

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I – GENERALITES SUR LES GC ET SUR L’HC.

I.1. Synthèse et propriétés générales des GC.

I.1.1. Structure et classification.

I.1.2. Métabolisme des GC.

- I.1.2.1. Synthèse du cortisol.
- I.1.2.2. Mode d’action des GC.
- I.1.2.3. Elimination des GC.
- I.1.2.4. Régulation de la sécrétion des GC.

I.1.3. Propriétés générales des GC.

- I.1.3.1. Propriétés métaboliques.
 - a. Action sur le métabolisme glucidique, protéique et lipidique.
 - b. Action sur le métabolisme hydroélectrolytique.
- I.1.3.2. Principales propriétés pharmacologiques.
 - a. Propriétés anti-inflammatoires.
 - b. Activité immunomodulatrice.
 - c. Propriétés anti-allergiques.

I.2. Conséquences cliniques d’un excès de GC : l’hypercorticisme.

I.2.1. Etiologie des hypercorticismes.

- I.2.1.1. L’HC iatrogène.
- I.2.1.2. L’HC hypophysaire.
- I.2.1.3. L’HC surrénalien.

I.2.2. Etude clinique.

- I.2.2.1. Incidence.
- I.2.2.2. Symptômes.
- I.2.2.3. Diagnostic.
- I.2.2.4. Traitement.
 - a. Traitement des tumeurs surrénaliennes.
 - b. Traitement de l’hypercorticisme hypophysaire.

II – MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES, IMMUNOLOGIQUES, MODIFICATIONS DE L’HEMOSTASE INDUITES PAR L’HC.

II.1. Modifications hématologiques et immunologiques.

II.1.1. Action de l’HC sur les éléments figurés du sang.

- II.1.1.1. Action sur les polynucléaires neutrophiles.
- II.1.1.2. Action sur les lymphocytes.
- II.1.1.3. Action sur les polynucléaires éosinophiles.

II.1.1.4. Action sur les monocytes.

II.1.2. Action de l'HC sur la réaction immunitaire.

II.1.2.1. La fonction phagocytaire.

II.1.2.2. L'immunité à médiation cellulaire et humorale.

a. Les principaux acteurs.

b. Modifications de l'immunité à médiation cellulaire.

c. Modifications de l'immunité à médiation humorale.

II.2. Modifications de l'hémostase induite par l'HC.

II.2.1. Rappels sur la physiologie de l'hémostase et sur son exploration.

II.2.1.1. Physiologie de l'hémostase.

II.2.1.2. Exploration de l'hémostase.

II.2.2. Modifications de la coagulation induites pas l'HC.

II.2.2.1. Les facteurs procoagulants.

II.2.2.2. Les facteurs anticoagulants.

II.2.2.3. Les temps de coagulation.

III – MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES INDUITES PAR L'HC – EFFETS SUR LE REIN, LE FOIE, LE MUSCLE...

III.1. Modifications neuromusculaires.

III.1.1. Effets de l'HC sur le muscle.

III.1.1.1. Les signes cliniques.

III.1.1.2. Modifications biologiques.

a. La CK.

b. L'ASAT.

c. La LDH.

III.1.1.3. Modifications électrophysiologiques.

a. L'électromyographie.

b. L'électroneurographie

III.1.1.4. Modifications histologiques.

III.1.1.5. Pathogénie.

III.1.2. Modifications neurologiques.

III.1.2.1. Modifications physiques.

III.1.2.2. Modifications biologiques.

a. La tension intracrânienne.

b. Les neuromédiateurs.

III .2. Effets de l'HC sur le rein.

III.2.1. Effets de l'HC sur la pression artérielle.

III.2.1.1. Rappels sur la régulation de la pression artérielle.

a. Les facteurs hypotenseurs.

b. Les facteurs hypertenseurs.

III.2.1.2. Pathogénie de l'hypertension artérielle induite par l'HC.

- a. Effets sur les facteurs hypertenseurs.
- b. Effets sur les facteurs hypotenseurs.

III.2.2. Modification de la fonction rénale.

