de faiblesse et de tremblements à ce moment, qui se sont résolus 10 jours plus tard. Néanmoins, des effets secondaires ont été notés chez l'ensemble des huit chiens. Ces effets secondaires sont récapitulés dans le tableau 7.

Parmi les trois chiens du groupe ENK chez qui la réponse à la dose initiale de prednisolone a pu être évaluée, on a constaté une amélioration de l'état général avec résolution des signes cliniques liés au déficit en glucocorticoïdes dans les sept à dix jours ayant suivi la mise en place du traitement chez deux chiens. Le troisième présentait encore une dysorexie sept jours après l'initiation du traitement, ce qui a justifié une augmentation de dose de 0,2 mg/kg à 0,3 mg/kg permettant une résolution de la dysorexie quelques jours plus tard. Deux de ces trois chiens présentaient des effets secondaires liés aux glucocorticoïdes. Les effets secondaires observés chez les chiens du groupe DNK et du groupe ENK sont récapitulés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Effets secondaires observés sur un mois chez les chiens des groupes DNK et ENK après la mise en place du traitement à base de prednisolone à dose initiale.

Effet secondaire	Prévalence parmi les chiens du groupe DNK (nombre de chiens présentant le signe clinique/nombre de chiens DNK évalués)	Prévalence parmi les chiens du groupe ENK (nombre de chiens présentant le signe clinique/nombre de chiens ENK évalués)
Polyphagie et prise de poids	8/8	1/3
PUPD	6/8	2/3
Troubles cutanés	1/8	0/3

Ainsi, une diminution progressive des doses a été initiée chez les chiens qui présentaient des effets secondaires, de sorte à trouver la dose permettant le maintien d'un bon état général ainsi qu'une réduction des effets secondaires.

L'évolution à plus long terme de la posologie de prednisolone ainsi que la réponse clinique associée ont pu être évaluées chez les huit chiens du groupe DNK décrits précédemment et chez les quatre chiens du groupe ENK.

Enfin, il est à noter que parmi les huit chiens évalués au sein du groupe DNK, quatre ont nécessité une ou plusieurs augmentations transitoires de dose de prednisolone au cours de leur suivi. Chez trois de ces chiens, celles-ci ont fait suite à la survenue d'épisodes stressants pour le chien, non anticipés par un doublement de la dose de prednisolone et ayant donc engendré une réapparition de signes cliniques (faiblesse musculaire et tremblements chez deux chiens, dysorexie

chez un chien). Chez le quatrième chien, la ré-augmentation transitoire de dose a fait suite à la réapparition de diarrhée sans facteur déclencheur particulier.

- *Posologie de maintenance*

La posologie de maintenance de prednisolone, c'est-à-dire celle que recevait le chien au moment de sa dernière consultation pour suivi d'hypoadrénocorticisme en date au ChuvA, a été recueillie chez les huit chiens du groupe DNK évoqués dans les paragraphes précédents ainsi que chez les quatre chiens du groupe ENK.

La posologie finale de prednisolone au sein du groupe DNK était comprise entre 0,03 mg/kg/jour et 0,17 mg/kg/jour, avec une médiane de 0,06 mg/kg/jour. L'ensemble des huit chiens était alors en bon état général. Néanmoins, deux chiens présentaient encore des signes digestifs par intermittence (vomissements trois fois par mois chez l'un, épisodes de diarrhée ponctuels chez l'autre), qui s'accompagnaient chez l'un d'eux d'une discrète hypoalbuminémie et hypoprotéinémie associées à une cholestérolémie appartenant aux valeurs basses de l'intervalle de référence. Six chiens sur huit ne présentaient plus d'effets secondaires liés à l'administration de prednisolone. Une PUPD était toujours présente chez un chien recevant une dose de prednisolone de 0,07 mg/kg, motivant ainsi une diminution de la dose à 0,05 mg/kg, et était suspectée chez un chien recevant une dose de 0,05 mg/kg.

Les quatre chiens du groupe ENK recevaient respectivement une posologie finale de prednisolone de 0,025 mg/kg/jour, 0,04 mg/kg/jour, 0,1 mg/kg/jour et 0,2 mg/kg/jour. Tous présentaient un bon état général, et aucun de leurs comptes-rendus n'a fait état de la persistance d'effets secondaires liés à l'administration de prednisolone.

C. Suivi au long cours des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie

a. Modalités et durée du suivi

La durée totale de suivi au ChuvA des chiens du groupe DNK était comprise entre 4 jours et 72 mois, avec une médiane de 13 mois. La majorité des chiens du groupe DNK ont donc été suivis au ChuvA pendant plus d'un an. On note cependant que 25 % des chiens de ce groupe (soit trois chiens) n'ont pas été de nouveau présentés au ChuvA après la consultation ou l'hospitalisation initiale ayant conduit au diagnostic d'hypoadrénocorticisme, et un chien n'a été présenté au ChuvA qu'à un seul rendez-vous de contrôle, dix jours après son injection initiale de DOCP (Zycortal®). Concernant le groupe ENK, la durée du suivi était comprise entre 12 et 46 mois.

b. Apparition de déséquilibres ioniques sur des formes initialement sans modification de la natrémie et de la kaliémie

Aucun des chiens inclus dans le groupe ENK n'a développé de forme DNK durant son suivi au ChuvA.

c. Apparition d'une azotémie chez les chiens traités par le pivalate de désoxycortone (Zycortal®)

La présence ou non d'une azotémie a été contrôlée au moins une fois au cours du suivi par un dosage de créatininémie et/ou de SDMA chez 58 % des chiens du groupe DNK, soit chez sept chiens. Ces sept chiens ont été suivis au ChuvA pendant une durée d'au moins 10 mois, et aucun d'eux n'a présenté d'élévation durable de créatinine ou de SDMA par rapport aux limites de l'intervalle de référence au cours de son suivi.

La variation de créatininémie a pu être évaluée chez 25 % des chiens du groupe DNK, soit trois chiens. Ces chiens ont présenté des variations de créatininémie respectives de -1,5 mg/L, 0 mg/L et 4 mg/L sur respectivement 35, 72 et 22 mois. Ainsi, seul l'un de ces trois chiens présente une variation supérieure à la différence critique de la créatinine.

d. Survie

Au cours de leur suivi au ChuvA, aucun des chiens inclus dans cette étude et chez qui le traitement a été correctement observé n'a présenté de dégradation majeure de l'état général imputable à l'hypoadrénocorticisme, conduisant à une hospitalisation voire au décès du chien par euthanasie ou des suites de cette maladie. Les chiens inclus dans cette étude ont soit été perdus de vue, soit sont encore suivis au ChuvA.

