

Année ~~2016~~ 2017

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROÏDIE FÉLINE : COMPARAISON DES EFFETS SECONDAIRES DU CARBIMAZOLE ET DU MÉTHIMAZOLE

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le 10 Janvier 2017

par

Anne-Claire, Camille SCHILLEWAERT

Née le 16 juin 1990 à Rambouillet (Yvelines)

JURY

Président : Pr. BELKACEMI

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Docteur Miguel CAMPOS

Maître de conférences associé à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Co-directeur : Docteur Loïc DESQUILBET

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

Assesseur : Docteur Guillemette CREPEAUX

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

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : M. le Professeur Gogny Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : Cotard Jean-Pierre, Mialot Jean-Paul, Moraillon Robert, Parodi André-Laurent, Pilet Charles, Toma Bernard.

Professeurs émérites : Mme et MM. : Bénét Jean-Jacques, Chermette René, Combrisson Hélène, Courreau Jean-François, Deputte Bertrand, Niebauer Gert, Paragon Bernard, Pouchelon Jean-Louis.

Département d'élevage et de pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

Unité pédagogique de cardiologie - Pr Chetboul Valérie* - Dr Gkouni Vassiliki, Praticien hospitalier - Dr Séchi-Tréhiou Emilie, Praticien hospitalier Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Maître de conférences contractuel - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier * - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier Unité pédagogique de médecine interne - Dr Benckekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Campos Miguel, Maître de conférences associé - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences Discipline : imagerie médicale - Dr Stambouli Fouzia, Praticien hospitalier	Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cléro Delphine, Maître de conférences - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Pr Fayolle Pascal - Dr Mailhac Jean-Marie, Maître de conférences - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Moissonnier Pierre - Pr Viateau-Duval Véronique* - Dr Zilberstein Luca, Maître de conférences Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences Discipline : Urgences - soins intensifs - Dr Steblaj Barbara, Praticien Hospitalier Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier
---	--

Département des Productions Animales et de la Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Pr Augustin Jean-Christophe - Dr Bolnot François, Maître de conférences * - Pr Carlier Vincent Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Praud Anne, Maître de conférences - Dr Rivière Julie, Maître de conférences contractuel Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim* - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences - Pr Millemann Yves - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences - Dr Troitsky Karine, Praticien hospitalier	Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr El Bay Sarah, Praticien hospitalier - Dr Mauffré Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - Dr Ribeiro Dos Santos Natalia, Maître de conférences contractuel Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédict - Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Ponter Andrew - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
---	--

Département des sciences biologiques et pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Chateau Henry - Adjoint : Dr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Degueurce Christophe - Pr Robert Céline* Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean* - Dr Le Poder Sophie, Maître de conférences - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences - Pr Quintin-Colonna Françoise Unité pédagogique de biochimie - Pr Bellier Sylvain* - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier - Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences Discipline : éducation physique et sportive - M. Philips Pascal, Professeur certifié Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques* - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences	Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Dr Desquilbet Loïc, Maître de conférences (Biostatistique, Épidémiologie) * - Dr Fournel Christelle, Maître de conférences contractuelle (Gestion et management) Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Dr Darmon Céline, Maître de conférences contractuel (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Verónica, Maître de conférences Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Pr Enriquez Brigitte, - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences * - Pr Tissier Renaud Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences contractuel (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Dr Gilbert Caroline, Maître de conférences (Ethologie) - Pr Panthier Jean-Jacques, (Génétique) - Dr Pilot-Storck Fanny, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent, (Physiologie, Pharmacologie) *
---	--

* responsable d'unité pédagogique

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la faculté de médecine de Créteil,

Pour nous faire l'honneur de présider notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

Au Docteur Miguel CAMPOS, maître de conférences associé à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour m'avoir encadrée dans mon travail, pour son aide souriante et sa gentillesse.

Sincères remerciements.

Au Docteur Loïc DESQUILBET, maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour son enthousiasme depuis le choix de ce sujet de thèse, son aide précieuse et indispensable dans la découverte du score de propension, pour sa grande disponibilité et ses relectures attentives.

Qu'il reçoive toute ma reconnaissance.

Au Docteur Guillemette CREPEAUX, maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour nous faire l'honneur et le plaisir de participer à notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

Au Docteur Michèle FRADIN, docteur vétérinaire à la clinique vétérinaire réservée aux chats de Vincennes,

Pour sa disponibilité et pour m'avoir permis de consulter ses dossiers pour enrichir mon étude.

Qu'elle reçoive toute ma gratitude.

A tous les propriétaires de chats hyperthyroïdiens qui ont accepté de répondre à mes questions,

Pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur aide précieuse, sans qui cette étude n'aurait pas été possible.

Profonds remerciements.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	11
I. CONSIDERATIONS GENERALES SUR LE TRAITEMENT DE L' HYPERTHYROÏDIE FELINE.....	13
A. <i>Facteurs influençant le choix du traitement</i>	13
B. <i>Traitement de l'hyperthyroïdie et aggravation de la fonction rénale</i>	16
C. <i>Facteurs de prédiction de l'apparition d'une insuffisance rénale</i>	17
II. LA RADIOTHERAPIE, LE TRAITEMENT CHIRURGICAL ET LE TRAITEMENT DIETETIQUE DE L' HYPERTHYROÏDIE FELINE	19
A. <i>La radiothérapie à l'iode 131</i>	19
1. Principe général	19
2. Indications et contre-indications.....	19
3. Protocole de radiothérapie et radioprotection	20
a. Préparation à la radiothérapie.....	20
b. Détermination de la dose de radiation nécessaire.....	20
c. Administration de l'iode radioactif.....	21
d. Radioprotection, hospitalisation et recommandations au propriétaire.....	21
4. Efficacité	22
5. Effets secondaires.....	22
B. <i>Le traitement chirurgical</i>	23
1. Principe général	23
2. Indications et contre-indications.....	24
3. Techniques chirurgicales	25
a. Préparation chirurgicale.....	25
b. Induction et anesthésie.....	25
c. Technique extracapsulaire	25
d. Technique intracapsulaire	27
e. Post-opératoire	27
4. Efficacité	28
5. Effets secondaires et complications.....	28
C. <i>Le traitement diététique</i>	29
1. Principe général	29
2. Indications.....	29
3. Efficacité	30
4. Effets secondaires.....	31
III. LES TRAITEMENTS MEDICAUX PAR LES ANTI-THYROÏDIENS.....	32
A. <i>Principe général</i>	32
B. <i>Indications</i>	33
1. Méthimazole	34
2. Carbimazole.....	35
C. <i>Contrôle du traitement anti-thyroïdien</i>	36
D. <i>Efficacité</i>	37
1. Méthimazole	37

2.	Carbimazole.....	38
E.	<i>Effets secondaires.....</i>	39
1.	Méthimazole	39
2.	Carbimazole.....	43
F.	<i>Traitement anti-thyroïdien et atteinte de la fonction rénale</i>	46
1.	Méthimazole	46
2.	Carbimazole.....	46
G.	<i>Autres molécules utiles pour le traitement de l'hyperthyroïdie.....</i>	46
1.	Les bêta-bloquants.....	46
2.	Les éléments à base d'iode.....	47
DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE		49
I.	INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	51
II.	MATERIEL ET METHODES.....	52
A.	<i>Collecte des données</i>	52
B.	<i>Méthodes statistiques.....</i>	53
1.	Principe général	54
a.	Présentation et intérêt du score de propension	54
b.	Choix des variables à inclure dans le score de propension.....	54
c.	Calcul du score de propension	54
d.	Utilisation du score de propension.....	55
e.	Interprétation de l'association entre le type de traitement et l'événement	55
2.	Application à l'étude.....	56
a.	Intérêt du score de propension dans notre étude	56
b.	Choix des variables à inclure dans le score de propension.....	56
c.	Calcul du score de propension.....	57
d.	Utilisation du score de propension pour quantifier l'association entre le type de traitement et la présence d'effets secondaires	58
e.	Interprétation de l'association entre Vidalta et effets secondaires	58
3.	Test statistiques	58
III.	RESULTATS	60
A.	<i>Variables incluses dans le score</i>	62
B.	<i>Intérêt en pratique de l'utilisation du score de propension</i>	64
C.	<i>Epidémiologie des chats hyperthyroïdiens.....</i>	66
1.	Age.....	66
2.	Sexe.....	67
3.	Race.....	67
D.	<i>Présentation clinique des chats hyperthyroïdiens au moment du diagnostic</i>	68
1.	Signes cliniques	68
2.	Examen clinique	70
E.	<i>Examens complémentaires réalisés au moment du diagnostic.....</i>	73
1.	Profil biochimique	73
2.	Profil hématologique.....	75
3.	Dosage de la T4 totale ou de la T4 libre	77
a.	Dosage de la T4 totale	77
b.	Dosage de la T4 libre	78
4.	Analyse d'urine.....	78
5.	Radiographie thoracique.....	79
6.	Echocardiographie.....	79
7.	Mesure de pression artérielle et examen ophtalmique.....	79

<i>F. Traitement médical des chats hyperthyroïdiens de l'échantillon</i>	80
1. Description du traitement	80
2. Efficacité du traitement.....	83
a. Amélioration clinique.....	83
b. Valeur de T4	85
c. Evolution des paramètres hépatiques.....	88
<i>G. Effets secondaires observés avant appariement</i>	94
1. Effets secondaires cliniques	94
2. Effets secondaires biochimiques	95
3. Effets secondaires hématologiques.....	97
<i>H. Effets secondaires observés après appariement</i>	97
1. Effets secondaires cliniques	97
2. Effets secondaires biochimiques	98
IV. DISCUSSION	101
A. <i>Epidémiologie et clinique des chats hyperthyroïdiens</i>	101
B. <i>Traitement médical des chats hyperthyroïdiens</i>	102
1. Efficacité du traitement.....	102
2. Effets secondaires.....	104
C. <i>Limites de l'étude</i>	105
CONCLUSION	109
BIBLIOGRAPHIE	111
LISTE DES ABREVIATIONS	117
LISTE DES ANNEXES	119

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Choix du traitement de l'hyperthyroïdie féline en fonction des paramètres rénaux	15
Figure 2 : Anatomie des glandes thyroïdes et parathyroïdes chez le chat	24
Figure 3 : Thyroïdectomie extracapsulaire.....	26
Figure 4 : Thyroïdectomie intracapsulaire	27
Figure 5 : Inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes par les anti-thyroïdiens de synthèse	33
Figure 6 : Contrôle des chats hyperthyroïdiens traités avec les anti-thyroïdiens	37
Figure 7: Nombre de chats pré-inclus dans l'étude et obtention du nombre final de chats inclus dans l'étude.....	61
Figure 8 : Répartition de l'âge dans les deux groupes au moment du diagnostic	67
Figure 9 : Répartition des nodules thyroïdiens dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement	71
Figure 10 : Boîte à moustache (box plot) de la concentration plasmatique de T4 totale des chats de l'échantillon au moment du diagnostic	77
Figure 11 : Boîtes à moustaches (box plots) du poids des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon initial avant appariement (66 chats ont eu une mesure de poids au moment du diagnostic, 44 chats entre 1 et 4 semaines de traitement, 21 chats entre 5 et 8 semaines de traitement et 9 chats entre 9 et 12 semaines de traitement)	83
Figure 12 : Boîtes à moustaches (box plots) de la concentration plasmatique de T4 (en nmol/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement	85
Figure 13 : Boîtes à moustaches (box plots) de la concentration plasmatique de T4 (en nmol/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon après appariement (32 chats dans chaque groupe)	86
Figure 14 : Boîtes à moustaches (box plots) des concentrations plasmatique d'Alanines aminotransférases (UI/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon des 82 chats avant appariement	88
Figure 15 : Boîtes à moustaches (box plots) des concentrations plasmatique d'Alanines aminotransférases (UI/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon après appariement (32 chats par groupe)	89

Figure 16 : Boîtes à moustaches (box plots) des concentrations sériques en Phosphatases alcalines (en UI/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon des 82 chats avant appariement	91
Figure 17 : Boîtes à moustaches (box plots) des concentrations sériques en Phosphatases alcalines (en UI/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement après appariement (32 chats par groupe).....	92
Figure 18 : Boîtes à moustaches (box plots) de la créatininémie (en mg/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon des 82 chats avant appariement.....	95
Figure 19 : Boîtes à moustaches (box plots) de la créatininémie (en mg/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon après appariement (32 chats par groupe).....	98
Tableau 1 : Avantages et inconvénients des différents traitements de l'hyperthyroïdie féline	14
Tableau 2 : Effets secondaires rapportés avec le méthimazole.....	41
Tableau 3 : Effets secondaires rapportés avec le carbimazole	44
Tableau 4 : Evaluation des variables associées à la présence d'effets secondaires dans l'échantillon	62
Tableau 5 : Comparaison des effectifs dans chaque groupe avant (n = 82) et après appariement (n = 64) sur les variables utilisées dans la méthode d'appariement du plus proche voisin (« nearest neighbor matching »)	65
Tableau 6 : Résumé des signes cliniques présents au moment du diagnostic dans l'échantillon des 78 chats avec les informations renseignées, avant appariement sur le score de propension, et après appariement	69
Tableau 7 : Résumé de l'examen clinique au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et dans l'échantillon après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	72
Tableau 8 : Résumé des paramètres biochimiques au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et dans l'échantillon après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	74
Tableau 9 : Anomalies hématologiques au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et dans l'échantillon après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	76
Tableau 10 : Répartition de la concentration plasmatique de T4 totale en nmol/L (médiane [1er quartile ; 3e quartile]) au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats par groupe).....	78

Tableau 11 : Répartition de la densité urinaire au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	79
Tableau 12 : Répartition de la pression artérielle au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	80
Tableau 13 : Evolution de la dose de méthimazole administrée aux chats lors des 12 premières semaines de traitement dans l'échantillon initial des 82 chats	81
Tableau 14 : Evolution de la dose de carbimazole administrée aux chats lors des 12 premières semaines de traitement dans l'échantillon initial des 82 chats	82
Tableau 15 : Répartition du poids en kg (médiane [1er quartile ; 3e quartile]) aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	84
Tableau 16 : Répartition de la concentration plasmatique de T4 totale en nmol/L (médiane [1 ^{er} quartile ; 3 ^e quartile]) aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe).....	87
Tableau 17 : Répartition des ALAT en UI/L aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	89
Tableau 18 : Répartition des PAL en UI/L aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	92
Tableau 19 : Résumé des effets secondaires observés après le traitement pour les 32 chats traités au Vidalta ND et les 50 chats traités au Félimazole ND avant appariement	94
Tableau 20 : Répartition de la créatininémie en mg/L (médiane [1er quartile ; 3e quartile]) et du nombre de chats azotémiques aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	95
Tableau 21 : Résumé des effets secondaires observés après le traitement pour les 32 chats traités au Vidalta ND et les 32 chats traités au Félimazole ND après appariement	97
Tableau 22 : Répartition de la créatininémie en mg/L (médiane [1er quartile ; 3e quartile]) et du nombre de chats azotémiques aux différents contrôles dans l'échantillon après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)	99

INTRODUCTION

L'hyperthyroïdie est l'affection endocrinienne la plus fréquente chez le chat adulte et âgé. Elle se caractérise par une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes. Elle est le plus souvent due à des adénomes ou hyperplasies adénomateuses d'une, des deux glandes thyroïdes ou de tissu thyroïdien ectopique, et plus rarement (2 % des cas) à des carcinomes thyroïdiens (Naan *et al.*, 2006). Les lésions sont bilatérales dans 70 à 75 % des cas, unilatérales dans 20 % des cas et ectopiques dans 10 % des cas.

La pathogénie de cette maladie est mal connue et est probablement multifactorielle. Les thyrocytes pourraient être transformés en cellules tumorales par des facteurs génétiques, des facteurs de croissance ou des facteurs environnementaux, tels qu'un mode de vie confiné, l'utilisation d'une litière, les aliments industriels en boîte, les additifs et la teneur en iode de la ration (Edinboro *et al.*, 2004).

Les chats âgés de plus de 10 ans représentent 95 % des chats touchés par cette maladie.

Les symptômes les plus fréquemment observés sont un amaigrissement, un goitre palpable (80 à 90 % des cas), de la polyphagie, de la tachycardie (chez deux tiers des chats), un bruit de galop, une polyurie-polydipsie (PUPD), un souffle cardiaque, une hyperactivité (caractérisée par de l'agitation, des vocalises), de l'irritabilité, des vomissements et de la diarrhée. D'autres symptômes tels que des troubles respiratoires (dyspnée, halètement) peuvent être présents, mais aussi des troubles dermatologiques (absence de toilettage, alopecie), une intolérance à la chaleur et une hyperthermie modérée (Naan *et al.*, 2006 ; Senecat, 2014). Moins fréquemment, le chat peut présenter une baisse d'activité voire de l'apathie, une dysorexie, des signes d'hypertension artérielle (cécité, hémorragies oculaires, décollement de rétine) et une ventroflexion de la nuque.

Le diagnostic se fait par mise en évidence de l'hyperthyroxinémie en dosant la concentration en thyroxine (T4) totale basale. En effet, cette hormone thyroïdienne est présente en grande quantité chez le chat hyperthyroïdien, sa concentration sanguine est supérieure à l'intervalle de référence des laboratoires dans 90 % des cas. Bien que la sensibilité et la spécificité de ce test soient bonnes, le résultat peut parfois être douteux (clinique évocatrice mais concentration en T4 normale ou faiblement augmentée). Le dosage de T4 libre (par dialyse d'équilibre) ou la scintigraphie permettent alors le diagnostic de certitude. La scintigraphie consiste à injecter par voie intraveineuse un radioélément, le plus souvent le pertechnétate de technétium 99m, qui est ensuite capté par les thyrocytes mais non incorporé dans les hormones thyroïdiennes.

D'autres examens complémentaires peuvent révéler une augmentation des paramètres hépatiques (90 % des chats), une hypertension artérielle ou des signes de cardiomyopathie hypertrophique (hypertrophie ventriculaire gauche, épaississement du septum interventriculaire, dilatation de l'atrium et du ventricule gauche) et lorsqu'une insuffisance cardiaque gauche apparaît une radiographie peut mettre en évidence un œdème pulmonaire voire un épanchement pleural.

Il existe quatre possibilités thérapeutiques qui peuvent être proposées : la destruction du tissu thyroïdien hypersécrétant par la radiothérapie métabolique, l'exérèse chirurgicale du tissu thyroïdien hyperplasique, l'alimentation à teneur réduite en iode et le

traitement médical par les anti-thyroïdiens de synthèse. Deux molécules peuvent être actuellement utilisées pour le traitement médical, le carbimazole et le méthimazole. Ce traitement, qui limite la production d'hormones thyroïdiennes sans en supprimer la cause, doit alors être administré à vie.

Plusieurs études se sont intéressées à l'efficacité de ces molécules et à leurs effets secondaires. En raison des publications qui rapportent une incidence d'effets secondaires avec le carbimazole relativement inférieure au méthimazole, le premier pourrait être considéré comme ayant moins d'effets secondaires, bien qu'il n'existe à ce jour aucune étude comparant directement les effets secondaires de ces deux molécules. Face à ce postulat, il semblait intéressant d'y consacrer une étude au travers d'un travail rétrospectif portant sur 32 chats traités au carbimazole (Vidalta ND) et 50 chats traités au méthimazole (Félimazole ND).

La première partie de cette thèse est consacrée à une mise au point bibliographique des différentes modalités thérapeutiques de l'hyperthyroïdie féline. La deuxième partie porte sur une étude rétrospective sur le traitement médical de l'hyperthyroïdie. Après avoir défini le cadre de l'étude, les résultats seront présentés avant d'être confrontés aux données actuelles de la littérature.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Considérations générales sur le traitement de l'hyperthyroïdie féline

A. Facteurs influençant le choix du traitement

Il existe quatre types de traitements de l'hyperthyroïdie féline, chacun possédant ses avantages et ses inconvénients (Tableau 1). Ainsi, le traitement médical par les anti-thyroïdiens et la gestion de l'hyperthyroïdie par une alimentation pauvre en iode ne permettent pas une résolution permanente de l'hyperthyroïdie. Ils permettent cependant d'atteindre l'euthyroïdie, et d'évaluer ses conséquences sur la fonction rénale pour envisager un éventuel traitement définitif. Les seuls traitements curatifs sont la chirurgie et la radiothérapie.

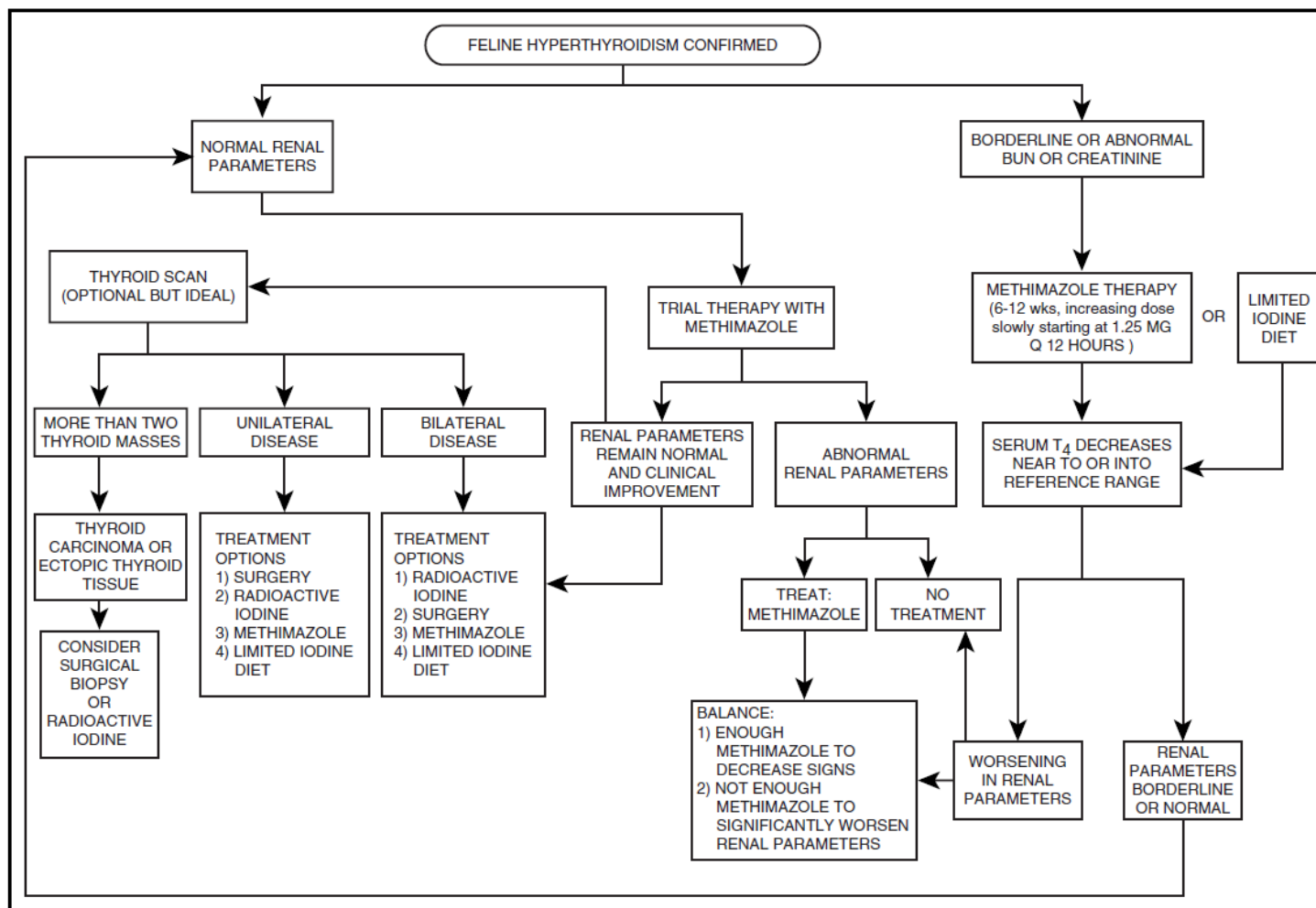
Le choix du traitement dépend de nombreux critères tels que l'âge du chat, la sévérité de la thyrotoxicose, la disponibilité du matériel, les effets secondaires ou complications éventuels, le coût, la motivation du propriétaire à suivre le traitement envisagé et la présence d'une maladie concomitante. La présence d'une atteinte rénale va ainsi jouer un rôle important dans le choix du traitement (Figure 1).

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des différents traitements de l'hyperthyroïdie féline

Traitement	Avantages	Inconvénients
Radiothérapie	1. Traitement curatif 2. Pas d'anesthésie nécessaire 3. Un seul traitement (95 % cas) 4. Efficace sur tissus ectopiques et carcinomes 5. Diminution rapide du taux d'hormones thyroïdiennes	1. Coût élevé 2. Hospitalisation prolongée 3. Disponibilité des centres de radiothérapie 4. Possible hypothyroïdie 5. Irréversible
Thyroidectomie	1. Traitement curatif 2. Disponibilité (pas de matériel spécifique requis) 3. Diminution rapide du taux d'hormones thyroïdiennes	1. Risque anesthésique 2. Possible lésion du nerf laryngé récurrent 3. Possible hypothyroïdie, hypoparathyroïdie et hypocalcémie 4. Irréversible 5. Coût élevé
Alimentation diététique	1. Correction de la thyrotoxicose 2. Réversible 3. Peu coûteux 4. Pas d'anesthésie 5. Pas de matériel spécifique 6. Pas d'hospitalisation	1. Peu appétant (aliment sec surtout) 2. Le chat ne doit rien manger d'autre (compliqué pour chats qui sortent ou vivent avec congénères) 3. Traitement non curatif
Traitement anti-thyroïdien	1. Correction de la thyrotoxicose (90% cas) 2. Coût peu élevé 3. Réversible 4. Pas d'anesthésie 5. Pas de matériel spécifique 6. Pas d'hospitalisation	1. Effets secondaires 2. Administration une à deux fois par jour 3. Possible hypothyroïdie (réversible) 4. Traitement non curatif

Figure 1 : Choix du traitement de l'hyperthyroïdie féline en fonction des paramètres rénaux

D'après Scott-Moncrieff, 2015. Choix du traitement de l'hyperthyroïdie en fonction des paramètres rénaux (urée et créatinine), de la réponse au traitement au méthimazole ou à une alimentation pauvre en iode (concentration en Thyroxine, T₄, après traitement) et la présence d'un ou plusieurs nodules thyroïdiens.



B. Traitement de l'hyperthyroïdie et aggravation de la fonction rénale

On estime que 40% des chats hyperthyroïdiens ont une insuffisance rénale chronique. Or, certaines maladies non thyroïdiennes telles que l'insuffisance rénale chronique ont tendance à diminuer la concentration en T4 totale, pouvant ainsi masquer une hyperthyroïdie. Par ailleurs, l'hyperthyroïdie peut masquer une éventuelle affection rénale sous-jacente. En effet, l'hyperthyroxinémie diminue la résistance vasculaire périphérique par vasodilatation des artérioles périphériques, ce qui diminue le volume sanguin efficace et stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone : la réabsorption rénale de sodium et de chlore est alors augmentée permettant une augmentation du volume sanguin total. A cela s'ajoute une augmentation de la fréquence cardiaque et une augmentation de la contractilité du ventricule gauche, qui avec l'augmentation du volume sanguin, contribuent à l'augmentation du débit cardiaque. L'augmentation du débit cardiaque, qui peut atteindre 50 à 300 % de plus que chez les chats euthyroïdiens, et la diminution de résistance périphérique vasculaire, notamment au niveau des artérioles glomérulaires afférentes, augmentent la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires et donc le débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette hausse du DFG chez le chat hyperthyroïdien peut entraîner une diminution de la créatinine plasmatique. De plus, la créatinine étant issue de la dégradation de la phosphocréatine musculaire, la perte de masse musculaire observée lors d'hyperthyroïdie contribue aussi à la baisse de concentration plasmatique de créatinine. En conclusion, du fait de l'augmentation de la filtration glomérulaire et de la diminution de production de la créatinine dans les muscles, la concentration plasmatique de créatinine est diminuée, pouvant ainsi masquer une éventuelle maladie rénale (Syme, 2007).

Les mécanismes proposés par lesquels l'hyperthyroïdie contribue à l'aggravation de l'insuffisance rénale chronique chez les chats âgés sont l'induction d'une protéinurie, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'hypertension et des désordres du métabolisme du calcium. En effet, l'augmentation du DFG pourrait être à l'origine d'une protéinurie. Celle-ci crée des lésions inflammatoires interstitielles dans les tubules rénaux, contribuant à l'aggravation des lésions rénales. Ensuite, l'hypertension constatée lors d'hyperthyroïdie peut causer une hyperfiltration glomérulaire qui participe à la sclérose des glomérules et la progression de la maladie rénale (Langston et Reine, 2006). Enfin, une élévation de l'hormone parathyroïdienne a souvent été observée chez les chats hyperthyroïdiens. Or l'hyperparathyroïdie s'accompagne souvent d'une calcification des tissus mous dont les reins, contribuant ainsi à la progression de la maladie rénale (Syme, 2007).

Le retour à l'euthyroïdie conduit à une normalisation du DFG. Par conséquent le traitement de l'hyperthyroïdie entraîne souvent une augmentation de la concentration plasmatique de créatinine se traduisant, chez certains chats, par le développement d'une azotémie rénale, même si le plus souvent cette azotémie reste légère.

Enfin, une hypothyroïdie induite par le traitement de l'hyperthyroïdie pourrait détériorer d'autant plus la fonction rénale, aggravant l'insuffisance rénale chronique (Scott-Moncrieff, 2015).

C. Facteurs de prédiction de l'apparition d'une insuffisance rénale

Il a été établi dans certaines études que les chats ayant des valeurs de concentration en urée et en créatinine avant traitement comprises dans l'intervalle des valeurs usuelles ainsi que les chats ayant une densité urinaire (relative) supérieure à 1,035 ont peu de risques de présenter une insuffisance rénale sévère après traitement de l'hyperthyroïdie (Mooney, 2005). Mais d'autres études ont montré que ce n'était pas toujours le cas. Dans une étude réalisée sur 39 chats traités pour l'hyperthyroïdie (Riensch *et al.*, 2008), 10 chats sur les 20 ayant développé une insuffisance rénale après traitement de l'hyperthyroïdie, avaient une densité urinaire avant traitement supérieure ou égale à 1,035, allant même jusqu'à 1,058. Aucune différence significative ($p = 0,12$) n'a été observée dans cette étude entre la densité urinaire avant traitement des chats n'ayant pas développé d'insuffisance rénale après traitement et celle des chats ayant développé une insuffisance rénale. La même observation avait été faite dans l'étude de Boag *et al.* (2007), indiquant qu'il n'existe pas de valeur limite de la densité urinaire permettant de prédire l'apparition d'une insuffisance rénale suite au traitement de l'hyperthyroïdie.

L'urée et la créatinine ont également une sensibilité et une spécificité médiocre pour détecter une insuffisance rénale modérée puisque une perte de 75% des néphrons est nécessaire pour observer une élévation significative de ces deux paramètres. Par ailleurs, la créatinine étant liée à la masse musculaire, une augmentation de la créatinine après traitement de l'hyperthyroïdie peut aussi bien être due à une reprise de masse musculaire par l'animal qu'aux changements du DFG. Ils ne représentent donc pas forcément un bon indicateur de la dégradation de la fonction rénale chez les chats traités pour l'hyperthyroïdie.

La mesure du DFG avant la mise en place du traitement semble être un facteur de prédiction beaucoup plus sensible du développement d'une insuffisance rénale une fois l'euthyroïdie atteinte (van Hoek *et al.*, 2009). Adams *et al.* (1997) ont ainsi observé que la mesure d'un DFG, avant traitement, inférieure à la valeur seuil de 2,25 ml/kg/min indiquait un risque de développement d'une insuffisance rénale avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 78 %. Un DFG bas indiquerait ainsi un risque accru d'avoir une issue défavorable telle que le développement d'une azotémie. Dans une étude réalisée sur 24 chats traités par radiothérapie, Boag *et al.* (2007) ont observé une baisse significative ($p < 0,001$) du DFG, avec une diminution de 36 % en moyenne, après traitement. Cette diminution n'était pas progressive puisque le débit diminuait dès le premier mois de traitement de l'hyperthyroïdie et restait ensuite stable pendant au moins 6 mois. Il semblerait alors qu'un déclin de la fonction rénale plus d'un mois après le traitement serait davantage dû à l'évolution d'une maladie rénale sous-jacente plutôt qu'au traitement de l'hyperthyroïdie, bien qu'il y ait probablement contribué pour le faible nombre de chats dont la T4 a diminué progressivement après la radiothérapie. Dans l'étude de Boag *et al.* (2007), le seul paramètre significativement associé au DFG après traitement de l'hyperthyroïdie était le taux de glucose sanguin avant traitement. Une faible glycémie avant traitement était associée à un faible DFG après traitement. Cependant, il est difficile d'expliquer pourquoi les chats ayant développé une insuffisance rénale avaient une glycémie significativement plus basse avant traitement, et cette association entre DFG et glucose sanguin mériterait d'être approfondie avant de pouvoir l'utiliser comme facteur de prédiction du développement d'une insuffisance rénale après traitement de l'hyperthyroïdie.

Il existe plusieurs méthodes pour mesurer le DFG. On peut ainsi mesurer la clairance en inuline ou en créatinine exogène, faire de la scintigraphie (en utilisant de l'acide diéthylène triamine penta-acétique) ou mesurer la clairance plasmatique de l'iohexol, un agent de contraste radiographique iodé. Cependant ces méthodes sont fastidieuses et nécessitent plusieurs prises de sang ou accès à la scintigraphie, elles ne sont donc pas utilisées en pratique courante.

En raison de la difficulté à prédire le développement d'une insuffisance rénale, il est recommandé de réévaluer la fonction rénale une fois l'euthyroïdie atteinte. Dans le cas où il n'y aurait pas de dégradation trop importante de la fonction rénale après un traitement médical, réversible, un traitement permanent de l'hyperthyroïdie pourrait être envisagé (Mooney, 2010). La question de l'intérêt de cet essai thérapeutique chez les chats non azotémiques avant traitement peut cependant se poser. En effet, chez les chats qui n'étaient pas azotémiques avant traitement, Williams *et al.* (2010) n'avaient pas observé de différence significative de médiane de survie entre les chats développant une azotémie après retour à l'euthyroïdie et ceux n'en développant pas.

II. La radiothérapie, le traitement chirurgical et le traitement diététique de l'hyperthyroïdie féline

A. La radiothérapie à l'iode 131

1. Principe général

Lorsque l'iode stable (I^{127}) est ingérée par l'animal, elle est convertie dans le tube digestif en anion iodure qui passe ensuite dans la circulation sanguine. Une fois dans la glande thyroïdienne, l'iodure est concentré dans les thyrocytes à l'aide d'un mécanisme de transport actif. Dans ces cellules, la concentration en iodure est alors 10 à 200 fois plus élevée que la concentration sérique. L'iodure est ensuite oxydé en diiode, celui-ci est incorporé aux résidus thyrosine de la thyroglobuline pour former des résidus de moniodothyrosine (MIT) et de diiodothyrosine (DIT). Un résidu de MIT et un résidu de DIT se combinent pour former la 3, 5, 3' -triiodothyronine (T3), et deux résidus de DIT se combinent pour former la thyroxine (T4). Les hormones T3 et T4 sont ensuite libérées par hydrolyse de la thyroglobuline. La T3 est l'hormone thyroïdienne active tandis que la T4, qui est ultérieurement désiodée en T3, sert essentiellement au transport de l'hormone T3 dans le sang.

Le radio-isotope utilisé pour la radiothérapie est l'iode 131. Tout comme l'iode stable, l'iode 131 est concentré dans la glande thyroïdienne, et plus particulièrement dans les thyrocytes hyperplasiques ou néoplasiques. Le tissu hyperfonctionnel y est irradié et détruit. A l'inverse, le tissu thyroïdien sain est protégé des radiations. En effet, l'hyperthyroïxémie exerce un rétrocontrôle négatif sur le tissu thyroïdien sain qui, mis au repos, ne capte pas l'iode radioactif. Chez les chats hyperthyroïdiens, entre 20 et 60% de l'iode administrée est incorporée dans la glande thyroïdienne (Peterson, 2006). Le reste est excrété dans les urines essentiellement et dans une moindre mesure dans les fèces. L'iode 131 a une demi-vie de huit jours et émet, en se désintégrant, des particules bêta et radiations gamma. Ce sont les particules bêta qui détruisent 80 % des cellules folliculaires. Mais ces particules ne parcourent que de courtes distances (maximum 2 mm de longueur et 400 μ m de profondeur) et ne causent donc aucun dommage aux tissus adjacents tels que les glandes parathyroïdiennes, le tissu thyroïdien sain ou les autres structures cervicales (Peterson, 2006 ; Mooney, 2010 ; Scott-Moncrieff, 2015).

La radiothérapie vise à atteindre l'euthyroïdie avec une dose unique de radiation la plus petite possible, sans provoquer d'hypothyroïdie. Elle a l'avantage d'être un traitement curatif, ne nécessitant pas d'anesthésie et dont le résultat est rapidement observable. Adams *et al.* (1997) ont ainsi observé une baisse du taux de T4 dès 6 jours après le traitement et une diminution progressive pendant le premier mois qui suit le traitement.

2. Indications et contre-indications

La radiothérapie ne doit être envisagée que pour des animaux dont l'état est stable. Si le chat présente des signes cliniques de maladies cardiaque, gastro-intestinale, endocrine (telle qu'un diabète) ou neurologique le ratio risque bénéfice d'une radiothérapie doit être bien évalué. Milner *et al.* (2006) ont ainsi observé que la présence d'une maladie rénale au moment du diagnostic était associée à une médiane de survie significativement plus courte que les chats ne présentant pas d'atteinte de la fonction rénale avant le traitement. Si une

azotémie est présente au moment du diagnostic, un traitement définitif comme la radiothérapie est proscrit. En absence d'azotémie au moment du diagnostic, un traitement médical au préalable pourrait être envisagé pour évaluer l'impact du traitement de l'hyperthyroïdie sur le DFG. Il semblerait qu'une absence d'azotémie ou le développement d'une discrète azotémie associée à une euthyroïdie pendant un mois soit suffisant pour décider de la possibilité de mise en place d'un traitement définitif.

3. Protocole de radiothérapie et radioprotection

a. Préparation à la radiothérapie

Comme vu précédemment, un traitement aux anti-thyroïdiens peut être mis en place avant la radiothérapie afin d'évaluer la réponse de l'organisme à l'euthyroïdie et notamment l'évolution des paramètres rénaux. Il est suggéré d'arrêter le traitement médical au moins une semaine avant la radiothérapie (Scott-Moncrieff, 2015). Dans certains cas d'hyperthyroïdie sévère qui menace la survie de l'animal, il peut être envisagé d'effectuer la radiothérapie bien que le chat soit toujours sous traitement médical (Peterson, 2006).

Avant de commencer la radiothérapie, un certain nombre de paramètres doivent être contrôlés. Une analyse sanguine avec biochimie et numération formule sanguine doit être faite ainsi qu'une analyse d'urine. La T4 totale doit être dosée avant radiothérapie et au moins cinq à sept jours après l'arrêt du traitement médical pour les chats ayant reçu au moins un mois de traitement médical, afin de constater la sévérité de l'hyperthyroïdie. Des radiographies, échocardiographies voire les deux, devraient être réalisées si le chat présente des signes d'affection cardiaque (souffle cardiaque, arythmies ou dyspnée) (Peterson, 2006).

b. Détermination de la dose de radiation nécessaire

Plusieurs méthodes permettent de déterminer la dose de radio-isotope à administrer.

La première utilise des études de traceurs cinétiques pour estimer le pourcentage d'absorption d'iode par la glande thyroïde, la vitesse d'élimination de l'iode et le volume de la glande à l'aide d'images de scanner. La dose d'iode 131 nécessaire est ensuite calculée à partir de ces mesures. Cependant, cette méthode s'est révélée être un mauvais prédicteur de la demi-vie de l'iode après radiothérapie puisqu'une grande différence a pu être observée entre la dose d'iode 131 calculée et la dose réellement apportée aux tissus thyroïdiens. Ainsi, la plupart des centres de radiothérapie n'utilise plus cette méthode de calcul.

La deuxième méthode consiste à administrer une dose fixe d'iode 131, relativement élevée (4 ou 5mCi) peu importe la sévérité de l'hyperthyroïdie ou la taille de la tumeur. Cette dose est fixée à partir de la dose médiane de 3 mCi rapportée par des méthodes de dosage individuelles. En conséquent, un grand nombre de chats reçoivent une dose bien supérieure à celle nécessaire, augmentant ainsi inutilement l'exposition de l'animal et du vétérinaire aux radiations. A l'inverse, un petit nombre de chats atteints d'une forme sévère d'hyperthyroïdie ne reçoivent pas une dose nécessaire à la résolution de leur maladie (Broome, 2006).