- III.2.2.1. Les paramètres sanguins.
 - a. L'urée.
 - b. La créatinine.
- III.2.2.1. Les paramètres urinaires.
 - a. La densité urinaire.
 - b. La protéinurie.
 - c. La glycosurie.
 - d. Le Ph.
 - e. L'analyse du sédiment urinaire.

III.3. Effets de l'HC sur le foie.

III.3.1. Modification des enzymes hépatiques.

- III.3.1.1. Les PAL.
- III.3.1.2. L'ALAT.
- III.3.1.3. Les γ GT.

III.3.2. Modifications histologiques.

III.3.3. HC et hyperlipidémie.

III.4. Effets de l'HC sur l'estomac.

IV – MODIFICATIONS ENDOCRINIENNES INDUITES PAR L'HC..

IV.1. Effets de l'HC sur l'action de l'insuline .

IV.1.1. Modifications biologiques.

IV.1.2. Pathogénie de l'insulinorésistance corticoinduite.

IV.2. Effets de l'HC sur les hormones sexuelles.

IV.2.1. Modifications biologiques.

- IV.2.1.1. Chez le mâle.
- IV.2.1.2. Chez la femelle.

IV.2.2. Pathogénie.

- IV.2.2.1. Action des GC sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- IV.2.2.2. Autres actions

IV.3. Effets de l'HC sur les hormones thyroïdiennes.

IV.3.1. Modifications biologiques.

- IV 3.1.1. Dosage des hormones thyroïdiennes.

IV.3.1.2. Tests dynamiques.

IV.3.2. Pathogénie de la pseudohypothyroïdie.

IV.4 Effets de l'HC sur le métabolisme phosphocalcique.

IV.4.1. Modifications biologiques.

IV.4.2. Pathogénie.

IV.5 Effets de l'HC sur l'hormone de croissance.

IV.5.1. Modifications biologiques.

IV.5.2. Pathogénie.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'hypercorticisme est un des troubles endocriniens le plus fréquemment rencontré chez le chien.

Il s'agit d'un syndrome résultant, ou d'une production excessive de glucocorticoïdes par l'organisme, on parle alors d'hypercorticisme spontané ou encore de syndrome de Cushing, ou d'une administration répétée et excessive de glucocorticoïdes, c'est l'hypercorticisme iatrogène.

Les signes cliniques de la maladie sont le reflet d'une atteinte multiorganique, les glucocorticoïdes possédant des récepteurs dans toutes les cellules de l'organisme.

Il s'agit dans ce travail de faire le point sur les principales modifications biologiques induites par l'hypercorticisme, qu'il soit spontané ou iatrogène. Elles sont le reflet direct des propriétés métaboliques, pharmacologiques des glucocorticoïdes.

Une première partie sera donc consacrée à rappeler les propriétés métaboliques et pharmacologiques des glucocorticoïdes et à faire un bref rappel de l'aspect clinique de l'hypercorticisme.

Dans les trois parties suivantes, seront abordées les principales modifications biologiques induites par la maladie, c'est-à-dire les effets de l'hypercorticisme sur les principaux examens de laboratoire, à savoir, dans une première partie, les modifications hématologiques, immunologiques et de la coagulation, dans une seconde partie, les modifications biochimiques, et enfin, dans une dernière partie, les modifications endocriniennes.

PARTIE I

GENERALITES SUR LES GLUCOCORTICOÏDES ET SUR L'HYPERCORTICISME

I.1 SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES GLUCOCORTICOIDES.

I.1.1. STRUCTURE ET CLASSIFICATION.

Le cortisol (ou hydrocortisone) est le glucocorticoïde (GC) naturel le plus important. Vient ensuite la cortisone.

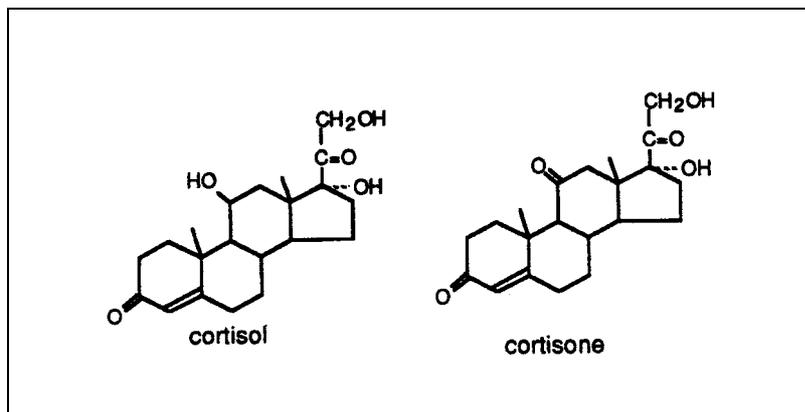


Figure I. Structure du cortisol et de la cortisone (17).