4. Discussion

A. Synthèse des résultats obtenus et comparaison avec les données de la littérature

a. Présentation des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie

- *Données épidémiologiques*

La proportion de chiens ayant des formes ENK d'hypoadrénocorticisme parmi l'ensemble des chiens inclus dans cette étude (25 %) correspondait à la proportion de formes ENK dans la population générale des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme estimée dans la littérature (24 % à 32 %). Ceci est donc en accord avec le fait que la prévalence des formes ENK soit plus importante que ce qui était autrefois décrit, les formes ENK étant auparavant qualifiées d'atypiques. Par ailleurs, le fait que la proportion de cas de formes ENK observée parmi les chiens de cette étude se rapproche des estimations données dans la littérature pourrait en partie s'expliquer par l'activité de centre de référentiel du ChuvA. En effet, les formes ENK s'exprimant principalement par des signes cliniques peu spécifiques, il est possible que l'hypothèse d'un hypoadrénocorticisme soit plus fréquemment explorée face à ce type de présentation clinique dans un centre de référentiel qu'en première intention chez un vétérinaire généraliste.

On note également que l'âge au diagnostic médian des chiens du groupe DNK est égal à l'âge au diagnostic moyen dans la population générale des chiens atteints de forme DNK évoqué dans la littérature. Concernant les formes ENK, la littérature fait état d'un âge au diagnostic en général plus tardif, en raison notamment des signes cliniques plus frustrés et plus chroniques présentés par les chiens atteints de cette forme d'hypoadrénocorticisme. On constate dans cette étude qu'au sein du groupe ENK, deux chiens présentaient en effet un âge au diagnostic bien plus élevé que la majorité des chiens du groupe DNK, mais que les deux autres chiens ont en revanche été diagnostiqués très jeunes, à un an environ. Ces deux chiens étaient atteints d'un hypoadrénocorticisme central et présentaient des signes cliniques depuis leur plus jeune âge. On peut ainsi suspecter que l'hypoadrénocorticisme chez ces deux chiens soit congénital, et consécutif par exemple à une atteinte intracrânienne congénitale, ce qui expliquerait leur jeune âge au diagnostic.

Les chiens inclus dans cette étude étaient de races diverses, seuls deux chiens du groupe DNK et un chien du groupe ENK appartenaient à une race prédisposée. On retrouvait par ailleurs au sein des chiens de l'étude une proportion similaire de mâles et de femelles, ainsi qu'une proportion similaire de chiens stérilisés et entiers. Ainsi, bien qu'il existe une prédisposition de certaines races et une prédisposition des femelles, l'hypoadrénocorticisme peut être retrouvé chez des chiens de race et de sexe divers, comme décrit dans la littérature.

- *Présentation clinique*

Comme décrit dans la littérature, les signes cliniques majoritairement observés étaient des signes généraux, aussi bien chez les chiens du groupe DNK que du groupe ENK. En effet, les deux principaux signes cliniques retrouvés chez les chiens du groupe DNK étaient l'abattement et la perte d'appétit. Ceux majoritairement retrouvés chez les chiens du groupe ENK étaient la perte d'appétit ainsi que la perte de poids. La perte d'appétit était ainsi un signe clinique majoritaire dans les deux groupes, mais l'autre signe clinique majoritaire de chaque groupe était bien moins présent dans l'autre groupe. En effet, l'abattement, présent chez l'intégralité des chiens du groupe DNK, a été retrouvé chez seulement un chien du groupe ENK. La perte de poids était présente chez trois des quatre chiens du groupe ENK alors qu'elle n'était présente que chez cinq des douze chiens (42 %) du groupe DNK. On remarque également que six des douze chiens (50 %) du groupe DNK ont été présentés en état de choc, ce qui n'est le cas que chez un seul chien du groupe ENK. De plus, une faiblesse musculaire était présente chez cinq des douze chiens (42 %) du groupe DNK mais chez aucun chien du groupe ENK. Enfin, la totalité des chiens du groupe DNK ont été présentés au ChuvA en urgence dans un contexte d'épisode clinique aigu, évoluant depuis quelques jours à quelques semaines. Ceci était également le cas pour l'un des chiens du groupe ENK, qui est celui ayant présenté un abattement mais pas de perte de poids notable. Cependant, les trois autres chiens du groupe ENK n'ont pas été présentés en urgence et ont été amenés en consultation dans un contexte de signes cliniques évoluant depuis plusieurs mois voire depuis leur plus jeune âge, de manière chronique et parfois intermittente.

On remarque ainsi que les chiens du groupe DNK ont tous été présentés en urgence, dans un contexte d'épisode clinique aigu et avec un tableau clinique généralement plus marqué que les chiens du groupe ENK (abattement, possible état de choc, possible faiblesse musculaire). Des observations similaires ont également été faites chez un chien du groupe ENK, mais la majorité des chiens du groupe ENK ont été présentés en consultation auprès du service de médecine interne, avec une présentation clinique moins grave et témoignant de la chronicité de l'évolution de signes cliniques (perte de poids, absence d'abattement notable, absence d'état de choc et de faiblesse musculaire).

Ces observations sont en accord avec les données de la littérature concernant la tendance des chiens ayant des formes ENK à présenter des signes cliniques plus frustrés et évoluant de manière plus chronique que les chiens ayant des formes DNK. A également été retrouvé dans cette étude le fait que les chiens ayant des formes DNK sont fréquemment présentés en urgence dans un contexte de crise Addisonienne, ce qui n'est que rarement le cas des chiens ayant des formes ENK.

- *Résultats des examens complémentaires*

- Bilan sanguin et analyse urinaire

Hématocrite et hémogramme

Au sein du groupe DNK, une anémie n'a été retrouvée que chez deux des douze chiens (17 %), ce qui est un peu inférieur aux valeurs trouvées dans la littérature mais est en accord avec le fait que cette dernière ne soit retrouvée que dans une proportion assez faible de cas. Les caractéristiques de l'anémie observée chez les chiens du groupe DNK correspondaient à celles décrites dans la littérature car il s'agissait d'une anémie discrète (32 % et 34 % d'hématocrite chez les deux chiens concernés), normochrome, normocytaire, et hyporégénérative voire arégénérative. On note qu'aucun des chiens du groupe ENK ne présentait d'anémie bien que deux d'entre eux aient présenté un hématocrite dans les valeurs basses de l'intervalle de référence. Ceci est probablement imputable à la faible prévalence de l'anémie (bien que sa prévalence soit, d'après la littérature, supérieure chez les chiens souffrant de formes ENK que de formes DNK) associée au faible effectif du groupe ENK.

L'augmentation de l'hématocrite retrouvée chez trois des douze chiens (25 %) du groupe DNK et chez un chien du groupe ENK a été imputée à une hémococoncentration.