La troisième méthode a recours à un système de *scoring* afin de déterminer la dose adéquate d'iode 131 à administrer. Le score attribué à un animal dépend de la gravité des signes cliniques, de la taille de la thyroïde (estimée soit par palpation soit à l'aide d'images de scanner), et du taux de T4 total. Trois doses différentes peuvent être administrées : faible (3 mCi), moyenne (4 mCi) ou élevée (5-6 mCi). Par exemple, un chat présentant des signes cliniques modérés, une tumeur de la thyroïde de petite taille et un taux de T4 discrètement augmenté recevra une dose faible de radiation. A l'inverse, un chat avec des signes cliniques marqués, une tumeur thyroïdienne de grande taille et une T4 total très augmentée, recevra une dose élevée d'iode 131. Ainsi, les chats présentant un profil intermédiaire recevront une dose de radiation moyenne. Cette méthode obtient des résultats comparables à la méthode des traceurs cinétiques avec l'avantage de ne pas nécessiter du matériel médical nucléaire, de supprimer le temps indispensable aux calculs de la première méthode et de ne pas requérir de sédation (Peterson, 2006).

c. Administration de l'iode radioactif

L'administration d'iode peut se faire par voie intraveineuse (IV), orale ou sous-cutanée (SC). En général, c'est la voie SC qui est préférée. Elle est aussi efficace que les deux autres voies d'administration mais elle est plus sûre pour le personnel qui l'administre, moins stressante pour le chat et ne présente pas le risque que l'iode radioactif soit vomé contrairement à la voie orale (Peterson, 2006 ; Scott-Moncrieff, 2015).

d. Radioprotection, hospitalisation et recommandations au propriétaire

L'iode 131 est une substance dangereuse avec une longue demi-vie (8 jours) et les chats traités par radiothérapie sont une potentielle source de radiation pour l'homme et les autres chats. En effet, la radiation gamma et bêta sont libérées par l'iode 131 concentré dans la thyroïde. De plus, la fourrure et les coussinets du chat peuvent être contaminés par l'urine et les fèces par lesquels l'iode radioactif est éliminé.

A cause de l'émission de radiation, les chats traités à l'iode radioactif doivent être hospitalisés, confinés dans une pièce dans laquelle seules les personnes habilitées à la radioprotection sont autorisées. Les cages des chats doivent permettre de collecter correctement les urines et les fèces afin de les jeter parmi les déchets radioactifs, tout comme n'importe quelle autre substance récupérée dans la cage. Le personnel en contact avec le chat doit porter des vêtements (blouses) et gants de protection et porter systématiquement un dosimètre. La durée d'hospitalisation requise dépend des pays. En France la durée est de 14 jours, la sortie est autorisée lorsque le taux de radiation émis par le chat a atteint un niveau sûr pour l'homme déterminé par les autorités, en France c'est l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) qui s'en charge.

De retour chez son propriétaire, le chat sera toujours excréteur de faibles quantités d'iode radioactif jusqu'à 80 jours (soit dix fois la demi-vie de l'iode 131) après traitement. Dans certains pays, des précautions imposées par la loi sont à prendre chez le propriétaire. Ainsi, selon la réglementation en vigueur en France, pendant 10 jours suivant le retour chez le propriétaire le chat doit être confiné à l'intérieur, les contacts entre le chat et les personnes doivent être restreints (le chat doit passer au total moins d'une heure dans la journée dans les bras du propriétaire ou sur ses genoux), les contacts entre le chat et les enfants ou femmes enceintes sont défendus, les urines et fèces doivent être récoltés et éliminés rapidement après leur production. Par ailleurs, il est recommandé de ne pas dormir

avec le chat le mois suivant la fin de ses 10 jours. Ces lois varient en fonction du pays, de l'état voire de la ville (Peterson, 2006).

4. Efficacité

Après deux semaines environ 85 % des chats sont euthyroïdes, et 95 % des chats le sont après 3 mois. Entre 2 et 5 % des chats traités à l'iode radioactif sont toujours hyperthyroïdiens et nécessitent un deuxième traitement. Les causes de cet échec peuvent être la taille importante de la glande thyroïdienne, le type de pathologie (carcinome) ou le taux très élevé de T4 total. En général chez ces chats les signes cliniques de l'hyperthyroïdie réapparaissent après quelques mois si un deuxième traitement n'est pas instauré. Si l'hyperthyroïdie persiste plus de trois mois après la radiothérapie, le vétérinaire traitant devrait discuter avec le vétérinaire du centre de radiothérapie la possibilité de traiter à nouveau le chat.

La radiothérapie est le traitement le plus efficace lors de carcinome thyroïdien. En effet, l'iode radioactif se concentre aussi dans le tissu thyroïdien hyperfonctionnel (carcinome) métastatique. Les carcinomes concentrent et retiennent tout de même moins l'iode que les adénomes, nécessitent souvent des doses beaucoup plus grandes d'iode 131 (10 à 30 mCi) et une hospitalisation plus longue. Certains cas d'exérèses chirurgicales de carcinomes suivi d'administration de doses élevées d'iode 131 ont également été rapportées avec de bons résultats.

Moins de 3 % des chats traités par la radiothérapie développent à nouveau une hyperthyroïdie dans un délai médian de 3 ans. Aucun facteur de prédiction n'a été identifié et un délai aussi long entre le traitement et la récurrence de l'hyperthyroïdie pourrait indiquer le développement de nouveaux nodules hyperplasiques ou néoplasiques émergeant du tissu thyroïdien sain restant plutôt que d'une résurgence de l'adénome thyroïdien traité par radiothérapie (Peterson, 2006 ; Mooney, 2010 ; Scott-Moncrieff, 2015).

Ainsi, même une fois l'euthyroïdie atteinte, un contrôle périodique (au moins annuel) est recommandé.

Enfin, dans une étude (Milner *et al.*, 2006) comparant la médiane de survie des chats hyperthyroïdiens traités par méthimazole ou par radiothérapie, les auteurs ont noté une médiane de survie significativement plus importante chez les chats traités par radiothérapie par rapport à ceux traités uniquement au méthimazole. Lorsque les chats avaient été traités par radiothérapie, sans traitement médical préalable, la médiane de survie était de 4 ans [3 ans ; 4,8 ans]. Cette médiane de survie n'était par ailleurs pas significativement différente de celle des chats traités préalablement avec un traitement médical. Chez les chats hyperthyroïdiens atteints d'un carcinome, une médiane de survie de 3,3 ans [0,5 ans ; 5,5 ans] a été rapportée (Hibbert *et al.*, 2009).

5. Effets secondaires

Les effets secondaires de la radiothérapie sont extrêmement rares.

Très rarement, les chats développent une dysphagie et une hyperthermie transitoires durant la semaine suivant le traitement qui se résolvent spontanément.

Moins de 5 % des chats traités développent une hypothyroïdie avec apparition de signes cliniques deux à quatre mois après le traitement. Les signes d'hypothyroïdie sont une léthargie, de la séborrhée sèche non prurigineuse, des poils emmêlés, une prise de poids importante et le développement progressif d'une azotémie. Un traitement à vie à base de L-thyroxine (à la dose de 0,1 mg/jour) est alors requis.

La complication la plus grave est l'aggravation (chez 25 % des chats traités) ou le développement d'une azotémie. Cependant, ce n'est pas à proprement parler la radiothérapie qui est responsable du développement de l'azotémie, mais c'est le retour à l'euthyroïdie qui entraîne une baisse du DFG et du débit sanguin dans le rein (Peterson, 2006).

B. Le traitement chirurgical

1. Principe général

Bien que la thyroïdectomie soit un traitement efficace et permanent de l'hyperthyroïdie, utilisé depuis plus de 20 ans chez le chat, elle est de moins en moins pratiquée. On peut citer parmi les raisons qui expliquent cette baisse d'intérêt pour la chirurgie, l'augmentation du nombre d'institutions proposant la radiothérapie, le risque de résurgence dû aux résidus de tissu thyroïdien ectopique et le risque de complications post-opératoires telles que l'hypothyroïdie et l'hypoparathyroïdie.

Le principe de la chirurgie est d'enlever un maximum de tissu thyroïdien atteint tout en épargnant les parathyroïdes. Elle a l'avantage d'être un traitement permanent de l'hyperthyroïdie dont les effets sont rapidement observables, elle ne nécessite pas d'équipement spécialisé mais elle est cependant plus chère que le traitement médical.

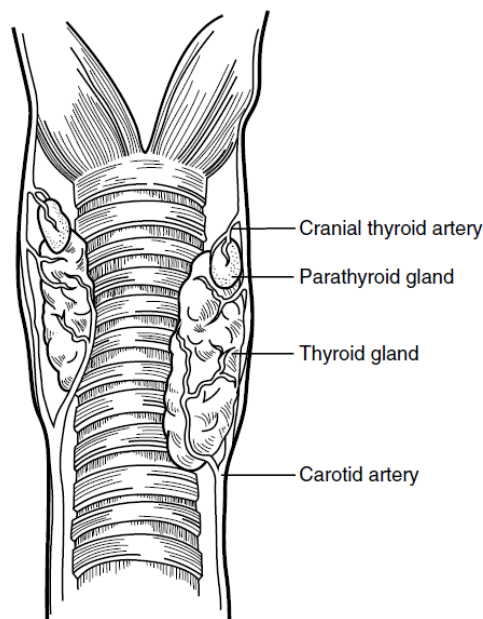
Dans 70 % des cas d'hyperthyroïdie féline, les deux lobes thyroïdiens sont atteints, mais l'augmentation de taille n'est pas forcément symétrique entre les deux lobes. Lorsque l'atteinte est unilatérale, le lobe controlatéral s'atrophie. Mais il n'est pas toujours facile de distinguer un petit lobe hyperfonctionnel et un lobe atrophié. C'est pour cela qu'une scintigraphie est recommandée avant une thyroïdectomie pour localiser le tissu atteint. Lorsque cela n'est pas possible, et que la question se pose pendant la chirurgie de savoir si l'on retire un ou deux lobes, c'est au chirurgien de déterminer quel risque est le plus grand entre le risque de résurgence et le risque d'hypoparathyroïdie, voire d'hypothyroïdie (Scott-Moncrieff, 2015).

La thyroïde est un organe pair situé sous la trachée, généralement entre le 5^e et le 8^e anneau trachéal, sur leur face latérale. Elle est proche des artères carotides, des veines jugulaires et du nerf laryngé récurrent. Il existe de nombreuses variations individuelles et le tissu thyroïdien peut être observé de la base de la langue à la base du cœur. La glande thyroïdienne est généralement divisée en deux lobes qui mesurent, chez le chat, en moyenne 2 x 0,5 x 0,3 cm et sont recouverts d'une capsule fibreuse. Chaque lobe est accompagné de deux parathyroïdes qui mesurent en moyenne 4 mm de diamètre (Radlinsky, 2007), l'une est intimement collée à la partie externe de la capsule sur la face ventrale de son pôle crânial (Figure 2), l'autre est située à l'intérieur de la capsule et n'est visible dans le parenchyme thyroïdien qu'après ouverture de la capsule (Gallix, 1992). Chaque lobe est richement vascularisé par une artère thyroïdienne crâniale, issue de l'artère carotide commune. L'artère carotide caudale est absente chez le chat. La vascularisation des glandes

parathyroïdes émerge également de l'artère thyroïdienne crâniale (Birchard, 2006). Les glandes thyroïdiennes saines sont en général petites, fines et pâles, alors que les adénomes sont gros et de couleur rouge brun. Ainsi, s'il n'a pas été réalisée de scintigraphie avant la chirurgie, la reconnaissance du tissu atteint peut se faire par sa forme et sa couleur (Tobias, 2010).

Figure 2 : Anatomie des glandes thyroïdes et parathyroïdes chez le chat

D'après Panciera *et al.* (2006).



2. Indications et contre-indications

Un chat hyperthyroïdien doit toujours être d'abord traité médicalement 7 à 10 jours avant la chirurgie. En fonction de la réponse au traitement, plusieurs scénarios peuvent conduire à choisir la chirurgie. Soit le traitement médical est efficace mais le propriétaire n'est pas capable ou pas motivé pour administrer quotidiennement des comprimés à son chat. Le traitement médical aura tout de même permis de se rapprocher de l'euthyroïdie pour diminuer les symptômes et obtenir des conditions favorables à l'anesthésie, mais aussi d'évaluer l'effet de l'euthyroïdie sur la fonction rénale (Scott-Moncrieff, 2015). Soit le traitement est inefficace (cas peu fréquent) et la chirurgie est nécessaire malgré le mauvais état général et les éventuels symptômes cardiaques de l'animal (Gallix, 1992).

Chez les chats ne tolérant pas les antithyroïdiens, un traitement à base de bêta-bloquants peut être indiqué avant l'intervention dans les cas de tachycardie et tachyarythmies supraventriculaires sévères.

La chirurgie est contre-indiquée chez les chats dont la scintigraphie a révélé la présence de tissu ectopique. D'une part, car il n'est pas toujours possible de localiser le tissu ectopique au moment de la chirurgie. D'autre part, car même lorsque le tissu ectopique est localisé et retiré, les récurrences sont fréquentes. Pour les chats présentant une atteinte thyroïdienne bilatérale, la thyroïdectomie ne devrait être réalisée que s'il existe de bonnes raisons pour éviter la radiothérapie (Scott-Moncrieff, 2015).

3. Techniques chirurgicales

a. Préparation chirurgicale

Avant l'intervention, des analyses sanguines doivent être faites, notamment pour détecter une éventuelle hypokaliémie, présente chez un tiers des chats hyperthyroïdiens, et une insuffisance rénale. Les prises de sang au niveau de la veine jugulaire doivent être évitées dans la semaine précédant la chirurgie, car les hémorragies à ce niveau peuvent colorer et masquer les glandes parathyroïdes. Un électrocardiogramme (ECG) est également conseillé en contrôle préopératoire.

La région cervicale ventrale doit être tondue et préparée classiquement pour une intervention chirurgicale de l'angle de la mandibule jusqu'à 4 cm caudalement à l'entrée de la cage thoracique. Le chat est positionné en décubitus dorsal, les membres antérieurs tirés caudalement et la nuque en hyperextension. Les clamps doivent être placés de sorte qu'ils ne traversent que la peau, afin d'éviter d'abimer les veines jugulaires (Tobias, 2010).

b. Induction et anesthésie

Plusieurs protocoles sont possibles, Scott-Moncrieff (2015) propose une prémédication au butorphanol à 0,2 mg/kg suivie d'une induction à l'isoflurane dans une cage à induction. Lorsqu'il est possible de poser un cathéter, une induction au propofol injecté en intraveineux (IV) avec une dose de 3 à 6 mg/kg avec ou sans prémédication est une autre possibilité. Les anticholinergiques tels que l'atropine sont à éviter car ils provoquent des tachycardies sinusales et favorisent les arythmies cardiaques induites par l'anesthésie.

Il est essentiel de contrôler tout au long de l'intervention la pression artérielle, la saturation en oxygène et l'ECG.

c. Technique extracapsulaire

Lors d'atteinte unilatérale, la thyroïde peut être retirée par la technique extracapsulaire (Figure 3). Une incision médiane est pratiquée depuis le bord caudal du larynx sur une dizaine de centimètres. Le fascia sous-cutané est sectionné et les muscles sterno-hyoïdiens sont séparés. La thyroïde est identifiée après une dissection mousse du fascia entre les muscles et la trachée. Une attention particulière doit être portée aux nerfs laryngés récurrents situés soit médialement aux glandes thyroïdiennes le long de la trachée, soit dorsalement aux glandes dans le fascia, afin de ne pas les endommager. La glande parathyroïde externe doit être identifiée et si possible la branche parathyroïdienne de l'artère thyroïdienne pour les épargner. La capsule thyroïdienne doit ensuite être incisée avec une lame numéro 11, numéro 15 ou une lame de bistouri, autour de la glande parathyroïde, en évitant l'artère parathyroïdienne. L'incision est ensuite agrandie à l'aide de ciseaux à iridectomie. La parathyroïde est délicatement séparée de la glande thyroïde en faisant attention à ne pas toucher l'artère parathyroïdienne. Distalement à la thyroïde, tous les vaisseaux thyroïdiens sont ligaturés et le pôle caudal de la thyroïde est libéré de son attachement à la trachée. Tout en levant délicatement le pôle caudal de la glande thyroïde, le fascia est disséqué crânialement afin de libérer la thyroïde des tissus environnant. L'artère thyroïde crâniale est ensuite ligaturée à l'aide d'un fil résorbable synthétique 4-0 et sectionnée distalement à sa branche parathyroïdienne. Avant de refermer, la glande

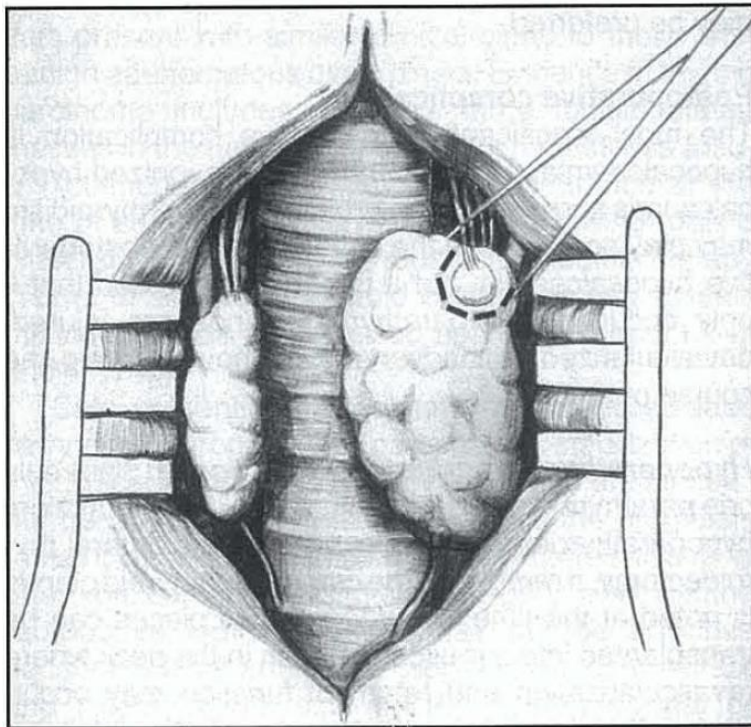
thyroïde controlatérale doit être examinée. Normalement elle doit être petite, fine et pâle, si au contraire elle est de taille normale, elle est probablement hyperplasée et devrait être également retirée.

Si à la scintigraphie du tissu thyroïdien ectopique a été mis en évidence en région cervicale, l'incision doit être étendue crânialement ou caudalement afin de localiser et retirer le tissu ectopique. Les muscles sterno-céphaliques recouvrant le tiers caudal des muscles sternohyoidiens, il peut être nécessaire de les séparer sur la ligne médiane et de les rétracter afin d'accéder à la trachée à l'entrée de la cage thoracique.

Si une glande parathyroïdienne est accidentellement excisée, elle doit être libérée de tout tissu thyroïdien. Après une incision dans les muscles strenothyroïdiens ou sternohyoidiens, la glande parathyroïde est placée sous le muscle puis celui-ci est suturé à l'aide de fil résorbable 3-0 ou 4-0. Les glandes parathyroïdes transplantées se revascularisent et redeviennent fonctionnelles en deux à trois semaines (Tobias, 2010).

Figure 3 : Thyroïdectomie extracapsulaire

D'après Mooney et Peterson (2004)



Les muscles sont ensuite suturés le long de la ligne médiane en un surjet simple avec un fil résorbable 3-0, le tissu sous-cutané et la peau sont ensuite refermés par des points simples.

Cette technique a par la suite été modifiée, en remplaçant les ligatures par une cautérisation au bistouri, permettant ainsi de limiter les dissections mousses autour de la glande parathyroïde (Mooney et Peterson, 2004). Une incision de 2 mm est réalisée à côté

de la glande parathyroïdienne externe en faisant attention à préserver la vascularisation de la glande parathyroïde. Puis l'incision est élargie à l'aide de ciseaux fins,

Cette technique est en général préférée à la suivante car elle est plus rapide et associée à moins de saignements.

d. Technique intracapsulaire

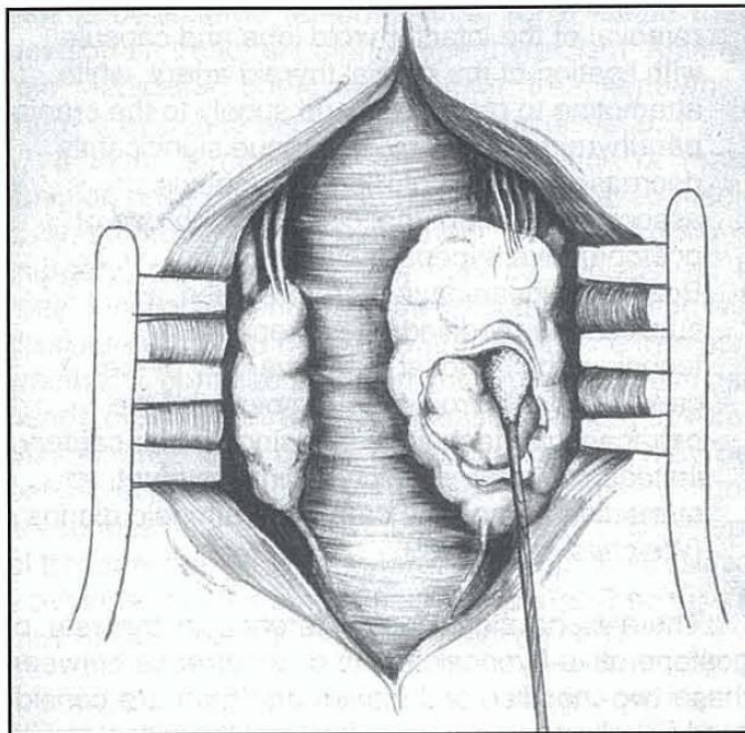
Lors d'atteinte bilatérale, la technique extracapsulaire modifiée ou la technique intracapsulaire modifiée sont recommandées pour préserver les glandes parathyroïdes et leur vascularisation.

A l'origine, la technique intracapsulaire consistait à inciser la capsule et réaliser une dissection mousse (Figure 4) autour de la thyroïde afin de la retirer tout en laissant la capsule *in situ*. Ceci permettait de préserver la vascularisation de la parathyroïde mais était associé à un taux important de récurrence de l'hyperthyroïdie, due au développement du tissu thyroïdien adhérent à la capsule.

La technique intracapsulaire modifiée consiste à retirer la majorité de la capsule, après avoir ôté la glande thyroïde, en laissant uniquement *in situ* la partie de la capsule accolée à la parathyroïde.

Figure 4 : Thyroïdectomie intracapsulaire

D'après Mooney et Peterson (2004)



La plaie est ensuite refermée selon la méthode décrite précédemment.

e. Post-opératoire

Après l'intervention, les chats doivent être surveillés pour détecter d'éventuels hémorragies, arythmies, paralysie laryngée et signes d'hypocalcémie tels que des

contractions musculaires involontaires, une faiblesse, de l'anorexie, du halètement, de la tétanie ou des convulsions. Ces symptômes peuvent apparaître 12 heures à six jours après exérèse des glandes parathyroïdes. Cependant, ces signes ne s'observent que chez 60 % des chats présentant une hypocalcémie sévère (<6,5 mg/dL). Après une thyroïdectomie bilatérale, la concentration en calcium total ou en calcium ionisé devrait être mesurée tous les quatre à sept jours.

La buprénorphine à la dose de 0,01 à 0,03 mg/kg toutes les six à huit heures en intramusculaire (IM), IV ou par voie orale permet une bonne gestion de la douleur post-opératoire.

4. Efficacité

La chirurgie donne des résultats excellents dans la plupart des cliniques, l'hyperthyroïdie étant totalement résolue pour la plupart des chats traités. Une résurgence de l'hyperthyroïdie est cependant constatée dans certains cas, lors d'une exérèse incomplète de la ou des glande(s) hyperplasiee(s), chez les chats ayant un tissu thyroïdien ectopique n'ayant pas été identifié préalablement et chez les chats qui subissent une thyroïdectomie unilatérale alors que la glande controlatérale est également atteinte. On observe ce retour de l'hyperthyroïdie chez 5 à 10 % des chats, un an et demi à deux ans après la chirurgie. Dans ce cas il est conseillé d'effectuer une scintigraphie pour localiser l'éventuel tissu atteint restant et une nouvelle intervention ou de la radiothérapie peut être envisagée. L'étude de Naan *et al.* (2006) a par ailleurs montré que les chats ayant un tissu thyroïdien ectopique avaient significativement plus de risques de récurrence de l'hyperthyroïdie, même lorsque le tissu ectopique avait été identifié et retiré lors de l'intervention, ce qui renforce l'intérêt de la scintigraphie comme examen pré-opératoire.

A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à la médiane de survie des chats hyperthyroïdiens traités chirurgicalement. Cependant, dans une étude réalisée sur 101 chats hyperthyroïdiens ayant subi une thyroïdectomie (Naan *et al.*, 2006) la moyenne de survie des chats toujours vivants à la fin de l'étude était de 1,9 ans (de 1,2 à 4,8 ans) tandis que les chats qui étaient décédés à la fin de l'étude avaient une moyenne de survie de 1,1 ans (allant de 0 mois à 4,2 ans).

5. Effets secondaires et complications

Lors de thyroïdectomie bilatérale, la principale complication observée est l'hypocalcémie. Elle peut être due au retrait ou à des lésions d'une ou des deux glandes parathyroïdes ou de leurs vaisseaux. Alors que d'autres études (Flanders *et al.*, 1987 ; Welches *et al.*, 1989) observaient 33 à 47 % de chats présentant une hypocalcémie post-opératoire, Naan *et al.* (2006) n'en ont observé que chez 5,8 % des chats. Ils suggéraient alors que la réalisation de la thyroïdectomie par un chirurgien expérimenté pourrait être un critère important de réussite de la chirurgie. Une hypocalcémie transitoire peut être due à un œdème local au niveau des parathyroïdes, d'autant plus si l'hémostase a été réalisée avec un bistouri électrique. Lorsque toutes les parathyroïdes ont été retirées, l'hypocalcémie peut persister deux à trois mois, même lorsqu'une complémentation orale en calcium est instaurée. Suite à une transplantation des parathyroïdes, le chat devient rapidement hypocalcémique (dans les 24 heures) mais dans les deux semaines qui suivent la calcémie revient dans les valeurs usuelles et 87% des chats n'ont d'ailleurs pas besoin d'une

complémentation en calcium pendant cette période. Cependant, lorsque des signes d'hypocalcémie sont présents, on peut administrer du gluconate de calcium en IV (0,25 à 1,5 ml/kg de 10 % de gluconate de calcium) en 10 à 20 minutes. Cette dose peut également être diluée à 1/3 ou 1/4 avec du sérum physiologique et être administrée en sous-cutané (SC). Pendant toute la durée de l'injection intraveineuse, l'électrocardiogramme doit être contrôlé et l'injection arrêtée en cas d'arythmies. Une fois l'animal stabilisé, un relais oral au carbonate de calcium (0,25 à 0,5 g de calcium par voie orale toutes les 12 heures) et calcitriol (0,25 µg/kg/jour pendant deux jours, puis diminué progressivement pendant cinq jours jusqu'à 0,25 µg toutes les 24 à 48 heures) peut être instauré. La durée de la complémentation dépend de l'atteinte des parathyroïdes lors de la chirurgie et des concentrations sanguines en calcium mesurées chaque semaine. Une diminution progressive de la complémentation en calcium peut être tentée après un à deux mois de traitement. Les chats ne parvenant pas à retrouver une fonction des parathyroïdes normale nécessiteront une complémentation en calcium et calcitriol à vie (Radlinsky, 2007).

Les autres complications possibles sont le décès lié à l'anesthésie, des hémorragies, le développement d'un syndrome de Claude Bernard-Horner ou une paralysie laryngée et une récurrence de l'hyperthyroïdie (Mooney et Peterson, 2004 ; Tobias, 2010).

C. Le traitement diététique

1. Principe général

Dans les années 1970 ont été commercialisés les premiers aliments industriels pour chats. A la même époque, un nombre croissant de chats étaient diagnostiqués hyperthyroïdiens. Depuis, l'alimentation industrielle a été identifiée (Scarlett *et al.*, 1988 ; Kass *et al.*, 1999) comme étant l'une des causes éventuelles d'adénomes de la thyroïde. Cependant, à ce jour peu de recherches ont été faites sur l'alimentation des chats hyperthyroïdiens. Depuis 2012, un aliment spécifique pour chat hyperthyroïdien est arrivé sur le marché, l'aliment y/d de Hill's existant à la fois sous la forme sèche et humide. Le principe de cet aliment pauvre en iode est de limiter la production des hormones T3 et T4 par la thyroïde. En effet la production de ces hormones requiert l'incorporation d'iode dans la thyroglobuline. Un défaut d'iode conduit donc à une diminution de la production de ces hormones (Peterson, 2012).

2. Indications

Le traitement diététique est une bonne alternative, que ce soit à court ou long terme, pour les chats qui ne sont pas de bons candidats au traitement définitif (chirurgie ou radiothérapie ; par exemple lors d'azotémie au moment du diagnostic) de l'hyperthyroïdie et que le traitement médical n'est pas envisageable (effets secondaires ou propriétaire n'arrivant pas à donner les comprimés). Cependant avec le traitement diététique, un défaut d'apport en iode limite la production des hormones thyroïdiennes mais l'adénome thyroïdien reste présent, la radiothérapie ou la thyroïdectomie doit donc être recommandée lorsque c'est possible.

Le traitement diététique n'est pas indiqué pour les chats ayant accès à l'extérieur où ils peuvent y trouver une autre source d'iode, pour les chats qui ne trouvent pas l'aliment

y/d appétent, et pour les chats qui ont déjà une alimentation spécifique pour gérer une autre maladie concomitante (allergie, affection cardiaque ou gastro-intestinale).

L'aliment y/d peut être adapté pour les chats souffrant d'une insuffisance rénale dans les premiers stades car il est complété en oméga 3, contient des protéines de haute qualité et des quantités raisonnables de phosphore et de sodium. Cependant, pour les chats souffrant d'un stade plus avancé d'insuffisance rénale, un aliment spécifique pour le soutien de la fonction rénale est plus adapté.

Les chats hyperthyroïdiens recevant un aliment pauvre en iode doivent être nourris exclusivement avec cet aliment. Par conséquent, lorsque plusieurs chats vivent dans la maison, le chat hyperthyroïdien ne doit pas avoir accès aux gamelles des autres chats (Scott-Moncrieff, 2015).

3. Efficacité

Dans leur étude réalisée sur 225 chats nourris avec l'aliment Hill's prescription diet y/d pendant plusieurs semaines, Kooij *et al.* (2014) ont observé une baisse significative de la T4 ($p < 0,0001$) et une amélioration significative de tous les signes cliniques d'hyperthyroïdie étudiés ($p < 0,0001$) entre le premier jour et la quatrième semaine et entre le premier jour et la huitième semaine, chez les chats précédemment traités aux anti-thyroïdiens comme chez les chats nouvellement diagnostiqués. Après 8 semaines, 25% des chats avaient toujours un taux de T4 élevé, mais une mauvaise compliance des propriétaires et/ou une mauvaise appétence de l'aliment était rapportées pour la plupart de ces chats. Cette étude montre que la T4 totale reste élevée surtout chez les chats avec des valeurs de T4 totale (ratio T4/limite supérieur de l'intervalle de référence) les plus élevés au moment du diagnostic.

Or dans l'étude réalisée par Hill's, on observe chez les chats nourris avec y/d une baisse du taux de T4 mais sans jamais atteindre la partie inférieure de l'intervalle de référence, qui est pourtant l'intervalle de référence des chats âgés. Peterson (2012) en conclut que l'aliment Hill's y/d semble efficace pour les chats ayant une hyperthyroïdie discrète à modérée, mais moins pour les chats souffrant d'une hyperthyroïdie sévère.

Par ailleurs, dans une autre étude menée sur 49 chats nourris exclusivement avec l'aliment Hill's prescription diet y/d pendant 6 mois, bien qu'un retour à l'euthyroïdie ait été observé chez 83 % des chats, Hui *et al.* (2015) n'ont pas observé d'amélioration significative des signes cliniques de l'hyperthyroïdie tels que l'amaigrissement et la tachycardie. Ces résultats suggéraient un manque de contrôle clinique de la maladie par le traitement diététique malgré un retour de la concentration sanguine en T4 dans les valeurs usuelles.

De plus, Peterson et Eirmann (2014) ne semblent pas considérer l'aliment Hill's prescription diet y/d comme adapté à la reprise de masse musculaire des chats hyperthyroïdiens. En effet, la capacité à restaurer ou préserver sa masse musculaire dépend de la quantité de protéines consommée. Pour cela ils recommandent un apport en protéines de 40% voire plus de l'apport calorique quotidien. Or, l'aliment y/d ne contient que 36,3% de protéines (Hill's pet nutrition website, s. d.). De même, une hyperglycémie sévère à modérée est souvent observée chez les chats hyperthyroïdiens. Elle est généralement attribuée au stress, mais l'hyperthyroïdie entraîne souvent une résistance à l'insuline modérée à sévère. Afin d'améliorer la sensibilité à l'insuline et de stabiliser le métabolisme du glucose il est donc

recommandé de donner un aliment pauvre en glucides (moins de 15% de l'apport calorique quotidien). Or, l'aliment Hill's prescription diet y/d est assez riche en glucides (28,6%).

L'efficacité de l'aliment pauvre en iode de Hill's semble donc efficace bien que son indication reste contestée et il existe à ce jour encore peu d'études sur le sujet.

4. Effets secondaires

Hill's recommande de ne pas donner de traitement médical simultanément au traitement diététique, suggérant qu'une éventuelle hypothyroïdie pourrait en résulter. Cependant, aucun cas d'hypothyroïdie n'a été observé dans l'étude de Kooij *et al.* (2014).

L'iode pourrait avoir des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires de même que jouer un rôle dans la prévention de tumeur mammaire (Patrick, 2008). Les chats traités à long terme avec un aliment pauvre en iode pourraient donc développer un goitre important du fait de la croissance continue des thyrocytes hyperplasiés. De plus, cela pourrait augmenter le risque de transformation des adénomes en carcinomes. En effet, dans une étude réalisée sur le traitement par radiothérapie de huit chats atteints d'un carcinome thyroïdien (Hibbert *et al.*, 2009) deux chats présentaient à la fois des cellules de carcinome et d'adénome, suggérant que le carcinome aurait pu évoluer à partir de cellules néoplasiques bénignes. Par conséquent, il est recommandé de palper régulièrement la thyroïde et d'avoir recours à un traitement définitif si un élargissement de la thyroïde est noté, chez les chats traités à long terme avec un aliment pauvre en iode, comme les chats traités avec des anti-thyroïdiens concernés également par ces potentiels risques.

III. Les traitements médicaux par les anti-thyroïdiens

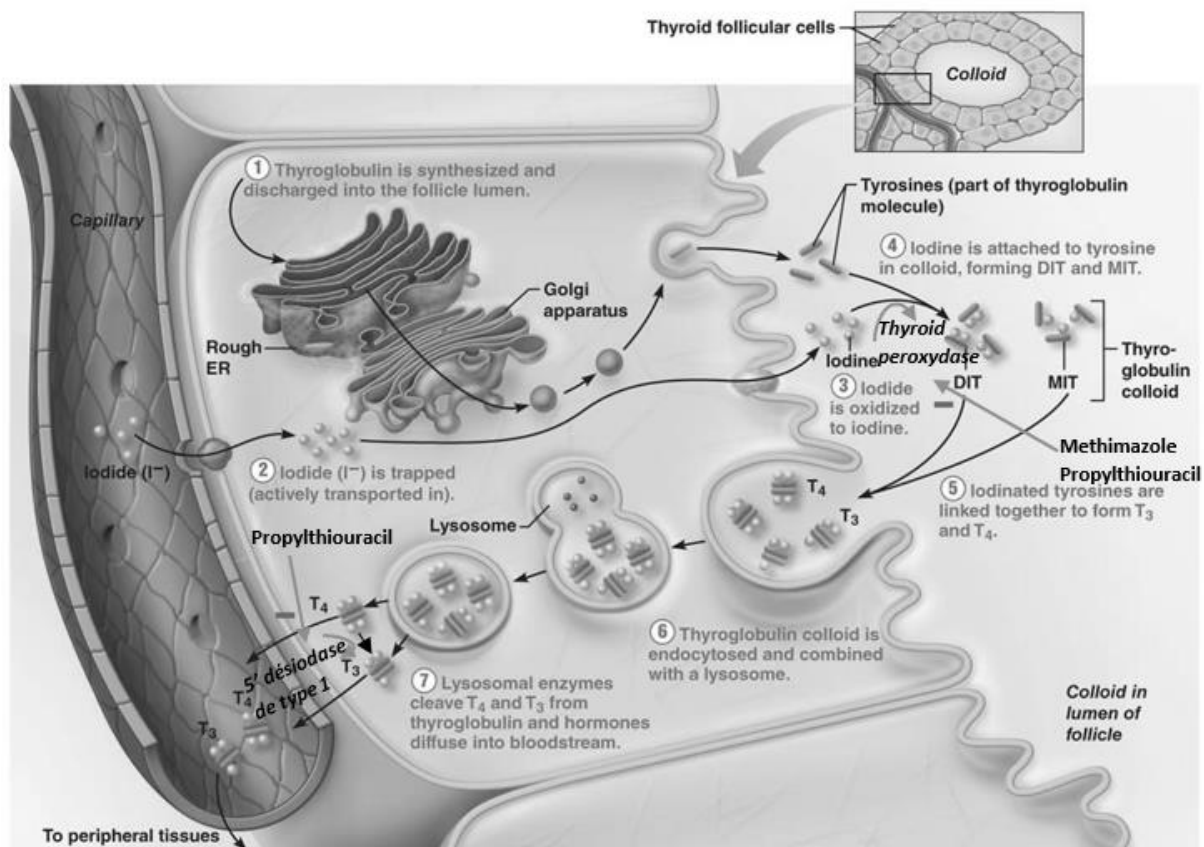
A. Principe général

Il existe trois molécules anti-thyroïdiennes disponibles pour le traitement de l'hyperthyroïdie féline, le propylthiouracile, le méthimazole et le carbimazole. Après ingestion, le carbimazole est rapidement converti en méthimazole et possède donc les mêmes propriétés que celui-ci. Dix milligrammes de carbimazole sont à peu près équivalents à 6,25 mg de méthimazole. Par conséquent, un comprimé de 10 mg de carbimazole libère environ 25 % de méthimazole de plus qu'un comprimé de 5 mg de méthimazole (Longhofer *et al.*, 2010). Le méthimazole et le propylthiouracile sont concentrés dans la glande thyroïde et inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes. En effet ils inhibent l'oxydation de l'iodure, son incorporation aux résidus thyrosines de la thyroglobuline et le couplage des précurseurs de la T4 et de la T3. Ces molécules agissent en inhibant la peroxidase thyroïdienne (Trepanier, 2007). Mais le propylthiouracile inhibe également une autre enzyme, la 5' désiodase de type 1, empêchant ainsi la conversion périphérique de l'hormone T4 en T3. L'action de ces deux traitements sur la synthèse des hormones thyroïdiennes est représentée sur la Figure 5. Aucune des molécules anti-thyroïdiennes n'affecte la pompe à iodure ou la sécrétion des hormones thyroïdiennes formées, ce qui explique qu'un temps de latence de deux à quatre semaines soit nécessaire avant que le taux de T4 ne se normalise. Ces molécules anti-thyroïdiennes diminuent donc la concentration en hormones thyroïdiennes et donc les signes cliniques associés à l'hyperthyroïdie, mais ne sont pas toxiques pour la thyroïde et ne règlent pas la cause sous-jacente de l'hyperthyroïdie.

Bien qu'efficace dans le contrôle de l'hyperthyroïdie, le propylthiouracile a été décrit comme associé à un taux trop important d'effets secondaires, tels que anorexie, vomissement, léthargie, anémie hémolytique à médiation immune, thrombocytopénie et production d'anticorps antinucléaires (Peterson *et al.*, 1984 ; Aucoin *et al.*, 1988). Il n'est, par conséquent, plus recommandé dans le traitement de l'hyperthyroïdie féline.