Tous les GC de synthèse sont fabriqués à partir de ces deux molécules. Ils ont donc tous la même structure de base représentée par le noyau tétracyclique du cholestérol, noyau à 27 carbones (fig.II).

Leurs propriétés métaboliques et pharmacologiques varient en fonction des substitutions sur ce noyau (17).

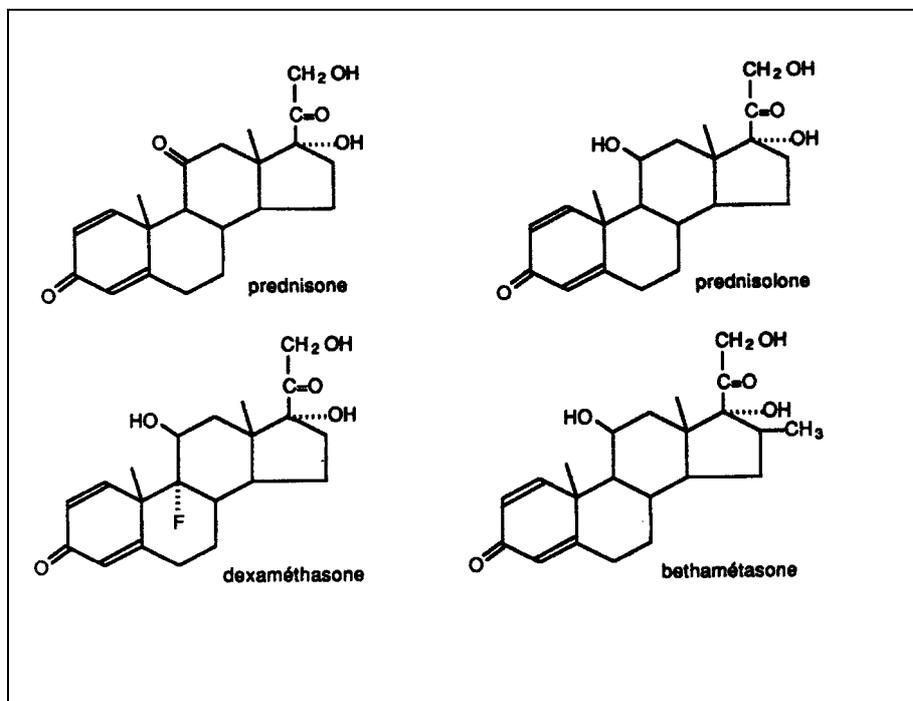


Figure II. Principaux GC de synthèse (17).

I.1.2. METABOLISME DES GC.

I.1.2.1. Synthèse du cortisol (17, 65, 160).

La synthèse du cortisol a lieu dans les glandes surrénales. Elles sont composées d'une médulla et d'un cortex qui, à lui seul, produit une trentaine d'hormones divisées en trois groupes :

- Les minéralocorticoïdes fabriqués dans la zone glomérulée.
- Les hormones sexuelles fabriquées dans la zone réticulée.
- Les glucocorticoïdes fabriqués dans la zone fasciculée.

La synthèse proprement dite se fait à partir du cholestérol.