Il est décrit dans la littérature que la numération lymphocytaire est généralement comprise dans l'intervalle de référence chez les chiens atteints d'hypoadrénocorticisme. On constate que cette dernière était comprise dans l'intervalle de référence chez la majorité des chiens du groupe DNK chez qui elle a été mesurée (six chiens sur neuf) et chez l'ensemble des chiens du groupe ENK, mais qu'une lymphocytose a toutefois été notée chez trois des chiens du groupe DNK. On remarque également que huit des neufs chiens du groupe DNK et trois des quatre chiens du groupe ENK, soit 85 % des chiens de l'étude, présentaient une numération lymphocytaire supérieure à 2000 cellules/mm³, seuil qui d'après une étude de Seth *et al.* datant de 2011 permet le diagnostic d'un hypoadrénocorticisme avec une spécificité de 85 %. Une numération lymphocytaire orientant vers un hypoadrénocorticisme est donc retrouvée chez une grande proportion des chiens de l'étude. Le fait que les valeurs de numération lymphocytaire retrouvées chez les chiens du groupe ENK aient toutes été inférieures à la médiane des valeurs du groupe DNK pourrait être en accord avec les observations faites dans la littérature concernant des valeurs de numération lymphocytaires plus basses chez les chiens présentant des formes ENK que des formes DNK. Néanmoins, ces valeurs restant comprises dans l'intervalle de valeurs des chiens du groupe DNK, cette observation pourrait être due au faible nombre de chiens inclus dans le groupe ENK.

La numération éosinophilique était comprise dans l'intervalle de référence chez tous les chiens de l'étude chez qui des résultats d'hémogramme ont pu être collectés excepté un chien du groupe DNK, et la numération neutrophilique était comprise dans l'intervalle de référence chez tous les chiens de l'étude chez qui des résultats d'hémogramme ont pu être collectés. Ceci correspond aux informations recueillies dans la littérature faisant état de valeurs comprises dans l'intervalle de

référence chez la plupart des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme. Aucune différence apparente entre les chiens du groupe ENK et du groupe DNK n'a été constatée concernant ces numérations.

Examen biochimique

D'après la littérature, une hypoalbuminémie et une hypocholestérolémie peuvent être rencontrées chez les chiens atteints d'hypoadrénocorticisme et sont plus fréquentes chez les chiens présentant des formes ENK. Dans cette étude, on a retrouvé une prévalence plus importante de l'hypoalbuminémie au sein du groupe ENK que du groupe DNK, sans toutefois de différence de gravité de l'hypoalbuminémie lorsque celle-ci était présente. Concernant la cholestérolémie, des valeurs n'ont pu être recueillies que chez un faible nombre de chiens : un seul chien du groupe DNK et deux chiens du groupe ENK. Ce dosage n'est donc pas fréquemment réalisé chez les chiens souffrant d'hypoadrénocorticisme au ChuvA. On peut supposer que ceci est dû au fait que le dosage de la cholestérolémie ne fait pas partie des analyses fréquemment réalisées en routine, notamment en première intention lors de la prise en charge d'un animal présenté aux urgences, et que les examens de première intention fournissent déjà un nombre important d'informations permettant d'orienter le diagnostic vers un hypoadrénocorticisme. Néanmoins, une hypocholestérolémie était effectivement présente chez les chiens chez qui ce dosage a été réalisé. L'hyperalbuminémie et l'hyperprotéinémie totale observées chez un chien du groupe DNK étaient probablement imputables à une hémococoncentration.

Concernant la glycémie, une hypoglycémie était présente chez deux des douze chiens (18 %) du groupe DNK chez qui ce paramètre a été mesuré, ce qui correspond au pourcentage retrouvé dans la littérature. Le fait que la proportion de chiens présentant une hypoglycémie était plus élevée au sein du groupe ENK (trois chiens sur quatre) pourrait éventuellement s'expliquer par le jeune âge de deux des chiens du groupe, qui seraient ainsi plus susceptibles de développer une hypoglycémie dans un contexte de dysorexie voire d'anorexie prolongée.

Enfin, l'azotémie présente à l'admission chez l'ensemble des chiens DNK était compatible avec une azotémie d'origine pré-rénale. Elle se traduisait en effet par une augmentation de l'urémie dans 100 % des cas, généralement marquée, et par une augmentation de créatininémie dans 75 % des cas, généralement modérée. Parmi les trois cas de forte augmentation de créatinine, le chien qui présentait une créatinine à 57 mg/L était fortement suspecté de présenter une pyélonéphrite, pouvant ainsi expliquer cette valeur élevée. Pour les deux autres chiens, aucune cause particulière d'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse n'a été identifiée et l'azotémie s'est résolue lors de l'hospitalisation. Il est alors probable que des lésions ischémiques secondaires à l'hypovolémie aient participé à l'azotémie. Il est cohérent de ne pas avoir retrouvé d'azotémie chez les chiens du groupe ENK, excepté une discrète hyperurémie chez l'un des chiens, étant donné que les mécanismes engendrant cette azotémie pré-rénale sont consécutifs à l'hypovolémie secondaire au déficit en minéralocorticoïdes.

Ionogramme

D'après la littérature, les principales anomalies présentes sur le ionogramme des chiens atteints de forme DNK sont l'hyperkaliémie et un rapport Na^+/K^+ inférieur à 27. L'hyponatrémie est rencontrée moins fréquemment. Ceci se retrouvait dans cette étude avec une hyperkaliémie et un rapport Na^+/K^+ inférieur à 27 chez l'intégralité des chiens du groupe DNK. Néanmoins, l'hyponatrémie était tout de même présente chez 92 % des chiens du groupe.

Concernant la calcémie ionisée, les proportions d'hypercalcémie et d'hypocalcémie ionisée retrouvées au sein du groupe DNK sont en accord avec les données de la littérature (Adler *et al.*, 2007). L'absence d'hypercalcémie ou d'hypocalcémie ionisée au sein du groupe ENK pourrait être due au faible nombre de chiens au sein de ce groupe, d'autant plus que la calcémie n'a été évaluée que chez seulement la moitié d'entre eux (deux chiens).

Une hypochlorémie a été retrouvée chez 36 % des chiens du groupe DNK et chez aucun des chiens du groupe ENK ce qui correspond aux données de la littérature.

Enfin, cinq des neuf chiens du groupe DNK présentaient une acidémie, ce qui est également en accord avec les données de la littérature.

□ Analyse urinaire

L'ensemble des chiens du groupe DNK chez qui la densité urinaire a été mesurée présentait une densité urinaire abaissée. Ceci est concordant avec les données de la littérature faisant état d'une baisse fréquente de densité urinaire chez les chiens atteints de forme DNK d'hypoadrénocorticisme malgré un contexte d'insuffisance rénale d'origine pré-rénale.

Le chien du groupe ENK présentant une discrète hyperurémie avait également une densité urinaire abaissée à 1,028, dont l'origine est donc probablement autre que l'hypoadrénocorticisme.

□ Mesure de pression artérielle systémique

Une mesure de pression artérielle systémique systolique n'a pu être collectée que chez un faible nombre de chiens, mais il a tout de même été constaté dans cette étude qu'une hypotension pouvait être retrouvée aussi bien chez des chiens ayant des formes DNK que des formes ENK, comme décrit dans la littérature.

□ Electrocardiogramme

Chez les deux chiens du groupe DNK et les deux chiens du groupe ENK chez qui des résultats d'ECG étaient disponibles, la réalisation de cet examen a fait suite à la détection d'une

bradycardie à l'auscultation. Chez les deux chiens du groupe DNK, l'ECG présentait des anomalies décrites dans la littérature comme fréquemment présentes et témoignant d'une bradycardie consécutive à une hyperkaliémie.