Figure 5 : Inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes par les anti-thyroïdiens de synthèse

Source : (Marieb et Hoehn, 2013)



B. Indications

Le traitement médical de l'hyperthyroïdie féline est un traitement au long-terme envisageable pour de nombreux chats. Ainsi, il ne nécessite pas de structure particulière et est facilement disponible. Il permet d'atteindre rapidement l'euthyroïdie, ce qui peut être recherché pour les chats présentant une atteinte clinique sévère. Par ailleurs, ce traitement permet d'éviter le risque anesthésique et les complications post-opératoires de la thyroïdectomie, ainsi que l'hospitalisation prolongée de la radiothérapie. Le traitement médical de l'hyperthyroïdie n'est cependant pas curatif, il s'agit donc d'un traitement à vie, dont l'efficacité dépend aussi de la bonne compliance des propriétaires dans l'administration du traitement. De nombreux contrôles biochimiques sont nécessaires après la mise en place de ce traitement pour s'assurer de son efficacité et modifier la dose administrée dans le cas contraire. Souvent, le traitement médical est réservé aux chats très âgés ou présentant une affection concomitante (par exemple une azotémie au moment du diagnostic), pour les propriétaires qui refusent la chirurgie ou la radiothérapie ou lorsqu'il n'y a pas de structure disponible proposant ces traitements définitifs. Néanmoins, le traitement médical reste le traitement de choix comme « dose test » pour évaluer si le taux de T_4 peut être diminué sans risquer le développement d'une azotémie chez les chats non azotémiques.

Le traitement médical par les anti-thyroïdiens est également utilisé à court-terme avant la thyroïdectomie afin de stabiliser les complications cardiaques et métaboliques

associées à l'hyperthyroïdie. Il peut également être utilisé afin de diminuer les symptômes de l'hyperthyroïdie en attendant la réalisation de la radiothérapie (Mooney et Peterson, 2004).

Le traitement médical ne réduit pas la taille du goitre qui peut même augmenter malgré le traitement (Trepanier, 2006) ou l'adénome évoluer vers un carcinome. Il a l'inconvénient de ne pas être toujours facile à administrer. En effet, en France le carbimazole comme le méthimazole n'existent que sous la forme de comprimés qui peuvent être parfois difficiles à administrer. Ainsi, Hill et al. (2011), ont noté que l'administration de comprimés s'avérait être un challenge avec 35 % des propriétaires qui avouaient avoir échoué à administrer certains comprimés ou avoir vu le chat recracher parfois le comprimé. A l'inverse, avec un traitement par voie transdermique 100 % des propriétaires rapportaient une administration facile.

1. Méthimazole

Le méthimazole a été la première substance anti-thyroïdienne commercialisée en France, en 2004, sous le nom de Félimazole ND. Mis sur le marché quelques années plus tard, en 2013, le Thiaféline ND est également à base de méthimazole. Le méthimazole existe sous deux formes d'administration, par voie orale ou par voie transdermique, mais la voie orale reste la plus utilisée et la seule disponible en France.

Lorsqu'elle est disponible, ce qui n'est pas le cas en France, la forme topique peut s'avérer utile chez les chats peu coopératifs. La dose utilisée doit être égale ou supérieure à la dose initiale recommandée pour la forme orale. Le méthimazole transdermique se présente sous forme de gel organique de poloxamères de lecithine qui augmente la perméabilité de la molécule et permet ainsi l'absorption du médicament à travers la couche cornée. Chez le chat, on peut observer une mauvaise absorption du produit lors d'une administration unique, mais une administration chronique permet une réduction du taux de T4. La posologie recommandée est de 5 mg, soit 0,1 ml de gel dosé à 50 mg/ml, deux fois par jour (Lécuyer *et al.*, 2006). Le méthimazole transdermique doit être appliqué dans le pavillon auriculaire, pour éviter les léchages du produit, en changeant d'oreille à chaque application. Avant chaque utilisation le propriétaire doit retirer les croûtes présentes dans le pavillon à l'aide d'une boule de coton humidifiée et utiliser des gants pour se protéger de l'exposition aux anti-thyroïdiens (Trepanier, 2006 ; Senecat, 2014). Cependant, du fait de son coût élevé, sa faible stabilité et du manque d'étude sur la pharmacocinétique de cette forme d'administration, la forme topique devrait être réservée au traitement de l'hyperthyroïdie à court terme, au traitement des chats ayant présenté des effets secondaires gastro-intestinaux suite à l'utilisation de la forme orale du méthimazole ou au traitement des chats pour lesquels le traitement par la voie orale est infaisable. De plus, la forme topique a l'inconvénient d'augmenter le risque d'exposition du propriétaire ou de ses autres animaux au produit anti-thyroïdien.

Le méthimazole est disponible sous forme de comprimés de 2,5 ou 5 mg. La dose classiquement recommandée est de 2,5 mg deux fois par jour. Feldman et Nelson (2004) recommandaient de ne pas dépasser 5 mg/jour comme dose de départ, alors que Peterson *et al.* (1988) suggéraient 5 mg deux à trois fois par jour en cas de T4 élevée. Il n'existe cependant pas de preuve qu'une dose supérieure à 5 mg/jour augmenterait le risque d'insuffisance rénale. Une dose initiale de 5 mg deux fois par jour peut donc être utilisée lors

d'hyperthyroxinémie sévère si les paramètres rénaux sont dans les normes. Une dose de 2,5 mg deux fois par jour reste cependant associée à moins d'effet secondaire qu'une dose de 5 mg quelle que soit sa fréquence d'administration. Si après 2 à 3 semaines de traitement le taux de T4 reste élevé, la dose de méthimazole peut être augmentée progressivement par palier de 2,5 mg/jour jusqu'à ce que l'euthyroïdie soit atteinte. Néanmoins, si des doses supérieures à 10 mg/jour sont nécessaires pour atteindre l'euthyroïdie, l'observance du propriétaire devrait être remise en question. Si le taux de T4 chute en dessous de la limite inférieure de l'intervalle de référence, la dose de méthimazole doit être diminuée progressivement par paliers de 2,5 mg/jour. Le même principe est sûrement applicable à la forme topique (Daminet *et al.*, 2014).

2. Carbimazole

Le carbimazole a été commercialisé plus récemment, en 2011, sous le nom de Vidalta ND. Ce sont des comprimés à libération prolongée, dosés à 10 ou 15 mg. Cette molécule est un carboxy-dérivé du méthimazole. La conversion du carbimazole en méthimazole semble avoir lieu soit à l'intérieur du tube digestif, soit immédiatement après absorption. En effet, rapidement après administration du carbimazole, la concentration en méthimazole est détectable dans le sérum mais pas celle du carbimazole (Peterson et Aucoin, 1993). A l'origine, le carbimazole a été développé pour un usage humain, comme alternative à plus longue durée d'action du méthimazole. En effet, chez le chat le carbimazole a une demi-vie plasmatique d'environ 3 à 4,4 heures, contre 1,5 à 2,5 heures pour le méthimazole (Trepanier et Peterson, 1991 ; Longhofer *et al.*, 2010). Méthimazole et carbimazole sont équivalents en terme de moles mais le carbimazole a une masse molaire plus élevée, ce qui nécessite une dose de carbimazole plus élevée pour obtenir le même effet (Bucknell, 2000).

Le Vidalta ND est inscrit pour une dose initiale de 15 mg une fois par jour, voire 10 mg une fois par jour pour les chats ayant une T4 modérément augmentée, soit entre 50 et 100 nmol/L. Pour le carbimazole, la dose peut être ajustée dès 10 jours de traitement en se basant sur la clinique et le taux de T4. La dose peut être augmentée par palier de 5 mg/jour. Dans les cas où une dose de 10 mg/jour est associée à une baisse trop importante du taux de T4, il peut être envisagé de passer à une administration de 10 mg tous les deux jours (Daminet *et al.*, 2014).

Par ailleurs, certains auteurs rapportent que le méthimazole aurait un goût amer alors que le carbimazole n'aurait pas de goût, ce qui faciliterait son administration (Mooney *et al.*, 1992).

C. Contrôle du traitement anti-thyroïdien

Quelle que soit la molécule utilisée, il est recommandé de mesurer le taux de T4 toutes les deux à trois semaines après la mise en place du traitement ou après ajustement de la dose jusqu'à atteindre l'euthyroïdie. Un nouveau dosage doit ensuite être effectué trois mois après stabilisation du taux de T4 puis tous les six mois (Figure 6).

Compte tenu des conséquences d'une diminution du taux de T4 sur le DFG, une évaluation de la fonction rénale devrait être réalisée à chaque visite. Il a ainsi été démontré, que le taux de filtration glomérulaire se stabilise environ un mois après que l'euthyroïdie ait été atteinte.

Une numération formule sanguine et un profil biochimique doivent être réalisés seulement si des effets secondaires sont suspectés ou s'il n'y a pas de résolution des signes cliniques.

Un profil rénal, une analyse d'urine, une mesure de la pression artérielle et/ou un examen ophtalmique complet sont recommandés toutes les deux à trois semaines jusqu'à atteindre l'euthyroïdie, puis trois mois et six mois après avoir atteint l'euthyroïdie. En effet, les infections urinaires ne sont pas rares chez les chats hyperthyroïdiens. D'autre part, bien que rarement présente initialement, l'hypertension artérielle peut se développer après plusieurs mois de traitement. La pression artérielle devrait donc être mesurée au moment du diagnostic puis contrôlée les six premiers mois après avoir atteint l'euthyroïdie puis deux fois par an.

Chez la plupart des chats hyperthyroïdiens, des investigations de la fonction hépatobiliaire ne sont pas nécessaires à moins que les enzymes hépatiques ne diminuent pas après deux mois de traitement ou si le chat présente un ictère, de la dysorexie ou de l'anorexie. Une augmentation ou une stagnation des enzymes hépatiques à un taux élevé peut signifier une hyperthyroïdie mal contrôlée, le développement ou l'apparition d'une affection hépatique primaire ou encore une hépatopathie secondaire au traitement anti-thyroïdien (Daminet *et al.*, 2014).

Figure 6 : Contrôle des chats hyperthyroïdiens traités avec les anti-thyroïdiens

D'après Daminet *et al.* (2014)

	Pré-traitement	2-3 semaines après le début du traitement	1 mois plus tard *	3 mois plus tard *	Tous les 6 mois (une fois stable)
Anamnèse	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
Examen clinique	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
Poids et note d'état corporel	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
Taux de T4	Recommandé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Recommandé
Numération Formule Sanguine	Recommandé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Recommandé
Bilan biochimique complet	Recommandé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Recommandé
Bilan hépatique	Recommandé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Recommandé
Bilan rénal	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
Analyse d'urine	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé
Mesure de pression artérielle/ examen ophtalmologique	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé	Recommandé

Recommandé	Recommandé
Optionnel	Optionnel
Si des effets secondaires sont suspectés ou si résolution incomplète des signes cliniques	Si des effets secondaires sont suspectés ou si résolution incomplète des signes cliniques

* Si l'euthyroïdie n'est pas atteinte, la dose doit être ajustée et le taux de T4 mesuré toutes les 3 semaines jusqu'à atteindre la valeur souhaitée (T4 dans la moitié inférieure de l'intervalle de référence)

D. Efficacité

1. Méthimazole

Le traitement au méthimazole avec une administration de 2,5 mg deux fois par jour a donné de bons résultats chez neuf chats sur dix (Trepanier, 2006 ; Senecat, 2014). L'amélioration clinique apparaît en une à trois semaines, parfois de façon différée à la normalisation de la thyroïdémie.

Dans l'étude de Trepanier (2006) sur 40 chats hyperthyroïdiens, une dose de 2,5 mg deux fois par jour s'est révélée plus efficace qu'une dose de 5 mg une fois par jour. En effet, 87 % des chats recevant 2,5 mg en deux administrations quotidiennes étaient euthyroïdiens après deux semaines de traitement, alors que seulement 54 % des chats recevant une seule administration quotidienne de 5 mg de méthimazole avait un taux de T4 normal après deux semaines de traitement. Ces chiffres concordent avec ceux de Daminet *et al.* (2014) qui observaient 87 % de chats euthyroïdiens après deux semaines de traitement avec deux administrations par jour, contre 71 % de chats euthyroïdiens après 4 semaines de traitement avec une seule administration par jour.

Dans des cas très rares (1 % dans une étude réalisée sur 262 chats) on peut observer une absence de réponse au méthimazole (Peterson *et al.*, 1988).

La voie transdermique serait associée à une efficacité moindre que la voie orale. En effet, dans l'étude de Trepanier (2006), seulement 67% des chats étaient euthyroïdiens après 4 semaines de traitement au méthimazole transdermique contre 82% de chats euthyroïdiens avec la même durée de traitement par voie orale. Cette différence d'efficacité entre les deux voies d'administration peut s'expliquer par la moins bonne biodisponibilité de la molécule par voie transdermique. Sartor *et al.* (2004), obtenaient les mêmes conclusions après deux semaines de traitement mais ils n'observaient pas de différences significatives du taux de T4 dans les deux groupes après quatre semaines de traitement. Ils en tiraient la

conclusion que chez les chats atteints d'une hyperthyroïdie sévère, le traitement oral permettrait sûrement une résolution plus rapide de l'hyperthyroïdie.

En s'intéressant à la différence entre une administration une ou deux fois par jour de méthimazole transdermique (pour une même dose quotidienne), Boretti *et al.* (2013), n'ont observé aucune différence significative du taux de T4 entre les chats traités une fois par jour et ceux traités deux fois par jour avec du méthimazole transdermique. Une baisse significative a été observée chez tous les sujets traités après une semaine de traitement. De même, il n'y avait pas de différence significative, entre les pourcentages de chats qui étaient euthyroïdiens après une semaine de traitement dans les deux groupes. Par ailleurs, sur 13 chats traités au méthimazole par voie transdermique, Lécuyer *et al.* (2006) ont noté un rétablissement de l'euthyroïdie chez tous les chats après un mois de traitement. Cependant, dans une étude portant sur 63 chats traités une ou deux fois par jour avec du méthimazole transdermique, Boretti *et al.* (2014) ont constaté qu'après 24 à 36 mois de traitement, des doses journalières supérieures aux doses initiales étaient nécessaires pour maintenir la T4 dans les valeurs de référence. Une explication envisagée par les auteurs est qu'avec le temps, l'hyperthyroïdie peut nécessiter des doses croissantes de méthimazole pour être contrôlée.

Etant donné la courte demi-vie du méthimazole, on pourrait s'attendre à une augmentation du taux de T4 24 heures après la dernière administration de méthimazole chez les chats traités une fois par jour. Or dans l'étude de Boretti *et al.* (2013), portant sur le méthimazole par voie topique, ce ne fut pas le cas. Hill *et al.* (2011), observaient ainsi que le taux de T4 restait diminué 18 à 20 heures après l'administration de méthimazole transdermique à la dose de 10 mg une fois par jour, indiquant qu'une seule administration par jour était suffisante. Ceci pourrait s'expliquer par l'accumulation du méthimazole dans la glande thyroïde. En effet, bien que le temps de séjour du méthimazole dans la glande thyroïde ne soit pas connu chez le chat, il a été démontré chez les patients humains atteints de la maladie de Graves que le méthimazole pouvait être détecté dans la thyroïde pendant plus de 12 heures après l'administration du méthimazole. Trepanier (2006), expliquait alors que le taux de T4 retrouvait sa valeur initiale au traitement dans les 48 heures après interruption du méthimazole, suggérant ainsi qu'une administration inférieure à une fois par jour serait probablement inefficace.

La médiane de survie des chats traités au méthimazole, de 2 ans [1,0 an ; 3,9 ans], a été rapportée comme étant très inférieure à celle de la radiothérapie (Milner *et al.*, 2006).

2. Carbimazole

Le traitement au carbimazole est associé à une très bonne efficacité. Dans l'étude de Frénais *et al.* (2009), 70 % des chats étaient euthyroïdiens après dix jours de traitement au carbimazole et 76 % l'étaient après trois semaines. Sur les 44 chats inclus dans l'étude, le taux de T4 était toujours au-dessus des limites de référence chez huit chats après trois semaines de traitement et chez cinq chats à la fin de l'étude, soit après 53 semaines de traitement.

Dans son étude réalisée sur 25 chats hyperthyroïdiens, Bucknell (2000), observait une disparition de la polyphagie après deux semaines de traitement au carbimazole. Tous les chats traités avaient cessé de perdre du poids avec le traitement et un gain de poids a été noté chez un nombre de chat de plus en plus grand pendant les 6 premières semaines de

traitement puis s'est stabilisé. Sur six chats présentant un souffle cardiaque à l'inclusion dans l'étude, seulement un chat avait encore un souffle cardiaque après deux semaines de traitement.

Dans de rares cas, on peut observer une faible réponse au carbimazole. Mooney *et al.* (1992) observaient ainsi un effet très discret du traitement sur les hormones thyroïdiennes chez trois chats (9 %), semblable au 1 % de résistance observé avec le méthimazole (Peterson *et al.*, 1988).

E. Effets secondaires

1. Méthimazole

Les effets secondaires du traitement au méthimazole sont communs chez le chat, que ce soit avec la forme orale ou la forme transdermique. Les différents effets secondaires répertoriés sont résumés dans le Tableau 2

Des effets secondaires cliniques modérés peuvent apparaître chez 10 à 25 % des chats (Peterson *et al.*, 1988 ; Trepanier, 2006 ; Daminet *et al.*, 2014). Ils sont généralement observés dans les trois premiers mois de traitement (Kintzer, 1994). Les plus fréquents sont les suivants : anorexie ou dysorexie, vomissements, et léthargie. Ils peuvent être transitoires ou peuvent disparaître après une diminution de la dose. Des excoriations faciales sont observées chez 2 à 3 % des chats, un érythème et du prurit généralisés peuvent également survenir. Les chats présentant des troubles dermatologiques répondent partiellement aux corticoïdes et une interruption du traitement est presque toujours nécessaire. Une lymphadénomégalie généralisée a également été rapportée chez un chat traité avec 5 mg de méthimazole deux fois par jour (Niessen *et al.*, 2007). Rutland *et al.* (2009) ont également observé un cas chez un chat sain traité avec 10 mg de méthimazole par jour. Trepanier *et al.* (2003) observaient cependant un pourcentage de chats présentant des effets indésirables (44 %) supérieur à celui rapporté dans d'autres études, se rapprochant plus des chiffres présentés par Daminet *et al.* (2014) qui estimaient que 9,3 % des chats présentaient des vomissements, de l'anorexie chez 8,9 % des chats, de la léthargie chez 10,5 % des chats et d'autres indispositions gastro-intestinales non spécifiées chez 23 % des chats traités. Plus rarement, des saignements sont rapportés, épistaxis ou saignement buccaux (Peterson *et al.*, 1988).

Le traitement au méthimazole peut également s'accompagner d'effets secondaires biochimiques. Une hépatotoxicité a été observée chez un faible nombre de chats avec une augmentation des phosphatases alcalines (PAL), des alanines aminotransférases (ALAT), des aspartates aminotransférases (ASAT) et de la bilirubine chez 2 % des chats. Ils peuvent être associés à des signes d'hépatopathie : anorexie, vomissements, léthargie et des muqueuses ictériques. Ces signes cliniques et biochimiques sont généralement réversibles après plusieurs semaines d'interruption du traitement (Peterson *et al.*, 1988 ; Trepanier, 2006). Une azotémie se développent également chez 15 à 22 % des chats, pouvant s'accompagner parfois de signes attribuables à une maladie rénale sous-jacente (Trepanier, 2007).

Des modifications hématologiques sont également décrites. Une neutropénie et/ou une thrombocytopénie s'observent chez 3 à 9 % des chats traités au méthimazole. Ces paramètres retournent dans les valeurs usuelles après une semaine d'interruption du traitement. A l'inverse, une interruption du traitement lors de thrombocytopénie peut

s'accompagner d'hémorragies telles que de l'épistaxis ou des saignements buccaux. A haute dose le méthimazole inhibe l'activation de facteur de coagulation dépendant de la vitamine K et l'époxyde réductase, nécessaire au recyclage de la vitamine K. Pourtant, dans une étude réalisée sur 20 chats hyperthyroïdiens traités au méthimazole (Trepanier, 2007) aucune modification significative n'a été observée dans les temps de coagulation (temps de Quick et temps de Céphaline activée) et aucun chat ne présentait de saignements. Ceci suggère un possible effet anticoagulant du méthimazole chez le chat, comme cela a été observé chez l'homme.

Dans de rares cas, une myasthénie grave peut être observée, se caractérisant par une faiblesse musculaire et la présence d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. Un taux élevé de Créatine kinase a été rapporté chez deux chats et une biopsie a révélé la présence d'une polymyosite concomitante chez un chat (Trepanier, 2006). Ces chats montraient une bonne réponse à l'arrêt du traitement ou à l'ajout de prednisolone au traitement méthimazole.

Le méthimazole par voie transdermique est associé à significativement moins d'effets secondaires gastro-intestinaux (4 %) que la voie orale. Ceci suggère que les effets indésirables gastro-intestinaux seraient en partie dus à une irritation directe de la muqueuse gastrique par la molécule. Il n'y avait cependant pas de différence entre les deux formes de méthimazole pour la prévalence des excoriations faciales, des troubles hématologiques et de l'hépatotoxicité. Un érythème a été observé chez certains chats au point d'application du gel à base de méthimazole (Lécuyer *et al.*, 2006).

Un changement de traitement pour du carbimazole chez les chats ayant présenté des effets indésirables suite au traitement au méthimazole n'est pas recommandé puisque le carbimazole est métabolisé en méthimazole par l'organisme (Trepanier, 2007).

Tableau 2 : Effets secondaires rapportés avec le méthimazole

Effets secondaires	Voie	Dose journalière	Fréquence (effectif) (références)	Durée d'apparition	Recommandations si précisées
Gastro-intestinaux ou léthargie	Orale	5 mg	23 % (39) (Trepanier <i>et al.</i> , 2003)	1-30 jours	Interruption parfois nécessaire Interruption parfois nécessaire Pas d'interruption
			24 % (17) (Sartor <i>et al.</i> , 2004)	1-30 jours	
		10-15 mg	Anorexie : 11 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	1-78 jours	
			Vomissements : 11 % (262)	7-60 jours	
	Transdermique		Léthargie : 9 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	1-60 jours	Interruption du traitement
		5-15 mg	Vomissements et anorexie : 5 % (20) (Randolph <i>et al.</i> , 2000)	6-7 semaines	
		2,5-10 mg	Léthargie : 100 % (4) (Rutland <i>et al.</i> , 2009)	1-5 semaines	
		2,5-10 mg	Nausée : 25 % (4) (Rutland <i>et al.</i> , 2009)	1-5 semaines	
		5 mg	4 % (17) (Sartor <i>et al.</i> , 2004)	1-30 jours	
Troubles dermatologiques (excoriations faciales, prurit, érythème)	Orale	5 mg	Excoriations faciales : 15 % (39) (Trepanier <i>et al.</i> , 2003), 2 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	1-30 jours	Interruption méthimazole et ajout de glucocorticoïdes
	Transdermique	5 mg		6-40 jours	
		10 mg	7 % (17) (Sartor <i>et al.</i> , 2004)	1-30 jours	
			Erythème de la face interne des oreilles : 8 % (13) (Lécuyer <i>et al.</i> , 2006)	1-28 jours	
Hépatopathie	Orale	5 mg	10 % (39) (Trepanier <i>et al.</i> , 2003)	1-30 jours	Arrêt du traitement
		2,5-10 mg	25 % (4) (Rutland <i>et al.</i> , 2009)	1-15 jours	
		10 – 15 mg	2 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	15-60 jours	
	Transdermique	5 mg	4 % (17) (Sartor <i>et al.</i> , 2004)	1-30 jours	
Neutropénie	Orale	5 mg	5 % (39) (Trepanier <i>et al.</i> , 2003)	1-30 jours	Interruption du traitement
		5-15 mg	5 % (20) (Randolph <i>et al.</i> , 2000)	6-7 semaines	Interruption du traitement

	Transdermique	5 mg 10 mg	7 % (17) (Sartor <i>et al.</i> , 2004) 4 % (23) (Hill <i>et al.</i> , 2011)	1-30 jours 30 jours	Interruption 7 jours puis diminution de la dose
Thrombocytopénie	Orale	5-15 mg	5 % (20) (Randolph <i>et al.</i> , 2000)	6-7 semaines	Interruption du traitement
		10-20 mg	3 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	14-90 jours	Arrêt du traitement
	Transdermique	10 mg	8 % (13) (Lécuyer <i>et al.</i> , 2006)	1-28 jours	
Leucopénie	Orale	10-15 mg	5 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	10-41 jours	Pas d'interruption
Eosinophilie	Orale	7,5-15 mg	11 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	12-490 jours	Pas d'interruption
Lymphocytose	Orale	10-25 mg	7 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	14-90 jours	Pas d'interruption
Augmentation du temps PIVKA et méléna	Orale	5-15 mg	6 % (17) (Randolph <i>et al.</i> , 2000)	2 semaines	Interruption du traitement et instauration de vitamine K
Lymphadénopathie généralisée	Orale	5 mg	1 cas (Niessen <i>et al.</i> , 2007)	2 semaines	
		10 mg	25 % (4) (Rutland <i>et al.</i> , 2009)	1-3 semaines	Interruption du traitement
Saignements	Orale	10-15 mg	2 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	15-50 jours	Arrêt du traitement
Agranulocytose	Orale	10-20 mg	2 % (262) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	26-95 jours	Arrêt du traitement
Anticorps antinucléaires	Orale	5-20 mg	22 % (239) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	10-870 jours	Diminution de la dose voire arrêt du traitement
Test direct positif à l'antiglobuline	Orale	10-15 mg	2 % (160)) (Peterson <i>et al.</i> , 1988)	45-60 jours	

2. Carbimazole

Des effets indésirables peuvent également apparaître avec le carbimazole, chez 10 à 15 % des chats (Scott-Moncrieff, 2015). Les effets secondaires répertoriés dans la littérature sont résumés dans le Tableau 3. Ils apparaissent en général deux à trois semaines après la mise en place du traitement. Les plus fréquemment observés sont : vomissements, anorexie ou dysorexie, et léthargie. Du prurit s'observe chez 2 % des chats traités et peut s'accompagner d'excoriations faciales auto-induites. Un traitement symptomatique sans interruption du traitement au carbimazole a permis de résoudre ce problème (Bucknell, 2000 ; Frénais *et al.*, 2009). Daminet *et al.* (2014) estiment cependant bien plus élevée la prévalence des effets indésirables dus au carbimazole, soit 33 % de désordres gastro-intestinaux et 11,6 % de troubles dermatologiques.

Des modifications hématologiques sont également possibles. Ainsi, après une administration de 15 mg de carbimazole une fois par jour, Frénais *et al.* (2009) ont observé une lymphopénie chez 16 % des chats et une éosinophilie chez 20 % des chats traités. Sur huit chats traités avec 5 mg de carbimazole administrés trois fois par jour, (Mooney *et al.*, 1992) ont observé un cas de leucopénie et un cas de lymphocytose. D'autres modifications, thrombocytose, leucocytose sont également décrites. Daminet *et al.* (2014) estiment à 34,9 % la prévalence des effets indésirables hématologiques liés au carbimazole.

Tableau 3 : Effets secondaires rapportés avec le carbimazole

Effets secondaires	Dose journalière	Fréquence (effectif) (références)	Durée d'apparition si précisée	Recommandations
Gastro-intestinaux ou léthargie	10 mg	Vomissements : 5 % (22) (Hill <i>et al.</i> , 2011)	2 semaines	Diminution de la dose Interruption du traitement quand plusieurs symptômes (Mooney <i>et al.</i> , 1992)
	15 mg	Vomissements : 13 % (39) (Mooney <i>et al.</i> , 1992), 32 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009), 16 % (25) (Bucknell, 2000)	14-21 jours	
		Anorexie/dysorexie : 8 % (39) (Mooney <i>et al.</i> , 1992), 16 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009), 3 % (25) (Bucknell, 2000)	14-21 jours	
		Abattement : 3 % (39) (Mooney <i>et al.</i> , 1992), 2 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009) Diarrhée : 11 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)	21 jours	
Troubles dermatologiques	15 mg	Prurit : 2 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)	2 semaines	Traitement symptomatique
		Alopécie : 2 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		Traitement glucocorticoïdes
		Erythème généralisé : 2 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		
		Croûtes lombaires : 2 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009) Excoriations de la face : 4 % (25) (Bucknell, 2000)		
Hépatopathie	15 mg	2 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		
Neutrophilie	15 mg	2 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		
Lymphocytose	15 mg	3 % (39) (Mooney <i>et al.</i> , 1992)	4 jours	Résolution spontanée
		2 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		
Lymphopéne	15 mg	16 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		
Leucocytose	15 mg	7 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		
Leucopénie	15 mg	3 % (39) (Mooney <i>et al.</i> , 1992)	14 jours	Résolution spontanée
		5 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		

Eosinophilie	15 mg	20 %(44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		
Thrombocytose	15 mg	9 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009)		
Lymphadénopathie généralisée	15 mg	2 % (44) (Frénais <i>et al.</i> , 2009) 1 cas (Atkinson, 2008)	1 semaine	Arrêt du traitement

F. Traitement anti-thyroïdien et atteinte de la fonction rénale

Le retour à l'euthyroïdie étant associé à une diminution du débit de filtration glomérulaire, il est intéressant de connaître les effets des différentes molécules antithyroïdiennes sur la fonction rénale.

1. Méthimazole

Dans une étude réalisée sur 60 chats hyperthyroïdiens traités par du méthimazole transdermique une augmentation de l'urée et de la créatinine au-dessus des valeurs de référence a été observée chez 28 % des chats (Boretti et al., 2014).

A l'inverse, dans une étude réalisée sur 12 chats hyperthyroïdiens et 10 chats sains, bien qu'une diminution de 47,3 % du DFG ait été observée, Becker *et al.* (2000) n'ont pas noté d'augmentation significative de l'urée ou de la créatinine chez les chats hyperthyroïdiens après six semaines de traitement au méthimazole. L'urée et la créatinine après six semaines de traitement n'étaient par ailleurs pas significativement différentes de celles des chats sains six semaines après inclusion dans l'étude.

2. Carbimazole

Frénais *et al.* (2009) remarquaient dans leur étude une tendance à l'augmentation des paramètres rénaux avec le temps parfois associée à des symptômes évoquant une insuffisance rénale chronique, tels que des vomissements, une baisse d'appétit et une perte de poids. Après le traitement, 7 % des chats avaient une concentration sérique en créatinine au-dessus des valeurs de référence et 25 % des chats avaient une urémie augmentée.

G. Autres molécules utiles pour le traitement de l'hyperthyroïdie

1. Les bêta-bloquants

Les bêta-bloquants réduisent les effets exacerbés du système orthosympathique caractéristiques de l'hyperthyroïdie : tachycardie, arythmies, hyperactivité et agressivité. Deux molécules peuvent être employées : le propranolol et l'aténolol. Ces molécules sont donc utiles dans le traitement à court terme des chats intolérants aux molécules antithyroïdiennes en prévision d'une radiothérapie ou thyroïdectomie. Par contre, ces molécules ne permettant pas une normalisation de la thyroxinémie, elles ne sont pas adaptées au traitement à long terme de l'hyperthyroïdie.

Le propranolol a l'avantage supplémentaire de diminuer la conversion de la T4 en T3. Cependant, du fait de sa capacité à bloquer les récepteurs β_2 des muscles lisses des voies respiratoires, il a l'inconvénient d'entraîner des bronchospasmes chez les chats ayant des antécédents d'affection respiratoire. Il est recommandé à la dose de 2,5 à 5 mg par chat trois fois par jour. L'aténolol, un β_1 -bloquant n'a pas cet inconvénient et est donc préféré chez les chats ayant des antécédents de toux ou de remaniements bronchiques sur les radiographies thoraciques. La recommandation est de 3,125 à 6,25 mg par chat deux fois par jour (Trepanier, 2007).

2. Les éléments à base d'iode

L'iodure de potassium peut bloquer de façon transitoire la synthèse des hormones thyroïdiennes, par iodation des protéines et inhibition transitoire de la thyroïde peroxydase.

L'iodate de potassium possède des effets similaires mais présente une durée de conservation plus longue et aurait un goût moins amer. Cette molécule a été utilisée avec succès en association avec du propanolol chez des chats hyperthyroïdiens dans le cadre d'un protocole pré-anesthésique afin de normaliser les concentrations sériques en T3 et T4 en prévision d'une thyroïdectomie. L'iodate de potassium était cependant associé à des effets secondaires gastro-intestinaux importants.

Les agents iodés de contraste comme l'iopodate et l'acide iopanoïque inhibent la conversion de l'hormone T4 en T3. Ces molécules ont donc été utilisées chez des chats hyperthyroïdiens qui ne toléraient pas le méthimazole. Cependant les effets de ces molécules sont transitoires et leur efficacité est donc faible au long terme. Tous les agents iodés interfèrent avec la scintigraphie et la radiothérapie, il est donc conseillé chez l'homme d'arrêter le traitement deux semaines avant ces procédures. Il n'existe pas de donnée disponible à ce sujet chez le chat (Trepanier, 2007).

En résumé, plusieurs possibilités thérapeutiques sont à la disposition du vétérinaire pour le traitement de l'hyperthyroïdie féline : la destruction du tissu thyroïdien hypersécrétant par la radiothérapie métabolique, l'exérèse chirurgicale du tissu thyroïdien hyperplasique, l'alimentation à teneur réduite en iode et le traitement médical par les anti-thyroïdiens de synthèse. Tout traitement s'accompagne d'un même risque : le développement d'une azotémie rénale consécutif au retour à l'euthyroïdie. Le traitement médical, non curatif mais réversible, est le traitement de choix pour évaluer l'effet d'un retour à l'euthyroïdie sur la fonction rénale chez les chats azotémiques. Même si le besoin d'un essai thérapeutique médical chez les chats hyperthyroïdiens non azotémiques reste discutable, cette étape peut être réalisée. Dans ce cas, le développement d'une azotémie sévère associée à des signes cliniques après traitement aux anti-thyroïdiens conduit à proscrire le recours à un traitement définitif (chirurgie ou radiothérapie) de l'hyperthyroïdie alors que celui-ci reste envisageable avec le développement d'une discrète azotémie. Les molécules à la disposition du vétérinaire sont le méthimazole et le carbimazole commercialisés en France respectivement sous les noms de Félimazole ND et Vidalta ND, sous la forme de comprimés. Cependant, à ce jour, les cliniciens ne disposent d'aucune étude comparant directement les effets secondaires de ces deux traitements médicaux, pour les aider dans le choix de la molécule à utiliser.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE

I. Introduction et objectifs de l'étude

Différentes possibilités de traitement des chats hyperthyroïdiens ont été décrites. Le traitement médical par les anti-thyroïdiens de synthèse, réversible, reste le traitement de choix en cas de maladie concomitante importante (notamment en cas de maladie rénale azotémique au moment du diagnostic) ou pour évaluer les conséquences d'un retour à l'euthyroïdie sur la fonction rénale des chats non azotémiques. Les vétérinaires disposent alors de deux molécules disponibles sur le marché français : le méthimazole et le carbimazole respectivement commercialisés sous les noms de Félimazole ND (FMZ) et Vidalta ND (VDT). Le choix du traitement est souvent dicté par le prix du traitement, la préférence du propriétaire pour une administration quotidienne plutôt que biquotidienne et la préférence du clinicien. Ce dernier peut notamment faire son choix sur l'incidence d'effets secondaires du traitement. En effet, ces potentiels effets secondaires ne sont pas négligeables lorsqu'il s'agit de traiter un animal présentant un mauvais état général au moment du diagnostic. Cependant, bien que de nombreuses études aient été consacrées à l'un ou l'autre de ces deux traitements, à ce jour aucune étude comparant directement l'incidence d'effets secondaires du FMZ et du VDT n'a été publiée. L'incidence d'effets secondaires observés dans certaines études portant sur le VDT étant inférieure (10 à 15 %) à celle d'autres études sur le FMZ (10 à 25 %), certains ouvrages semblent considérer que le VDT pourrait avoir moins d'effets secondaires que le FMZ (Scott-Moncrieff, 2015). Ainsi, une étude rétrospective comparant les effets secondaires des chats hyperthyroïdiens traités au FMZ ou au VDT semblait nécessaire. Nous avons émis l'hypothèse que les effets secondaires étaient moins fréquents parmi les chats traités au VDT que parmi ceux traités au FMZ. L'objectif de l'étude était alors de comparer le taux d'effets secondaires de ces deux traitements pour vérifier la validité de cette hypothèse. Nous nous sommes également intéressés à la nécessité de diminuer la dose de traitement voire de changer celui-ci pour faire disparaître ces effets secondaires.

II. Matériel et méthodes

A. Collecte des données

Les données ont été recueillies d'une part dans les dossiers médicaux Clovis du CHUVA et d'autre part dans les dossiers médicaux de la Clinique Vétérinaire Réservée aux Chats du Dr Fradin-Fermé à Vincennes.

Le traitement VDT ayant été mis sur le marché français en décembre 2011, le début de cette étude rétrospective a été fixé au 1^{er} Janvier 2012, afin que sur la période de temps de l'étude, les deux traitements soient tous les deux disponibles. Tous les chats inclus dans l'étude ont donc commencé leur traitement au plus tôt le 1^{er} Janvier 2012 et la date limite supérieure de mise en place du traitement pour être inclus dans l'étude a été fixée au 31 Juillet 2015 (pour permettre ensuite les analyses statistiques).

Les chats inclus dans l'étude sont des chats avec un nouveau diagnostic d'hyperthyroïdie au CHUVA ou par le Dr Fradin-Fermé et traités médicalement avec du méthimazole ou du carbimazole. Le diagnostic d'hyperthyroïdie a été établi sur la base de signes cliniques typiques (tels qu'un amaigrissement, une polyphagie, une PUPD ou un goitre palpable) et d'un dosage de l'hormone thyroïdienne Thyroxine (T4) totale supérieur à 40 nmol/L ou un taux de T4 libre supérieur à 24 pmol/L (limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire vétérinaire C.E.R.I. utilisé par le Dr Fradin-Fermé qui utilise une technique de bioluminescence par compétition pour doser la T4 libre).

Les effets secondaires étant généralement observés lors des 12 premières semaines de traitement, les informations ont été recueillies pour chaque chat sur les 12 premières semaines suivant la mise en place du traitement d'hyperthyroïdie.

Les informations recueillies dans les dossiers concernaient :

- Les informations administratives : nom et coordonnées du propriétaire, nom du vétérinaire traitant, éventuelles difficultés financières se traduisant par des impayés ou des refus d'effectuer certains examens pour des raisons financières ;
- Signalement du chat : âge, sexe, statut reproducteur (stérilisé ou non), race ;
- Les commémoratifs : statut vaccinal, vermifuge, l'accès à l'extérieur, la présence d'autres maladies concomitantes au moment du diagnostic, la prise d'autres traitements au moment du diagnostic ;
- L'anamnèse : motif de consultation, signes cliniques présentés par l'animal au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie, date du diagnostic ;
- L'examen clinique complet au moment du diagnostic, après un mois de traitement, après deux mois de traitement et après trois mois de traitement ;
- Les examens complémentaires réalisés au moment du diagnostic, après un mois de traitement, après deux mois de traitement et après trois mois de traitement : analyse biochimique, dosage de T4 (totale ou libre), numération formule sanguine (NFS), analyse d'urine, radiographie, échocardiographie, mesure de pression artérielle et examen du fond d'œil ;
- Les informations relatives au traitement : traitement prescrit, dose et fréquence d'administration du traitement, date de mise en place du traitement, évolution des

signes cliniques constatée par le propriétaire, interruption du traitement, changement de traitement et ses raisons, effets secondaires cliniques, biochimiques et hématologiques.

Quand le dossier médical était incomplet, les propriétaires ont été contactés une première fois par téléphone pour répondre à un questionnaire présenté en Annexe 1. Lorsqu'ils n'étaient pas joignables par téléphone, un mail avec le questionnaire leur a été envoyé, lorsqu'ils disposaient d'une boîte mail ou une lettre par courrier postal dans le cas contraire. Lorsque les contrôles ont été réalisés chez leur vétérinaire traitant dans les 12 premières semaines du traitement et que des analyses ont été effectuées, les propriétaires ont transmis par courrier ou par mail les résultats des analyses lorsqu'ils en disposaient. Le cas échéant, et avec l'accord des propriétaires, le vétérinaire traitant a été contacté pour obtenir ces résultats.