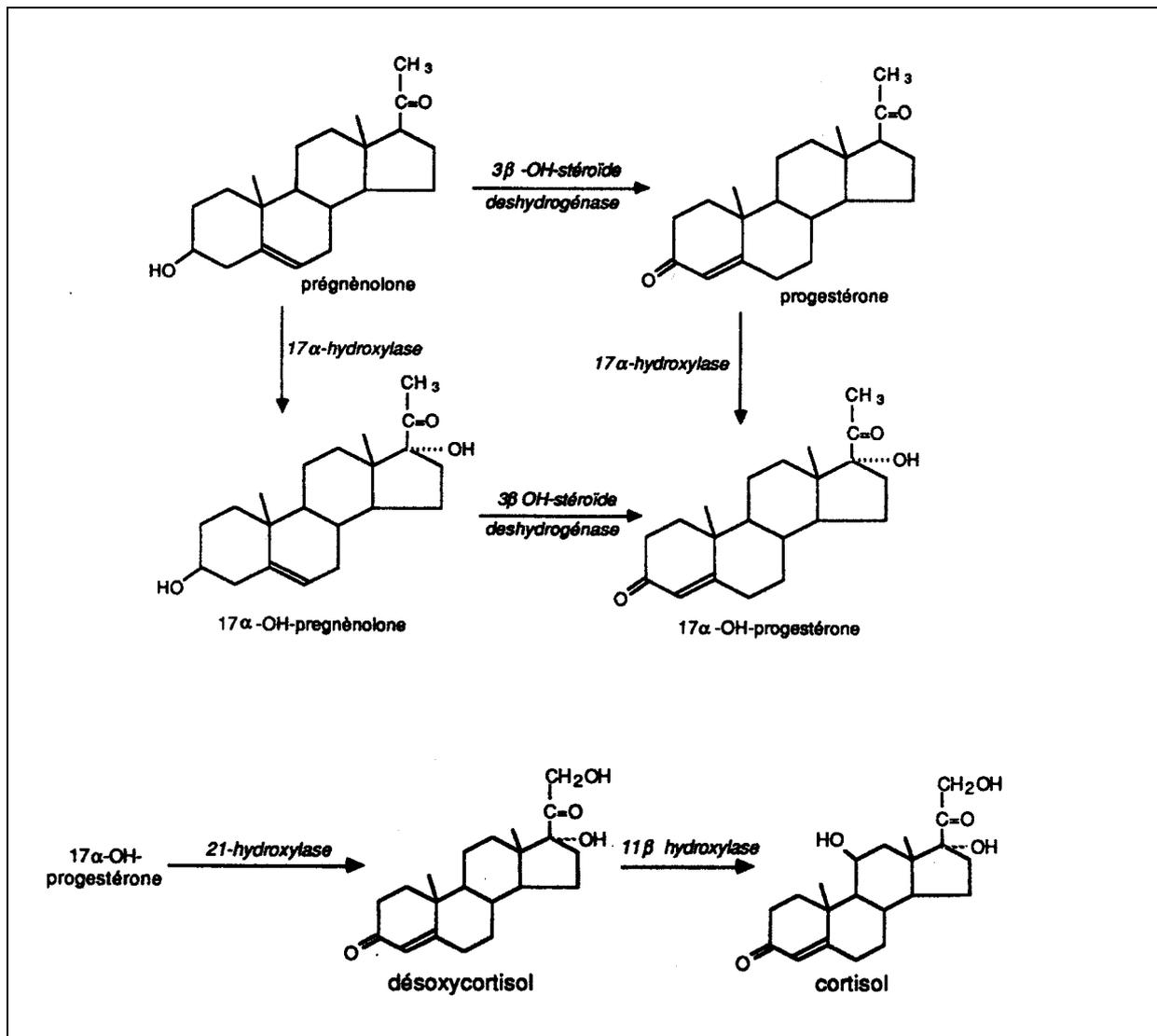


Figure III. Synthèse des GC (17).

Un clivage de la chaîne latérale en C21 aboutit à la prégnénolone puis à la 17α hydroxyprogestérone et à la 17α prégnénolone.

L'étape suivante est sous l'influence de l'ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone).

Il y a conversion en cortisol par une 11β hydroxylation et une 17α hydroxylation (fig.III).

Le cortisol est ensuite libéré dans le sang. La libération du cortisol suit un rythme nyctéméral avec un mode de sécrétion pulsatile (33, 160).

La mesure isolée d'une cortisolémie présente donc peu d'intérêt.

Le cortisol ainsi libéré dans le sang est pris en charge par la Cortisol Binding Globuline (CBG) et l'albumine. Notons que seule la partie non liée du cortisol est biologiquement active, environ 10% (17, 33, 65).