D'après la littérature, la bradycardie ne fait pas partie des signes cliniques retrouvés chez les chiens présentant des formes ENK. Chez le chien du groupe ENK, l'ECG montrait que la bradycardie était consécutive à des blocs atrioventriculaires de degré 2 qui, par définition des formes ENK, n'étaient pas imputables à une hyperkaliémie et étaient probablement d'une origine autre que l'hypoadrénocorticisme, d'autant plus que la bradycardie n'a pas été résolue avec le traitement administré.

□ Examens d'imagerie : Echographie abdominale, échocardiographie et radiographie thoracique

Les observations faites sur les chiens du groupe DNK ont montré que lorsqu'elles étaient visibles, les glandes surrénales gauche et droite étaient chacune jugée par les imageurs de taille réduite dans 82 % des cas. On peut supposer que chez les deux chiens chez qui l'une des glandes surrénales n'a pas pu être visualisée, cette dernière soit de petite taille, ce qui expliquerait que les imageurs ne soient pas parvenus à la visualiser. Ainsi, le pourcentage de 82 % est un pourcentage minimal, possiblement légèrement sous-estimé. La proportion moins élevée de chiens présentant une diminution de taille des glandes surrénales observée au sein du groupe ENK ne présente pas d'explication particulière et ne semble pas être corrélée à une différence de format des chiens entre le groupe ENK et le groupe DNK. Elle est donc très probablement consécutive à la faible taille de l'échantillon du groupe ENK. Bien que les surrénales étaient de taille diminuée chez un grand pourcentage des chiens de l'étude, on constate que l'épaisseur de la surrénale gauche n'était inférieure aux seuils de 3,2 mm et de 2,8 mm, présentés dans l'étude de Wenger *et al.* datant de 2010 comme permettant d'orienter le diagnostic en faveur ou en défaveur d'un hypoadrénocorticisme avec une bonne sensibilité et spécificité, que dans respectivement 60 % et 27 % des cas.

Les radiographies thoraciques réalisées chez trois chiens du groupe DNK ont toutes montré des signes d'hypovolémie (microcardie ou diminution de la taille de la veine cave caudale), décrits dans la littérature comme pouvant être présents chez les chiens présentant des formes DNK. Il est cohérent que ces éléments n'aient pas été retrouvés sur les radiographies thoraciques du chien du groupe ENK au vu de la présentation clinique de ce chien.

Enfin, les examens d'imagerie n'ont pas révélé de mégacœsophage ni de myocardiopathie dilatée chez les chiens chez qui ils ont été réalisés, ce qui était attendu au vu de la rareté de ces anomalies dont fait état la littérature et du faible nombre de chiens inclus dans cette étude.

□ Dosage de l'ACTH endogène et test de stimulation de l'aldostéronémie par l'ACTH

Les observations faites dans cette étude ont montré qu'au moins 19 % des chiens de l'étude présentaient un hypoadrénocorticisme central, ce qui était une proportion nettement supérieure à celle rapportée dans la littérature, qui est de 5 % (Feldman *et al.*, 2015). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les tests permettant d'identifier l'origine périphérique ou centrale de l'hypoadrénocorticisme sont peu disponibles et donc généralement peu réalisés en routine. Il serait donc envisageable que le pourcentage évoqué dans la littérature puisse être sous-évalué, et qu'une proportion plus importante de cas puisse être retrouvée dans un centre de référent comme le ChuvA, où le dosage de l'ACTH endogène est plus susceptible d'être fréquemment réalisé.

Le dosage de l'ACTH endogène a d'ailleurs été réalisé chez tous les chiens du groupe ENK excepté un, chez qui un test de stimulation de l'aldostéronémie par l'ACTH a été réalisé. Le résultat de ce test a permis de montrer que ce chien ne présentait pas de déficit en aldostérone au moment de sa réalisation, mais ne permettait pas d'évaluer l'origine périphérique ou centrale avec certitude, et donc d'écarter une possible apparition de forme DNK chez ce chien. Ainsi, face à la proportion de chiens présentant un hypoadrénocorticisme d'origine centrale parmi les chiens de cette étude et en sachant que connaître l'origine de l'hypoadrénocorticisme peut impacter les modalités de suivi du chien, il semblerait pertinent de systématiser le dosage de l'ACTH endogène chez les chiens présentant des formes ENK.

b. Traitement des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie

- *Supplémentation en minéralocorticoïdes : Traitement par le pivalate de désoxycortone (Zycortal®)*

La dose initiale de DOCP (Zycortal®) administrée aux chiens du groupe DNK était de 2,2 mg/kg dans 75 % des cas, dose recommandée par le RCP, et de 2 mg/kg chez deux chiens, donc légèrement inférieure à la dose RCP. Seul un chien a reçu une dose initiale nettement inférieure à la dose RCP, mais l'impact de cette dose sur l'état clinique et paraclinique de ce chien n'a pas pu être évalué car il n'a pas été de nouveau présenté au ChuvA pour la suite de son suivi. Suite à l'administration de cette dose, sept des neuf chiens contrôlés lors de leurs rendez-vous de suivi à J10 et/ou à J25 présentaient un bon état général ainsi qu'une résolution de leur hyperkaliémie et hyponatrémie. Parmi les deux chiens restants, l'un présentait toujours des signes cliniques d'hypoadrénocorticisme à J10, mais ceux-ci étaient imputables à une mauvaise observance du traitement à base de prednisolone. L'autre chien présentait une hyperkaliémie et une hyponatrémie non résolues à J10, mais s'étant en partie normalisées à J25 avec résolution de l'hyperkaliémie. Son état général, en amélioration à J10 mais avec persistance d'une faiblesse musculaire et de tremblements, s'est également normalisé à J25. Ainsi, la dose de DOCP (Zycortal®) administrée initialement à ces chiens a permis leur stabilisation clinique et dans la grande majorité des cas une normalisation des anomalies du ionogramme. Néanmoins, les valeurs élevées du rapport Na^+/K^+ constatées chez tous les chiens à J10 et chez six des huit chiens (75 %) à J25, ainsi que l'apparition

d'une hypokaliémie chez trois chiens à J25, témoignent d'une dose trop élevée par rapport aux besoins de ces chiens. On constate d'ailleurs qu'après ces deux rendez-vous de contrôle, six chiens sur huit ont reçu une dose de DOCP (Zycortal®) diminuée par rapport à la première injection et que la dose médiane à la deuxième injection était de 2 mg/kg.