N'ont pas été inclus dans l'étude (critères de non inclusion) :

- Les chats hyperthyroïdiens non traités aux anti-thyroïdiens ;
- Les chats ayant un suivi informatique inférieur à trois mois sans effets secondaires lors du suivi, et dont les propriétaires étaient injoignables ;
- Les chats ayant été traités moins de trois mois et n'ayant pas eu d'effets secondaires pendant la période de traitement ;
- Les chats décédés avant trois mois de traitement, n'ayant pas eu d'effets secondaires et dont le décès ne pouvait pas être attribué au traitement ;
- Les chats ayant un dossier informatique incomplet (manque d'informations dans les commémoratifs) et/ou ayant un suivi informatique inférieur à trois mois sans effets secondaires lors du suivi, et dont les propriétaires n'avaient pas de souvenirs du traitement de l'hyperthyroïdie de leur chat ;
- Les chats ayant reçu au cours des 12 premières semaines la version humaine du traitement anti-thyroïdiens (Néomercazole ND à la place du VDT, Thyrozol ND à la place du FMZ) ou un autre traitement anti-thyroïdien vétérinaire contenant la même molécule mais des excipients différents de celui étudié (Thiaféline ND à la place du FMZ) ;
- Les chats pour lesquels des informations manquent parmi les données épidémiologiques du chat, l'anamnèse ou les commémoratifs ;
- Les chats ayant débuté un traitement anti-thyroïdien avant le 01/01/2012 ;

B. Méthodes statistiques

Toutes les données recueillies ont été regroupées dans un tableau réalisé sur Excel. Les données nécessaires à l'analyse statistique ont été compilées dans un second tableau sur Excel (Annexe 2). Chaque ligne correspond à un dossier et chaque colonne correspond à une variable. Le dictionnaire des variables est présenté en Annexe 3.

L'une des méthodes d'analyse utilisée a été une analyse utilisant le score de propension ensuite intégré dans une régression logistique (d'Agostino, 1998 ; Cepeda, 2003 ; Brookhart, 2006 ; Austin, 2014).

1. Principe général

a. Présentation et intérêt du score de propension

Les études cliniques randomisées comparant deux traitements (traitement A *versus* traitement B, par exemple) sont des types d'études cliniques garantissant *a priori* la conclusion sur la différence d'*efficacité* entre les deux traitements comparés. Cependant, pour des raisons économiques, éthiques ou logistiques (exemple, manque de temps), il n'est pas toujours possible de conduire une étude randomisée. Ainsi, de nombreuses études non-randomisées sont conduites pour évaluer les effets d'un traitement sur la santé. Cependant, dans les études non randomisées, les caractéristiques individuelles des sujets traités diffèrent souvent de celles des sujets non traités. Pour cette raison, les effets sur la santé des traitements ne peuvent pas être comparés directement entre les deux groupes à l'aide de tests statistiques classiques (tests de Student, du Chi-2, ...). Ainsi des méthodes statistiques doivent être utilisées pour minimiser au maximum les facteurs de confusion potentiels et obtenir une estimation non biaisée des effets du traitement. Le score de propension est un outil utile pour réduire les biais de confusions liés à cette différence de distribution des caractéristiques individuelles (exemples : âge, présence d'une maladie concomitante) entre les deux groupes de traitement, c'est-à-dire cette absence de « comparabilité » des deux groupes.

L'idée du score de propension est de « regrouper » en un seul score, pour chaque individu, l'ensemble des variables pouvant jouer un rôle de confusion dans l'estimation de l'association entre une exposition (exemple, le type de traitement : A *versus* B) et un événement (ses conséquences sur la santé). Ce score de propension est la probabilité de se voir assigner le traitement A (plutôt que le traitement B) en fonction d'un certain nombre de caractéristiques de l'individu. Les sujets traités par le traitement A sont ensuite appariés aux sujets traités par le traitement B sur leur score de propension. Les sujets ayant le même score de propension sont alors « échangeables » : ils ont la même probabilité d'avoir reçu le traitement A. (En effet, en théorie, deux individus peuvent avoir la même probabilité d'être traité par le traitement A, alors qu'en pratique, un des deux individus a pu être traité par le traitement B).

b. Choix des variables à inclure dans le score de propension

Théoriquement, les variables à inclure dans le calcul du score de propension sont toutes les variables associées à l'événement et/ou à l'exposition. Cependant, dans le cas de petits échantillons, le modèle est optimal lorsque seules les variables associées à l'événement sont incluses dans le modèle. En effet, la prise en compte des variables associées uniquement à l'exposition a tendance à augmenter la variance (Brookhart, 2006).

c. Calcul du score de propension

Rappelons tout d'abord que dans le cadre d'une étude randomisée (allocation aléatoire du traitement A ou B), la probabilité de recevoir le traitement A est égale à 0,5 pour tous les individus de l'étude. En revanche, dans le cadre d'une étude non randomisée, les chances qu'un individu reçoive le traitement A ne sont pas du tout égales à 0,5, mais dépendent au contraire, entre autres, des indications thérapeutiques.

Le score de propension utilisé afin de déterminer la probabilité de recevoir le traitement A selon un certain nombre de caractéristiques de l'individu (âge, sexe, ...), peut être formalisé de la façon suivante :

$\text{Ln} \{ \text{Probabilité (recevoir le traitement A)} \} = \alpha + \beta_1 \cdot \text{Variable}_1 + \beta_2 \cdot \text{Variable}_2 + \dots + \beta_n \cdot \text{Variable}_n$, avec les variables « Variable_i » du modèle étant des caractéristiques de l'individu associées à l'événement, α , β_1 , β_2 , ..., β_n les paramètres du modèle, et Ln le logarithme népérien.

Le modèle ci-dessus est un modèle de régression logistique. La valeur du logarithme népérien de cette probabilité de recevoir le traitement A est calculée pour chaque individu. Elle est calculée à partir (1) des valeurs des paramètres du modèle estimées par le logiciel, et (2) des valeurs des individus pour les variables incluses dans le modèle ; cette valeur individuelle calculée est précisément la valeur du score de propension.

d. Utilisation du score de propension

Une fois le score de propension calculé pour chaque individu, il est inclus dans un deuxième modèle multivarié dont l'objectif est de quantifier l'association entre le type de traitement (A *versus* B) et l'état de santé étudié (on parle aussi d'« événement » étudié). Ce modèle contient deux variables : le type de traitement et le score de propension. Lorsque cet état de santé est binaire (par exemple, la présence d'effets secondaires), le modèle utilisé est une régression logistique. Lorsque cet état de santé est quantitatif (par exemple, la valeur de pression artérielle), on utilise une régression linéaire, et dans le cadre d'une analyse de survie, il faut utiliser le modèle de Cox. Ainsi, ce modèle multivarié permet d'estimer l'association entre le type de traitement et ses conséquences sur la santé (l'événement), ajustée sur tous les facteurs de confusion potentiels « résumés » par le score de propension.

Dans le cas d'une régression logistique (lorsque l'événement est binaire), le modèle peut être formalisé de la façon suivante :

$\text{Ln} \{ \text{Probabilité (événement)} \} = \alpha_1 \cdot \text{Type_traitement} + \alpha_2 \cdot \text{Score}$, α_1 et α_2 étant les paramètres du modèle.

e. Interprétation de l'association entre le type de traitement et l'événement

La régression logistique fournit comme résultat un Odds Ratio (OR) ainsi que son intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}). L'OR est un indicateur numérique permettant de quantifier une association entre une exposition et un événement, et l'IC_{95%} est un intervalle de valeurs qui a 95 % de chances de contenir la vraie valeur dans la population cible du paramètre estimé (ici, l'OR). Si l'IC_{95%} contient « 1 », alors l'OR n'est pas significativement différent de 1 ce qui permet de conclure qu'il n'existait pas d'association significative dans l'échantillon entre le type de traitement et l'événement. Et dans la population cible, sous l'hypothèse d'absence de biais de sélection et de classement il y a des chances pour qu'il n'existe pas d'association entre le traitement et l'événement. Si l'IC_{95%} ne contient pas « 1 », alors l'OR est significativement différent de 1 et il est alors possible de dire, en fonction de la valeur de l'OR, dans quel sens allait la relation entre le traitement et l'événement. Ainsi pour un OR > 1, on a observé dans l'échantillon que l'événement était plus fréquent parmi les individus traités avec le traitement A que parmi les individus traités avec le traitement B. Et sous l'hypothèse d'absence de biais de sélection et de classement, il y a de grandes chances pour que dans la population cible, l'événement soit plus fréquent parmi les individus traités par le traitement A que parmi les individus traités avec le traitement B. A l'inverse pour un OR < 1, on a observé dans l'échantillon que l'événement était moins fréquent parmi les

individus traités par le traitement A que parmi les individus traités par le traitement B. Et sous l'hypothèse d'absence de biais de sélection et de classement, il y a de grandes chances pour que dans la population cible l'événement soit moins fréquent parmi les individus traités par le traitement A que parmi les individus traités par le traitement B.

2. Application à l'étude

a. Intérêt du score de propension dans notre étude

Dans notre étude, le type de traitement est binaire : VDT *versus* FMZ. Par ailleurs, l'événement que l'on a étudié est l'apparition d'effets secondaires dans les 12 premières semaines de traitement. Cet événement étant binaire (présence / absence d'effets secondaires dans les 12 premières semaines), le modèle quantifiant l'association entre le type de traitement et la présence d'effets secondaire a été la régression logistique.

Cette étude étant une étude rétrospective, donc non randomisée, les individus des deux groupes (VDT *versus* FMZ) diffèrent sur de nombreuses caractéristiques individuelles (âge, statut vaccinal, présence d'une maladie concomitante, ...). Par conséquent, les deux groupes de traitement ne sont pas directement comparables pour évaluer la différence de présence d'effets secondaires entre VDT et FMZ (biais de confusion très fortement probables). D'autre part, il existe dans cette étude des biais d'indication thérapeutique. Le biais d'indication thérapeutique désigne le fait qu'un traitement ait été prescrit plus fréquemment chez les sujets à risque plus élevé d'une maladie que chez des sujets moins à risque. Ici, cela désigne donc le fait qu'un traitement considéré comme ayant moins d'effets secondaires (le VDT) aura sûrement été prescrit plus fréquemment chez les chats considérés plus à risque de développer des effets secondaires car ils sont considérés comme plus fragiles. Ce sont par exemple les chats plus âgés, ceux ayant une maladie concomitante ou encore les chats présentant déjà des vomissements à la mise en place du traitement et qui risqueraient d'être exacerbés par la prescription d'un traitement associé à plus d'effets secondaires. La non comparabilité des deux groupes de traitement et le fait que ces nombreux biais d'indication thérapeutique puissent difficilement être pris en compte dans un seul modèle multivarié (le nombre de variables que l'on peut inclure dans un modèle multivarié est en effet limité par la taille de l'échantillon) nous ont conduits à choisir la méthode du score de propension pour obtenir deux groupes de traitement les plus comparables possible, tout en prenant en compte un nombre important de facteurs de confusion potentiels.

b. Choix des variables à inclure dans le score de propension

Le choix des variables à inclure dans le modèle du score de propension s'est effectué en deux étapes : (étape n°1) sur la base de nos connaissances scientifiques et médicales, sélection des variables *a priori* associées à la présence d'effets secondaires et sélection des variables *a priori* associées au type de traitement, (étape n°2) sélection des variables dont l'OR quantifiant l'association avec la présence d'effets secondaires était soit $> 1,5$, soit $< 1/1,5$, parmi celles identifiées lors de l'étape n°1 (et seulement parmi celles-là).

On peut imaginer qu'un chat non vacciné peut développer des maladies dont les symptômes pourraient être similaires à certains effets secondaires du traitement, nous amenant à conclure à tort que le chat a présenté des effets secondaires. Le statut vaccinal pourrait donc être un facteur de confusion potentiel. On peut imaginer le même scénario avec la vermifugation, la présence d'une maladie concomitante, la prise simultanée d'un

autre traitement, l'accès à l'extérieur ou la présence de vomissements, d'une anorexie ou dysorexie, d'abattement ou de prurit à l'inclusion dans l'étude. De la même façon, on peut supposer qu'un chat recevant une dose supérieure à la dose recommandée aurait plus de risques de développer des effets secondaires. Ceci pourrait nous amener à conclure que le traitement a entraîné des effets secondaires, alors que cela n'aurait peut-être pas été le cas si le traitement avait été donné à la dose recommandée. La dose initiale de traitement peut donc également jouer un rôle de confusion. Par conséquent, ces variables précédemment citées ont donc été sélectionnées lors de l'étape n°1. Ensuite, le VDT ayant un coût supérieur au FMZ, on peut supposer que le prix du traitement va influencer le choix du traitement, notamment lorsque les propriétaires ont des problèmes financiers. La présence de problèmes financiers (propriétaires ayant refusé certains examens complémentaires pour des raisons financières et ceux qui n'avaient pas réglé la totalité de leur facture ont été considérés) peut donc être une variable associée au choix du traitement et a donc été sélectionnée lors de l'étape n°1. Enfin, le FMZ ayant été mis sur le marché quelques années avant le VDT, on peut imaginer que dans les deux premières années du VDT, les vétérinaires avaient, par habitude, plus tendance à prescrire le FMZ, mieux connu. L'année de mise en place du traitement peut ainsi être associée au choix du traitement et a été sélectionnée lors de l'étape n°1.

Par ailleurs, les variables relatives au signalement de l'animal (âge, sexe, statut reproducteur, race) ont été d'office sélectionnées dans l'étape n°1. L'âge a été pris en compte de façon binaire (≤ 12 ans ou > 12 ans) plutôt qu'en classes car ce modèle permettait d'obtenir des scores plus rapprochés entre les deux groupes et donc un appariement optimal.

Après avoir sélectionné l'ensemble des variables susceptibles d'être associées à la présence d'effets secondaires et/ou associées au traitement VDT (étape n°1), nous avons calculé pour chaque variable l'OR quantifiant l'association entre la variable et la présence d'effets secondaires (étape n°2) : lorsque l'OR était supérieur à 1,5 ou inférieur à 1/1,5, la variable a été considérée comme associée, dans l'échantillon, à la présence d'effets secondaires, et a donc été incluse dans le modèle du score de propension.

c. Calcul du score de propension

Après avoir sélectionné les variables à intégrer dans le modèle du score de propension (à l'issue de l'étape n°2), ce score a été déterminé à l'aide du logiciel R et de la fonction Matchit en utilisant la méthode « nearest neighbor ». Cette fonction calcule le score de propension pour chaque chat, c'est-à-dire la probabilité de recevoir le traitement VDT (*versus* le FMZ) en fonction de la valeur de ses caractéristiques parmi celles qui ont été incluses dans le modèle du score (variables sélectionnées lors de l'étape n°2). Puis elle crée des paires formées par un chat traité au VDT et un chat traité au FMZ en choisissant pour chaque chat traité au VDT le chat traité au FMZ ayant le score de propension le plus proche du sien. Ainsi, chaque paire de chats ayant un score de propension voisin est constituée de deux chats traités par un traitement différent, mais qui avaient la même probabilité de recevoir le traitement VDT en fonction de leurs caractéristiques individuelles : cet appariement permet de rendre comparables deux groupes de chats (un groupe traité par VDT et un groupe traité par FMZ) initialement non comparables, en raisons d'indications thérapeutiques différentes entre les deux traitements, ou pour les autres raisons évoquées ci-dessus. Un nouveau fichier de données a donc été créé (Annexe 4), ne contenant que les chats ayant été appariés, contenant une nouvelle colonne correspondant au score de

propension. Cette méthode permet donc de se rapprocher du schéma d'une étude thérapeutique randomisée conditionnellement aux covariables observées (d'Agostino, 1998).

- d. Utilisation du score de propension pour quantifier l'association entre le type de traitement et la présence d'effets secondaires

La présence d'effets secondaires étant une variable binaire, le modèle utilisé est une régression logistique.

Ainsi, une fois le score de propension calculé pour chaque individu, ce score est inclus dans le modèle final, en plus de la variable relative au traitement (variable « Vidalta » en 0/1, selon que le chat a reçu le VDT ou l'autre traitement), permettant de tester l'association entre le traitement (VDT *versus* FMZ) et la présence d'effets secondaires ; toutes les covariables qui pourraient jouer un rôle de confusion sont donc remplacées par cette variable unique, ce score de propension. Ainsi, ajuster sur ce score l'association entre le traitement et la présence d'effets secondaires est équivalent à ajuster sur toutes les variables qui ont permis le calcul de ce score (Cepeda, 2003). Les sujets ayant le même score de propension sont alors « échangeables », ils ont la même probabilité de recevoir le VDT.

$\text{Ln \{Probabilité (effets secondaires)\}} = \alpha_1.\text{Vidalta} + \alpha_2.\text{Score}$, α_1 et α_2 étant les paramètres du modèle.

- e. Interprétation de l'association entre Vidalta et effets secondaires

La régression logistique nous donne comme résultat un OR ainsi qu'un IC_{95%}. Si l'IC_{95%} contient « 1 » alors l'OR n'est pas significativement différent de 1 ce qui permet de conclure qu'il n'existait pas d'association significative entre le VDT et la présence d'effets secondaires dans l'échantillon. Et chez les chats hyperthyroïdiens traités médicalement, sous l'hypothèse d'absence de biais de sélection et de classement, il y a des chances pour qu'il n'y ait pas de différence d'incidence des effets secondaires lors des 12 premières semaines de traitement entre les chats traités au VDT et les chats traités au FMZ. Si, en revanche, l'IC_{95%} ne contient pas « 1 », alors l'OR est significativement différent de 1 et il est alors possible de dire, en fonction de la valeur de l'OR, dans quel sens allait la relation entre le VDT et les effets secondaires. Ainsi pour un OR > 1, on pourra dire que « l'on a observé dans l'échantillon que les effets secondaires étaient plus fréquents parmi les chats traités au VDT que parmi les chats traités au FMZ. Et sous l'hypothèse d'absence de biais de sélection et de classement, il y a de grandes chances pour que, chez les chats hyperthyroïdiens traités médicalement, les effets secondaires soient plus fréquents parmi les chats traités au VDT que parmi les chats traités au FMZ ». A l'inverse pour un OR < 1, on pourra dire que « l'on a observé dans l'échantillon que les effets secondaires étaient moins fréquents parmi les chats traités au VDT que parmi les chats traités au FMZ. Et sous l'hypothèse d'absence de biais de sélection et de classement, il y a de grandes chances pour que, chez les chats hyperthyroïdiens traités médicalement, les effets secondaires soient moins fréquents parmi les chats traités au VDT que parmi les chats traités au FMZ ».

3. Test statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane et l'écart interquartile (IQR) allant du premier au troisième quartile. Certaines variables quantitatives ont été représentées par des boîtes à moustaches (box plot). Celles-ci résument l'ensemble des données en représentant la médiane, le minimum, le maximum, le premier et le troisième

quartile. Lorsqu'il n'y avait pas de valeur fixe pour un chat, mais une valeur inférieure ou supérieure à une valeur limite propre au laboratoire, cette valeur n'a pas pu être prise en compte dans la réalisation des boîtes à moustaches. Pour la comparaison de deux médianes, le test de Mann-Whitney a été utilisé.

Pour la comparaison de mesures de variables quantitatives (poids, T4 totale, alanines aminotransférases, phosphatases alcalines et créatinine) correspondant à des valeurs de contrôle mesurées pour un même individu entre deux et quatre semaines, entre cinq et huit semaines et entre neuf et douze semaines post-traitement, les variables quantitatives ne suivant pas une loi normale, entre les différents contrôles au sein d'un même groupe d'individus, le test de Wilcoxon pour échantillons appariés a été utilisé.

Lors de la comparaison de deux fractions, le test de Chi-2 a été utilisé lorsque les effectifs attendus étaient supérieurs à 5, le test de Fisher a été utilisé dans le cas contraire.

Ces tests statistiques ont été réalisés à partir du site internet : <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>.

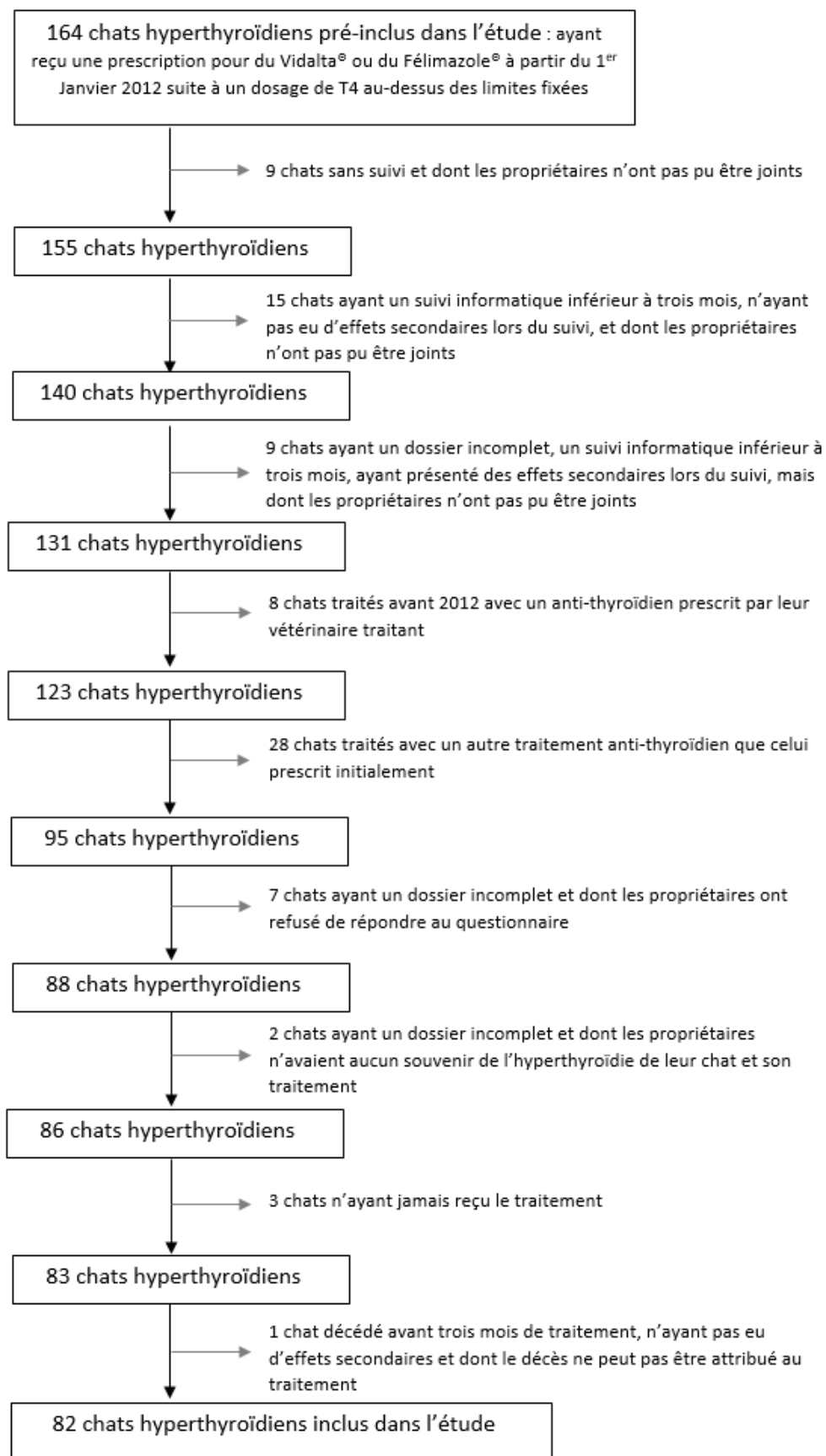
La valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative pour toutes les analyses statistiques.

Enfin, la comparabilité entre les groupes est basée sur la clinique (les différences de pourcentage et de médiane sont cliniquement / non cliniquement importantes) et non sur les statistiques (les différences sont statistiquement significatives / non significatives). En effet, le degré de signification ne sert qu'à faire de l'inférence statistique, c'est-à-dire décrire ce qu'il se passe dans la population cible, et non dans l'échantillon. De plus, un degré de signification peut être significatif avec une différence clinique faible mais avec une taille d'échantillon importante, ou bien ne pas être significatif avec une différence clinique importante si la taille des échantillons est trop faible. Ainsi, un degré de signification non significatif ne veut pas dire qu'il n'existe pas de différence entre deux groupes.

III. Résultats

Après l'étude des dossiers du CHUVA et de la Clinique Vétérinaire Réservée aux Chats de Vincennes, 164 chats ont tout d'abord été sélectionnés. Après la prise en compte des critères de non inclusion détaillés ci-dessus, 82 chats ont finalement été inclus et intégrés dans l'analyse statistique. Le nombre de chats non inclus et les raisons de leur non inclusion sont détaillés dans la Figure 7. Parmi les 28 chats traités avec un autre traitement anti-thyroïdien que celui prescrit, 26 chats ont été traités avec du Néomercazole ND à la place du VDT, un chat a été traité avec du Thyrozol ND à la place du FMZ et un chat a été traité avec du Thiaféline ND à la place du VDT. Un chat est décédé de son hyperthyroïdie avant la fin des 12 premières semaines du traitement.

Figure 7: Nombre de chats pré-inclus dans l'étude et obtention du nombre final de chats inclus dans l'étude



A. Variables incluses dans le score

L'ensemble des variables sélectionnées lors de l'étape n°1, c'est-à-dire celles pouvant être associées à la présence d'effets secondaires ou associées à la fois à la présence d'effets secondaires et au traitement VDT est présenté dans le Tableau 4. Les variables dont la ligne est grisée sont celles qui ont été considérées comme associées, dans l'échantillon, à la présence d'effets secondaires, à partir de la valeur de l'OR (étape n°2). Par exemple, l'OR quantifiant l'association entre l'âge du chat ($\leq$ *versus* $>$ 12 ans) et la présence d'effets secondaires étant inférieur à 1/1,5 (OR = 0,53), l'âge a donc fait partie des variables sélectionnées pour le calcul du score de propension.

Pour la même raison, les variables relatives à l'année de traitement, l'existence de problèmes financiers, le statut vaccinal, la vermifugation, l'accès à l'extérieur, la présence de vomissements à l'inclusion et la présence d'une anorexie ou dysorexie à l'inclusion avaient aussi un OR quantifiant leur association avec la présence d'effets secondaires inférieur à 1/1,5 ou supérieur à 1,5 ; ce sont donc ces variables (en plus de celle de l'âge) qui seront sélectionnées pour le calcul du score de propension. Ces variables sont signalées dans le tableau par une ligne grisée.

Tableau 4 : Evaluation des variables associées à la présence d'effets secondaires dans l'échantillon

Les variables dont les lignes sont grisées sont celles dont l'Odds Ratio est supérieur à 1,5 ou inférieures à 1/1,5 (soit 0,67).

Variables	Nombre de chats ayant présenté des effets secondaires (n = 37)	Nombre de chats n'ayant pas présenté d'effets secondaires (n = 45)	OR
Age > 12 ans (<i>versus</i> $\leq$ 12 ans)	24	35	0,53
Race Européen (<i>versus</i> autres races)	34	40	1,39
Année de traitement à partir du 01/01/14 (<i>versus</i> avant le 01/01/14)	16	26	0,56
Sexe mâle (<i>versus</i> femelle)	15	19	0,93
Stérilisé (<i>versus</i> non stérilisé)	33	38	1,49
Problèmes financiers (<i>versus</i> absence de problèmes financiers)	4	8	0,57
Vaccin à jour (<i>versus</i> vaccin pas à jour ou pas vacciné)	23	21	1,86
Vaccin pas à jour (<i>versus</i> vaccin à jour ou pas vacciné)	6	11	0,61

Pas vacciné (<i>versus</i> vacciné)	8	13	0,69
Vermifugé (<i>versus</i> non vermifugé ou pas d'informations sur la vermifugation)	7	14	0,53
Pas d'informations sur la vermifugation (<i>versus</i> vermifugé ou non vermifugé)	19	16	1,89
Non vermifugé (<i>versus</i> vermifugé ou pas d'informations sur la vermifugation)	11	15	0,85
Maladies concomitantes (<i>versus</i> absence de maladie concomitante)	12	13	1,18
Autres traitements (<i>versus</i> absence d'autre traitement)	14	14	1,34
Accès à l'extérieur (<i>versus</i> toujours à l'intérieur)	15	23	0,66
Dose initiale recommandée ou sur-dosé (<i>versus</i> dose initiale sous-dosée)	24	33	0,68
Vomissements à l'inclusion (<i>versus</i> absence de vomissements à l'inclusion)	14	24	0,54
Anorexie ou dysorexie à l'inclusion (<i>versus</i> absence d'anorexie ou dysorexie à l'inclusion)	2	9	0,24
Abattement à l'inclusion (<i>versus</i> absence d'abattement à l'inclusion)	4	6	0,80
Prurit à l'inclusion (<i>versus</i> absence de prurit à l'inclusion)	2	3	0,82

n, effectifs ; OR, Odds-Ratio

B. Intérêt en pratique de l'utilisation du score de propension

Parmi les 82 chats hyperthyroïdiens inclus dans l'étude, 32 chats ont été traités au VDT et 50 chats ont été traités au FMZ. Etant donné que la méthode utilisée pour calculer le score de propension apparie à chaque fois deux chats (un traité au VDT à un traité au FMZ). La fonction Matchit de R a retenu tous les chats traités au VDT. En d'autres termes, les 32 chats traités au VDT ont été appariés (sur la valeur du score de propension) à 32 chats traités au FMZ. Ainsi, 18 chats traités au FMZ n'ont pas pu être appariés et leurs données n'ont donc pas pu être exploitées pour estimer l'effet du traitement sur la présence d'effets secondaires. Ces 18 chats ont donc été considérés comme « les plus différents des chats traités par le VDT parmi tous les chats traités par le FMZ ». S'ils avaient été inclus dans l'analyse, ils auraient rendu les deux groupes VDT et FMZ non comparables. Cet échantillon restreint de 64 chats (32 chats traités au VDT et 32 chats traités au FMZ) sera celui exploité dans la sous-partie III.H pour la comparaison des effets secondaires entre le VDT et le FMZ.

Le Tableau 5 présente, pour chaque variable, la répartition des effectifs entre le groupe VDT et le groupe FMZ avant et après appariement. On remarque qu'après appariement, la proportion de chats du groupe FMZ pour chaque classe des variables utilisées pour le score de propension se rapproche de ceux du groupe VDT. Ceci montre l'intérêt du score de propension qui nous permet d'obtenir deux groupes les plus comparables possible.

Tableau 5 : Comparaison des effectifs dans chaque groupe avant (n = 82) et après appariement (n = 64) sur les variables utilisées dans la méthode d'appariement du plus proche voisin (« nearest neighbor matching »)

Les variables utilisées pour le score de propension sont celles dont les lignes sont grisées, sélectionnées à partir des valeurs de l'OR quantifiant leur association avec les effets secondaires, présentés dans le Tableau 4.

Variables	Avant appariement			Après appariement		
	Vidalta ND (n = 32)	Félimazole ND (n = 50)	P	Vidalta ND (n = 32)	Félimazole ND (n = 32)	P
Age*	15 [13 ; 16]	14 [12 ; 14]	0,008	15 [13 ; 17]	14 [12 ; 14]	0,01
Age > 12 ans, n (%)	26 (81)	33 (66)	0,14	26 (81)	21 (66)	0,16
Race Européen, n (%)	28 (88)	46 (92)	0,71	28 (88)	30 (94)	0,67
Mâle, n (%)	16 (50)	18 (36)	0,21	16 (50)	11 (34)	0,21
Stérilisé, n (%)	28 (88)	43 (86)	1,00	28 (88)	26 (81)	0,49
Année de traitement à partir du 01/01/14, n (%)	21 (66)	21 (42)	0,04	21 (66)	16 (50)	0,21
Problèmes financiers, n (%)	1 (3)	11 (22)	0,02	1 (3)	1 (3)	1,00
Vaccin			0,30			0,77
- à jour, n (%)	18 (56)	26 (52)		18 (56)	21 (66)	
- pas à jour, n (%)	4 (13)	13 (26)		4 (13)	4 (13)	
- pas vacciné, n (%)	10 (31)	11 (22)		10 (31)	7 (22)	
Vermifuge			0,46			0,40
- Vermifugé, n (%)	9 (28)	12 (24)		9 (28)	7 (22)	
- Ne sait pas, n (%)	11 (34)	24 (48)		11 (34)	16 (50)	
- Pas vermifugé, n (%)	12 (38)	14 (28)		12 (38)	9 (28)	
Autres problèmes de santé, n (%)	8 (25)	17 (34)	0,39	8 (25)	11 (34)	0,41
Autres traitements en cours, n (%)	15 (47)	13 (26)	0,05	15 (47)	9 (28)	0,12

Accès à l'extérieur, n (%)	14 (44)	24 (48)	0,71	14 (44)	17 (53)	0,45
Dose initiale recommandée ou sur-dosé, n (%)	12 (38)	45 (90)	$4,7.10^{-7}$	12 (38)	28 (88)	0,001
Vomissements à l'inclusion, n (%)	10 (31)	28 (56)	0,03	10 (31)	15 (47)	0,20
Anorexie ou dysorexie à l'inclusion, n (%)	5 (16)	6 (12)	0,74	5 (16)	3 (9)	0,71
Abattement à l'inclusion, n (%)	1 (3)	9 (18)	0,08	1 (3)	6 (19)	0,10
Prurit à l'inclusion, n (%)	3 (9)	2 (4)	0,37	3 (9)	2 (6)	1,00

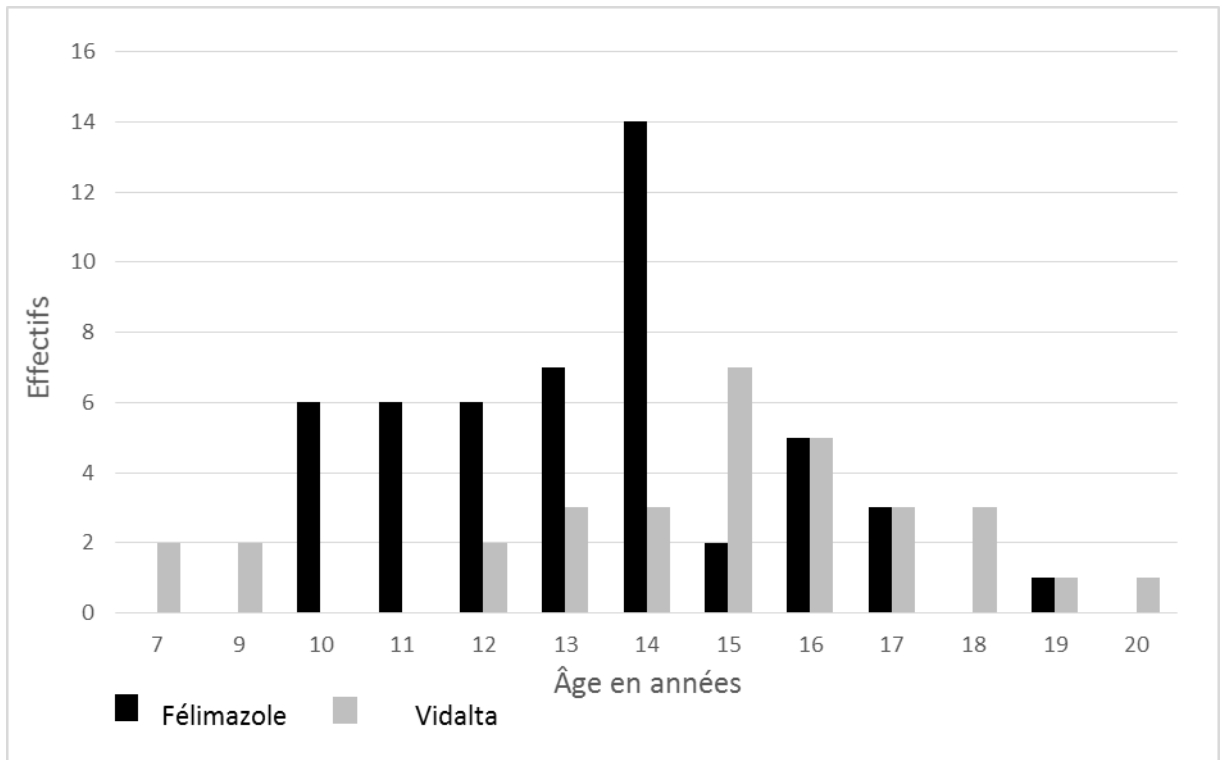
* Médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile]

C. Epidémiologie des chats hyperthyroïdiens

1. Age

Au moment du diagnostic, l'âge médian dans l'échantillon de 82 chats était de 14 ans, avec un IQR de [12 ; 16]. Le plus jeune chat avait 7 ans au moment du diagnostic et le plus âgé avait 20 ans. La répartition de l'âge dans l'échantillon suivant le traitement est représentée en Figure 8.

Figure 8 : Répartition de l'âge dans les deux groupes au moment du diagnostic



La répartition de l'âge dans les deux groupes de traitement est présentée dans le Tableau 5, avec *P* le degré de signification testant les deux médianes.

Dans l'échantillon, avant comme après appariement, les chats traités au VDT étaient plus âgés que les chats traités au FMZ.

2. Sexe

Dans l'échantillon des 82 chats avant appariement, 34 chats sont des mâles (41 %) et 48 chats sont des femelles (59 %). Parmi eux, 28 mâles (82 %) et 43 femelles (90 %) sont stérilisés. On constate que l'échantillon présente une majorité de femelles et d'animaux stérilisés.

La répartition du sexe et du statut reproducteur dans les deux groupes de traitement sont présentées dans le Tableau 5, avec *P* le degré de signification testant les pourcentages entre les deux groupes.

Dans l'échantillon, avant comme après appariement, les chats traités au VDT n'étaient pas différents des chats traités au FMZ du point de vue du sexe et du statut reproducteur.

3. Race

Dans l'échantillon des 82 chats avant appariement, 74 chats (90 %) sont de race Européenne, les autres sont de race Chartreux, Persan ou croisés Angora, British Shorthair ou Sacré de Birmanie.

La répartition des races dans les deux groupes de traitement est présentée dans le Tableau 5, avec *p* le degré de signification testant les pourcentages entre les deux groupes.

Dans les deux échantillons, la race des chats traités au VDT n'était pas différente de celle des chats traités au FMZ.

D. Présentation clinique des chats hyperthyroïdiens au moment du diagnostic

1. Signes cliniques

Parmi les 82 chats de l'échantillon, les signes cliniques présentés par les chats au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie sont précisés dans le dossier pour 78 chats. Les signes cliniques présents au moment du diagnostic sont résumés dans le Tableau 6. Parmi les 32 chats qui présentaient, d'après leur propriétaire, une polyurie-polydipsie (PUPD), une analyse d'urine a été réalisée au moment du diagnostic chez seulement 22 chats. Cette analyse d'urine a révélé une DU < 1,030 chez 18 chats, soit 23 % des chats dont les dossiers précisaient les signes cliniques présents au moment du diagnostic. Un changement de comportement a été observé chez 32 chats (41 %). Cette modification comportementale correspondait à une hyperactivité chez 14 chats (44 %), des vocalises chez 11 chats (34 %), une diminution de l'activité voire un abattement chez 8 chats (25 %), une irritabilité voire de l'agressivité chez 4 chats (13 %) et une alternance de phases d'apathie et de phases d'excitabilité chez un chat (3 %).

Tableau 6 : Résumé des signes cliniques présents au moment du diagnostic dans l'échantillon des 78 chats avec les informations renseignées, avant appariement sur le score de propension, et après appariement

Echantillon avant appariement				
Signes cliniques	Echantillon total (n = 78)	Félimazole ND (n = 48)	Vidalta ND (n = 30)	<i>P</i>
Amaigrissement, n (%)	60 (77)	36 (75)	24 (80)	0,61
Vomissements, n (%)	38 (49)	28 (54)	10 (33)	0,01
PUPD, n (%)	32 (41)	21 (44)	11 (37)	0,54
Changement de comportement, n (%)	32 (41)	19 (40)	13 (43)	0,74
Polyphagie, n (%)	29 (37)	21 (44)	8 (27)	0,13
Diarrhée, n (%)	12 (15)	10 (21)	2 (7)	0,12
Dysorexie ou anorexie, n (%)	11 (14)	6 (13)	5 (17)	0,74
Alopécie, n (%)	7 (9)	4 (8)	3 (10)	1,00
Autres, n (%)	18 (23)	10 (21)	8 (27)	0,55
Echantillon après appariement				
Signes cliniques		Félimazole ND (n = 31)	Vidalta ND (n = 30)	<i>P</i>
Amaigrissement, n (%)		24 (77)	24 (80)	0,81
Vomissements, n (%)		15 (48)	10 (33)	0,12
PUPD, n (%)		15 (48)	11 (37)	0,35
Changement de comportement, n (%)		13 (42)	13 (43)	0,91
Polyphagie, n (%)		14 (45)	8 (27)	0,13
Diarrhée, n (%)		5 (16)	2 (7)	0,42
Dysorexie ou anorexie, n (%)		3 (10)	5 (17)	0,47
Alopécie, n (%)		4 (13)	3 (10)	1,00

Autres, n (%)	7 (23)	8 (27)	0,71
---------------	--------	--------	------

Avant appariement, deux chats traités au VDT et deux chats traités au FMZ n’avaient pas d’informations sur les signes cliniques. Après appariement, un chat traité au FMZ n’avait pas d’information sur les signes cliniques.