I.1.2.2. Mode d'action des GC.

L'action des glucocorticoïdes sur les cellules cibles nécessite des récepteurs protéiques intracellulaires.

Les GC traversent de façon libre la membrane cellulaire puis sont pris en charge par ces récepteurs cytoplasmiques. La reconnaissance des détails structuraux de l'hormone par le récepteur porte avant tout sur la chaîne latérale en C 17 et sur le carbone 17.

Le récepteur porteur de l'hormone se fixe alors en certains points précis de l'ADN et provoque ainsi la transcription et l'accumulation d'ARNn spécifique. Les glucocorticoïdes vont exercer à la fois un effet positif sur la transcription avec synthèse de nombreuses protéines spécifiques, des lipocortines qui affectent toutes les cellules de l'organisme et un effet négatif, à savoir la répression de la synthèse de nombreuses protéines, en particulier lors de la réaction inflammatoire (17, 47, 61).

I.1.2.3. Elimination des GC.

Les hormones stéroïdiennes sont dégradées au niveau de leurs cellules cibles et dans le foie. Une petite partie des hormones est directement excrétée dans les urines sans transformation (2%), sous forme de cortisol libre urinaire (100 ng/24 heures). L'autre partie subit des réductions successives et des oxydations. Le cortisol est alors excrété sous forme de produits dérivés de son catabolisme, essentiellement des 17 hydroxy-urinaires. Précisons que le GC sont rapidement métabolisés, leur demie- vie plasmique étant de 90 minutes (33, 169).

I.1.2.4. Régulation de la sécrétion des GC.

Rappelons brièvement le schéma général de la régulation du cortex surrénalien par le système CRF / ACTH (fig.IV).

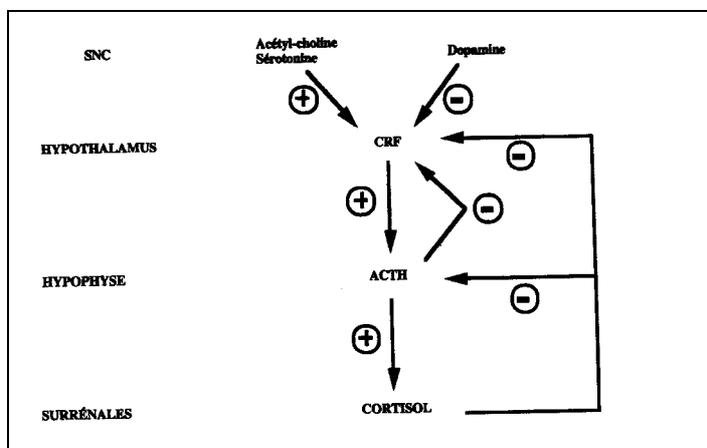


Figure IV . Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien (81).

L'hypothalamus exerce une stimulation sur la sécrétion de l'ACTH au niveau de l'antéhypophyse par l'intermédiaire du CRF (Corticotrophin Releasing Factor).

La sécrétion du CRF est elle-même sous le contrôle du stress et de certains neuromédiateurs.

L'ACTH exerce à son tour une action trophique sur les zones réticulée et fasciculée de la glande surrénale.

La modulation de l'activité de l'axe hypothalamo- hypophysaire se fait par un rétrocontrôle négatif à partir du cortisol circulant. Ce rétrocontrôle s'exerce de la même façon par les GC de synthèse.

Chez le chien, l'ACTH est sécrétée au niveau de l'hypophyse à la fois par la Pars Distalis, stimulées par le CRF et par la Pars Intermédia, non stimulée par le CRF car n'étant pas irriguée par le système porte hypothalamo- hypophysaire et qui est sous le contrôle direct de certains neuromédiateurs comme la dopamine ou la noradrénaline.

Sur cette base anatomophysiologique repose l'hypothèse qu'il existe deux types d'hypercorticisme hypophysaire, l'un lié au dérèglement de la Pars Distalis (le plus fréquent) et l'autre lié au dérèglement de la Pars Intermédia, dû à la disparition de la régulation dopaminergique (52, 55).

I.1.3. PROPRIETES GENERALES DES GLUCOCORTICOIDES.