Ces observations semblent en accord avec le fait que la dose initiale de DOCP (Zycortal®) puisse être diminuée par rapport à celle recommandée par le RCP du Zycortal®, comme cela a été montré dans plusieurs études (Bates *et al.*, 2013 ; Vincent *et al.*, 2021). Bien que la dose recommandée par le RCP soit trop élevée pour une grande partie des chiens de notre étude, le fait que des signes cliniques et paracliniques aient persisté à J10 chez un chien pourrait être en faveur d'un maintien de la dose initiale à 2,2 mg/kg et de ne diminuer ensuite la dose que chez les chiens chez qui cela s'avère nécessaire. Néanmoins, lors de ce rendez-vous, seule une faiblesse et des épisodes de tremblements persistaient chez ce chien et une nette amélioration de l'état général était notée par rapport à sa présentation initiale. De plus, une résolution des signes cliniques et de l'hyperkaliémie a été constatée au second rendez-vous sans adaptation du traitement. Ainsi, cela semble en accord avec la possibilité d'administrer aux chiens une dose initiale plus basse de DOCP (Zycortal®) et d'ensuite adapter cette dose si celle-ci s'avérait trop basse ou trop élevée, sans que cela ne présente de risque majeur pour leur santé.

Le fait que la dose de maintenance des chiens du groupe DNK avait une valeur médiane de 1,8 mg/kg et était strictement inférieure à 2,2 mg/kg chez tous les chiens excepté un, est également en faveur d'un dosage initial trop important par rapport aux besoins réels des chiens de l'étude.

Concernant l'intervalle d'administration, on constate que l'intervalle entre la première et la deuxième injection était déjà supérieur à 25 jours chez la majorité des chiens du groupe DNK avec une valeur médiane à 29 jours. Chez l'ensemble des chiens de ce groupe, l'intervalle d'administration de maintenance était compris entre 28 et 45 jours avec une médiane de 31 jours. Cet intervalle était inférieur à ceux retrouvés dans l'étude de Jaffey *et al.*, mais était néanmoins d'environ un mois pour l'ensemble des chiens, ce qui correspond à l'intervalle minimal généralement souhaité pour rendre l'observance du traitement plus aisée pour les propriétaires (Lathan et Thompson, 2018). De plus, dans la pratique des cliniciens du ChuvA, l'objectif est de ne pas trop espacer les injections par crainte d'être confronté à un défaut d'observance et à une rechute.

On constate enfin que, même avec une dose de maintenance médiane et une fréquence médiane d'administration inférieures à la posologie initiale recommandée par le RCP, les rapports Na^+/K^+ observés à cette dose et cette fréquence d'administration de maintenance restaient élevés chez la majorité des chiens, avec une valeur médiane de 35,8. Il apparaît donc qu'il serait encore possible de diminuer la dose par injection ou bien d'augmenter l'intervalle d'administration chez la majorité des chiens du groupe DNK. Cependant, conserver un intervalle d'administration de 31 jours, c'est-à-dire d'un mois, permet de faciliter la prise de rendez-vous pour les propriétaires et ainsi l'observance du traitement. Il pourrait donc sembler préférable de privilégier en premier lieu une diminution des doses par injection une fois l'intervalle d'administration d'un mois atteint.

Au bilan, les observations faites chez les chiens du groupe DNK sont en accord avec les données de la littérature ayant montré que les chiens atteints de forme DNK d'hypoadrénocorticisme nécessitaient fréquemment des doses par injection et une fréquence d'administration nettement inférieures à celles initialement recommandées par le RCP (Bates *et al.*, 2013 ; Jaffey *et al.*, 2017 ;

Vincent *et al.*, 2021). Il semblerait donc possible d'envisager des protocoles d'administration moins coûteux et moins contraignants pour les propriétaires.

- *Supplémentation en glucocorticoïdes*

D'après la littérature, la dose initiale recommandée de prednisone à administrer aux chiens atteints d'hypoadrénocorticisme est de 0,1 mg/kg/jour à 0,2 mg/kg/jour. L'administration d'une dose plus élevée est recommandée durant les deux à trois premiers jours de traitement chez les chiens ayant présenté un épisode clinique grave, comme une crise addisonienne. La dose initiale de prednisolone était supérieure ou égale à 0,2 mg/kg/jour chez l'ensemble des chiens de l'étude, la majorité des chiens ayant reçu une dose initiale égale à 0,2 mg/kg/jour, ce qui correspond donc à des doses dans les limites supérieures voire supérieures à celles décrites dans la littérature (Ettinger *et al.*, 2016).

Cette dose initiale a permis la résolution des signes cliniques chez sept des huit chiens du groupe DNK et deux des trois chiens du groupe ENK chez qui la réponse à la dose initiale a pu être évaluée. Néanmoins, on note que tous les chiens excepté un chien du groupe ENK présentaient alors des effets secondaires indiquant une dose trop élevée en prednisolone. Ceci était d'ailleurs le cas du chien du groupe DNK ayant présenté à son premier rendez-vous de contrôle à J10 une faiblesse musculaire, des tremblements, ainsi qu'un rapport Na^+/K^+ inférieur à 27. On peut donc en déduire que les signes cliniques constatés chez ce chien n'étaient pas dus à une dose insuffisante de prednisolone étant donné qu'il présentait des effets secondaires témoignant d'une dose trop élevée.

Les doses de maintenance étaient strictement inférieures à 0,1 mg/kg chez la majorité des chiens de l'étude. De plus, la moitié des chiens de l'étude recevaient une dose de maintenance inférieure à 0,06 mg/kg/jour. Ceci témoigne du fait qu'une partie possiblement importante des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme peuvent tolérer des doses de prednisolone très basses, comme évoqué dans la littérature (Lathan et Thompson, 2018).

Enfin, on a observé chez les chiens de l'étude que la survenue d'un évènement stressant pour le chien conduit fréquemment à une réapparition de signes cliniques pouvant être marqués si elle n'est pas anticipée par une augmentation transitoire de la dose de prednisolone, comme évoqué dans la littérature.

c. Suivi au long cours des formes avec et sans modification de la natrémie et de la kaliémie

- *Apparition de déséquilibres ioniques sur des formes initialement sans modification de la natrémie et de la kaliémie*

Au cours de leur suivi au ChuvA, aucun des chiens du groupe ENK n'a développé de forme DNK. Etant donné que trois d'entre eux présentent un hypoadrénocorticisme d'origine centrale, il était attendu qu'ils ne développent pas de forme DNK. Le quatrième chien, qui présentait un hypoadrénocorticisme ENK d'origine indéterminée, a été suivi pendant près de quatre ans. Le développement d'une forme DNK chez un chien présentant initialement une forme ENK, lorsqu'il survient, se produit généralement dans l'année qui suit le diagnostic (Feldman *et al.*, 2015 ; Lathan et Thompson, 2018). Il est donc très probable que ce chien ne développe pas de forme DNK, ce qui était attendu étant donné que ceci ne se produit que rarement.

- *Apparition d'une azotémie chez les chiens traités par de la DOCP (Zycortal®)*

Concernant les chiens du groupe DNK, aucun n'a présenté de valeurs de créatinine ou de SDMA supérieure aux limites de l'intervalle de référence. Toutefois, un chien a présenté, au bout de 22 mois de traitement et à l'âge de quatre ans, une variation de créatininémie supérieure à la différence critique de la créatinine. Ceci pourrait être imputé à l'administration de DOCP (Zycortal®) au long cours. En effet, l'existence d'un lien entre développement d'une insuffisance rénale et administration d'un traitement minéralocorticoïde au long cours a été supposée à la suite de l'étude de Casado Díaz *et al.* datant de 2022. Toutefois, dans le cas de l'existence d'un tel lien, seul un faible nombre de chiens développerait une insuffisance rénale consécutive à l'administration de minéralocorticoïdes au long cours. Il n'est donc pas surprenant de n'avoir retrouvé dans cette étude que de faibles signes de développement d'insuffisance rénale, et ce chez un seul chien du groupe DNK.