Dans l’échantillon avant appariement des 82 chats, il y avait plus de chats présentant des vomissements au moment du diagnostic parmi les chats traités au FMZ (52 %) que parmi les chats traités au VDT (23 %). En revanche, les deux groupes n’étaient pas considérés comme très différents vis-à-vis des autres signes cliniques présents au moment du diagnostic.

Après appariement, il n’y avait plus de différence majeure sur les signes cliniques présents au moment du diagnostic entre les deux groupes.

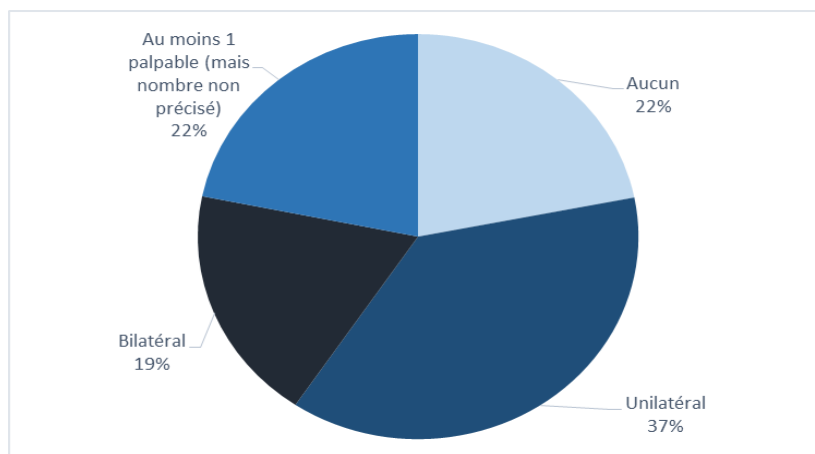
2. Examen clinique

Dans l’échantillon des 82 chats avant appariement, 35 chats ont été pesés au moment du diagnostic de l’hyperthyroïdie. Le poids médian était de 4,00 kg, avec un IQR de [3,23 ; 4,60]. Le chat le moins lourd pesait 1,80 kg tandis que le chat le plus lourd pesait 6,80 kg.

Les notes d’état corporel étaient spécifiées pour 22 chats, elles allaient de 2/5 à 4/5 avec une médiane à 3/5 et un IQR de [2,1/5 ; 3,4/5].

Dans l’échantillon des 82 chats avant appariement la présence ou l’absence de nodule thyroïdien palpable était précisée pour 32 chats. Parmi eux, 25 chats (78 %) avaient un ou plusieurs nodules thyroïdiens palpables. Le nodule était unilatéral chez 12 chats (37 %), bilatéral chez 6 chats (19 %), et pour 7 chats (22 %) l’information n’était pas renseignée. La répartition du nombre de nodules thyroïdiens est présentée dans la Figure 9. La taille des nodules thyroïdiens était spécifiée pour seulement 10 chats, le plus petit faisait 0,2 cm et le plus gros 2 cm, avec une médiane à 0,7 cm, IQR [0,4-0,8].

Figure 9 : Répartition des nodules thyroïdiens dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement



La fréquence cardiaque était précisée pour 31 chats dans l'échantillon des 82 chats avant appariement. Elle allait de 132 à plus de 250 battements par minutes (bpm) avec une médiane à 196 bpm et un IQR de [180 ; 200]. Parmi les 33 chats pour lesquels l'information était donnée, 10 chats (30 %) étaient tachycardes au moment du diagnostic et 21 chats présentaient un souffle cardiaque (64 %). Cinq chats sur 34 (15 %) présentaient un bruit de galop à l'auscultation cardiaque.

La fréquence respiratoire était spécifiée pour 28 chats dans l'échantillon des 82 chats avant appariement. Elle était comprise entre 24 et 120 mouvements par minute (mpm) avec une médiane à 46 mpm et un IQR de [39 ; 54]. Parmi les 33 chats pour lesquels l'information était donnée, trois chats (9 %) présentaient une dyspnée au moment du diagnostic et aucun n'avait de bruits cardiaques étouffés.

L'état de la peau et des phanères était précisé pour 33 chats dans l'échantillon des 82 chats avant appariement, parmi eux 12 chats (36 %) présentaient une anomalie (poil piqué, terne, sale, érythème, alopecie, excoriations ou croûtes).

L'examen clinique dans les deux groupes de traitement est résumé dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résumé de l'examen clinique au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et dans l'échantillon après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement					
Variables	Echantillon total (n = 82)	Félimazole ND (n = 50)	Vidalta ND (n = 32)	<i>P</i>	
Poids (kg)*	4,00 [3,23 ; 4,60] (n = 35)	3,85 [3,14 ; 4,45] (n = 23)	4,25 [3,56 ; 4,68] (n = 12)	0,37	
Note d'état corporel*	3,0/5 [2,1/5 ; 3,4/5] (n = 22)	3,0/5 [2,0/5 ; 3,0/5] (n = 15)	3,0/5 [3,0/5 ; 3,5/5] (n = 7)	0,25	
Nodule thyroïdien palpable, n (%)	25 (78) (n = 32)	17 (77) (n = 22)	8 (80) (n = 10)	1,00	
Fréquence cardiaque (bpm)*	200 [180 ; 205] (n = 31)	200 [180 ; 210] (n = 21)	198 [180 ; 200] (n = 10)	0,84	
Tachycardie, n (%)	10 (30) (n = 33)	7 (30) (n = 23)	3 (30) (n = 10)	1,00	
Souffle cardiaque, n (%)	21 (64) (n = 33)	14 (61) (n = 23)	7 (70) (n = 10)	0,71	
Bruit de galop, n (%)	5 (15) (n = 34)	5 (21) (n = 24)	0 (0) (n = 10)	0,29	
Fréquence respiratoire (bpm)*	46 [39 ; 54] (n = 28)	46 [34 ; 56] (n = 19)	48 [40 ; 48] (n = 9)	0,79	
Dyspnée, n (%)	3 (9) (n = 33)	1 (4) (n = 23)	2 (20) (n = 10)	0,21	
Anomalies de la peau ou des phanères, n (%)	12 (36) (n = 33)	9 (39) (n = 23)	3 (30) (n = 10)	0,71	
Echantillon après appariement					
Variables			Félimazole ND (n = 32)	Vidalta ND (n = 32)	<i>P</i>
Poids (kg)*			3,68 [3,24 ; 4,63] (n = 12)	4,25 [3,56 ; 4,68] (n = 12)	0,58
Note d'état corporel*			3,0/5 [2,0/5 ; 3,0/5] (n = 9)	3,0/5 [3,0/5 ; 3,5/5] (n = 7)	0,35
Nodule thyroïdien palpable, n (%)			11 (92) (n = 12)	8 (80) (n = 10)	0,57
Fréquence cardiaque (bpm)*			200 [185 ; 220]	198 [180 ; 200]	0,57

	(n = 11)	(n = 10)	
Tachycardie, n (%)	5 (38) (n = 13)	3 (30) (n = 10)	1,00
Souffle cardiaque, n (%)	8 (62) (n = 13)	7 (70) (n = 10)	1,00
Bruit de galop, n (%)	1 (8) (n = 13)	0 (0) (n = 10)	1,00
Fréquence respiratoire (bpm)*	42 [30 ; 48] (n = 10)	48 [40 ; 48] (n = 9)	0,43
Dyspnée, n (%)	0 (0) (n = 13)	2 (20) (n = 10)	0,18
Anomalies de la peau ou des phanères, n (%)	6 (46) (n = 13)	3 (30) (n = 10)	0,67

* Médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile] ; (n = effectif pour lequel l'information est connue)

Dans l'échantillon initial des 82 chats, il y avait plus de chats présentant un bruit de galop au moment du diagnostic parmi les chats traités au FMZ (21 %) que parmi les chats traités au VDT (0 %). Mais après appariement, les deux groupes n'étaient plus tellement différents à l'examen clinique.

E. Examens complémentaires réalisés au moment du diagnostic

1. Profil biochimique

Au moment du diagnostic, les paramètres hépatiques ont été dosés chez 66 chats et les paramètres rénaux chez 74 chats dans l'échantillon avant appariement

L'activité des phosphatases alcalines (PAL) allait de 45 à 731 UI/L avec une médiane à 126 UI/L et un IQR de [77 ; 194]. L'activité des PAL était élevée chez 40 chats (61 %).

L'activité des alanines aminotransférases (ALAT) était comprise entre 11 et 611 UI/L avec une médiane à 132 UI/L et un IQR de [72 ; 250]. L'activité des ALAT était augmentée chez 31 chats (47 %).

L'urémie était comprise entre 0,30 et 1,49 g/L avec une médiane à 0,63 g/L et un IQR de [0,49 ; 0,78]. Vingt-deux chats (31 %) avaient une urémie supérieure à l'intervalle de référence.

La créatininémie était comprise entre 5 et 19 mg/L avec une médiane à 12 mg/L et un IQR de [9 ; 15]. Quatre chats (6 %) présentaient une élévation de la créatininémie.

Une azotémie était présente chez 24 chats (33 %), une insuffisance rénale avait déjà été mise en évidence avant le diagnostic d'hyperthyroïdie pour l'un d'entre eux.

La glycémie a été dosée pour 48 chats, elle était comprise entre 0,80 et 2,78 g/L avec une médiane de 1,17 g/L et un IQR de [1,02 ; 1,43]. Quatorze chats (23 %) présentaient une hyperglycémie au moment du diagnostic.

Les paramètres biochimiques dans les deux groupes de traitement sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Résumé des paramètres biochimiques au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et dans l'échantillon après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement				
Variables	Echantillon total (n = 82)	Félimazole ND (n = 50)	Vidalta ND (n = 32)	P
PAL (UI/L)*	126 [77 ; 194] (n = 66)	132 [103 ; 259] (n = 39)	102 [68 ; 151] (n = 27)	0,04
PAL augmentées, n (%)	40 (61) (n = 66)	27 (69) (n = 39)	13 (48) (n = 27)	0,08
ALAT (UI/L)*	132 [72 ; 250] (n = 66)	117 [51 ; 247] (n = 39)	162 [88 ; 229] (n = 27)	0,33
ALAT augmentées, n (%)	31 (47) (n = 66)	15 (38) (n = 39)	15 (56) (n = 27)	0,17
Urée (g/L)*	0,63 [0,49 ; 0,78] (n = 74)	0,62 [0,48 ; 0,77] (n = 43)	0,70 [0,50 ; 0,80] (n = 31)	0,59
Créatinine (mg/L)*	12 [9 ; 15] (n = 74)	11 [9 ; 15] (n = 43)	13 [11 ; 16] (n = 31)	0,17
Azotémie, n (%)	24 (32) (n = 74)	14 (33) (n = 43)	10 (32) (n = 31)	0,98
Glycémie (g/L)*	1,17 [1,02 ; 1,43] (n = 48)	1,13 [1,00 ; 1,44] (n = 24)	1,19 [1,07 ; 1,36] (n = 24)	0,67
Hyperglycémie, n (%)	14 (23) (n = 48)	5 (21) (n = 24)	9 (38) (n = 24)	0,20
Echantillon après appariement				
Variables	Félimazole ND (n = 32)		Vidalta ND (n = 32)	P
PAL (UI/L)*	126 [83 ; 205] (n = 25)		102 [68 ; 151] (n = 27)	0,15
PAL augmentées, n (%)	15 (58) (n = 25)		13 (48) (n = 27)	0,39
ALAT (UI/L)*	123 [48 ; 227] (n = 25)		162 [88 ; 229] (n = 27)	0,27
ALAT augmentées, n (%)	10 (38) (n = 25)		15 (56) (n = 27)	0,26
Urée (g/L)*	0,62 [0,48 ; 0,73]		0,70 [0,50 ; 0,80]	0,37

	(n = 28)	(n = 31)	
Créatinine (mg/L)*	11 [9 ; 15] (n = 28)	13 [11 ; 16] (n = 31)	0,19
Azotémie, n (%)	8 (30) (n = 28)	10 (32) (n = 31)	0,76
Glycémie (g/L)*	1,13 [1,00 ; 1,44] (n = 18)	1,19 [1,07 ; 1,36] (n = 24)	0,42
Hyperglycémie, n (%)	4 (22) (n = 18)	9 (38) (n = 24)	0,29

*Médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile] ; (n = effectif pour lequel l'information est connue)

Dans l'échantillon avant appariement, les PAL au moment du diagnostic étaient plus élevées chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT et il y avait plus de chats présentant des PAL augmentées parmi les chats traités au FMZ (69 %) que parmi les chats traités au VDT (48 %). Après appariement sur le score de propension, bien que les PAL au moment du diagnostic restaient plus élevées chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT, il n'y avait plus de réelle différence du nombre de chats ayant des PAL augmentés entre les deux groupes. Par ailleurs, les autres paramètres biochimiques étaient similaires entre les deux groupes, avant comme après appariement.

2. Profil hématologique

Au moment du diagnostic, une NFS a été réalisée pour 18 chats. Un chat présentait une NFS dans les valeurs de référence. Les anomalies hématologiques présentées par les chats hyperthyroïdiens au moment du diagnostic sont résumés dans le Tableau 9. Sur les 36 chats pour lesquels l'hématocrite a été mesuré, un chat (3 %) présentait une anémie discrète (hématocrite = 28 %).

Tableau 9 : Anomalies hématologiques au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et dans l'échantillon après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement				
Anomalies hématologiques	Echantillon total (n = 18)	Félimazole ND (n = 14)	Vidalta ND (n = 4)	<i>P</i>
Lymphopénie, n (%)	7 (39)	5 (36)	2 (50)	1,00
Thrombopénie, n (%)	6 (33)	5 (36)	1 (25)	1,00
Neutrophilie, n (%)	5 (28)	5 (36)	0 (0)	0,28
Thrombocytose, n (%)	3 (17)	3 (21)	0 (0)	1,00
Leucopénie, n (%)	3 (17)	2 (14)	1 (25)	1,00
Leucocytose, n (%)	1 (6)	1 (7)	0 (0)	1,00
Neutropénie, n (%)	1 (6)	0 (0)	1 (25)	0,22
Echantillon après appariement				
Anomalies hématologiques		Félimazole ND (n = 11)	Vidalta ND (n = 4)	<i>P</i>
Lymphopénie, n (%)		3 (27)	2 (50)	0,56
Thrombopénie, n (%)		2 (18)	1 (25)	1,00
Neutrophilie, n (%)		4 (36)	0 (0)	0,52
Anomalies hématologiques		3 (27)	0 (0)	0,52
Leucopénie, n (%)		2 (18)	1 (25)	1,00
Leucocytose, n (%)		1 (9)	0 (0)	1,00
Neutropénie, n (%)		0 (0)	1 (25)	0,27

(n = effectifs pour lesquels l'information était disponible)

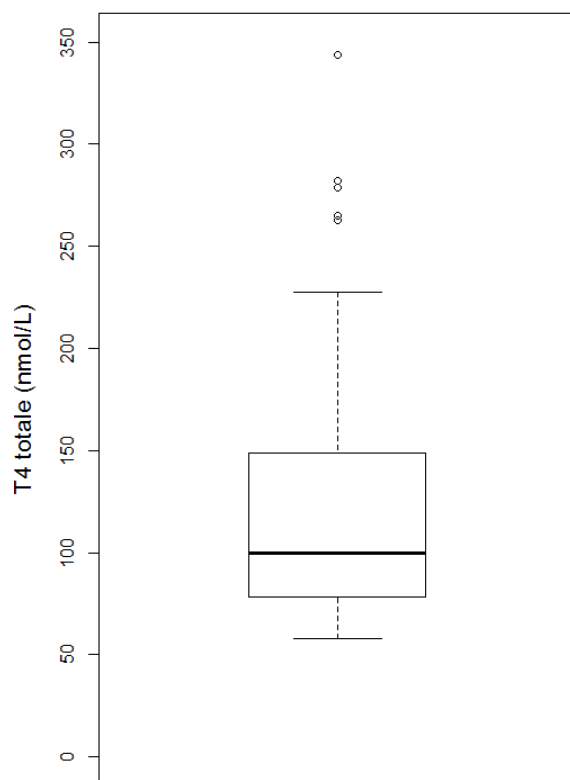
Dans les deux échantillons, avant et après appariement, il n'y avait pas de différence entre les anomalies hématologiques présentées au moment du diagnostic par les chats traités au VDT et par les chats traités au FMZ.

3. Dosage de la T4 totale ou de la T4 libre

a. Dosage de la T4 totale

Dans l'échantillon des 82 chats avant appariement, le dosage de la T4 totale au moment du diagnostic était disponible dans les dossiers pour 79 chats. La T4 totale était comprise entre 57,9 et 344,0 nmol/L avec une médiane de 100,0 nmol/L et un IQR de [76,5 ; 147,1]. La répartition de la concentration plasmatique de T4 totale dans l'échantillon au moment du diagnostic est représentée sur la Figure 10.

Figure 10 : Boîte à moustache (box plot) de la concentration plasmatique de T4 totale des chats de l'échantillon au moment du diagnostic



Chats hyperthyroïdiens de l'échantillon (n = 79)

Le Tableau 10 résume la répartition de la concentration plasmatique de T4 totale dans les deux groupes avant et après appariement.

Tableau 10 : Répartition de la concentration plasmatique de T4 totale en nmol/L (médiane [1er quartile ; 3e quartile]) au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats par groupe)

Echantillon avant appariement			
Echantillon total (n = 74)	Félimazole ND (n = 44)	Vidalta ND (n = 30)	P
100,0 [76,5 ; 147,1]	110,7 [77,5 ; 150,5]	90,7 [78,7 ; 129,5]	0,32
Echantillon après appariement			
Félimazole ND (n = 31)	Vidalta ND (n = 30)	P	
90,0 [75,4 ; 139,7]	90,7 [78,7 ; 129,5]	0,99	

n = effectifs pour lesquels l'information était disponible

Dans les deux échantillons, avant et après appariement, il n'y avait pas de différence de la concentration plasmatique de T4 totale au moment du diagnostic entre les chats traités au VDT et les chats traités au FMZ.

b. Dosage de la T4 libre

La T4 libre a été dosée pour deux chats au moment du diagnostic. Elle était comprise entre 26 et 29 pmol/L (intervalle de référence du laboratoire : 0-23 pmol/L). Ces chats n'ont pas eu de dosage de la T4 totale.

Aucune mesure de T4 libre n'a été réalisée au CHUVA.

4. Analyse d'urine

Une analyse d'urine complète a été réalisée chez 36 chats, et la densité urinaire (DU) a été mesurée pour 37 chats, elle était comprise entre 1,012 et 1,050 avec une médiane à 1,027 et un IQR de [1,020 ; 1,044]. La densité urinaire était inférieure à 1,030 pour 19 chats (51 %) pouvant être compatible avec une PUPD. Onze chats présentaient une protéinurie (31 %) observée à la bandelette et confirmée par un test à l'acide sulfosalicylique (ASS) positif, un chat présentait une cétonurie (3 %) et parmi les trois chats pour lesquels une culture bactérienne a été réalisée, seul un chat a révélé la présence de bactéries. Le Tableau 11 résume la répartition de la densité urinaire dans les deux groupes avant et après appariement.

Tableau 11 : Répartition de la densité urinaire au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement				
Densité urinaire	Echantillon total (n = 37)	Félimazole ND (n = 26)	Vidalta ND (n = 11)	P
Densité urinaire*	1,027 [1,020 ; 1,044]	1,035 [1,020 ; 1,045]	1,024 [1,021 ; 1,030]	0,45
Densité urinaire < 1,030, n (%)	19 (51)	12 (46)	7 (64)	0,33
Echantillon après appariement				
Densité urinaire	Félimazole ND (n = 14)		Vidalta ND (n = 11)	P
Densité urinaire*	1,024 [1,020 ; 1,041]		1,024 [1,021 ; 1,030]	0,93
Densité urinaire < 1,030, n (%)	8 (57)		7 (64)	1,00

*Médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile] ; n = effectifs pour lesquels l'information était disponible

Dans les deux échantillons, avant et après appariement, il n'y avait pas de différence de densité urinaire au moment du diagnostic entre les chats traités au VDT et les chats traités au FMZ.

5. Radiographie thoracique

Des radiographies thoraciques ont été réalisées pour sept chats, révélant des anomalies pour six chats. Ainsi, les radiographies ont révélé une cardiomégalie pour trois chats, une tumeur pulmonaire a été suspectée pour deux chats et une hernie abdominale a été diagnostiquée chez un chat.

6. Echocardiographie

Une échocardiographie a été réalisée pour six chats au moment du diagnostic. Une maladie valvulaire mitrale dégénérative a ainsi été diagnostiquée pour 5 chats et une cardiomyopathie hypertrophique pour deux chats.

7. Mesure de pression artérielle et examen ophtalmique

La pression artérielle a été mesurée au moment du diagnostic de l'hyperthyroïdie chez 20 chats, la pression artérielle systolique était comprise entre 120 et 280 mmHg avec une médiane de 180 mmHg et un IQR de [165 ; 215]. Une hypertension artérielle a été mise

en évidence chez 14 chats (70 %). La répartition de la pression artérielle dans les deux groupes avant et après appariement est résumée dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Répartition de la pression artérielle au moment du diagnostic dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement				
Variables	Echantillon total (n = 37)	Félimazole ND (n = 13)	Vidalta ND (n = 7)	P
Pression artérielle*	180 [165 ; 215]	168 [164 ; 185]	200 [175 ; 245]	0,20
Hypertension artérielle, n (%)	19 (51)	7 (54)	5 (71)	0,64
Echantillon après appariement				
Variables	Félimazole ND (n = 8)		Vidalta ND (n = 7)	P
Pression artérielle*	172 [158 ; 188]		200 [175 ; 245]	0,16
Hypertension artérielle, n (%)	5 (63)		5 (71)	1,00

*Médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile] ; n = effectifs pour lesquels l'information était disponible

Dans les deux échantillons, avant et après appariement, il n'y avait pas de grande différence de pression artérielle au moment du diagnostic entre les chats traités au VDT et les chats traités au FMZ.

Un examen ophtalmique a été réalisé chez trois chats, mettant en évidence un colobome du nerf optique droit chez un chat, anomalie non liée à l'hypertension artérielle.

F. Traitement médical des chats hyperthyroïdiens de l'échantillon

1. Description du traitement

Cinquante chats ont été traités au FMZ et 32 chats ont été traités au VDT.

Parmi les chats ayant reçu le FMZ, le traitement a été prescrit initialement à une dose correspondant à la dose recommandée, soit 5 mg par jour (SID), chez 44 chats (88 %), 40 chats ont reçu 2,5 mg deux fois par jour (BID), qui est la fréquence d'administration recommandée dans la littérature, et quatre chats ont reçu 5 mg une fois par jour. Le FMZ a été prescrit à une dose inférieure à celle recommandée pour cinq chats (10 %), ainsi quatre chats ont reçu 2,5 mg une fois par jour et un chat a reçu 1,25 mg deux fois par jour en raison de son amaigrissement important et de ses paramètres rénaux dans les limites supérieures. Un chat (2 %) s'est vu prescrire du FMZ à une dose supérieure à celle initialement recommandée, soit 5 mg deux fois par jour.

La dose de méthimazole administrée aux chats au cours du temps lors des 12 premières semaines de traitement est indiquée dans le Tableau 13. La dose médiane de méthimazole administrée aux chats est restée stable à 5 mg par jour lors des 12 premières semaines de traitement avec une répartition de cette dose en deux prises journalières chez plus de 50 % des chats.

Tableau 13 : Evolution de la dose de méthimazole administrée aux chats lors des 12 premières semaines de traitement dans l'échantillon initial des 82 chats

Dose	Nombre de chats (%)					
	2 semaines	4 semaines	6 semaines	8 semaines	10 semaines	12 semaines
1,25 mg BID	-	-	-	1 (5 %)	-	-
2,5 mg SID	4 (11 %)	3 (10 %)	4 (18 %)	4 (21 %)	1 (10 %)	-
2,5 mg BID	29 (78 %)	19 (66 %)	11 (50 %)	9 (47 %)	5 (50 %)	5 (56 %)
5 mg SID	1 (3 %)	2 (7 %)	2 (9 %)	2 (11 %)	2 (20 %)	2 (22 %)
5 mg le matin et 2,5 mg le soir	1 (3 %)	2 (7 %)	2 (9 %)	2 (11 %)	2 (20 %)	2 (22 %)
5 mg BID	2 (5 %)	3 (10 %)	3 (14 %)	1 (5 %)	-	-
n	37	29	22	19	10	9
Médiane	5	5	5	5	5	5
Intervalle (mg/jour)	2,5 à 10	2,5 à 10	2,5 à 10	2,5 à 10	2,5 à 7,5	5 à 7,5

Onze chats (34 %) traités au VDT ont reçu une dose initiale correspondant à la dose initiale recommandée soit 15 mg une fois par jour. Le VDT a été prescrit à une dose initiale inférieure à celle recommandée pour 20 chats (63 %), soit 10 mg une fois par jour, cette dose a été prescrite en raison de la faible élévation de la T4 (< 100 nmol/L) chez 15 chats, selon les recommandations du fabricant. Pour les cinq autres chats ayant reçu une dose initiale de 10 mg une fois par jour, la justification de cette dose n'était pas précisée. Un chat (3 %) s'est vu prescrire du VDT à une dose supérieure à celle initialement recommandée, soit 15 mg deux fois par jour.

La dose de carbimazole administrée aux chats au cours du temps lors des 12 premières semaines de traitement est indiquée dans le Tableau 14. La dose médiane de carbimazole administrée aux chats a diminué de 15 à 10 mg par jour lors des 12 premières semaines de traitement avec une diminution de la proportion de chats recevant 15 mg en une seule prise quotidienne.

Tableau 14 : Evolution de la dose de carbimazole administrée aux chats lors des 12 premières semaines de traitement dans l'échantillon initial des 82 chats

Dose	Nombre de chats (%)					
	2 semaines	4 semaines	6 semaines	8 semaines	10 semaines	12 semaines
10 mg un jour sur deux	-	-	-	1 (8 %)	1 (11 %)	-
10 mg SID	9 (43 %)	8 (40 %)	6 (46 %)	5 (42 %)	4 (44 %)	4 (50 %)
15 mg un jour sur deux	-	-	-	1 (8 %)	1 (11 %)	1 (13 %)
15 mg SID	11 (52 %)	11 (55 %)	6 (46 %)	4 (33 %)	2 (22 %)	2 (25 %)
15 mg BID	1 (5 %)	1 (5 %)	1 (8 %)	1 (8 %)	1 (11 %)	1 (13 %)
n	21	20	13	12	9	8
Médiane	15	15	15	10	10	10
Intervalle (mg/jour)	10 à 30	10 à 30	10 à 30	5 à 30	5 à 30	10 à 30

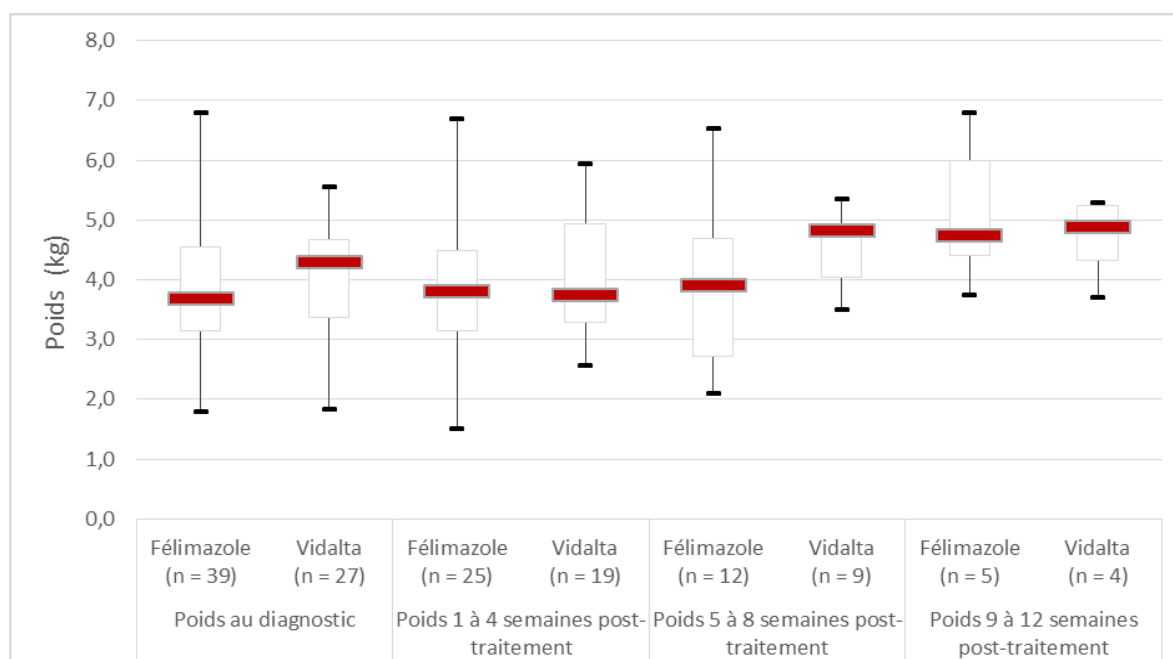
2. Efficacité du traitement

a. Amélioration clinique

Dans l'échantillon des 82 chats avant appariement, 38 chats traités au FMZ et 25 chats traités au VDT ont eu un suivi, au CHUVA ou chez le Dr Fradin-Fermé, permettant aux cliniciens de noter ou non une amélioration clinique de l'animal. Une amélioration de l'état général a été observée par le clinicien chez 27 chats traités au FMZ (71 %) et chez 21 chats traités au VDT (84 %). Parmi les chats traités au FMZ pour lesquels aucune amélioration n'a été observée, une mauvaise observance du traitement était rapportée chez deux chats (5 %). Parmi les chats traités au VDT pour lesquels aucune amélioration n'a été observée, l'état général de l'un d'entre eux (4 %) s'est dégradé avec l'aggravation d'une tumeur à la lèvre ayant conduit à son euthanasie après 3 mois de traitement de l'hyperthyroïdie.

Au moment du diagnostic, 66 chats ont été pesés, 39 chats traités au FMZ et 27 chats traités au VDT. L'évolution du poids après la mise en place du traitement dans les deux groupes est représentée sur la Figure 11.

Figure 11 : Boîtes à moustaches (box plots) du poids des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon initial avant appariement (66 chats ont eu une mesure de poids au moment du diagnostic, 44 chats entre 1 et 4 semaines de traitement, 21 chats entre 5 et 8 semaines de traitement et 9 chats entre 9 et 12 semaines de traitement)



La répartition du poids aux différents contrôles avant et après appariement est présentée dans le Tableau 15. *P* représente, pour chaque contrôle, le degré de signification de la différence de poids médian entre le groupe FMZ et le groupe VDT.

Tableau 15 : Répartition du poids en kg (médiane [1er quartile ; 3e quartile]) aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement				
Variables	Echantillon total (n = 82)	Félimazole ND (n = 50)	Vidalta ND (n = 32)	<i>P</i>
Poids au diagnostic	3,9 [3,2 ; 4,6], (n = 66)	3,7 [3,1 ; 4,6], (n = 39)	4,3 [3,4 ; 4,7], (n = 27)	0,42
Poids 1-4 semaines	3,8 [3,2 ; 4,8], (n = 44)	3,8 [3,2 ; 4,5], (n = 25)	3,8 [3,3 ; 4,9], (n = 19)	0,70
Poids 5-8 semaines	4,5 [3,6 ; 4,9], (n = 21)	3,9 [2,7 ; 4,7], (n = 12)	4,8 [4,0 ; 4,9], (n = 9)	0,17
Poids 9-12 semaines	4,8 [4,4 ; 5,3], (n = 9)	4,8 [4,4 ; 6,0], (n = 5)	4,9 [4,3 ; 5,2], (n = 4)	0,73
Echantillon avant appariement				
Variables		Félimazole ND (n = 32)	Vidalta ND (n = 32)	<i>P</i>
Poids au diagnostic		3,6 [3,2 ; 4,7], (n = 22)	4,3 [3,4 ; 4,7], (n = 27)	0,67
Poids 1-4 semaines		3,8 [3,2 ; 4,5], (n = 17)	3,8 [3,3 ; 4,9], (n = 19)	0,52
Poids 5-8 semaines		3,3 [2,6 ; 4,5], (n = 8)	4,8 [4,0 ; 4,9], (n = 9)	0,03
Poids 9-12 semaines		4,9 [4,3 ; 5,4], (n = 2)	4,9 [4,3 ; 5,2], (n = 4)	0,80

(n = effectif pour lequel l'information est connue)

Dans l'échantillon, avant appariement comme après appariement, le poids des chats traités au VDT était plus élevé que celui des chats traités au FMZ entre 5 et 8 semaines post-traitement mais il n'y avait pas de réelle différence de poids entre les deux groupes lors des autres contrôles.

Dans l'échantillon, avant comme après appariement, il n'y avait pas de différence significative de poids aux différents contrôles par rapport au moment du diagnostic parmi les chats traités au VDT ($P_{1-4} = 0,17$; $P_{5-8} = 0,31$; $p_{9-12} = 0,50$). De même, il n'y avait pas de différence significative de poids aux différents contrôles par rapport au moment du

diagnostic parmi les chats traités au FMZ, avant appariement (avant appariement : $P_{1-4} = 0,08$; $P_{5-8} = 1,00$; $P_{9-12} = 0,81$). Après appariement, il n'y avait pas de différence significative de poids entre 1 et 4 semaines post-traitement et entre 5 et 8 semaines post-traitement par rapport au moment du diagnostic parmi les chats traités au FMZ, (après appariement : $P_{1-4} = 0,50$; $P_{5-8} = 0,35$). Parmi les chats traités au FMZ dans l'échantillon après appariement, il n'y avait pas suffisamment de chats qui ont été pesés à la fois au moment du diagnostic et entre 9 et 12 semaines post-traitement pour pouvoir chercher une différence significative entre les deux groupes.

b. Valeur de T4

Quatorze chats traités au FMZ et neuf chats traités au VDT n'ont pas eu de contrôle de la concentration plasmatique de T4 totale lors des 12 premières semaines de traitement. L'évolution des concentrations plasmatiques de T4 en fonction du traitement et du temps dans l'échantillon initial des 82 chats et dans l'échantillon après appariement sont présentées sur les Figure 12 et Figure 13.

Figure 12 : Boîtes à moustaches (box plots) de la concentration plasmatique de T4 (en nmol/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement

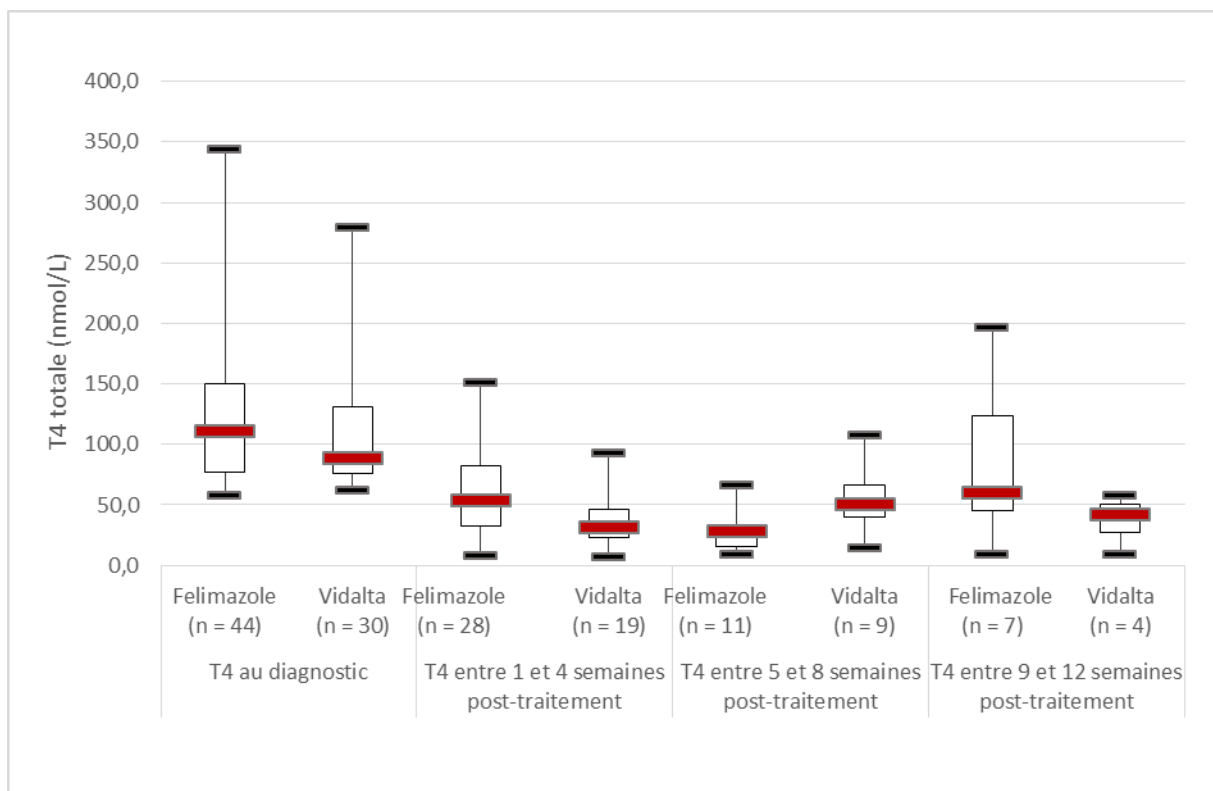
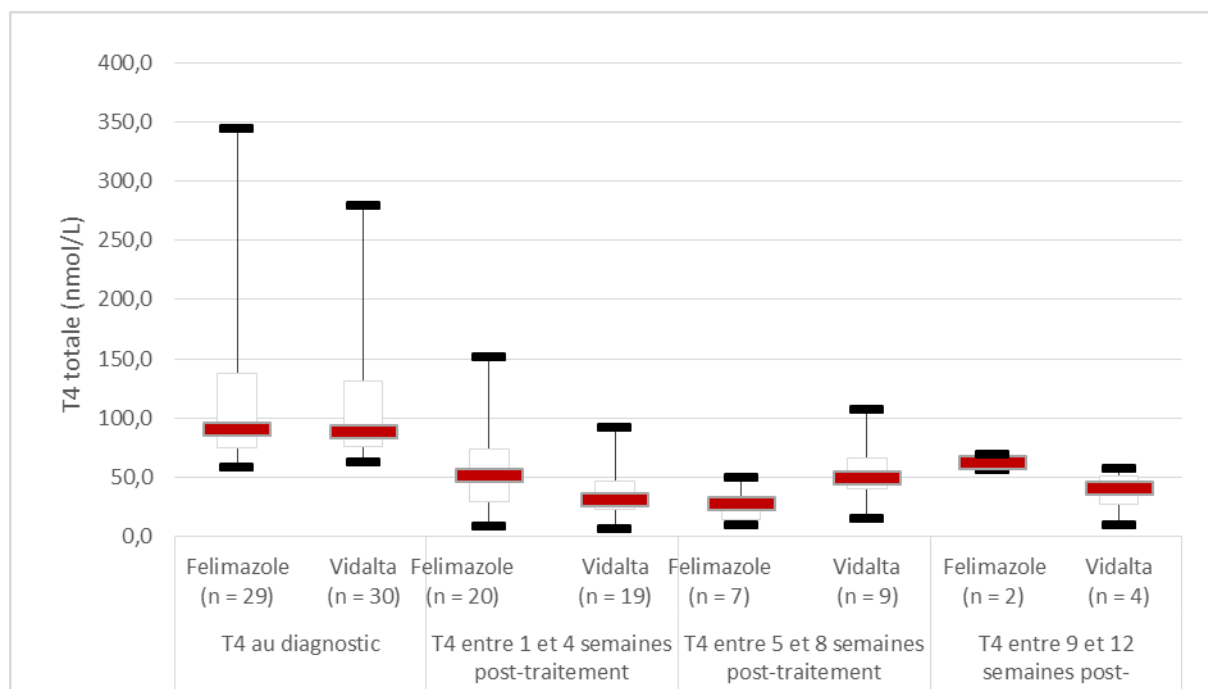


Figure 13 : Boîtes à moustaches (box plots) de la concentration plasmatique de T4 (en nmol/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon après appariement (32 chats dans chaque groupe)



Après un mois de traitement, 19 chats traités au VDT et 28 chats traités au FMZ avaient eu un dosage de la T4. Treize chats (68 %) traités au VDT et 13 chats (46 %) traités au FMZ étaient euthyroïdiens au bout d'un mois de traitement, cinq chats (26 %) traités au VDT et trois chats (11 %) traités au FMZ avaient une concentration sérique en T4 inférieure à l'intervalle de référence et deux chats (11 %) traités au VDT et 12 chats (43 %) traités au FMZ étaient toujours au-dessus de l'intervalle de référence.