- *Survie*

La majorité des chiens de l'étude ont été suivis au ChuvA pendant au moins un an, la durée de suivi la plus longue étant de 72 mois. Le fait qu'aucun des chiens inclus dans cette étude n'ait présenté d'épisode clinique majeur ayant conduit à une hospitalisation ou au décès de l'animal au cours de son suivi témoigne du bon pronostic associé à l'hypoadrénocorticisme, sous réserve de bonne observance du traitement, comme décrit dans la littérature (Ettinger *et al.*, 2016 ; Feldman *et al.*, 2015 ; Lathan et Thompson, 2018).

B. Limites de l'étude

Cette étude a permis de recenser les cas d'hypoadrénocorticisme ayant été présentés au ChuvA depuis 2015 et d'en décrire la présentation clinique et paraclinique, la démarche diagnostique ainsi que les modalités de traitement mises en place, ainsi que d'évaluer certains éléments concernant leur évolution au long cours. Néanmoins, le faible nombre de chiens inclus dans cette étude ne permet que de lui conférer un caractère descriptif. En effet, les observations faites à partir des données collectées et leur interprétation par rapport aux données de la littérature ne peuvent pas être étendues à la population globale des chiens atteints de formes DNK et ENK d'hypoadrénocorticisme. De nouvelles études réalisées sur un plus grand nombre de chiens seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer les hypothèses dégagées des résultats de cette étude.

De plus, du fait du caractère rétrospectif de cette étude, de nombreuses données n'ont pas pu être collectées sur la totalité des chiens de l'étude. Les observations et interprétations étaient ainsi limitées sur les données disponibles uniquement chez un faible nombre de chiens. Ce caractère rétrospectif a cependant permis d'étudier la fréquence de réalisation au ChuvA des différents examens complémentaires décrits dans la littérature et ainsi d'appréhender les modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme au ChuvA.

Conclusion

Cette étude rétrospective réalisée sur seize cas d'hypoadrénocorticisme chez le chien, diagnostiqués au ChuvA entre 2015 et 2023, a permis de décrire leur présentation clinique et paraclinique, la démarche diagnostique et thérapeutique mise en place ainsi que leur suivi à moyenne et longue durée. Les observations faites chez douze chiens présentant une forme DNK d'hypoadrénocorticisme et quatre chiens présentant une forme ENK d'hypoadrénocorticisme ont ainsi été comparées entre elles mais aussi avec les données bibliographiques recueillies.

Il a été constaté que la prévalence des formes ENK retrouvée au sein de cette étude, qui était de 25 %, correspond à la prévalence comprise entre 24 et 32 % actuellement énoncée dans la littérature (Hughes *et al.*, 2007 ; Thompson *et al.*, 2007). La prévalence des formes centrales d'hypoadrénocorticisme, en revanche, était de 19 % dans cette étude et donc supérieure à celle de 5 % énoncée dans la littérature (Feldman *et al.*, 2015). Cette différence pourrait s'expliquer par le statut de centre de référés du ChuvA, impliquant une réalisation plus fréquente d'exams complémentaires habituellement peu réalisés car peu disponibles, comme c'est le cas du dosage de l'ACTH endogène. Ainsi, il pourrait être intéressant de systématiser ce dosage chez les chiens présentant des formes ENK afin de détecter les cas d'hypoadrénocorticisme central et d'adapter au mieux la prise en charge et le suivi de ces chiens.

Les chiens des groupes DNK et ENK, distingués par la présence ou l'absence d'hyperkaliémie et/ou d'hyponatrémie sur leur ionogramme d'admission, différaient également par leur présentation clinique ainsi que par d'autres éléments de leur présentation paraclinique. Les chiens du groupe DNK ont en effet tous été présentés au ChuvA en urgence, dans un contexte d'épisode clinique aigu et présentaient un tableau clinique souvent grave. Ce type de présentation a été retrouvé chez un chien du groupe ENK, mais les autres ont été présentés en consultation dans un contexte d'évolution plus chronique avec un tableau clinique moins marqué, comme cela est décrit dans la littérature (Thompson *et al.*, 2007). Concernant la présentation paraclinique, la principale différence observée entre les chiens du groupe ENK et DNK, après les valeurs de natrémie et de kaliémie, était la présence d'une azotémie marquée chez les chiens du groupe DNK.

Par ailleurs, deux critères de la présentation paraclinique des formes DNK et ENK semblent être intéressants pour permettre d'orienter le diagnostic vers un hypoadrénocorticisme : l'épaisseur des glandes surrénales et la numération lymphocytaire. En effet, les glandes surrénales gauche et droite étaient jugées par les imageurs comme de taille diminuée dans 82 % des cas où elles étaient visualisées. Néanmoins, seuls 60 % et 27 % des chiens présentaient une glande surrénale gauche d'épaisseur inférieure aux seuils respectifs de 3,2 mm et 2,8 mm, seuils permettant le diagnostic d'un hypoadrénocorticisme avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité d'après une étude de 2010 (Wenger *et al.*, 2010). La numération lymphocytaire semble également être un paramètre intéressant. Elle était en effet supérieure au seuil de 2000 cellules/mm³ chez 85 % des chiens de l'étude, seuil permettant, d'après une étude datant de 2011, le diagnostic d'un hypoadrénocorticisme avec une sensibilité de 58 % mais une spécificité de 85 % (Seth *et al.*, 2011).

Concernant le traitement par de la DOCP (Zycortal®), Il apparaît que les doses et intervalles de maintenance de DOCP (Zycortal®) chez les chiens du groupe DNK étaient inférieures à celle recommandées initialement par le RCP, avec une médiane de 1,8 mg/kg par injection pour un

intervalle d'administration médian de 31 jours. Par ailleurs, la majorité des chiens présentaient encore un rapport Na^+/K^+ élevé, la valeur médiane étant de 35,8. Ces observations sont en accord avec la possibilité de mettre en place un protocole d'administration de la DOCP (Zycortal®) moins coûteux et moins contraignant pour les propriétaires de sorte à en améliorer l'observance, comme déjà décrit dans la littérature (Bates *et al.*, 2013 ; Jaffey *et al.*, 2017 ; Vincent *et al.*, 2021). Ceci est d'autant plus intéressant que le pronostic associé à l'hypoadrénocorticisme est très bon si l'observance du traitement est bonne, comme cela a également été retrouvé chez les chiens de cette étude.

Concernant le traitement par de la prednisolone, 10 des 11 chiens chez qui la réponse au traitement a pu être évaluée présentaient une PUPD et/ou de la polyphagie suite à l'administration de posologies initiales comprises entre 0,2 mg/kg/jour et 0,7 mg/kg/jour. Les doses de maintenance sont quant à elles comprises entre 0,025 mg/kg/jour et 0,2 mg/kg/jour, la moitié des chiens recevant une dose inférieure à 0,06 mg/kg/jour. Ceci pourrait être en faveur d'un surdosage initial en glucocorticoïdes chez ces chiens et témoigne de la possibilité pour une partie des chiens atteints d'hypoadrénocorticisme d'être correctement stabilisés avec de faibles doses de prednisolone.

Néanmoins, cette étude étant limitée par son faible nombre de chiens ainsi que par son caractère rétrospectif, la réalisation d'autres études sur un plus grand nombre de cas serait nécessaire pour confirmer ou infirmer les hypothèses formulées dans cette étude.

Liste des références bibliographiques

- ACIERNO, M.J., BROWN, S., COLEMAN, A.E., *et al.* (2018) ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 32, n° 6, p. 1803-1822. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15331>]
- ADAMANTOS, S., BOAG, A. (2008) Total and ionised calcium concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Veterinary Record* vol. 163, n° 1, p. 25-26. [<https://doi.org/10.1136/vr.163.1.25>]
- ADLER, J.A., DROBATZ, K.J., HESS, R.S. (2007) Abnormalities of Serum Electrolyte Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 21, n° 6, p. 1168-1173. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01933.x>]
- AMES, M.K., ATKINS, C.E., PITT, B. (2019) The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 2, p. 363-382. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15454>]
- BARTGES, J.W., NIELSON, D.L. (1992) Reversible megaesophagus associated with atypical primary hypoadrenocorticism in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 201, n° 6, p. 889-891.
- BATES, J., SHOTT, S., SCHALL, W. (2013) Lower initial dose desoxycorticosterone pivalate for treatment of canine primary hypoadrenocorticism. *Australian Veterinary Journal* vol. 91, n° 3, p. 77-82. [<https://doi.org/10.1111/avj.12019>]
- BAUMSTARK, M. e., NUSSBERGER, J., BORETTI, F. s., *et al.* (2014a) Use of Plasma Renin Activity to Monitor Mineralocorticoid Treatment in Dogs with Primary Hypoadrenocorticism: Desoxycorticosterone Versus Fludrocortisone. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 5, p. 1471-1478. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12426>]
- BAUMSTARK, M. e., SIEBER-RUCKSTUHL, N. s., MÜLLER, C., *et al.* (2014b) Evaluation of Aldosterone Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 1, p. 154-159. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12243>]
- CASADO DÍAZ, J.I., SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., BORETTI, F.S., *et al.* (2022) Evaluation of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with primary hypoadrenocorticism receiving long-term mineralocorticoid replacement therapy. *Veterinary Record* vol. 190, n° 1, p. e242. [<https://doi.org/10.1002/vetr.242>]
- CATHARINE SCOTT-MONCRIEFF J. (2015) Hypoadrenocorticism. In: Feldman E.C, Nelson R.W, Reusch C.E, *Canine and feline endocrinology*. 4th edition. Saint Louis, Saunders Elsevier, p465-520.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2020) Zycortal : EPAR - Product information, Annexe I: Résumé des caractéristiques du produit. In : *European Medicines Agency | - European Union* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zycortal-epar-product-information_fr.pdf] (consulté le 20/08/2023).
- GOLD, A.J., LANGLOIS, D.K., REFSAL, K.R. (2016) Evaluation of Basal Serum or Plasma Cortisol Concentrations for the Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 6, p. 1798-1805. [<https://doi.org/10.1111/jvim.14589>]
- GUNASEKARAN, T., SANDERS, R.A. (2022) Ventricular systolic dysfunction in dogs diagnosed with hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Cardiology* vol. 41, p. 231-235. [<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2022.04.002>]
- HANSON, J. m., TENGVALL, K., BONNETT, B. n., *et al.* (2016) Naturally Occurring Adrenocortical Insufficiency – An Epidemiological Study Based on a Swedish-Insured Dog Population of 525,028 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 1, p. 76-84. [<https://doi.org/10.1111/jvim.13815>]
- HUGHES, A.M., NELSON, R.W., FAMULA, T.R., *et al.* (2007) Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 231, n° 3, p. 407-412. [<https://doi.org/10.2460/javma.231.3.407>]
- JAFFEY, J. a., NURRE, P., CANNON, A. b., *et al.* (2017) Desoxycorticosterone Pivalate Duration of Action and Individualized Dosing Intervals in Dogs with Primary Hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 31, n° 6, p. 1649-1657. [<https://doi.org/10.1111/jvim.14828>]
- JAVADI, S., GALAC, S., BOER, P., *et al.* (2006) Aldosterone-to-Renin and Cortisol-to-Adrenocorticotrophic Hormone Ratios in Healthy Dogs and Dogs with Primary Hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 20, n° 3, p. 556-561. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02896.x>]

- JETT, L., MOOSHIAN, S., ANDERSON, E. (2022) Acquired Systolic Dysfunction and Subsequent Congestive Heart Failure Following Treatment of Hypoadrenocorticism in Two Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 58, n° 6, p. 297-302. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7223>]
- KELCH, W.J., LYNN, R.C., SMITH, C.A., *et al.* (1998) Canine hypoadrenocorticism (Addison's disease). *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian (USA)*.
- KEMPPAINEN, R.J., BEHREND, E. (1997) Adrenal Physiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 27, n° 2, p. 173-186. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(97\)50026-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50026-X)]
- LATHAN, P., SCOTT-MONCRIEFF, J. c., WILLS, R. w. (2014) Use of the Cortisol-to-ACTH Ratio for Diagnosis of Primary Hypoadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 5, p. 1546-1550. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12392>]
- LATHAN, P., THOMPSON, A.L. (2018) Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. *Veterinary Medicine : Research and Reports* vol. 9, p. 1-10. [<https://doi.org/10.2147/VMRR.S125617>]
- LIFTON, S.J., KING, L.G., ZERBE, C.A. (1996) Glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism in dogs: 18 cases (1986-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 209, n° 12, p. 2076-2081.
- MELIAN, C., STEFANACCI, J., PETERSON, M., *et al.* (1999) Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 35, n° 3, p. 208-212. [<https://doi.org/10.5326/15473317-35-3-208>]
- O'NEILL, D. g., ELLIOTT, J., CHURCH, D. b., *et al.* (2013) Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 27, n° 4, p. 814-821. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12090>]
- PAGITZ, M., FROMMLET, F., SCHWENDENWEIN, I. (2007) Evaluation of biological variance of cystatin C in comparison with other endogenous markers of glomerular filtration rate in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 21, n° 5, p. 936-942. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[936:eobvoc\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[936:eobvoc]2.0.co;2)]
- PETERSON, M.E., KINTZER, P.P., KASS, P.H. (1996) Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 208, n° 1, p. 85-91.
- REBECKA S.H. (2016) Hypoadrenocorticism. In: Ettinger S.J, Feldman E.C, Cote E, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th edition, Saint Louis, Elsevier Health Sciences, p 4423-4437.
- SETH, M., DROBATZ, K. j., CHURCH, D. b., *et al.* (2011) White Blood Cell Count and the Sodium to Potassium Ratio to Screen for Hypoadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 25, n° 6, p. 1351-1356. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00830.x>]
- SPENCE, S., GUNN, E., RAMSEY, I. (2018) Diagnosis and treatment of canine hypoadrenocorticism. *In Practice* vol. 40, n° 7, p. 281-290. [<https://doi.org/10.1136/inp.k3311>]
- THOMPSON, A.L., SCOTT-MONCRIEFF, J.C., ANDERSON, J.D. (2007) Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 230, n° 8, p. 1190-1194. [<https://doi.org/10.2460/javma.230.8.1190>]
- VINCENT, A.M., OKONKOWSKI, L.K., BRUDVIG, J.M., *et al.* (2021) Low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment of hypoadrenocorticism in dogs: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 4, p. 1720-1728. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16195>]
- WENGER, M., MUELLER, C., KOOK, P.H., *et al.* (2010) Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Veterinary Record* vol. 167, n° 6, p. 207-210. [<https://doi.org/10.1136/vr.c4235>]