Sept chats traités au VDT et neuf chats traités au FMZ, qui n'étaient pas euthyroïdiens ou qui n'avaient pas eu de dosage de la T4 après un mois de traitement, avaient eu un dosage de la T4 entre un et deux mois de traitement. Trois chats (43 %) sur les sept chats traités au VDT et sept chats (78 %) parmi les neuf traités au FMZ étaient euthyroïdiens au bout de deux mois de traitement. Un chat (14 %) traité au VDT et un chat (11 %) traité au FMZ avaient une concentration sérique en T4 inférieure à l'intervalle de référence. Trois chats (43 %) parmi les sept traités au VDT et un chat (11 %) sur neuf chats traités au FMZ étaient toujours au-dessus de l'intervalle de référence.

Après trois mois de traitement, deux chats traités au FMZ n'étaient toujours pas euthyroïdiens. Deux chats traités au VDT étaient euthyroïdiens alors qu'ils ne l'étaient pas à deux mois. Enfin, un chat traité au VDT et deux chats traités au FMZ étaient à nouveau hyperthyroïdiens et un chat traité au VDT était hypothyroïdien après trois mois de traitement alors qu'ils étaient euthyroïdiens au précédent contrôle.

Enfin, après trois mois de traitement parmi les chats ayant eu au moins un dosage de T4 au cours de cette période, 19 chats (53 %) traités au FMZ et 15 chats (65 %) traités au VDT étaient euthyroïdiens.

La répartition des concentrations sériques en T4 totale aux différents contrôles avant et après appariement est présentée dans le Tableau 16. Le p représente, pour chaque

contrôle, le degré de signification de la différence de concentration sérique médiane en T4 totale entre le groupe FMZ et le groupe VDT.

Tableau 16 : Répartition de la concentration plasmatique de T4 totale en nmol/L (médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile]) aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement				
Variables	Echantillon total (n = 82)	Félimazole ND (n = 50)	Vidalta ND (n = 32)	P
T4 totale au diagnostic	100,0 [76,5 ; 147,1], (n = 74)	110,7 [77,5 ; 150,5], (n = 44)	90,7 [78,7 ; 129,5], (n = 30)	0,32
T4 totale 1-4 semaines	43,9 [28,2 ; 69,1], (n = 47)	53,4 [32,0 ; 82,0], (n = 28)	30,5 [22,5 ; 46,8], (n = 19)	0,02
T4 totale 5-8 semaines	33,0 [18,0 ; 49,5], (n = 20)	28,0 [16,0 ; 33,5], (n = 11)	49,5 [39,5 ; 66,3], (n = 9)	0,07
T4 totale 9-12 semaines	55,5 [34,0 ; 64,0], (n = 11)	69,0 [45,3 ; 124,0], (n = 7)	41,0 [27,0 ; 51,0], (n = 4)	0,18
Echantillon après appariement				
Variables	Félimazole ND (n = 32)		Vidalta ND (n = 32)	P
T4 totale au diagnostic	90,1 [74,7 ; 138,0], (n = 29)		90,7 [78,7 ; 129,5], (n = 30)	0,97
T4 totale 1-4 semaines	51,7 [29,5 ; 73,4], (n = 20)		30,5 [22,5 ; 46,8], (n = 19)	0,09
T4 totale 5-8 semaines	28,0 [13,7 ; 30,5], (n = 7)		49,5 [39,5 ; 66,3], (n = 9)	0,05
T4 totale 9-12 semaines	62,3 [58,9 ; 65,6], (n = 2)		41,0 [27,0 ; 51,0], (n = 4)	0,27

(n = effectif pour lequel l'information est connue)

Dans l'échantillon, avant comme après appariement, la concentration plasmatique de T4 totale était plus élevée entre 1 et 4 semaines post-traitement et entre 9 et 12 semaines post-traitement chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT. Entre cinq et

huit semaines post-traitement, la concentration sérique en T4 totale était plus élevée chez les chats traités au VDT que chez les chats traités au FMZ.

Dans l'échantillon, avant comme après appariement, la concentration plasmatique de T4 totale était significativement plus basse par rapport au diagnostic entre 1 et 4 semaines post-traitement et entre 5 et 8 semaines post-traitement chez les chats traités au FMZ (avant appariement : $P_{1-4} < 0,001$ et $P_{5-8} < 0,001$; après appariement : $P_{1-4} < 0,001$ et $P_{5-8} = 0,02$) et chez les chats traités au VDT ($P_{1-4} < 0,001$ et $P_{5-8} = 0,01$). Chez les chats traités au VDT comme chez les chats traités au FMZ, avant appariement, la concentration plasmatique de T4 totale entre 9 et 12 semaines post-traitement n'était pas significativement différente de celle au diagnostic ($P_{9-12 \text{ VDT}} = 0,13$; $P_{9-12 \text{ FMZ}} = 0,11$). Dans l'échantillon après appariement, il n'y avait pas suffisamment de chats traités au FMZ ($n = 2$) dont la valeur de T4 avait été mesurée à la fois au diagnostic et lors du troisième contrôle pour pouvoir rechercher une différence significative entre les deux groupes.

c. Evolution des paramètres hépatiques

La répartition des valeurs des concentrations sériques en Alanines aminotransférases (ALAT) au moment du diagnostic et lors des différents contrôles suivant le traitement est présentée dans les Figure 14 et Figure 15 et le Tableau 17. Le « p » représente, pour chaque contrôle, le degré de signification de la différence de concentration sérique médiane en ALAT entre le groupe FMZ et le groupe VDT. Entre 9 et 12 semaines, il n'y avait pas suffisamment de valeurs pour les inclure dans la réalisation du boxplot et les calculs de degrés de signification.

Figure 14 : Boîtes à moustaches (box plots) des concentrations plasmatique d'Alanines aminotransférases (UI/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon des 82 chats avant appariement

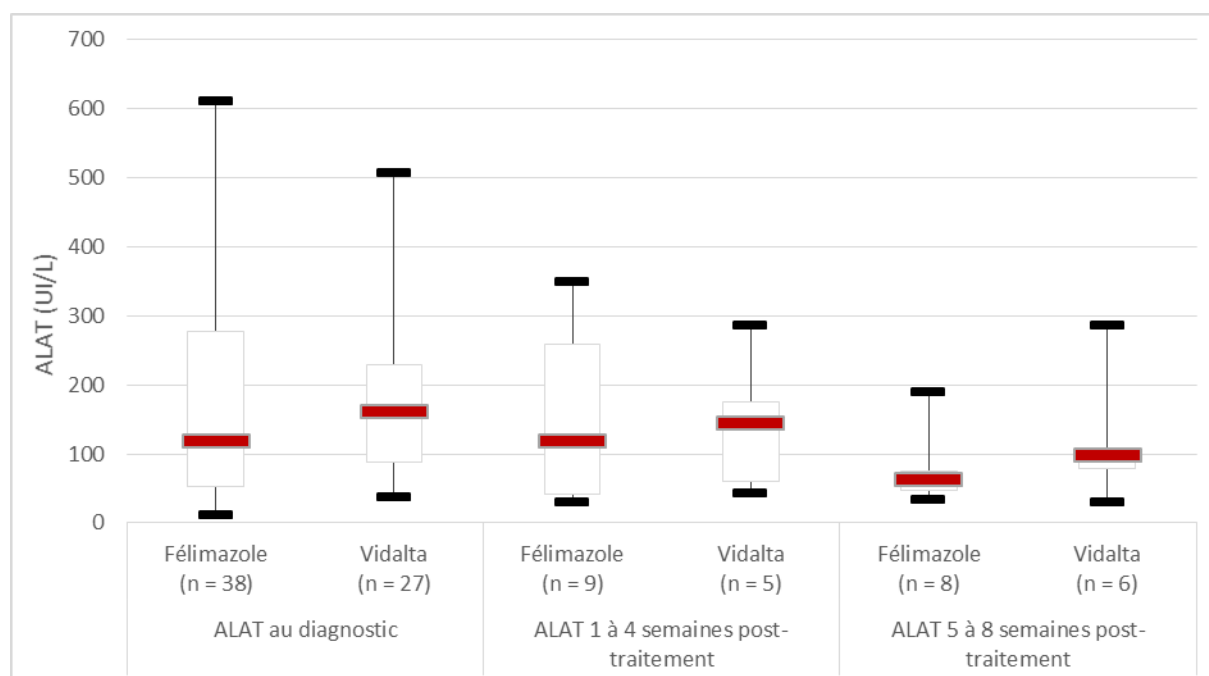


Figure 15 : Boîtes à moustaches (box plots) des concentrations plasmatique d'Alanines aminotransférases (UI/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon après appariement (32 chats par groupe)

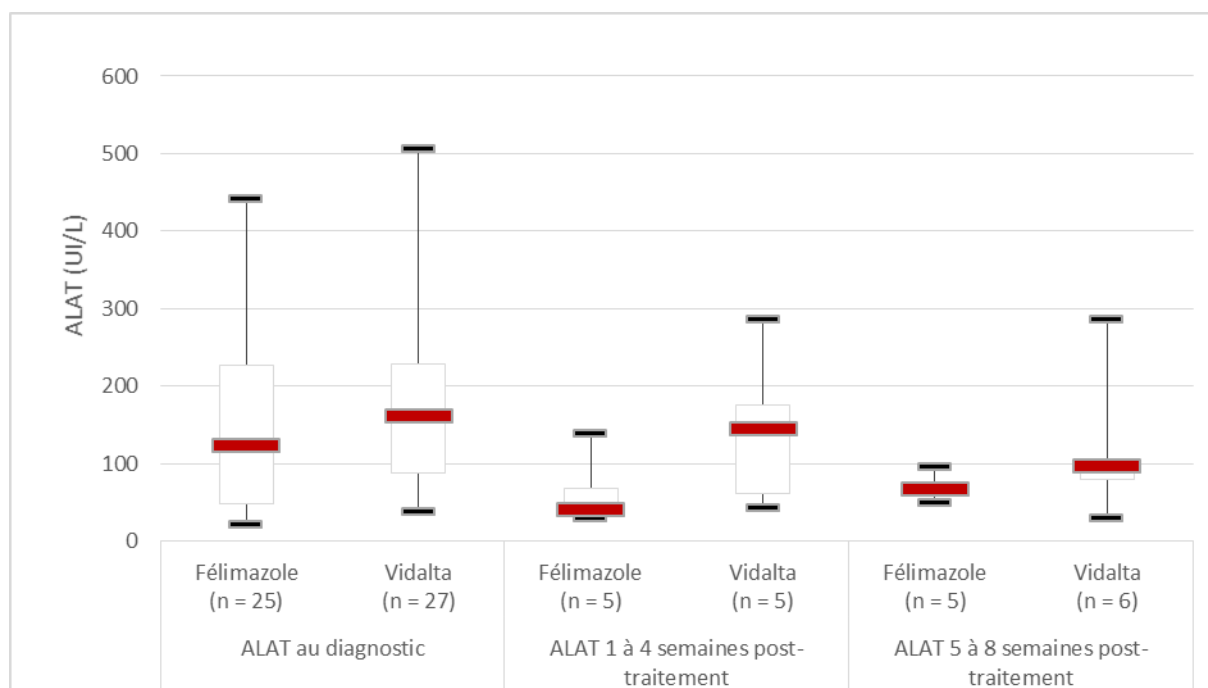


Tableau 17 : Répartition des ALAT en UI/L aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement				
Variables	Echantillon total (n = 82)	Félimazole ND (n = 50)	Vidalta ND (n = 32)	P
ALAT au moment du diagnostic*	132 [72 ; 250] (n = 66)	117 [51 ; 247] (n = 39)	162 [88 ; 229] (n = 27)	0,33
ALAT augmentées au moment du diagnostic, n (%)	31 (47) (n = 66)	15 (38) (n = 39)	15 (56) (n = 27)	0,17
ALAT 1-4 semaines*	129 [47 ; 237] (n = 14)	118 [41 ; 258] (n = 9)	145 [61 ; 175] (n = 5)	0,70
ALAT augmentées 1-4 semaines, n (%)	5 (36) (n = 14)	3 (33) (n = 9)	2 (40) (n = 5)	1,00

ALAT 5-8 semaines*	72 [52 ; 98] (n = 14)	64 [48 ; 76] (n = 8)	98 [80 ; 101] (n = 6)	0,18
ALAT augmentées 5-8 semaines, n (%)	3 (21) (n = 14)	1 (13) (n = 8)	2 (33) (n = 6)	0,54
Echantillon après appariement				
Variables	Félimazole ND (n = 32)		Vidalta ND (n = 32)	P
ALAT au moment du diagnostic*	123 [48 ; 227] (n = 25)		162 [88 ; 229] (n = 27)	0,27
ALAT augmentées au moment du diagnostic, n (%)	10 (40) (n = 25)		15 (56) (n = 27)	0,26
ALAT 1-4 semaines*	41 [37 ; 68] (n = 5)		145 [61 ; 175] (n = 5)	0,10
ALAT augmentées 1-4 semaines, n (%)	0 (0) (n = 5)		2 (40) (n = 5)	0,44
ALAT 5-8 semaines*	67 [60 ; 69] (n = 5)		98 [80 ; 101] (n = 6)	0,13
ALAT augmentées 5-8 semaines, n (%)	0 (0) (n = 5)		2 (33) (n = 6)	0,45

*Médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile] ; (n = effectif pour lequel l'information est connue)

Dans les deux échantillons, avant et après appariement, les valeurs d'ALAT entre 1 et 4 semaines et entre 5 et 8 semaines étaient plus élevées chez les chats traités au VDT que chez les chats traités au FMZ.

Dans l'échantillon, avant appariement, les valeurs d'ALAT entre 1 et 4 semaines étaient significativement plus élevées que les valeurs au moment du diagnostic chez les chats traités au FMZ ($P_{1-4} = 0,03$) mais pas chez les chats traités au VDT ($P_{1-4} = 0,13$) et les valeurs d'ALAT entre 5 et 8 semaines étaient significativement plus faibles que les valeurs au moment du diagnostic chez les chats traités au FMZ ($P_{5-8} = 0,04$) comme chez les chats traités au VDT ($P_{5-8} = 0,03$). Cependant, après appariement, les valeurs d'ALAT à 4 et 8 semaines post-traitement n'étaient plus significativement différentes des valeurs au moment du diagnostic chez les chats traités au FMZ ($P_{1-4} = 0,25$; $P_{5-8} = 0,06$).

Avant comme après appariement, il n'y avait pas de différence significative, chez les chats traités au FMZ comme chez les chats traités au VDT (respectivement $P_{1-4} = 0,44$, $P_{5-8} = 0,14$ avant appariement, $P_{1-4} = 0,14$, $P_{5-8} = 0,14$ après appariement, et $P_{1-4} = 0,65$, $P_{5-8} = 0,40$), de la proportion de chats présentant des valeurs d'ALAT augmentées aux différents contrôles par rapport au moment du diagnostic.

La répartition des valeurs des concentrations sériques en Phosphatases alcalines (PAL) au moment du diagnostic et lors des différents contrôles suivant le traitement est présentée dans les Figure 16 et Figure 17 et le Tableau 18. Le p représente, pour chaque contrôle, le degré de signification de la différence de concentration sérique médiane en PAL entre le groupe FMZ et le groupe VDT. Au troisième contrôle, il n'y avait pas suffisamment de valeurs pour les inclure dans la réalisation du boxplot et les calculs de signification.

Figure 16 : Boîtes à moustaches (box plots) des concentrations sériques en Phosphatases alcalines (en UI/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon des 82 chats avant appariement

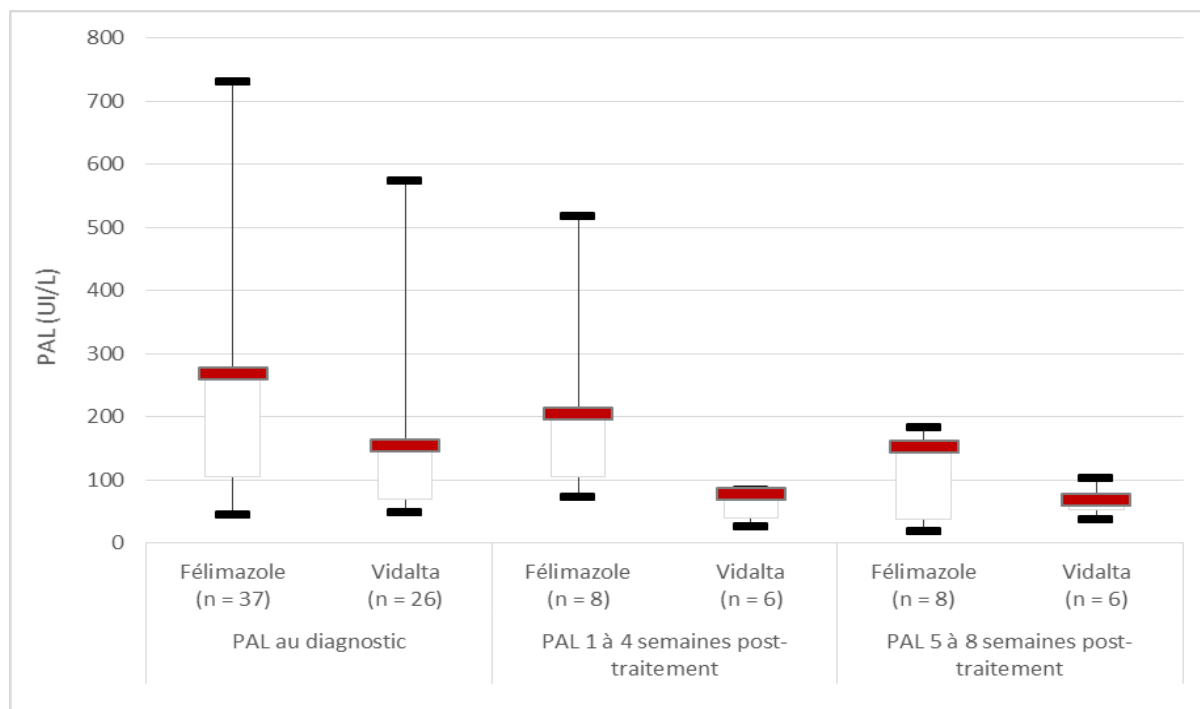


Figure 17 : Boîtes à moustaches (box plots) des concentrations sériques en Phosphatases alcalines (en UI/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement après appariement (32 chats par groupe)

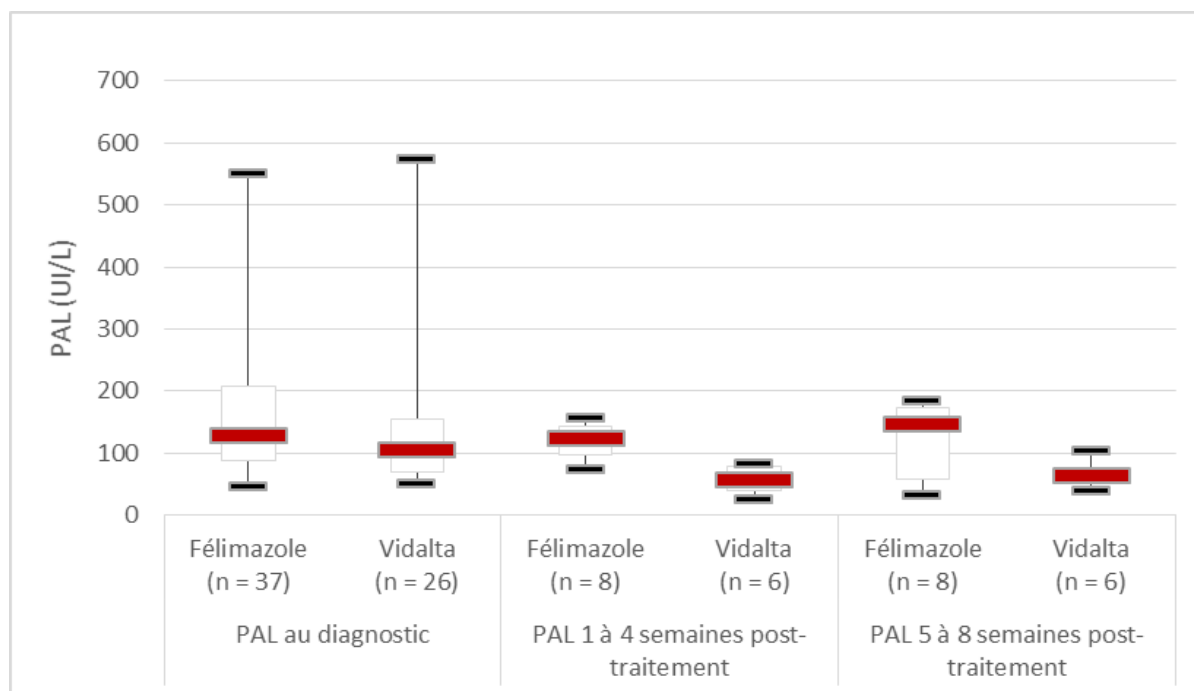


Tableau 18 : Répartition des PAL en UI/L aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement				
Variables	Echantillon total (n = 82)	Félimazole ND (n = 50)	Vidalta ND (n = 32)	P
PAL au moment du diagnostic*	126 [77 ; 194] (n = 63)	132 [105 ; 269] (n = 37)	104 [69 ; 156] (n = 26)	0,04
PAL augmentées au moment du diagnostic, n (%)	40 (61) (n = 66)	27 (69) (n = 39)	13 (48) (n = 27)	0,08
PAL 1-4 semaines*	93 [64 ; 152] (n = 14)	148 [105 ; 206] (n = 8)	57 [39 ; 78] (n = 6)	5,5.10 ⁻³
PAL augmentées 1-4 semaines, n (%)	6 (43) (n = 14)	6 (75) (n = 8)	0 (0) (n = 6)	9,7.10 ⁻³

PAL 5-8 semaines *	58 [43 ; 94] (n = 14)	56 [38 ; 154] (n = 8)	63 [54 ; 69] (n = 6)	0,95
PAL augmentées 5-8 semaines, n (%)	3 (21) (n = 14)	3 (38) (n = 8)	0 (0) (n = 6)	0,21
Echantillon après appariement				
Variables	Félimazole ND (n = 32)		Vidalta ND (n = 32)	P
PAL au moment du diagnostic*	127 [87,5 ; 207,5] (n = 24)		104 [69 ; 156] (n = 26)	0,12
PAL augmentées au moment du diagnostic, n (%)	15 (25) (n = 25)		13 (48) (n = 27)	0,39
PAL 1-4 semaines *	123 [97,5 ; 144] (n = 4)		57 [39 ; 78] (n = 6)	0,44
PAL augmentées 1-4 semaines, n (%)	3 (75) (n = 4)		0 (0) (n = 6)	0,03
PAL 5-8 semaines *	147 [57 ; 173] (n = 5)		63 [54 ; 69] (n = 6)	0,43
PAL augmentées 5-8 semaines, n (%)	3 (60) (n = 5)		0 (0) (n = 6)	0,06

*Médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile] ; (n = effectif pour lequel l'information est connue)

Dans l'échantillon avant comme après appariement, les PAL étaient plus élevées au premier contrôle chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT. De même, il y avait plus de chats ayant des PAL augmentées au premier contrôle chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT. Après appariement, les PAL étaient plus élevées au deuxième contrôle et il y avait plus de chats ayant des PAL augmentées chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT.

Avant appariement, la valeur des PAL lors du premier contrôle n'était pas significativement différente de celle au moment du diagnostic chez les chats traités au VDT ($p_1 = 0,06$) comme chez les chats traités au FMZ ($P_{1-4} = 0,09$). Lors du deuxième contrôle, les PAL étaient significativement moins élevées que lors du diagnostic chez les chats traités au VDT ($P_{5-8} = 0,03$) comme chez les chats traités au FMZ ($P_{5-8} = 0,04$). Après appariement, il n'y avait plus de différence significative, chez les chats traités au FMZ, entre les valeurs des PAL aux deux premiers contrôles et leur valeur au moment du diagnostic ($P_{1-4} = 0,75$; $P_{5-8} = 0,31$).

G. Effets secondaires observés avant appariement

1. Effets secondaires cliniques

Ont été considérés comme effets secondaires les signes cliniques, absents avant le traitement et qui sont apparus dans les 12 premières semaines après la mise en place du traitement. Les effets secondaires observés par les propriétaires sont présentés dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Résumé des effets secondaires observés après le traitement pour les 32 chats traités au Vidalta ND et les 50 chats traités au Félimazole ND avant appariement

Effets secondaires observés	Vidalta ND (n = 32)		Félimazole ND (n = 50)	
	Effectifs	(%)	Effectifs	(%)
Anorexie/ dysorexie	7	(22)	11	(22)
Abattement	6	(19)	10	(20)
Vomissements	7	(22)	5	(10)
Prurit	1	(3)	3	(6)
Excoriations auto-induites	1	(3)	2	(4)
Signes d'hypothyroïdie	0	(0)	1	(2)

En plus des effets secondaires présentés dans le Tableau 19, chez un chat traité au FMZ, un liquide séreux a été observé dans les mamelles après le traitement, ceci s'est résolu spontanément après passage à la radiothérapie plusieurs mois plus tard. Cependant, ce signe clinique n'ayant jamais été décrit dans la littérature comme possible effet secondaire du FMZ, ce chat a été considéré dans l'étude comme n'ayant pas eu d'effet secondaire.

Après l'apparition d'effets secondaires avec le FMZ, deux chats (4 %) sont passés au VDT, l'un d'entre eux ayant d'abord essayé l'alimentation Y/D avant de changer pour le VDT. Chez trois chats (6 %) traités au FMZ, une diminution de la dose administrée a suffi à faire disparaître les effets secondaires.

Pour les chats traités au VDT, le traitement a été arrêté, et remplacé par du Félimazole ND, chez un chat (3 %) et la dose a été diminuée chez trois chats (9 %) après l'apparition d'effets secondaires. Les effets secondaires ont disparu chez les trois chats après diminution de la dose administrée.

Une mauvaise observance a été rapportée chez cinq chats (10 %) traités au FMZ et ayant eu des effets secondaires et chez 4 chats (13 %) traités au VDT et ayant eu des effets secondaires.

2. Effets secondaires biochimiques

Les répartitions des valeurs de créatininémie au moment du diagnostic et lors des différents contrôles suivant le traitement sont présentées dans la Figure 18 et le Tableau 20. Le « p » dans le tableau 20 représente, pour chaque contrôle, le degré de signification de la différence de créatininémie médiane entre le groupe FMZ et le groupe VDT.

Figure 18 : Boîtes à moustaches (box plots) de la créatininémie (en mg/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon des 82 chats avant appariement

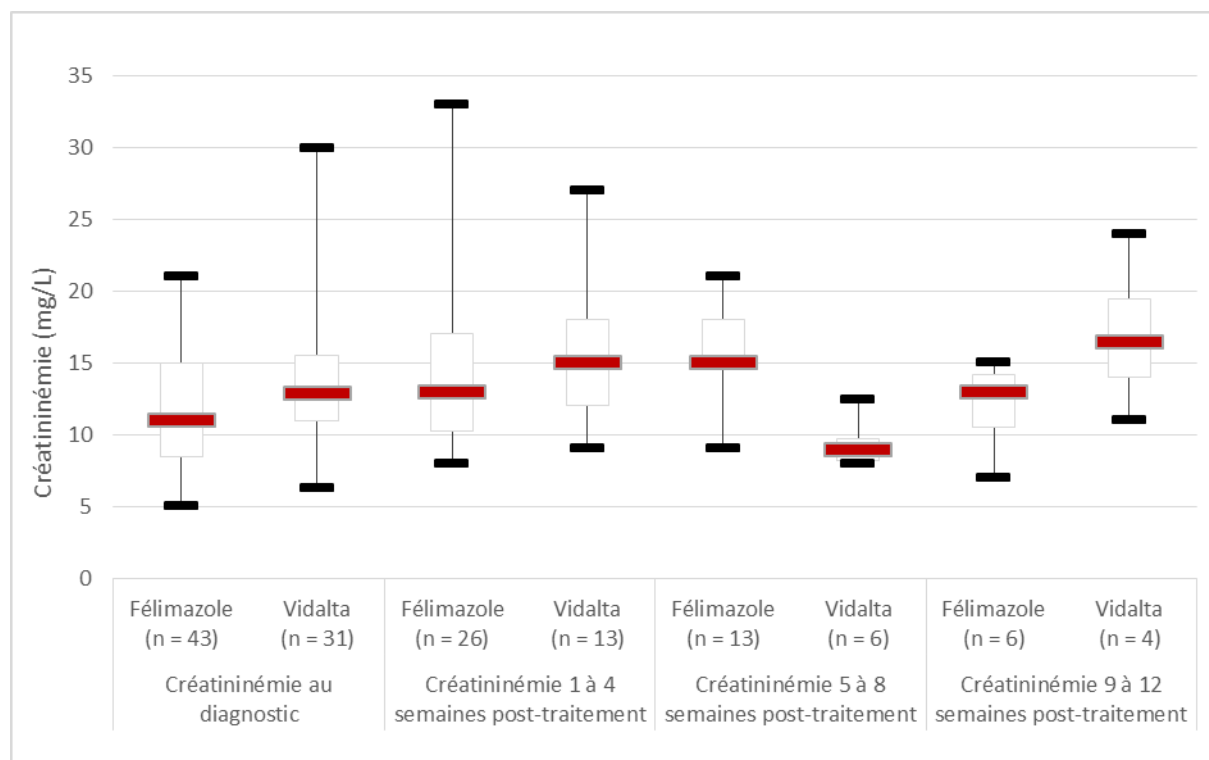


Tableau 20 : Répartition de la créatininémie en mg/L (médiane [1er quartile ; 3e quartile]) et du nombre de chats azotémiques aux différents contrôles dans l'échantillon initial des 82 chats avant appariement sur le score de propension et après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Echantillon avant appariement				
Variables	Echantillon total (n = 82)	Félimazole ND (n = 50)	Vidalta ND (n = 32)	P
Créatininémie au moment du diagnostic*	12 [9 ; 15] (n = 74)	11 [9 ; 15] (n = 42)	13 [11 ; 16] (n = 31)	0,17
Créatinine augmentée au moment du	4 (5) (n = 74)	2 (5) (n = 43)	2 (6) (n = 31)	1,00

diagnostic, n (%)				
Azotémie au moment du diagnostic, n (%)	23 (31) (n = 74)	13 (30) (n = 43)	10 (32) (n = 31)	0,85
Créatininémie 1-4 semaines*	13 [11 ; 17] (n = 39)	13 [10 ; 17] (n = 26)	15 [12 ; 18] (n = 13)	0,32
Créatinine augmentée 1-4 semaines, n (%)	3 (8) (n = 39)	2 (8) (n = 26)	1 (8) (n = 13)	1,00
Azotémie 1-4 semaines, n (%)	14 (36) (n = 39)	11 (42) (n = 26)	3 (23) (n = 13)	0,30
Créatininémie 5-8 semaines*	15 [10 ; 17] (n = 19)	15 [15 ; 18] (n = 13)	9 [8 ; 10] (n = 6)	0,002
Créatinine augmentée 5-8 semaines, n (%)	1 (5) (n = 19)	1 (8) (n = 13)	0 (0) (n = 6)	1,00
Azotémie 5-8 semaines, n (%)	4 (21) (n = 19)	3 (23) (n = 13)	1 (17) (n = 6)	1,00
Créatininémie 9-12 semaines*	14 [11 ; 15] (n = 10)	13 [11 ; 14] (n = 6)	17 [14 ; 20] (n = 4)	0,13
Créatinine augmentée 9-12 semaines, n (%)	1 (10) (n = 10)	0 (0) (n = 6)	1 (25) (n = 4)	0,40
Azotémie 9-12 semaines, n (%)	2 (20) (n = 10)	1 (7) (n = 6)	1 (25) (n = 4)	1,00

*Médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile] ; (n = effectif pour lequel l'information est connue)

Dans l'échantillon, il y avait davantage de chats azotémiques entre 1 et 4 semaines post-traitement chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT. La créatinine plasmatique était plus élevée chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT entre 5 et 8 semaines et moins élevée chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT entre 9 et 12 semaines post-traitement.

La créatininémie entre 1 et 4 semaines était significativement plus élevée au 1^{er} contrôle par rapport au moment du diagnostic chez les chats traités au FMZ ($P_{1-4} = 0,008$), mais pas chez les chats traités au VDT ($P_{1-4} = 0,07$). Entre 5 et 8 semaines et entre 9 et 12 semaines, la créatininémie n'était pas significativement différente qu'au moment du diagnostic chez les chats traités au VDT ($P_{5-8} = 0,57$; $P_{9-12} = 1$) et chez les chats traités au FMZ

($P_{5-8} = 0,05$; $P_{9-12} = 0,10$). A chaque contrôle, il n'y avait pas significativement plus de chats azotémiques par rapport au moment du diagnostic, chez les chats traités au VDT ($P_{1-4} = 0,72$; $P_{5-8} = 0,6$; $P_{9-12} = 1$) comme chez les chats traités au FMZ ($P_{1-4} = 0,31$; $P_{5-8} = 0,74$; $P_{9-12} = 0,66$). De même, il n'y avait pas significativement plus de chats avec une créatininémie au-dessus de l'intervalle de référence à chaque contrôle par rapport au moment du diagnostic, chez les chats traités au VDT ($P_{1-4} = 1$; $P_{5-8} = 1$; $P_{9-12} = 0,31$) comme chez les chats traités au FMZ ($P_{1-4} = 0,63$; $P_{5-8} = 0,55$; $P_{9-12} = 1$).

3. Effets secondaires hématologiques

Au moment du diagnostic, une NFS a été réalisée pour seulement trois chats traités au VDT, parmi eux une nouvelle NFS a été réalisée chez un chat à 4 semaines post-traitement et ne révélait pas d'anomalie. Une NFS a été réalisée au moment du diagnostic chez 14 chats traités au FMZ, seulement trois d'entre eux ont à nouveau eu une NFS après la mise en place du traitement qui a révélé l'apparition d'une leucocytose chez un chat.

Le nombre de chats disposant d'une NFS avant et après traitement était trop faible pour pouvoir vérifier une réelle différence d'incidence des effets secondaires hématologiques entre les deux traitements.

H. Effets secondaires observés après appariement

1. Effets secondaires cliniques

Les effets secondaires observés par les propriétaires des 64 chats appariés selon leur score de propension sont présentés dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Résumé des effets secondaires observés après le traitement pour les 32 chats traités au Vidalta ND et les 32 chats traités au Félimazole ND après appariement

Effets secondaires observés	Vidalta ND (n = 32)		Félimazole ND (n = 32)	
	Effectifs	(%)	Effectifs	(%)
Anorexie/ dysorexie	7	(22)	9	(28)
Abattement	6	(19)	7	(22)
Vomissements	7	(22)	5	(16)
Prurit	1	(3)	1	(3)
Excoriations auto-induites	1	(3)	1	(3)
Signes d'hypothyroïdie	0	(0)	0	(0)

La régression logistique incluant le type de traitement et le score de propension a permis de quantifier l'association entre le type de traitement et la présence d'effets secondaires, en prenant en compte la valeur du score de propension, résumant l'information contenue dans les variables grisées et listées dans le Tableau 4. Dans l'échantillon composé des 64 chats appariés, indépendamment de l'âge, de l'année de traitement, de la présence

de problèmes financiers, du statut vaccinal, de la vermifugation, de l'accès à l'extérieur et de la présence de vomissements ou d'une dysorexie voire anorexie à l'inclusion, il n'existait pas d'association significative entre le type de traitement et l'apparition d'effets secondaires dans les 12 premières semaines de traitement ($OR_{VDT \text{ versus } FMZ} = 1,43$; $IC_{95\%} = [0,72 - 2,85]$; $P = 0,31$). Ainsi, sous l'hypothèse d'absence de biais de sélection et de classement dans cette étude, et indépendamment de l'âge, de l'année de traitement, de la présence de problèmes financiers, du statut vaccinal, de la vermifugation, de l'accès à l'extérieur et de la présence de vomissements ou d'une dysorexie voire anorexie à l'inclusion, notre étude ne montre pas de différence significative d'incidence des effets secondaires dans les 12 premières semaines suivant l'initiation du traitement, entre les chats traités au Vidalta ND et ceux traités au Félimazole ND.

2. Effets secondaires biochimiques

La répartition des valeurs de créatininémie au moment du diagnostic et lors des différents contrôles suivant le traitement est présentée dans la Figure 19 et le Tableau 22. Le P représente, pour chaque contrôle, le degré de signification de la différence de créatininémie médiane entre le groupe FMZ et le groupe VDT.

Figure 19 : Boîtes à moustaches (box plots) de la créatininémie (en mg/L) des chats traités au Félimazole ND et des chats traités au Vidalta ND au moment du diagnostic et aux contrôles post-traitement dans l'échantillon après appariement (32 chats par groupe)

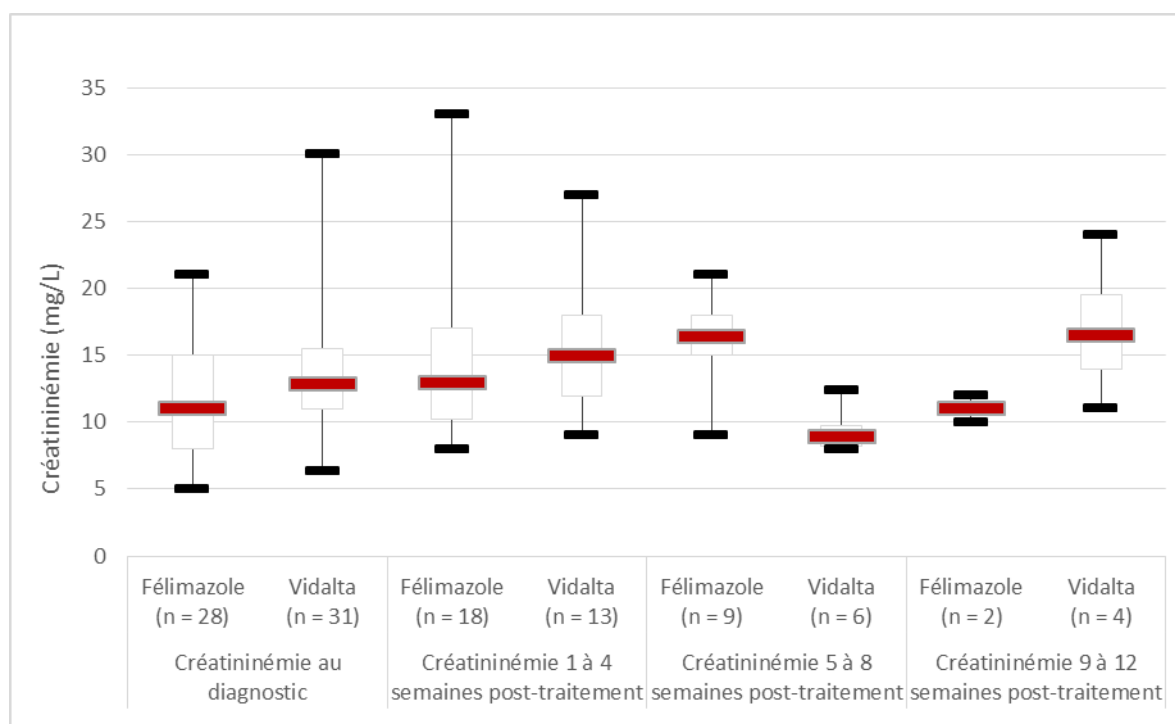


Tableau 22 : Répartition de la créatininémie en mg/L (médiane [1er quartile ; 3e quartile]) et du nombre de chats azotémiques aux différents contrôles dans l'échantillon après appariement sur le score de propension (32 chats dans chaque groupe)

Variables	Félimazole ND (n = 32)	Vidalta ND (n = 32)	P
Créatininémie au moment du diagnostic*	11 [8 ; 15] (n = 28)	13 [11 ; 16] (n = 31)	0,19
Créatinine augmentée au moment du diagnostic, n (%)	2 (7) (n = 28)	2 (6) (n = 31)	1,00
Azotémie au moment du diagnostic, n (%)	7 (25) (n = 28)	10 (32) (n = 31)	0,54
Créatininémie 1-4 semaines*	13 [10 ; 17] (n = 18)	15 [12 ; 18] (n = 13)	0,48
Créatinine augmentée 1-4 semaines, n (%)	2 (11) (n = 18)	1 (8) (n = 13)	1,00
Azotémie 1-4 semaines, n (%)	9 (50) (n = 18)	3 (23) (n = 13)	0,13
Créatininémie 5-8 semaines*	16 [15 ; 18] (n = 9)	9 [8 ; 10] (n = 6)	0,005
Créatinine augmentée 5-8 semaines, n (%)	1 (11) (n = 9)	0 (0) (n = 6)	1,00
Azotémie 5-8 semaines, n (%)	2 (22) (n = 9)	1 (17) (n = 6)	1,00
Créatininémie 9-12 semaines*	11 [11 ; 12] (n = 2)	17 [14 ; 20] (n = 4)	0,27
Créatinine augmentée 9-12 semaines, n (%)	0 (0) (n = 2)	1 (25) (n = 4)	1,00
Azotémie 9-12 semaines, n (%)	1 (50) (n = 2)	1 (25) (n = 4)	1,00

*Médiane [1^{er} quartile ; 3^e quartile] ; (n = effectif pour lequel l'information est connue)

Dans l'échantillon apparié, il y avait davantage de chats azotémiques entre 1 et 4 semaines post-traitement chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT. La créatinine plasmatique était plus élevée chez les chats traités au FMZ que chez les chats

traités au VDT entre 5 et 8 semaines et moins élevée chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT entre 9 et 12 semaines post-traitement.

La créatininémie entre 1 et 4 semaines était significativement plus élevée au 1^{er} contrôle par rapport au moment du diagnostic chez les chats traités au FMZ ($P_{1-4} = 0,01$), mais pas chez les chats traités au VDT ($P_{1-4} = 0,07$). Entre 5 et 8 semaines et entre 9 et 12 semaines, la créatininémie n'était pas significativement différente qu'au moment du diagnostic chez les chats traités au VDT ($P_{5-8} = 0,57$; $P_{9-12} = 1$) et chez les chats traités au FMZ ($P_{5-8} = 0,06$). Il n'y avait pas suffisamment de chats traités au FMZ ayant une mesure de créatininémie au moment diagnostic et entre 9 et 12 semaines pour pouvoir calculer une réelle différence statistique entre les deux mesures. A chaque contrôle, il n'y avait pas significativement plus de chats azotémiques par rapport au moment du diagnostic, chez les chats traités au VDT ($P_{1-4} = 0,72$; $P_{5-8} = 0,6$; $P_{9-12} = 1$) comme chez les chats traités au FMZ ($P_{1-4} = 0,08$; $P_{5-8} = 1$; $P_{9-12} = 0,47$). De même, il n'y avait pas significativement plus de chats avec une créatininémie au-dessus de l'intervalle de référence à chaque contrôle par rapport au moment du diagnostic, chez les chats traités au VDT ($P_{1-4} = 1$; $P_{5-8} = 1$; $P_{9-12} = 0,31$) comme chez les chats traités au FMZ ($P_{1-4} = 0,64$; $P_{5-8} = 1$; $P_{9-12} = 0,19$).

IV. Discussion

L'incidence d'effets secondaires d'un traitement est un important critère contribuant au choix du clinicien parmi les deux traitements disponibles pour la même indication. Bien que plusieurs études se soient intéressées à l'efficacité et aux effets secondaires du FMZ et du VDT, cette étude est, à notre connaissance, la première étude comparant directement l'incidence d'effets secondaires de ces deux traitements.

A. Épidémiologie et clinique des chats hyperthyroïdiens

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des 82 chats inclus dans l'étude sont similaires aux données de la littérature.

Ainsi, au moment du diagnostic, l'âge médian des chats hyperthyroïdiens était de 14 ans avec des valeurs comprises entre 7 et 20 ans. Il n'y avait pas de prédispositions sexuelles avec 41 % de mâles et 59 % de femelles. La majorité des chats dans l'étude étaient stérilisés (87 %) et de race Européenne (90 %). Ces données sont en accord avec d'autres études. En effet, dans la littérature, la médiane d'âge des chats hyperthyroïdiens au moment du diagnostic est d'environ 13 ans avec des valeurs comprises entre 4 et 22 ans, le sexe ratio est proche de 50 % et la proportion de chats stérilisés dans ces études est autour de 95 %. Par ailleurs, le proportion de chats hyperthyroïdiens de race Européenne dans la littérature est d'environ 90 % (Slater *et al.*, 2001 ; Lécuyer *et al.*, 2006 ; Frénais *et al.*, 2009 ; Boretti *et al.*, 2014 ; Hui *et al.*, 2015).

Dans cette étude, le signe clinique le plus souvent noté, comme souvent dans la littérature, était un amaigrissement, observé chez plus d'un chat sur quatre (Frénais *et al.*, 2009 ; Hui *et al.*, 2015). Cependant le poids médian (4,0 kg) était plus élevé que celui rapporté dans la littérature, souvent autour de 3,5 kg (Slater *et al.*, 2001 ; Frénais *et al.*, 2009 ; Boretti *et al.*, 2014). Tout comme ici, les autres symptômes fréquemment rencontrés dans la littérature sont des vomissements, une PUPD, de la polyphagie ou un changement de comportement se traduisant par de l'agressivité et des vocalises. Moins fréquemment sont observées de la diarrhée, une anorexie ou dysorexie et une perte de poils. Dans cette étude, l'alopecie était rapportée moins fréquemment (9 %) que dans la littérature (15 à 43 %) (Lécuyer *et al.*, 2006 ; Frénais *et al.*, 2009).

Au moins un nodule thyroïdien était palpable lors de l'examen clinique au moment du diagnostic dans 78 % des cas, ceci est similaire aux observations faites dans d'autres études (Lécuyer *et al.*, 2006 ; Frénais *et al.*, 2009 ; Boretti *et al.*, 2014). Cependant dans 22 % des cas il n'était pas précisé si le nodule était unilatéral ou bilatéral. Ce manque d'homogénéité dans le recueil d'informations lors du diagnostic est l'un des inconvénients du caractère rétrospectif de cette étude.

Un souffle cardiaque a été noté chez 64 % des chats hyperthyroïdiens, ce qui est supérieur aux 38 à 41 % rapportés dans la littérature (Lécuyer *et al.*, 2006 ; Scott-Moncrieff, 2015).

Les paramètres biochimiques, la proportion de chats azotémiques ou ayant des PAL ou des ALAT augmentés est similaire aux données de la littérature.

L'hémogramme des chats hyperthyroïdiens dans cette étude était comparable à ceux d'autres études (Lécuyer *et al.*, 2006 ; Frénais *et al.*, 2009 ; Scott-Moncrieff, 2015) avec

cependant une prévalence plus grande de lymphopénie et de neutrophilie, des anomalies hématologiques non spécifiques pouvant également être expliquées par le stress.

Au moment du diagnostic, la valeur médiane de concentration sanguine en T4 était de 100 nmol/L avec des valeurs comprises entre 57,9 et 344 nmol/L. On retrouve des valeurs similaires dans la littérature avec une médiane autour de 100 nmol/L et des valeurs comprises entre 48,66 et 320 nmol/L (Lécuyer *et al.*, 2006 ; Frénais *et al.*, 2009 ; Hui *et al.*, 2015).

Cette étude ne révèle donc pas de particularités épidémiologiques et cliniques de l'hyperthyroïdie féline en France.

B. Traitement médical des chats hyperthyroïdiens

1. Efficacité du traitement

D'un point de vue clinique, dans l'échantillon total comme dans l'échantillon apparié, une discrète augmentation du poids a été observée au cours des 12 premières semaines de traitement dans les deux groupes, cette hausse n'était cependant pas significative pendant les deux premiers mois de traitement. Par ailleurs, lors du troisième mois, le nombre de chats pesés était trop faible pour pouvoir juger d'une différence significative.

Dans les deux groupes de l'échantillon avant appariement, une diminution des valeurs de T4 a été notée au cours des 12 premières semaines avec un raccourcissement de l'écart type, traduisant l'efficacité du traitement. Nous n'avons pas observé de différence significative de la concentration plasmatique de T4 totale entre 9 et 12 semaines post-traitement par rapport à celle au diagnostic dans les deux groupes. Cependant, le nombre de chats ayant eu un dosage de la T4 totale à 9-12 semaines est petit ($n_{\text{FMZ}} = 7$ et $n_{\text{VDT}} = 4$) et ce manque de puissance statistique peut expliquer le manque de significativité qui n'était pas présent au contrôle précédent. Après trois mois de traitement, 36 chats traités au FMZ et 23 chats traités au VDT avaient eu au moins un dosage de la T4 totale. On a alors observé que 53 % des chats traités au FMZ et 65 % des chats traités au VDT étaient euthyroïdiens. Tous les chats n'ont pas eu de dosage à trois mois post-traitement et il n'est donc pas exclu que certains chats euthyroïdiens à un ou deux mois post-traitement avaient à nouveau une valeur de T4 totale en dehors de l'intervalle de référence après trois mois de traitement. On peut imaginer que l'animal aurait à nouveau présenté des signes d'hyperthyroïdie ou au contraire des signes d'hypothyroïdie qui auraient amené les propriétaires à consulter leur vétérinaire, celui-ci aurait alors sans doute effectué un contrôle de la T4 totale. Dans ce cas, les chats euthyroïdiens n'ayant pas eu d'autre dosage de T4 totale à trois mois de traitement étaient sans doute toujours euthyroïdiens après trois mois de traitement. Mais certains propriétaires ont effectué le suivi de la maladie chez leur vétérinaire traitant et ont parfois refusé que leur vétérinaire soit contacté pour obtenir des résultats d'examens complémentaires, apportant un manque d'informations à cette étude. Après deux semaines de traitement, seulement 38 % des chats traités au FMZ étaient euthyroïdiens, ce chiffre est inférieur aux 52 % observés par Peterson *et al.* (1988). Cependant dans notre étude les chats ont reçu une dose initiale de méthimazole allant de 2,5 à 10 mg par jour alors que les chats de l'étude de Peterson *et al.* (1988) ont reçu une dose initiale de méthimazole supérieure, comprise entre 10 et 15 mg par jour. Cette différence de dose initiale de traitement pourrait expliquer la différence de proportion de chats euthyroïdiens après 2 semaines de traitement. La proportion de chats euthyroïdiens après 1 mois de traitement au VDT (60 %)

et après trois mois de traitement (65 %) était cependant plus proche des 76 % de Frénais *et al.* (2009) à trois semaines de traitement et des 72 % de Bucknell (2000) après trois mois de traitement. Par ailleurs, une amélioration clinique a été constatée chez 84 % des chats traités au VDT à la fin de l'étude, compatible avec les 78 % d'amélioration clinique observés dans l'étude de Frénais *et al.* (2009) après huit semaines de traitement. Enfin bien que la concentration plasmatique de T4 totale était plus élevée après un et trois mois de traitement chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT, cette différence n'était pas significative ($P \geq 0,05$). Notre étude ne semble donc pas révéler de différence d'efficacité entre ces deux traitements.

Au moment du diagnostic, l'augmentation des enzymes hépatiques est l'une des modifications biochimiques les plus fréquemment observées chez les chats hyperthyroïdiens. On rapporte que 75 % des chats hyperthyroïdiens ont des PAL et des ALAT au-dessus de l'intervalle de référence et que 90 % des chats hyperthyroïdiens présentent une augmentation d'au moins l'un de ces paramètres hépatiques (Scott-Moncrieff, 2015). En général cette augmentation est modérée (inférieure à 500 UI/L). Dans notre étude le nombre de chats de l'échantillon avant appariement ayant des paramètres hépatiques augmentés au moment du diagnostic était inférieur avec 61 % des chats ayant des PAL augmentées et 40 % des chats ayant des ALAT augmentées. Dans les deux groupes une diminution des valeurs d'ALAT et de PAL a été notée avec le traitement. Cette diminution des paramètres hépatiques avec le traitement anti-thyroïdiens est similaire à celle observée dans d'autres études (Bucknell, 2000 ; Sartor *et al.*, 2004 ; Frénais *et al.*, 2009). Daminet *et al.* (2014) ont ainsi observé après 20 semaines de traitement au méthimazole que 80 % des chats avaient une activité des ALAT plus faible qu'avant le traitement. D'après Mooney *et al.* (1992), les PAL et ALAT pourraient être utilisés comme indicateurs non spécifiques de l'efficacité thérapeutique. Dans notre étude, dans l'échantillon apparié, les ALAT étaient plus élevées chez les chats traités au VDT après traitement, cependant cette différence entre les deux groupes était déjà présente au moment du diagnostic. Après deux mois de traitement, les ALAT étaient significativement plus basses par rapport au diagnostic chez les chats traités au VDT mais il n'y avait pas de différence significative chez les chats traités au FMZ dans l'échantillon apparié. Cependant, les chats traités au FMZ avaient des valeurs d'ALAT moins élevées à la mise en place du traitement et il y avait moins de chats ayant des valeurs d'ALAT au-dessus de l'intervalle de référence parmi les chats traités au FMZ, il n'est donc pas surprenant que la différence entre ces valeurs avant traitement et après un retour dans les valeurs de référence après traitement soit moins grande que dans le groupe des chats traités au VDT. Après un et deux mois de traitement, les PAL étaient plus élevées chez les chats traités au FMZ, dans l'échantillon apparié, et il y avait plus de chats ayant des PAL augmentées dans ce groupe, mais cette différence entre les deux groupes était déjà présente au moment du diagnostic. Par ailleurs, après deux mois de traitement, les PAL étaient significativement moins élevées qu'au moment du diagnostic chez les chats traités au VDT ($P = 0,03$) mais pas chez les chats traités au FMZ, dans l'échantillon apparié. Pourtant, les valeurs de T4 totale chez les chats traités au FMZ étaient plus élevées après un et trois mois de traitement par rapport au contrôle à deux mois de traitement. Ces PAL augmentées après deux mois de traitements ne sont donc pas en faveur d'une moins bonne maîtrise de la T4 totale chez les chats traités au FMZ à deux mois de traitement. Dans de rares cas, le traitement au méthimazole peut entraîner une élévation des paramètres hépatiques. Ainsi une augmentation des ALAT a été observée chez 10 % des chats traités au méthimazole (Trepanier *et al.*, 2003) et 2 % des chats ont présenté une augmentation de ces

deux paramètres hépatiques (Trepanier, 2007). On peut supposer que l'absence de diminution significative des PAL après deux mois de traitement par rapport au diagnostic est un effet secondaire biochimique du méthimazole chez les chats traités au FMZ.

2. Effets secondaires

Les signes cliniques absents avant la mise en place du traitement et qui sont apparus au cours des 12 premières semaines de traitement ont été considérés comme effets secondaires. Les signes cliniques présents avant le traitement et qui se sont aggravés après la mise en place du traitement n'ont pas été considérés comme effets secondaires. En effet, après plusieurs années de traitement, il est difficile pour les propriétaires de dire avec certitude si les signes cliniques présents avant le traitement étaient présents avec la même intensité après ou s'il y a eu aggravation. Ensuite, les vomissements sont également un symptôme de l'hyperthyroïdie, lorsqu'ils étaient présents avant traitement et que leur fréquence ou leur intensité ont augmentées après le traitement il est difficile de déterminer si l'aggravation des vomissements est un effet secondaire du traitement ou s'ils sont dues à une aggravation de l'hyperthyroïdie.

Dans les deux groupes, les signes cliniques en tant qu'effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient une anorexie ou dysorexie, des vomissements et de l'abattement. Les effets secondaires observés parmi les chats traités au VDT l'étaient à une fréquence similaire à celle observée dans d'autres études (Mooney *et al.*, 1992 ; Bucknell, 2000 ; Frénais *et al.*, 2009) avec cependant un abattement (19 %) observé plus fréquemment que dans ces études (2 à 3 % des cas). De même, l'incidence d'effets secondaires dans les 12 premières semaines chez les chats traités au FMZ était similaire à celle rapportée dans la littérature (Peterson *et al.*, 1988 ; Trepanier *et al.*, 2003 ; Sartor *et al.*, 2004 ; Rutland *et al.*, 2009). Du prurit a été observé chez 6 % des chats traités au FMZ, un effet secondaire du méthimazole rarement rapporté dans la littérature.

Dans notre étude, indépendamment des facteurs de confusion pris en compte dans les analyses, nous n'avons pas observé de différence significative d'incidence des effets secondaires entre les chats traités au VDT et ceux traités au FMZ. Cependant, une absence de différence significative ne signifie pas qu'il n'existe pas de différence réelle. Tout d'abord, un biais de classement différentiel (celui évoqué plus haut) peut masquer une association réelle et il est possible qu'en absence de ce biais de classement différentiel, on ait pu conclure que les effets secondaires étaient plus fréquents chez les chats traités au VDT que chez les chats traités au FMZ dans cet échantillon, donc qu'il y aurait eu alors de grandes chances pour que chez les chats hyperthyroïdiens traités médicalement les effets secondaires soient plus fréquents chez les chats traités au VDT que chez les chats traités au FMZ. De plus, cette étude a manqué de puissance statistique. En effet, une analyse de puissance statistique montre que notre étude serait capable de mettre en évidence une différence de 34 % d'incidence d'effets secondaires entre les deux traitements avec une puissance de 80 %. Un échantillon de plus de 500 chats aurait été nécessaire pour mettre en évidence une différence de 10 % entre les deux traitements avec une puissance statistique de 80 %.

Un chat traité au FMZ et ayant présenté des effets secondaires est passé à un traitement au VDT et à l'inverse chez un chat traité au VDT, chez qui des effets secondaires ont été observés, le traitement a été arrêté et remplacé par du FMZ. Selon certains auteurs (Trepanier, 2007 ; Daminet *et al.*, 2014) un changement de traitement pour du méthimazole

chez les chats ayant présenté des effets indésirables suite au traitement au carbimazole n'est pas recommandé car le carbimazole est rapidement converti en méthimazole dans l'organisme. Cependant, les propriétaires de ces chats étaient satisfaits du changement de traitement et n'ont pas observé d'effet secondaire avec le nouveau traitement.

Bien que les valeurs d'urée et de créatinine fussent en général dans l'intervalle de référence au moment du diagnostic dans les deux groupes de traitement, ces valeurs ont eu tendance à augmenter au cours des 12 premières semaines de traitement. La créatinine plasmatique était ainsi plus élevée chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT après deux mois de traitement et moins élevée chez les chats traités au FMZ que chez les chats traités au VDT à trois mois de traitement. Ces différences peuvent être corrélées aux valeurs de T4, plus basses chez les chats traités au FMZ après deux mois mais plus basses chez les chats traités au VDT à trois mois de traitement. En effet, en raison de ses répercussions sur le débit de filtration glomérulaire (DFG), l'hyperthyroxinémie s'accompagne souvent d'une baisse de la créatininémie pouvant ainsi masquer une maladie rénale et lors du retour à l'euthyroïdie, il n'est pas rare d'observer une hausse de la créatininémie avec la normalisation du DFG. Ainsi, la créatininémie après un mois était significativement plus élevée qu'au moment du diagnostic chez les chats traités au FMZ ($P = 0,01$), mais elle ne l'était plus aux deux contrôles suivants. Ceci peut s'expliquer par une diminution de la dose de traitement chez les chats présentant une azotémie avec un passage de 2,5 mg deux fois par jour à 2,5 mg une seule fois par jour, et la mise en place d'un traitement de l'insuffisance rénale chez au moins deux chats. Pour six chats présentant une azotémie à un mois de traitement, nous ne disposons pas d'informations sur la mise en place d'un traitement de soutien de la fonction rénale. Contrairement à notre étude, Becker *et al.* (2000) n'ont pas observé d'augmentation significative de l'urée et de la créatinine avec le traitement au méthimazole, cependant les chats hyperthyroïdiens inclus dans leur étude avaient tous des paramètres rénaux dans les normes alors que dans notre étude huit chats traités au FMZ présentaient déjà une azotémie à la mise en place du traitement. L'hyperthyroïdie et l'insuffisance rénale sont deux maladies souvent concomitantes chez le chat âgé, la difficulté pour le vétérinaire est de trouver le juste équilibre de la dose d'anti-thyroïdien permettant un contrôle de l'hyperthyroïdie tout en évitant l'aggravation d'une azotémie.

C. Limites de l'étude

L'étude réalisée est de type rétrospectif, les informations nécessaires à l'étude n'étaient donc pas fixées avant le début de l'étude et par conséquent tous les dossiers informatiques n'étaient pas complets. Certains chats n'avaient pas été vus en consultation à tous les contrôles (un mois, deux mois et trois mois post-traitement), l'information sur la présence ou non d'effets secondaires était donc manquante pour ces chats-là. Par ailleurs, les commémoratifs n'étaient pas toujours entièrement renseignés. Les propriétaires ont dû être joints par téléphone, courrier ou e-mail, pour compléter les informations manquantes, plusieurs mois voire plusieurs années après la mise en place du traitement. Certains d'entre eux ne se souvenaient pas du traitement de leur chat, d'autres n'ont pas pu être joints (suite à un changement de coordonnées par exemple) ou ont refusé de répondre aux questions, réduisant de façon importante la taille de l'échantillon par rapport au nombre de chats ayant reçu un traitement médical dans la période d'étude. Par exemple, les chats ayant un suivi inférieur à 12 semaines, n'ayant pas eu d'effets secondaires pendant la période du suivi et dont les propriétaires n'ont pas pu être joints n'ont pas pu être pris en compte dans l'étude.

car une absence d'effets secondaires lors de la courte période de suivi ne signifiait pas qu'aucun effet secondaire n'était apparu par la suite pendant la période des 12 premières semaines de traitement.

Les résultats des analyses biochimiques et hématologiques provenaient de différentes sources (l'ENVA, la clinique vétérinaire de Vincennes réservée aux chats et des cliniques des différents vétérinaires traitants ayant complété les dossiers des chats dont le suivi a été effectué chez eux). Par conséquent, ces différents paramètres ont été mesurés par des laboratoires qui ont chacun leurs propres valeurs de référence. L'homogénéité des résultats n'est donc pas parfaite.

Deux chats ont été diagnostiqués hyperthyroïdiens sur la base d'un dosage de la T4 libre par une technique de bioluminescence par compétition sans dosage de la T4 totale. Or cette méthode de diagnostic présente une moins bonne spécificité que le dosage de T4 totale (Peterson *et al.*, 2001). Certaines études ont ainsi observé entre 6 et 12 % de chats euthyroïdiens ne présentant pas de maladie thyroïdienne avec une valeur de T4 libre au-dessus de l'intervalle de référence en utilisant une mesure par dialyse d'équilibre modifiée. Parmi les maladies intercurrentes pouvant influencer les valeurs de T4, on peut ainsi noter l'insuffisance rénale chronique ; or l'un de ces deux chats diagnostiqués par dosage de la T4 libre présentait une azotémie au moment du diagnostic. Un dosage de T4 total aurait alors été intéressant pour confirmer l'hypothèse d'hyperthyroïdie (Scott-Moncrieff, 2015). Pour l'autre chat diagnostiqué hyperthyroïdien à partir de la T4 libre, deux nodules thyroïdiens étaient palpables au moment du diagnostic, confortant l'hypothèse de l'hyperthyroïdie.

L'utilisation du score de propension a pour avantage de supprimer les biais de confusion lorsque tous les facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte dans le calcul de ce score. Cependant, le choix du traitement peut aussi reposer sur une préférence du clinicien pour une molécule plutôt que l'autre. Le clinicien est donc une variable qui peut être associée au choix du traitement. Or, le clinicien est une variable qui n'a pas été prise en compte dans cette étude et il n'a donc pas été possible de vérifier si elle était associée à la présence d'effets secondaires et donc si elle aurait pu jouer un rôle de confusion. De plus, l'administration de traitements antiparasitaires externes n'a pas été prise en compte dans cette étude et il n'a donc pas été possible de vérifier si elle aurait pu jouer un rôle de facteur de confusion. En effet, la présence de parasites tels que des puces sur l'animal peut-être à l'origine de prurit, et le prurit est un effet secondaire possible, bien que rare, du traitement anti-thyroïdien. Mais il n'est pas connu si des traitements antiparasitaires externes avaient été administrés aux animaux lors des 12 premières semaines de traitement. Il n'a donc pas été possible de vérifier si l'administration régulière d'un traitement antiparasitaire externe lors des 12 premières semaines de traitement a pu jouer un rôle de facteur de confusion dans l'estimation de l'association causale entre le traitement et la présence d'effets secondaires.

La méthode « nearest neighbor matching » utilisée ici dans l'appariement des chats sur le score de propension est une méthode permettant une plus grande précision sur l'estimation de l'OR quantifiant l'association entre l'exposition d'intérêt et l'événement sur l'état de santé que la méthode « nearest neighbor matching within specified propensity score calipers », qui apparie les chats traités au FMZ à ceux traités au VDT uniquement si leur différence absolue de score de propension est comprise dans un intervalle (le « caliper ») défini auparavant (Austin, 2014). En effet, la méthode qui a été utilisée dans cette étude permet d'exclure moins de sujets, conduisant ainsi un échantillon de plus grande

taille et donc à une estimation plus précise. Cependant, cette méthode que nous avons utilisée peut créer un plus grand biais de confusion dans l'estimation de l'effet du traitement sur la présence d'effets secondaires puisqu'elle est moins stricte dans l'appariement des chats. Elle apparie des sujets relativement éloignés les uns des autres et conduit ainsi à deux échantillons appariés moins « semblables ». La seconde méthode, la méthode « calipers », n'a pas pu être utilisée avec le logiciel statistique employé.

Par ailleurs, d'après Scott-Moncrieff (2015), bien qu'aucune étude ne compare directement les effets secondaires des deux traitements, le carbimazole (VDT) est considéré comme ayant moins d'effets secondaires que le méthimazole (FMZ). On s'attendrait alors, sans aucune erreur de classement, à avoir un $OR < 1$. C'est-à-dire que la proportion de chats avec des effets secondaires serait *a priori* moins élevée parmi les individus traités avec le VDT que parmi les individus non traités avec le VDT. Lors du classement des chats comme ayant eu ou non des effets secondaires, il est possible que l'on ait créé un biais de classement différentiel lié au fait que les propriétaires dont les chats ont été traités plus de deux ans avant le début de l'étude (avant 2014) auront moins de souvenirs des 12 premières semaines du traitement que ceux traités plus récemment. Ils peuvent donc avoir tendance à dire qu'il n'y a pas eu d'effets secondaires alors qu'ils ne s'en souviennent plus. Or les chats de l'échantillon des 64 chats appariés traités avant 2014 sont majoritairement des chats traités au FMZ. En effet, la date médiane de début de traitement des chats traités au FMZ dans l'échantillon des 64 chats appariés est le 24/12/2013 alors qu'elle est le 31/05/2014 pour les chats traités au VDT. Le biais serait donc tel que les effets secondaires seraient estimés correctement parmi les individus traités au VDT et sous-estimés sur une partie des individus traités au FMZ, ayant pour conséquence une augmentation de la valeur de l'OR quantifiant l'association entre VDT (*versus* FMZ) et présence d'effets secondaires. Ainsi, si cette situation était avérée, l'OR biaisé serait alors plus grand que l'OR non biaisé. Or l'OR estimé est supérieur à 1, donc sans ce biais de classement différentiel, l'OR aurait pu être plus faible que la valeur de 1,43 estimée dans notre échantillon, voire même inférieur à 1. Cependant, parmi les chats traités *avant* 2014 il n'y a que 16 chats sur 32 chats traités au FMZ contre 11 chats sur 32 chats traités au VDT. Par conséquent, il est peu probable que ces erreurs de classement, possibles mais relativement peu fréquentes, soient la cause d'une inversion de tendance en faisant passer un $OR < 1$ qui aurait été significativement différent de 1 à celui observé dans l'échantillon égal à 1,43.

En ayant appelé les propriétaires pour leur poser des questions sur le traitement et l'apparition d'éventuels effets secondaires, un autre biais de classement a pu être créé. En effet, les propriétaires dont les chats ont été traités plus de deux ans avant la mise en place de ce questionnaire (avant 2014) ont moins de souvenirs des 12 premières semaines du traitement que ceux dont le chat a été traité plus récemment. Ils peuvent alors être influencés par le sujet du questionnaire et attribuer toute baisse de l'état de santé de leur chat au traitement alors que cette baisse avait peut-être eu lieu *avant* le traitement ou après les 12 premières semaines. Comme il y a plus de chats traités au FMZ ($n = 16$) vs VDT ($n = 11$) avant 2014, les effets secondaires seraient estimés correctement pour les chats traités avec le VDT et surestimés sur une partie des chats traités au FMZ. Le raisonnement serait donc l'opposé de celui exposé ci-dessus. Ainsi, l'OR biaisé et égal à 1,43 serait alors plus petit que l'OR sans ces erreurs de classement, ce qui aurait conduit cet OR à devenir supérieur à 1,43 et éventuellement significativement différent de 1 sans ces erreurs.

En conclusion concernant ces erreurs potentielles de classement sur la présence / absence d'effets secondaires en raison de la mémoire des propriétaires, nous pouvons dire qu'il est possible que ces erreurs de classement potentielles aient pu affecter nos résultats.

Enfin, dans notre étude, la diarrhée n'a pas été prise en compte comme effet secondaire.

CONCLUSION

Cette étude réalisée chez 64 chats hyperthyroïdiens appariés, 32 chats traités au Vidalta ND et 32 chats traités au Félimazole ND est, à ce jour, la seule étude comparant directement les effets secondaires de ces deux traitements anti-thyroïdiens. Cet échantillon a été apparié à partir du score de propension pour rendre les deux groupes comparables sur des paramètres associés à la survenue d'effets secondaires.

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative d'incidence d'effets secondaires entre les deux traitements. Cependant la taille de l'échantillon conduit à un manque important de puissance statistique. Notre étude serait capable de détecter une différence de 35 % d'incidence d'effets secondaires avec une puissance de 80%. Le profil épidémiologique et clinique des chats hyperthyroïdiens dans cette étude est similaire à celui décrit dans la littérature. Les chats hyperthyroïdiens étaient des chats âgés avec une médiane d'âge de 14 ans et aucune prédisposition sexuelle n'a été mise en évidence. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés étaient un amaigrissement, des vomissements, une PUPD, de la polyphagie ou un changement de comportement, et au moins un nodule thyroïdien était palpable chez 78 % des chats. L'efficacité de ces deux traitements a été constatée dans cette étude avec une amélioration clinique et un retour à l'euthyroïdie chez plus de 50 % des chats après trois mois. Ces chiffres sont inférieurs à ceux de la littérature, mais tous les chats de l'étude n'ont pas eu de dosage de la T4 totale après trois mois de traitement. Les paramètres rénaux ont eu tendance à augmenter au cours des 12 premières semaines de traitement avec la baisse du débit de filtration glomérulaire associée au retour à l'euthyroïdie. Le challenge pour le praticien est de trouver la dose d'anti-thyroïdien permettant un contrôle de l'hyperthyroxinémie en évitant le développement des signes cliniques associés à une maladie rénale chronique concomitante. Une persistance de l'élévation des PAL a été constatée chez un certain nombre de chats traités au FMZ pouvant être attribuée à un effet indésirable du traitement.

D'autres études à plus grande échelle sur le sujet sont nécessaires pour vérifier l'absence de différence d'incidence d'effets secondaires entre ces deux traitements. Une étude prospective permettrait d'éviter les problèmes de mémoire à l'origine de biais dans cette étude et une perte importante d'information.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS W., DANIEL G., LEGENDRE AM., GOMPF RE., GGOVE C. Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using ^{131}I . *Vet. Radiol. Ultrasound*. 1997, **38**, 231-238.
- ATKINSON M. Lymphadenomegaly associated with carbimazole. *J. Small Anim. Pract.*. 2008, **49**, 426. Communication personnelle.
- AUCOIN DP., RUBIN RL., PETERSON ME., REIDENBERG MM., DRAYER DE., HURVITZ AI., et al. Dose-dependent induction of anti-native dna antibodies in cats by propylthiouracil. *Arthritis Rheum.*. 1988, **31**, 688-692.
- AUSTIN PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat. Med.*. 2014, **33**, 1057-1069.
- BECKER TJ., GRAVES TK., KRUGER JM., BRASELTON WE., NACHREINER RF. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*. 2000, **36**, 215-223.
- BIRCHARD S. Thyroidectomy in the cat. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*. 2006, **21**, 29-33.
- BOAG AK., NEIGER R., SLATER L., STEVENS KB., HALLER M., CHURCH DB. Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Vet. Rec.*. 2007, **161**, 711-715.
- BORETTI FS., SIEBER-RUCKSTUHL NS., SCHÄFER S., BAUMGARTNER C., RIOND B., HOFMANN-LEHMANN R., et al. Duration of t4 suppression in hyperthyroid cats treated once and twice daily with transdermal methimazole. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.*. 2013, **27**, 377-381.
- BORETTI FS., SIEBER-RUCKSTUHL NS., SCHÄFER S., GERBER B., BAUMGARTNER C., RIOND B., et al. Transdermal application of methimazole in hyperthyroid cats: a long-term follow-up study. *J. Feline Med. Surg.*. 2014, **16**, 453-459.
- BROOKHART MA. Variable Selection for Propensity Score Models. *Am. J. Epidemiol.*. 2006, **163**, 1149-1156.
- BROOME MR. Thyroid Scintigraphy in Hyperthyroidism. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*. 2006, **21**, 10-16.
- BUCKNELL DG. Feline hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Aust. Vet. J.*. 2000, **78**, 462-465.
- CEPEDA MS. Comparison of Logistic Regression versus Propensity Score When the Number of Events Is Low and There Are Multiple Confounders. *Am. J. Epidemiol.*. 2003, **158**, 280-287.
- D'AGOSTINO RB. Tutorial in biostatistics: propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 1998, **17**, 2265-2281.
- DAMINET S., KOOISTRA HS., FRACASSI F., GRAHAM PA., HIBBERT A., LLORET A., et al. Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. *J. Small Anim. Pract.*. 2014, **55**, 4-13.

- EDINBORO CH., SCOTT-MONCRIEFF JC., JANOVITZ E., THACKER HL., GLICKMAN LT. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, **224**, 879–886.
- FELDMAN E., NELSON R. Feline hyperthyroidism (Thyrotoxicosis), in: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 2004,. Elsevier Saunders, Saint Louis, p. 152-218.
- FLANDERS JA., HARVEY HJ., ERB HN. Feline Thyroidectomy A Comparison of Postoperative Hypocalcemia Associated with Three Different Surgical Techniques. *Vet. Surg.* 1987, **16**, 362-366.
- FRÉNAIS R., ROSENBERG D., BURGAUD S., HORSPOOL LJ. Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *J. Small Anim. Pract.* 2009, **50**, 510-515.
- GALLIX P. Chirurgie de la thyroïde: thyroïdectomie. *EMC - Vét., Chirurgie des tissus mous 4000*. 1992, 1-5.
- HIBBERT A., GRUFFYDD-JONES T., BARRETT EL., DAY MJ., HARVEY AM. Feline thyroid carcinoma: Diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *J. Feline Med. Surg.* 2009, **11**, 116-124.
- HILL KE., GIESEG MA., KINGSBURY D., LOPEZ-VILLALOBOS N., BRIDGES J., CHAMBERS P. The efficacy and safety of a novel lipophilic formulation of methimazole for the once daily transdermal treatment of cats with hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med. Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2011, **25**, 1357-1365.
- Hill's pet nutrition website Prescription Diet y/d Feline Thyroid Health [En ligne]. s. d., [http://www.hillspet.com/products/pd-feline-yd-dry.html] (consulté le 10/9/15).
- HUI T., BRUYETTE D., MOORE G., SCOTT-MONCRIEFF J. Effect of Feeding an Iodine-Restricted Diet in Cats with Spontaneous Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* 2015, **29**, 1063-1068.
- KASS PH., PETERSON ME., LEVY J., JAMES K., BECKER DV., COWGILL LD. Evaluation of Environmental, Nutritional, and Host Factors in Cats with Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* 1999, **13**, 323-329.
- KINTZER PP. Considerations in the treatment of feline hyperthyroidism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1994, **24**, 577-585.
- KOOIJ M van der., BEČVÁŘOVÁ I., MEYER HP., TESKE E., KOOISTRA HS. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *J. Feline Med. Surg.* 2014, **16**, 491-498.
- LANGSTON C., REINE N. Hyperthyroidism and the kidney. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 2006, **21**, 17-21.
- LÉCUYER M., PRINI S., DUNN ME., DOUCET MY. Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can. Vet. J. Rev. Vét. Can.* 2006, **47**, 131-135.
- LONGHOFFER SL., MARTÍN-JIMÉNEZ T., SONI-GUPTA J. Serum concentrations of methimazole in cats after a single oral dose of controlled-release carbimazole or sugar-coated methimazole (thiamazole). *Vet. Ther. Res. Appl. Vet. Med.* 2010, **11**, E1-7.

- MARIEB E., HOEHN K. The endocrine system : part A, in: *Human anatomy and physiology*. 2013,. Pearson, p. 712-716.
- MILNER RJ., CHANNELL CD., LEVY JK., SCHAER M. Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006, **228**, 559-563.
- MOONEY C. Hyperthyroidism, in: *Textbook of Veterinary Internal Medicine : Diseases of the Dog and Cat*. 2005,. Elsevier Saunders, Saint Louis, p. 1544-1558.
- MOONEY C. Feline hyperthyroidism, in: *Ettinger, S., Feldman, E. (Éd.), Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult: Expert Consult*. 2010,. Saunders, St. Louis, p. 1412-1438.
- MOONEY C., PETERSON M. Feline hyperthyroidism, in: *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 2004,. British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, p. 95-111.
- MOONEY CT., THODAY KL., DOXEY DL. Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *J. Small Anim. Pract.* 1992, **33**, 228-235.
- NAAN EC., KIRPENSTEIJN J., KOOISTRA HS., PEETERS ME. Results of Thyroidectomy in 101 Cats with Hyperthyroidism. *Vet. Surg.* 2006, **35**, 287-293.
- NIESSEN SJM., VOYCE MJ., DE VILLIERS L., HARGREAVES J., BLUNDEN AS., SYME HM. Generalised lymphadenomegaly associated with methimazole treatment in a hyperthyroid cat. *J. Small Anim. Pract.* 2007, **48**, 165-168.
- PANCIERA D., PETERSON M., BIRCHARD S. Diseases of the thyroid gland, in: *Saunders Manual of Small Animal Practice*. 2006,. St. Louis, p. 327-342.
- PATRICK L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations. *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.* 2008, **13**, 116-127.
- PETERSON M. Why/d? What's wrong with Hill's (i.e., Colgate-Palmolive's) new iodine deficient diet ? [En ligne]. *animalendocrineclinic*. 2012,. [<http://www.animalendocrine.com/yd/>] (consulté le 10/10/15).
- PETERSON ME. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 2006, **21**, 34-39.
- PETERSON ME., AUCOIN DP. Comparison of the disposition of carbimazole and methimazole in clinically normal cats. *Res. Vet. Sci.* 1993, **54**, 351-355.
- PETERSON ME., EIRMAN L. Dietary Management of Feline Endocrine Disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., Clinical Nutrition*. 2014, **44**, 775-788.
- PETERSON ME., HURVITZ AI., LEIB MS., CAVANAGH PG., DUTTON RE. Propylthiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and antinuclear antibodies in cats with hyperthyroidism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984, **184**, 806-808.
- PETERSON ME., KINTZER PP., HURVITZ AI. Methimazole Treatment of 262 Cats With Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* 1988, **2**, 150-157.
- PETERSON ME., MELIÁN C., NICHOLS R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **218**, 529-536.