HYPOADRÉROCORTICISME AVEC ET SANS MODIFICATIONS DE LA NATRÉMIE ET DE LA KALIÉMIE CHEZ LE CHIEN : PRÉSENTATION CLINIQUE, TRAITEMENT ET SUIVI DES CAS DIAGNOSTIQUÉS AU CHUVA DEPUIS 2015. ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 16 CAS

AUTEUR : Solène JAVANAUD

RÉSUMÉ :

L'hypoadrénocorticisme est une affection endocrinienne conduisant à une insuffisance de production de corticoïdes dans l'organisme. Celle-ci peut présenter des formes avec une hyperkaliémie et/ou une hyponatrémie (DNK) dans le cas d'un déficit en minéralocorticoïdes et en glucocorticoïdes, ou bien des formes eukaliémiques et eunatrémiques (ENK) dans le cas d'un déficit en glucocorticoïdes isolé ou bien d'un déficit en minéralocorticoïdes précoce ou compensé.

Ce travail a pour objectif d'étudier la présentation des formes ENK et DNK d'hypoadrénocorticisme, leur traitement au long cours en s'intéressant notamment aux modalités de la supplémentation en minéralocorticoïdes par de la DOCP (Zycortal®), ainsi que leur suivi à moyen et long terme. Dans ce but, un état des lieux des données de la littérature puis une étude rétrospective sur 16 cas d'hypoadrénocorticisme diagnostiqués au centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort (Chuva) depuis 2015 ont été effectués.

La prévalence des formes ENK au sein de l'échantillon de l'étude (25 %) correspond à celle retrouvée dans la littérature (30 %) mais la prévalence des formes centrales (19 %) est bien supérieure (5 %). Une systématisation du dosage de l'ACTH endogène dans le cas de forme ENK devrait être envisagée. De plus, les chiens ayant des formes DNK ont tous été présentés en urgence alors que ce n'était le cas que pour un chien sur les quatre ayant une forme ENK. Les doses de maintenance de DOCP (Zycortal®) administrées dans le cadre du traitement des formes DNK étaient inférieures à celle recommandées initialement par le résumé des caractéristiques du produit, et les chiens présentaient encore en majorité des signes de surdosage à la fin de leur suivi. Diminuer la dose et la fréquence d'administration de la DOCP (Zycortal®) permettrait de réduire le coût du traitement et d'obtenir une meilleure observance du traitement, d'autant plus que les observations de cette étude témoignent d'un excellent pronostic de cette maladie si elle est correctement traitée, en accord avec la littérature. Cependant, cette étude étant limitée par son faible nombre de chiens ainsi que par son caractère rétrospectif, il serait intéressant de confirmer ou d'infirmer les hypothèses formulées par la réalisation d'autres études.

MOTS CLÉS : ENDOCRINOLOGIE, PATHOLOGIE, TRAITEMENT, DIAGNOSTIC, CHIEN, HYPOADRÉROCORTICISME, CHUVA

JURY :

Présidente : Pr Fanny PILOT-STORCK

Directrice de thèse : Dr Ghita BENCHEKROUN

Examineur : Pr Patrick VERWAERDE

HYPOADRENOCORTICISM WITH AND WITHOUT MODIFICATIONS OF SODIUM AND POTASSIUM LEVELS IN DOGS: CLINICAL PRESENTATION, TREATMENT AND FOLLOW-UP OF DIAGNOSED CASES IN THE VETERINARY HOSPITAL OF ALFORT SINCE 2015. A RETROSPECTIVE STUDY OF 16 DOGS

AUTHOR: Solène JAVANAUD

SUMMARY:

Hypoadrenocorticism is an endocrine disease affecting the adrenal cortex and leading to a lack of production of corticoids in the body. This disease presents itself in two forms: one in which dogs are presented with hyperkalemia and/or hyponatremia (DNK), and one in which dogs are presented with normal levels of potassium and sodium (ENK). These forms are caused respectively by a lack of glucocorticoids and mineralocorticoids and by an isolated lack of glucocorticoids, an early lack of mineralocorticoids or a compensated lack of mineralocorticoids.

This work aims to study the clinical presentation of ENK and DNK forms of hypoadrenocorticism, their long-term treatment including the methods of administration of DOCP (Zycortal®), and their follow-up at medium and long range. To achieve this goal, a description of the data available in the literature and a retrospective study of 16 hypoadrenocorticism cases diagnosed in the veterinary hospital of Alfort were performed.

The prevalence of ENK forms within the sample of the study (25 %) matches the one found in the literature (30 %). However, the prevalence of secondary forms (19 %) is way higher (5 %). Assessing the endogenous ACTH in all dogs presenting ENK forms could thus be considered. In addition, DNK forms were all presented at the emergency department of the veterinary hospital of Alfort whereas it was the case for only one out of the four dogs having an ENK form. The maintenance doses of DOCP (Zycortal®) administered for treatment of DNK forms were below those recommended at first by the summary of product characteristics, and most of the dogs still presented signs of overdose at the end of the follow-up. Decreasing the dose and the frequency of administration of DOCP (Zycortal®) would allow to reduce the cost of the treatment and to gain a better owner compliance, especially given that the observations of this study indicate an excellent prognosis associated with this disease if it is treated adequately, in accordance with the literature. However, this study being limited by its low number of dogs and by its retrospective nature, it would be interesting to confirm or deny the findings of this study by performing further ones.

KEYWORDS: ENDOCRINOLOGY, PATHOLOGY, TREATMENT, DIAGNOSIS, DOG, HYPOADRENOCORTICISM, CHUVA

JURY:

Chairperson: Pr Fanny PILOT-STORCK

Thesis Director: Dr Ghita BENCHEKROUN

Reviewer: Pr Patrick VERWAERDE