- RADLINSKY MG. Thyroid surgery in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*. 2007, **37**, 789-798, viii.
- RANDOLPH J., DEMARCO J., CENTER S., KANTROWITZ L., CRAWFORD M., SCARLETT J., et al. Prothrombin, activated partial thromboplastin, and proteins induced by vitamin K absence or antagonists clotting times in 20 hyperthyroid cats before and after methimazole treatment. *J. Vet. Intern. Med.*. 2000, **14**, 56–59.
- RIENSCHKE M., GRAVES T., SCHAEFFER D. An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats. *J. Feline Med. Surg.*. 2008, **10**, 160-166.
- RUTLAND BE., NACHREINER RF., KRUGER JM. Optimal Testing for Thyroid Hormone Concentration after Treatment with Methimazole in Healthy and Hyperthyroid Cats. *J. Vet. Intern. Med.*. 2009, **23**, 1025-1030.
- SARTOR LL., TREPANIER LA., KROLL MM., RODAN I., CHALLONER L. Efficacy and Safety of Transdermal Methimazole in the Treatment of Cats with Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.*. 2004, **18**, 651-655.
- SCARLETT JM., SYDNEY MOISE N., RAYL J. Feline hyperthyroidism: A descriptive and case-control study. *Prev. Vet. Med.*. 1988, **6**, 295-309.
- SCOTT-MONCRIEFF J. Feline hyperthyroidism, in: *Feldman, E., Nelson, R. (Éd.), Canine and Feline Endocrinology*. 2015,. Elsevier Saunders, St. Louis, p. 136-195.
- SENECAT O. Affections de la glande thyroïde. *EMC - Vétérinaire*. 2014, **11**, 1-19.
- SLATER MR., GELLER S., ROGERS K. Long-Term Health and Predictors of Survival for Hyperthyroid Cats Treated with Iodine 131. *J. Vet. Intern. Med.*. 2001, **15**, 47-51.
- SYME HM. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*. 2007, **37**, 723-743, vi.
- TOBIAS K. Feline thyroidectomy, in: *Manual of Small Animal Soft Tissue Surgery*. 2010,. p. 433-440.
- TREPANIER LA. Medical management of hyperthyroidism. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*. 2006, **21**, 22-28.
- TREPANIER LA. Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*. 2007, **37**, 775-788, vii.
- TREPANIER LA., HOFFMAN SB., KROLL M., RODAN I., CHALLONER L. Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*. 2003, **222**, 954-958.
- TREPANIER LA., PETERSON M. Pharmacokinetics of methimazole in normal cats and cats with hyperthyroidism. *Res. Vet. Sci.*. 1991, **50**, 69-74.
- VAN HOEK I., LEFEBVRE HP., PEREMANS K., MEYER E., CROUBELS S., VANDERMEULEN E., et al. Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domest. Anim. Endocrinol.*. 2009, **36**, 45-56.
- WELCHES CD., SCAVELLI TD., MATTHIESEN DT., PETERSON ME. Occurrence of Problems after Three Techniques of Bilateral Thyroidectomy in Cats. *Vet. Surg.*. 1989, **18**, 392-396.

WILLIAMS T I., ELLIOTT J., SYME H m. Association of Iatrogenic Hypothyroidism with Azotemia and Reduced Survival Time in Cats Treated for Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.*. 2010, **24**, 1086-1092.

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

ASS : Acide sulfosalicylique

BID : Deux fois par jour

bpm : Battements par minute

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DU : Densité urinaire

ECG : Électrocardiogramme

FMZ : Félimazole

CHUVA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort

IC : Intervalle de confiance

IQR : Ecart interquartile

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux/intraveineuse

kg : kilogramme

mpm : Mouvements par minute

mCi : millicurie

NEC : Note d'état corporel

ND : Nom commercial déposé

NFS : Numération formule sanguine

OR : Odds Ratio

P : Degré de signification

PAL : Phosphatase alcaline

PUPD : Polyurie-polydipsie

SC : Sous-cutanée

SID : une fois par jour

T3 : 3, 5, 3' –triiodothyronine

T4 : Thyroxine

VDT : Vidalta

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de questionnaire demandé aux propriétaires de chats	120
Annexe 2 : Tableau des données ayant servi au score de propension	121
Annexe 3 : Dictionnaire des variables	130
Annexe 4 : Tableau de donnée obtenu après appariement des chats, utilisé pour la régression logistique	132

Questionnaire sur le traitement de l'hyperthyroïdie du chat X

Nom du médicament anti-thyroïdien : VIDALTA

1 - X a-t-il reçu le traitement plus de 3 mois ? Si non, pour quelles raisons ?

2 - X a-t-il été stérilisé ?

3 - X était-il vacciné au moment de l'instauration du traitement anti-thyroïdien ?

4 - Avait-il été vermifugé au moment de l'instauration du traitement de l'hyperthyroïdie ?

5 - Avait-il des antécédents médicaux particuliers ? Et prenait-il un traitement au long terme pour une autre maladie que l'hyperthyroïdie ? Si oui, lequel ?

6 - X avait-il accès à l'extérieur ou restait-il toujours à l'intérieur ?

7 - Avez-vous interrompu ou changé le traitement dans les premiers mois après sa mise en place ? Si oui, pour quelles raisons ?

8 - Avez-vous observé une altération de l'état général de X dans les 3 premiers mois après la mise en place du traitement ? Si oui, quels symptômes avez-vous observé (vomissements, abattement, perte d'appétit, démangeaisons, lésions au niveau de la tête quand le chat se gratte beaucoup ...) ? Le traitement a-t-il été changé ou la dose modifiée ?

9 - Avez-vous observé une amélioration de son état général suite au traitement ?

Annexe 2 : Tableau des données ayant servi au score de propension

Chat	Vidalta	Pb_financiers	Race_Europ	Male	Sterilise	Age	Age_2cl	Age1	Age2	Vaccin	Vaccin_3cl	Vaccin1	Vaccin2	Vaccin3
1	0	0	1	0	1	15	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
2	0	0	1	1	0	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
3	0	0	0	1	1	11	1	1	0	oui	1	1	0	0
4	1	0	1	1	0	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
5	1	1	1	1	1	9	1	1	0	oui	1	1	0	0
6	1	0	1	0	1	15	2	0	1	oui	1	1	0	0
7	1	0	1	0	1	7	1	1	0	oui	1	1	0	0
8	1	0	0	1	0	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
9	0	0	0	0	1	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
10	1	0	1	1	0	18	2	0	1	non	3	0	0	1
11	1	0	0	0	1	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
12	1	0	0	0	1	15	2	0	1	oui	1	1	0	0
13	1	0	1	1	1	18	2	0	1	oui	1	1	0	0
14	1	0	1	0	1	17	2	0	1	oui	1	1	0	0
15	1	0	1	1	1	17	2	0	1	non	3	0	0	1
16	0	0	1	0	1	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
17	1	0	1	1	1	14	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
18	1	0	1	0	1	18	2	0	1	non	3	0	0	1
19	0	0	1	0	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
20	0	0	1	1	1	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
21	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
22	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
23	1	0	1	1	1	16	2	0	1	non	3	0	0	1
24	1	0	1	0	1	9	1	1	0	non	3	0	0	1
25	1	0	1	0	1	13	2	0	1	non	3	0	0	1
26	1	0	1	0	1	19	2	0	1	non	3	0	0	1
27	1	0	1	0	1	16	2	0	1	oui	1	1	0	0

Chat	Vermifuge	Vermifuge_3cl	Vermifuge1	Vermifuge2	Vermifuge3	Autres_pb_sante	Autres_tt	Acces_ext	Dose	Dose_2cl	Dose1	Dose2
1	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
2	oui_paj	2	0	1	0	1	1	1	2.5	2	0	1
3	oui_paj	2	0	1	0	1	1	1	2.5	2	0	1
4	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	10	1	1	0
5	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	15	2	0	1
6	non	3	0	0	1	0	1	0	10	1	1	0
7	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	10	1	1	0
8	oui_paj	2	0	1	0	1	1	0	15	2	0	1
9	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
10	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	10	1	1	0
11	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	15	2	0	1
12	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	15	2	0	1
13	oui	1	1	0	0	0	0	1	10	1	1	0
14	non	3	0	0	1	0	0	0	10	1	1	0
15	non	3	0	0	1	0	0	0	15	2	0	1
16	oui_paj	2	0	1	0	1	1	0	2.5	2	0	1
17	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	10	1	1	0
18	non	3	0	0	1	1	0	1	10	1	1	0
19	oui	1	1	0	0	0	0	0	2.5	2	0	1
20	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
21	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	2.5	2	0	1
22	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
23	non	3	0	0	1	0	1	0	10	1	1	0
24	non	3	0	0	1	0	0	0	15	2	0	1
25	non	3	0	0	1	0	0	0	15	2	0	1
26	non	3	0	0	1	0	1	0	10	1	1	0
27	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	15	2	0	1

Chat	Annee_tt	Annee_tt_apres_2014	Ef_sec_clin	Vomissements_incl	Anorexie_dysorexie_incl	Abattement_incl	Signes_hypothyroid_incl	Prurit_incl	Excoriations_incl
1	2014	1	1	1	0	0	0	0	0
2	2013	0	1	0	0	0	0	0	0
3	2012	0	0	1	0	0	0	0	0
4	2013	0	1	1	0	0	0	0	0
5	2014	1	1	0	0	0	0	0	0
6	2013	0	1	0	0	0	0	0	0
7	2014	1	1	0	0	1	0	0	0
8	2013	0	0	0	0	0	0	0	0
9	2012	0	0	1	1	0	0	0	0
10	2015	1	1	0	0	0	0	0	0
11	2013	0	1	0	0	0	0	0	0
12	2013	0	0	0	0	0	0	0	0
13	2014	1	1	0	0	0	0	0	0
14	2013	0	0	0	0	0	0	0	0
15	2013	0	0	0	0	0	0	0	0
16	2012	0	1	0	0	0	0	0	0
17	2015	1	0	0	1	0	0	0	0
18	2014	1	0	0	1	0	0	0	0
19	2012	0	1	0	0	0	0	0	0
20	2012	0	1	0	0	0	0	0	0
21	2012	0	0	0	0	0	0	0	0
22	2013	0	0	1	0	0	0	0	0
23	2013	0	1	1	0	0	0	0	0
24	2013	0	1	0	0	0	0	0	0
25	2013	0	1	0	0	0	0	0	0
26	2014	1	0	0	0	0	0	0	0
27	2014	1	0	0	0	0	0	1	0

Chat	Vidalta	Pb_financiers	Race_Europ	Male	Sterilise	Age	Age_2cl	Age1	Age2	Vaccin	Vaccin_3cl	Vaccin1	Vaccin2	Vaccin3
28	1	0	1	0	1	15	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
29	1	0	1	1	1	17	2	0	1	oui	1	1	0	0
30	1	0	1	1	1	15	2	0	1	non	3	0	0	1
31	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
32	0	0	1	0	0	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
33	1	0	1	0	1	16	2	0	1	oui	1	1	0	0
34	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
35	1	0	1	0	1	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
36	1	0	1	1	0	20	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
37	0	0	1	1	1	14	2	0	1	non	3	0	0	1
38	0	0	1	1	1	11	1	1	0	oui	1	1	0	0
39	0	0	1	0	0	11	1	1	0	non	3	0	0	1
40	1	0	0	1	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
41	1	0	1	1	1	16	2	0	1	oui	1	1	0	0
42	0	1	1	0	1	13	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
43	0	0	1	0	1	12	1	1	0	oui_paj	2	0	1	0
44	0	0	1	0	1	17	2	0	1	non	3	0	0	1
45	0	1	1	0	1	13	2	0	1	non	3	0	0	1
46	0	1	1	1	1	17	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
47	0	1	1	0	1	14	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
48	0	1	1	1	1	16	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
49	0	0	1	0	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
50	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
51	0	1	1	0	1	16	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
52	0	0	1	1	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
53	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
54	1	0	1	0	1	17	2	0	1	oui	1	1	0	0

Chat	Vermifuge	Vermifuge_3cl	Vermifuge1	Vermifuge2	Vermifuge3	Autres_pb_sante	Autres_tt	Acces_ext	Dose	Dose_2cl	Dose1	Dose2
28	non	3	0	0	1	0	1	0	10	1	1	0
29	oui	1	1	0	0	1	1	0	10	1	1	0
30	non	3	0	0	1	0	0	1	15	2	0	1
31	non	3	0	0	1	0	1	1	2.5	2	0	1
32	oui	1	1	0	0	0	0	1	2.5	2	0	1
33	oui	1	1	0	0	0	0	0	10	1	1	0
34	non	3	0	0	1	1	0	0	2.5	2	0	1
35	oui_paj	2	0	1	0	1	1	0	10	1	1	0
36	oui	1	1	0	0	1	1	1	10	1	1	0
37	non	3	0	0	1	0	0	0	2.5	2	0	1
38	oui_paj	2	0	1	0	1	0	1	2.5	2	0	1
39	non	3	0	0	1	1	1	0	2.5	1	1	0
40	oui	1	1	0	0	0	0	1	10	1	1	0
41	oui	1	1	0	0	0	0	0	15	2	0	1
42	oui_paj	2	0	1	0	1	0	0	2.5	2	0	1
43	non	3	0	0	1	0	0	0	2.5	2	0	1
44	non	3	0	0	1	1	0	0	1.25	1	1	0
45	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
46	non	3	0	0	1	1	0	0	2.5	1	1	0
47	non	3	0	0	1	0	0	1	2.5	2	0	1
48	non	3	0	0	1	0	0	0	2.5	2	0	1
49	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	2.5	2	0	1
50	non	3	0	0	1	0	0	1	2.5	2	0	1
51	non	3	0	0	1	0	0	0	2.5	2	0	1
52	oui	1	1	0	0	0	0	0	2.5	2	0	1
53	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	2.5	2	0	1
54	oui	1	1	0	0	1	0	0	10	1	1	0

Chat	Annee_tt	Annee_tt_apres _2014	Ef_sec_clin	Vomissements _incl	Anorexie_dysorexie _incl	Abattement_incl	Signes_hypothy _incl	Prurit_incl	Excoriations_incl
28	2014	1	0	1	0	0	0	0	0
29	2014	1	1	0	0	0	0	0	0
30	2015	1	1	1	0	0	0	1	0
31	2015	1	1	1	0	0	0	0	0
32	2012	0	0	0	0	0	0	0	0
33	2014	1	0	1	0	0	0	0	0
34	2013	0	0	1	0	0	0	0	0
35	2013	0	1	0	0	0	0	0	0
36	2014	1	0	1	0	0	0	1	0
37	2014	1	0	1	0	1	0	0	0
38	2014	1	1	0	0	1	0	0	0
39	2014	1	0	1	0	1	0	0	0
40	2015	1	0	0	0	0	0	0	0
41	2014	1	0	1	0	0	0	0	0
42	2012	0	1	0	0	0	0	0	0
43	2012	0	1	0	0	0	0	0	0
44	2012	0	1	1	0	0	0	0	0
45	2014	1	0	1	0	0	0	0	0
46	2012	0	0	0	0	0	0	0	0
47	2012	0	0	1	1	1	0	0	0
48	2012	0	0	1	0	0	0	0	0
49	2014	1	0	1	1	1	0	0	0
50	2012	0	1	0	0	0	0	0	0
51	2012	0	1	1	0	1	0	0	0
52	2012	0	0	1	0	0	0	0	0
53	2012	0	0	0	0	0	0	0	0
54	2015	1	1	0	0	0	0	0	0

Chat	Vidalta	Pb_financiers	Race_Europ	Male	Sterilise	Age	Age_2cl	Age1	Age2	Vaccin	Vaccin_3cl	Vaccin1	Vaccin2	Vaccin3
55	0	1	1	0	1	13	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
56	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
57	0	0	1	0	1	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
58	0	0	1	0	1	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
59	0	0	0	1	1	11	1	1	0	oui	1	1	0	0
60	0	0	1	0	0	15	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
62	0	1	1	0	1	16	2	0	1	non	3	0	0	1
63	0	0	1	1	1	11	1	1	0	oui	1	1	0	0
64	1	0	1	1	1	13	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
65	0	1	1	1	1	16	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
66	0	0	1	1	1	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
67	0	0	1	0	1	19	2	0	1	non	3	0	0	1
68	0	0	1	0	0	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
69	0	0	1	1	1	12	1	1	0	non	3	0	0	1
70	0	1	1	1	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
71	0	0	1	1	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
72	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
73	0	0	1	0	0	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
74	0	1	1	0	1	11	1	1	0	oui	1	1	0	0
75	1	0	1	0	1	9	1	1	0	oui	1	1	0	0
76	0	0	1	0	1	14	2	0	1	non	3	0	0	1
77	0	0	1	1	0	14	2	0	1	non	3	0	0	1
78	0	0	0	0	1	16	2	0	1	oui	1	1	0	0
79	1	0	1	0	1	15	2	0	1	oui	1	1	0	0
80	0	0	1	1	1	14	2	0	1	non	3	0	0	1
81	0	0	1	1	1	17	2	0	1	non	3	0	0	1
82	1	0	1	1	1	16	2	0	1	non	3	0	0	1
83	1	0	1	1	1	16	2	0	1	non	3	0	0	1

Chat	Vermifuge	Vermifuge_3cl	Vermifuge1	Vermifuge2	Vermifuge3	Autres_pb_sante	Autres_tt	Acces_ext	Dose	Dose_2cl	Dose1	Dose2
55	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
56	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
57	oui_paj	2	0	1	0	0	1	0	2.5	2	0	1
58	oui	1	1	0	0	0	0	1	5	2	0	1
59	oui_paj	2	0	1	0	0	1	0	2.5	2	0	1
60	non	3	0	0	1	0	1	0	2.5	2	0	1
62	oui_paj	2	0	1	0	1	1	0	2.5	2	0	1
63	non	3	0	0	1	0	0	1	2.5	2	0	1
64	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	15	2	0	1
65	oui	1	1	0	0	0	1	0	2.5	2	0	1
66	oui_paj	2	0	1	0	1	0	1	2.5	2	0	1
67	non	3	0	0	1	0	0	0	5	2	0	1
68	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	5	2	0	1
69	oui	1	1	0	0	0	0	1	5	2	0	1
70	oui	1	1	0	0	1	0	1	2.5	2	0	1
71	oui	1	1	0	0	1	0	1	2.5	2	0	1
72	oui_paj	2	0	1	0	1	1	1	2.5	1	1	0
73	oui_paj	2	0	1	0	1	1	1	2.5	1	1	0
74	oui	1	1	0	0	1	0	1	2.5	2	0	1
75	oui	1	1	0	0	0	1	1	15	2	0	1
76	oui	1	1	0	0	0	0	1	2.5	2	0	1
77	oui	1	1	0	0	0	0	1	2.5	2	0	1
78	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	5	2	0	1
79	oui	1	1	0	0	1	1	1	10	1	1	0
80	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
81	oui	1	1	0	0	1	0	1	2.5	2	0	1
82	non	3	0	0	1	1	1	0	10	1	1	0
83	non	3	0	0	1	0	0	0	10	1	1	0

Chat	Annee_tt	Annee_tt_apres _2014	Ef_sec_clin	Vomissements _incl	Anorexie_dysorexie _incl	Abattement_incl	Signes_hypothy _incl	Prurit_incl	Excoriations_incl
55	2013	0	0	0	1	0	0	0	0
56	2013	0	1	0	1	0	0	0	0
57	2013	0	1	0	0	1	0	0	0
58	2013	0	1	1	0	0	0	0	0
59	2013	0	1	1	0	0	0	0	0
60	2013	0	0	1	0	0	0	0	0
62	2014	1	0	1	0	0	0	0	0
63	2012	0	0	0	0	0	0	0	0
64	2014	1	1	1	0	0	0	0	0
65	2014	1	0	1	0	0	0	0	0
66	2014	1	0	0	0	0	0	0	0
67	2014	1	0	1	0	0	0	0	0
68	2014	1	0	0	0	1	0	0	0
69	2014	1	0	1	0	0	0	0	0
70	2015	1	1	1	0	0	0	0	0
71	2015	1	0	0	0	0	0	0	0
72	2015	1	0	1	0	0	0	0	0
73	2015	1	1	0	0	0	0	1	0
74	2015	1	0	1	1	1	0	0	0
75	2015	1	0	0	1	0	0	0	0
76	2015	1	0	0	0	0	0	1	0
77	2014	1	0	1	0	0	0	0	0
78	2015	1	1	1	0	0	0	0	0
79	2015	1	1	1	1	0	0	0	0
80	2013	0	1	1	0	0	0	0	0
81	2013	0	0	0	0	0	0	0	0
82	2015	1	1	0	0	0	0	0	0
83	2015	1	0	1	1	0	0	0	0

Annexe 3 : Dictionnaire des variables

- Chat = N° attribué au chat
- Vidalta : « 1 » si traitement Vidalta ND ; « 0 » si traitement Félimazole ND
- Pb_financiers : « 1 » si problèmes financiers (examens refusés à cause de frais limités ou impayés), « 0 » sinon (pas d'examens refusés et pas d'impayés)
- Race_Europ : « 1 » si chat de race Européen ; « 0 » sinon
- Male : « 1 » si chat de sexe mâle ; « 0 » sinon
- Sterilise : « 1 » si chat stérilisé ; « 0 » sinon
- Age : âge à la mise en place du traitement
- Age_2cl : répartition en 2 classes d'âge : « 1 » si âge ≤ 12 ans ; « 2 » si âge > 12 ans

Recodage en variables indicatrices :

Age1 : « 1 » si âge à la mise en place du traitement ≤ 12 ans ; « 0 » sinon

Age 2 : « 1 » si âge > 12 ans ; « 0 » sinon

- Vaccin : « oui » si chat vacciné ; « non » si chat non vacciné ; « oui_paj » si chat vacciné mais pas à jour
- Vaccin_3cl : répartition en 3 classes : « 1 » si chat vacciné ; « 2 » si chat vacciné mais pas à jour ; « 3 » si chat non vacciné

Recodage en variables indicatrices :

Vaccin1 : « 1 » si vaccin à jour, « 0 » sinon

Vaccin 2 : « 1 » si vaccin pas à jour, « 0 » sinon

Vaccin3 : « 1 » si chat pas vacciné, « 0 » sinon

- Vermifuge : « oui » si chat vermifugé ; « non » si chat pas vermifugé ; « oui_paj » si le propriétaire ne se souvient plus
- Vermifuge_3cl : répartition en 3 classes : « 1 » si chat vermifugé ; « 2 » si le propriétaire ne se souvient plus ; « 3 » si chat pas vermifugé

Recodage en variables indicatrices :

Vermifuge1 : « 1 » si chat vermifugé, « 0 » sinon

Vermifuge2 : « 1 » si le propriétaire ne se souvient plus, « 0 » sinon

Vermifuge3 : « 1 » si chat pas vermifugé, « 0 » sinon

- Autres_pb_sante : « 1 » si présence d'autres problème de santé à la mise en place du traitement ; « 0 » sinon
- Autres_traitement : « 1 » si le chat prenait d'autres traitements à la mise en place du traitement antithyroïdien ; « 0 » sinon
- Acces_est : « 1 » si le chat avait accès à l'extérieur à la mise en place du traitement antithyroïdien ; « 0 » sinon
- Dose : dose du traitement en milligrammes

- Dose_2cl : répartition de la dose en 2 classes : « 1 » si sous-dosage (par rapport à la dose initiale recommandée (2,5mg BID pour FELIMAZOLE, 10mg SID pour VIDALTA) ; « 2 » si dosage normale ou sur-dosage (par rapport à la dose initiale recommandée)

Recodage en variables indicatrices :

- Dose1 : « 1 » si traitement sous-dosé par rapport à la dose initiale recommandée, « 0 » sinon
- Dose2 : « 1 » si traitement à la dose initiale recommandée ou sur-dosé par rapport à la dose initiale recommandée, « 0 » sinon
- Annee_tt : année de mise en place du traitement
- Annee_tt_apres_2014 : « 1 » si traitement mis en place en 2014-2015 ; « 0 » si traitement mis en place en 2012-2013
- Ef_sec_clin : « 1 » si présence d'effets secondaires cliniques ; « 0 » sinon
- Vomissements_incl : « 1 » si vomissements présents à la mise en place du traitement ; « 0 » sinon
- Anorexie_dysorexie_incl : « 1 » si anorexie ou dysorexie présente à la mise en place du traitement ; « 0 » sinon
- Abattement_incl : « 1 » si abattement présent à la mise en place du traitement ; « 0 » sinon
- Signes_hypothy_incl : « 1 » si signes d'hypothyroïdie présents à la mise en place du traitement ; « 0 » sinon
- Prurit_incl : « 1 » si prurit présent à la mise en place du traitement ; « 0 » sinon
- Excoriations_incl : « 1 » si excoriations faciales présentes à la mise en place du traitement ; « 0 » sinon
- Ef_sec_bioch : « 1 » si présence d'effets secondaires biochimiques ; « 0 » sinon
- Ef_sec_hemato : « 1 » si présence d'effets secondaires hématologiques ; « 0 » sinon

Annexe 4 : Tableau de donnée obtenu après appariement des chats, utilisé pour la régression logistique

Chat	Vidalta	Pb_financiers	Race_Europ	Male	Sterilise	Age	Age_2cl	Age1	Age2	Vaccin	Vaccin_3cl	Vaccin1	Vaccin2	Vaccin3
1	0	0	1	0	1	15	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
2	0	0	1	1	0	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
4	1	0	1	1	0	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
5	1	1	1	1	1	9	1	1	0	oui	1	1	0	0
6	1	0	1	0	1	15	2	0	1	oui	1	1	0	0
7	1	0	1	0	1	7	1	1	0	oui	1	1	0	0
8	1	0	0	1	0	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
9	0	0	0	0	1	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
10	1	0	1	1	0	18	2	0	1	non	3	0	0	1
11	1	0	0	0	1	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
12	1	0	0	0	1	15	2	0	1	oui	1	1	0	0
13	1	0	1	1	1	18	2	0	1	oui	1	1	0	0
14	1	0	1	0	1	17	2	0	1	oui	1	1	0	0
15	1	0	1	1	1	17	2	0	1	non	3	0	0	1
16	0	0	1	0	1	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
17	1	0	1	1	1	14	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
18	1	0	1	0	1	18	2	0	1	non	3	0	0	1
19	0	0	1	0	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
20	0	0	1	1	1	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
22	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
23	1	0	1	1	1	16	2	0	1	non	3	0	0	1
24	1	0	1	0	1	9	1	1	0	non	3	0	0	1
25	1	0	1	0	1	13	2	0	1	non	3	0	0	1
26	1	0	1	0	1	19	2	0	1	non	3	0	0	1
27	1	0	1	0	1	16	2	0	1	oui	1	1	0	0
28	1	0	1	0	1	15	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
29	1	0	1	1	1	17	2	0	1	oui	1	1	0	0

Chat	Vermifuge	Vermifuge_3cl	Vermifuge1	Vermifuge2	Vermifuge3	Autres_pb_sante	Autres_tt	Acces_ext	Dose	Dose_2cl	Dose1	Dose2
1	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
2	oui_paj	2	0	1	0	1	1	1	2.5	2	0	1
4	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	10	1	1	0
5	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	15	2	0	1
6	non	3	0	0	1	0	1	0	10	1	1	0
7	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	10	1	1	0
8	oui_paj	2	0	1	0	1	1	0	15	2	0	1
9	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
10	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	10	1	1	0
11	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	15	2	0	1
12	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	15	2	0	1
13	oui	1	1	0	0	0	0	1	10	1	1	0
14	non	3	0	0	1	0	0	0	10	1	1	0
15	non	3	0	0	1	0	0	0	15	2	0	1
16	oui_paj	2	0	1	0	1	1	0	2.5	2	0	1
17	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	10	1	1	0
18	non	3	0	0	1	1	0	1	10	1	1	0
19	oui	1	1	0	0	0	0	0	2.5	2	0	1
20	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
22	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
23	non	3	0	0	1	0	1	0	10	1	1	0
24	non	3	0	0	1	0	0	0	15	2	0	1
25	non	3	0	0	1	0	0	0	15	2	0	1
26	non	3	0	0	1	0	1	0	10	1	1	0
27	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	15	2	0	1
28	non	3	0	0	1	0	1	0	10	1	1	0
29	oui	1	1	0	0	1	1	0	10	1	1	0

Chat	Vidalta	Pb_financiers	Race_Europ	Male	Sterilise	Age	Age_2cl	Age1	Age2	Vaccin	Vaccin_3cl	Vaccin1	Vaccin2	Vaccin3
30	1	0	1	1	1	15	2	0	1	non	3	0	0	1
31	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
33	1	0	1	0	1	16	2	0	1	oui	1	1	0	0
35	1	0	1	0	1	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
36	1	0	1	1	0	20	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
37	0	0	1	1	1	14	2	0	1	non	3	0	0	1
38	0	0	1	1	1	11	1	1	0	oui	1	1	0	0
39	0	0	1	0	0	11	1	1	0	non	3	0	0	1
40	1	0	0	1	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
41	1	0	1	1	1	16	2	0	1	oui	1	1	0	0
43	0	0	1	0	1	12	1	1	0	oui_paj	2	0	1	0
44	0	0	1	0	1	17	2	0	1	non	3	0	0	1
49	0	0	1	0	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
50	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
52	0	0	1	1	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
53	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
54	1	0	1	0	1	17	2	0	1	oui	1	1	0	0
56	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
57	0	0	1	0	1	12	1	1	0	oui	1	1	0	0
60	0	0	1	0	0	15	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
63	0	0	1	1	1	11	1	1	0	oui	1	1	0	0
64	1	0	1	1	1	13	2	0	1	oui_paj	2	0	1	0
66	0	0	1	1	1	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
67	0	0	1	0	1	19	2	0	1	non	3	0	0	1
68	0	0	1	0	0	10	1	1	0	oui	1	1	0	0
70	0	1	1	1	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0
71	0	0	1	1	1	13	2	0	1	oui	1	1	0	0

Chat	Vermifuge	Vermifuge_3cl	Vermifuge1	Vermifuge2	Vermifuge3	Autres_pb_sante	Autres_tt	Acces_ext	Dose	Dose_2cl	Dose1	Dose2
30	non	3	0	0	1	0	0	1	15	2	0	1
31	non	3	0	0	1	0	1	1	2.5	2	0	1
33	oui	1	1	0	0	0	0	0	10	1	1	0
35	oui_paj	2	0	1	0	1	1	0	10	1	1	0
36	oui	1	1	0	0	1	1	1	10	1	1	0
37	non	3	0	0	1	0	0	0	2.5	2	0	1
38	oui_paj	2	0	1	0	1	0	1	2.5	2	0	1
39	non	3	0	0	1	1	1	0	2.5	1	1	0
40	oui	1	1	0	0	0	0	1	10	1	1	0
41	oui	1	1	0	0	0	0	0	15	2	0	1
43	non	3	0	0	1	0	0	0	2.5	2	0	1
44	non	3	0	0	1	1	0	0	1.25	1	1	0
49	oui_paj	2	0	1	0	0	1	1	2.5	2	0	1
50	non	3	0	0	1	0	0	1	2.5	2	0	1
52	oui	1	1	0	0	0	0	0	2.5	2	0	1
53	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	2.5	2	0	1
54	oui	1	1	0	0	1	0	0	10	1	1	0
56	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	2.5	2	0	1
57	oui_paj	2	0	1	0	0	1	0	2.5	2	0	1
60	non	3	0	0	1	0	1	0	2.5	2	0	1
63	non	3	0	0	1	0	0	1	2.5	2	0	1
64	oui_paj	2	0	1	0	0	0	0	15	2	0	1
66	oui_paj	2	0	1	0	1	0	1	2.5	2	0	1
67	non	3	0	0	1	0	0	0	5	2	0	1
68	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	5	2	0	1
70	oui	1	1	0	0	1	0	1	2.5	2	0	1
71	oui	1	1	0	0	1	0	1	2.5	2	0	1

Chat	Annee_tt	Annee_tt_apres_2014	Ef_sec_clin	Vomissements_incl	Anorexie_dysorexie_incl	Abattement_incl	Signes_hypothy_incl	Prurit_incl	Excoriations_incl	Score
30	2015	1	1	1	0	0	0	1	0	0.35439481463808
31	2015	1	1	1	0	0	0	0	0	0.470199982773969
33	2014	1	0	1	0	0	0	0	0	0.620581174986416
35	2013	0	1	0	0	0	0	0	0	0.315223928522979
36	2014	1	0	1	0	0	0	1	0	0.149040606740888
37	2014	1	0	1	0	1	0	0	0	0.664611951351356
38	2014	1	1	0	0	1	0	0	0	0.438639738822284
39	2014	1	0	1	0	1	0	0	0	0.377829649634783
40	2015	1	0	0	0	0	0	0	0	0.746315969094253
41	2014	1	0	1	0	0	0	0	0	0.620581174986416
43	2012	0	1	0	0	0	0	0	0	0.286818672148415
44	2012	0	1	1	0	0	0	0	0	0.244364023896389
49	2014	1	0	1	1	1	0	0	0	0.474074686430095
50	2012	0	1	0	0	0	0	0	0	0.484649355034337
52	2012	0	0	1	0	0	0	0	0	0.2106852065847
53	2012	0	0	0	0	0	0	0	0	0.293838291256482
54	2015	1	1	0	0	0	0	0	0	0.913942440578813
56	2013	0	1	0	1	0	0	0	0	0.571346584561131
57	2013	0	1	0	0	1	0	0	0	0.315223928522979
60	2013	0	0	1	0	0	0	0	0	0.16813046645481
63	2012	0	0	0	0	0	0	0	0	0.223721824473908
64	2014	1	1	1	0	0	0	0	0	0.353997781943553
66	2014	1	0	0	0	0	0	0	0	0.438639738822284
67	2014	1	0	1	0	0	0	0	0	0.664611951351356
68	2014	1	0	0	0	1	0	0	0	0.438639738822284
70	2015	1	1	1	0	0	0	0	0	0.0621785660420294
71	2015	1	0	0	0	0	0	0	0	0.746315969094253

Chat	Vidalta	Pb_financiers	Race_Europ	Male	Sterilise	Age	Age_2cl	Age1	Age2	Vaccin	Vaccin_3cl	Vaccin1	Vaccin2	Vaccin3
72	0	0	1	0	1	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
73	0	0	1	0	0	14	2	0	1	oui	1	1	0	0
75	1	0	1	0	1	9	1	1	0	oui	1	1	0	0
76	0	0	1	0	1	14	2	0	1	non	3	0	0	1
77	0	0	1	1	0	14	2	0	1	non	3	0	0	1
78	0	0	0	0	1	16	2	0	1	oui	1	1	0	0
79	1	0	1	0	1	15	2	0	1	oui	1	1	0	0
81	0	0	1	1	1	17	2	0	1	non	3	0	0	1
82	1	0	1	1	1	16	2	0	1	non	3	0	0	1
83	1	0	1	1	1	16	2	0	1	non	3	0	0	1

Chat	Vermifuge	Vermifuge_3cl	Vermifuge1	Vermifuge2	Vermifuge3	Autres_pb_sante	Autres_tt	Acces_ext	Dose	Dose_2cl	Dose1	Dose2
72	oui_paj	2	0	1	0	1	1	1	2.5	1	1	0
73	oui_paj	2	0	1	0	1	1	1	2.5	1	1	0
75	oui	1	1	0	0	0	1	1	15	2	0	1
76	oui	1	1	0	0	0	0	1	2.5	2	0	1
77	oui	1	1	0	0	0	0	1	2.5	2	0	1
78	oui_paj	2	0	1	0	0	0	1	5	2	0	1
79	oui	1	1	0	0	1	1	1	10	1	1	0
81	oui	1	1	0	0	1	0	1	2.5	2	0	1
82	non	3	0	0	1	1	1	0	10	1	1	0
83	non	3	0	0	1	0	0	0	10	1	1	0

Chat	Annee_tt	Annee_tt_ apres_2014	Ef_sec_clin	Vomissements _incl	Anorexie_dysorexie _incl	Abattement _incl	Signes_hypothy _incl	Prurit_incl	Excoriations _incl	Score
72	2015	1	0	1	0	0	0	0	0	0.281965215292088
73	2015	1	1	0	0	0	0	1	0	0.718291207395035
75	2015	1	0	0	1	0	0	0	0	0.674215546303726
76	2015	1	0	0	0	0	0	1	0	0.645341548229164
77	2014	1	0	1	0	0	0	0	0	0.218896099199782
78	2015	1	1	1	0	0	0	0	0	0.281965215292088
79	2015	1	1	1	1	0	0	0	0	0.509814744865267
81	2013	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22896027749876
82	2015	1	1	0	0	0	0	0	0	0.927885325845301
83	2015	1	0	1	1	0	0	0	0	0.819779616128169

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROÏDIE FÉLINE : COMPARAISON DES EFFETS SECONDAIRES DU CARBIMAZOLE ET DU MÉTHIMAZOLE

SCHILLEWAERT Anne-Claire

Résumé :

L'hyperthyroïdie est l'affection endocrinienne la plus fréquente chez le chat adulte et âgé, caractérisée par une hypersécrétion des hormones thyroïdiennes. Plusieurs possibilités thérapeutiques existent, l'une d'entre elles est le traitement médical par les anti-thyroïdiens de synthèse. Deux molécules sont alors disponibles, le méthimazole commercialisé en France sous le nom de Félimazole ND (FMZ) et le carbimazole commercialisé sous le nom de Vidalta ND (VDT). Plusieurs études se sont intéressées à l'efficacité et aux effets secondaires de ces deux molécules mais cette étude est à ce jour la première comparant directement les effets secondaires de ces deux traitements. Après une partie bibliographique rappelant les différentes modalités de traitement de l'hyperthyroïdie féline, cette étude rétrospective sur 50 chats hyperthyroïdiens traités au FMZ et 32 chats hyperthyroïdiens traités au VDT compare l'incidence d'effets secondaires de ces deux traitements au cours des 12 premières semaines de traitement. Les dossiers ont été recueillis au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort et à la Clinique Réservée aux Chats de Vincennes entre 2012 et 2015. Les deux groupes de traitement ont été élaborés en utilisant le score de propension afin de limiter les facteurs de confusion potentiels. L'âge médian des chats hyperthyroïdiens était de 14 ans, aucune prédisposition sexuelle n'a été observée. La valeur médiane de thyroxinémie après traitement était plus basse qu'au moment du diagnostic dans les deux groupes (FMZ : 51,7 nmol/L après 1 mois ; 28,0 nmol/L après 2 mois ; 62,3 nmol/L après 3 mois ; VDT : 30,5 nmol/L après 1 mois ; 49,5 nmol/L après 2 mois ; 41,0 nmol/L après 3 mois). Les paramètres rénaux avaient tendance à augmenter avec le traitement tandis que les paramètres hépatiques avaient tendance à se normaliser. Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative d'incidence d'effets secondaires entre le FMZ et le VDT. Les limites de cette étude incluent son caractère rétrospectif et la petite taille de l'échantillon. Une étude prospective comportant un plus grand nombre d'individus est nécessaire.

Mots clés : HYPERTHYROIDIE / TRAITEMENT / METHIMAZOLE / CARBIMAZOLE / EFFET SECONDAIRE / ETUDE DE CAS / CHUVA / CARNIVORE DOMESTIQUE / CHAT / CHAT ÂGE

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr Miguel CAMPOS

Co-directeur : Dr Loïc DESQUILBET

Assesseur : Dr Guillemette CREPEAUX

RETROSPECTIVE STUDY OF TREATMENT OF FELINE HYPERTHYROIDISM : COMPARISON OF ADVERSE EFFECTS OF CARBIMAZOLE AND FELIMAZOLE

SCHILLEWAERT Anne-Claire

Summary :

Feline hyperthyroidism is the most common endocrine disorder in adult and old cats, resulting from excessive secretion of thyroid hormones. Several treatment modalities exist, one of them being the medical treatment with anti-thyroid drugs. Two anti-thyroid drugs are available, méthimazole, commercialized under the name of Félimazole ND (FMZ) in France, and carbimazole, commercialized under the name of Vidalta ND (VDT). Several authors studied the efficacy and safety of those drugs but this study is the first to directly compare the adverse effects of those two treatments. After a summary of the different treatment modalities of feline hyperthyroidism, this retrospective study of 50 hyperthyroid cats treated with FMZ and 32 hyperthyroid cats treated with VDT compares the incidence of side-effects between the 2 drugs in the first 12 weeks of treatment. Cases were recruited at the University Veterinary Hospital Center of Alfort and at the Feline Veterinary Clinic of Vincennes between 2012 and 2015. The two treatment groups were formulated using a propensity score to limit confounding factors. The median age of hyperthyroid cats was 14 years and no sexual predisposition was observed. The median thyroxine value after treatment was lower than before in both groups (FMZ : 51,7 nmol/L after 1 month ; 28,0 nmol/L after 2 month ; 62,3 nmol/L after 3 month ; VDT : 30,5 nmol/L after 1 month ; 49,5 nmol/L after 2 month ; 41,0 nmol/L after 3 month). Renal parameters tended to increase with treatment while liver enzymes tended to normalize. Our study did not show a significant difference in the incidence of adverse effects between FMZ and VDT. Limitation of our study include its retrospective character and small sample size. A prospective study with a larger number of individuals is required.

Keywords : HYPERTHYROIDISM / TREATMENT / METHIMAZOLE / CARBIMAZOLE / SIDE EFFECT / CASE STUDY / CHUVA / DOMESTIC CARNIVORE / CAT / OLD CAT

Jury :

President : Pr.

Director : Dr Miguel CAMPOS

Co-director : Dr. Loïc DESQUILBET

Assessor : Dr. Guillemette CREPEAUX