Il est important des les rappeler car les modifications des paramètres biologiques lors d'HC sont le reflet direct de ces actions physiologiques.

I.1.3.1. Propriétés métaboliques.

a – Action sur le métabolisme glucidique, protéique et lipidique.

Ces trois métabolismes sont étroitement liés.

C'est l'activité du cortisol sur le métabolisme glucidique qui a donné son nom à toute la série des glucocorticoïdes.

Métabolisme glucido-protéique (23, 115, 123, 141, 169).

Les glucocorticoïdes :

- Activent la synthèse des enzymes de la néoglucogenèse dans les tissus périphériques et dans le foie (fructose 1-6 diphosphatase, glucose 6 phosphatase).

- Inhibent de façon modérée l'utilisation périphérique du glucose par les cellules de l'organisme (123). Il s'agirait d'une inhibition de l'action de l'insuline et une augmentation de sa dégradation. Les deux phénomènes provoquent une élévation de la glycémie. Cette action hyperglycémiant et l'effet insulino-résistant des GC seront revus très en détail dans la partie IV.

- Ont une action indirecte découlant du catabolisme périphérique qui fournit les molécules indispensables à la néoglucogenèse à partir :

- Des protéines par activation des enzymes du catabolisme protéique (transaminases).
- Des lipides, par mobilisation des acides gras entraînant une augmentation de l'acétyl COA, activateur de la néoglucogenèse.

- Stimulent la synthèse du glycogène par activation de la glycogène synthétase.

- Facilitent l'effet dans le foie du glucagon et de l'adrénaline sur le taux d'AMP cyclique, celui-ci favorisant la captation hépatique des acides aminés et la phosphorylation du pyruvate dans la glycogénogenèse.

Les effets de mobilisation des acides aminés expliquent certains symptômes observés lors d'un excès de GC, comme l'atrophie musculaire, l'amincissement de la peau.

Métabolisme lipidique (52, 169).

Les GC ne semblent pas avoir d'effet direct sur les enzymes du métabolisme lipidique. Ils agiraient comme agent facilitateur de l'effet d'autres hormones lipolytiques (catécholamines, glucagon...). Celles-ci provoquent une lipolyse avec libération de triglycérides à partir du tissu adipeux et redistribution principalement au niveau de l'abdomen et en arrière du cou. Cette localisation serait expliquée par une sensibilité des adipocytes aux GC accrue à ces endroits. L'insuline contre cet effet en inhibant la lipolyse et en stimulant la lipogenèse,. Les GC inhibent la synthèse des acides gras à longue chaîne. Ils stimulent la libération de glycérol, ce dernier étant utilisé comme substrat de la néoglucogenèse hépatique.

b – Action sur le métabolisme hydroélectrolytique (54, 169).

Les GC, dans des conditions physiologiques ont peu d'effet sur la balance hydroélectrolytique. Toutefois, lors d'hypersécrétion de cortisol, ce dernier entre en compétition avec l'aldostérone au niveau des récepteurs minéralocorticoïdes et induit ainsi les effets de l'aldostérone, à savoir :

- Une rétention de sodium et d'eau associée à une fuite de potassium.
- Une augmentation de la filtration glomérulaire et donc de la diurèse aqueuse.

De même, le cortisol en excès agit sur le métabolisme phospho-calcique. Le mécanisme est complexe et sera détaillé par la suite.

I.1.3.2. Principales propriétés pharmacologiques.

Ces propriétés sont mises en évidence dans les conditions non physiologiques et sont exploitées très largement en thérapeutique.

a – Propriétés anti-inflammatoires.

Rappelons très brièvement quelles sont les étapes de l'inflammation (65, 169):

- Une phase d'alarme avec reconnaissance de l'agent agresseur et transmission de l'information aux cellules circulantes.
- Une phase vasculaire avec vasodilatation des vaisseaux, accélération du flux sanguin et augmentation de la perméabilité vasculaire.

Les mastocytes libèrent de l'histamine, de la sérotonine, qui sont des substances vasodilatatrices et des substances chimiotactiques pour les leucocytes circulants.

Ces médiateurs activent trois systèmes enzymatiques :

- *Celui des kinines, qui augmente la perméabilité vasculaire et active la phospholipase A2 (fig.V).

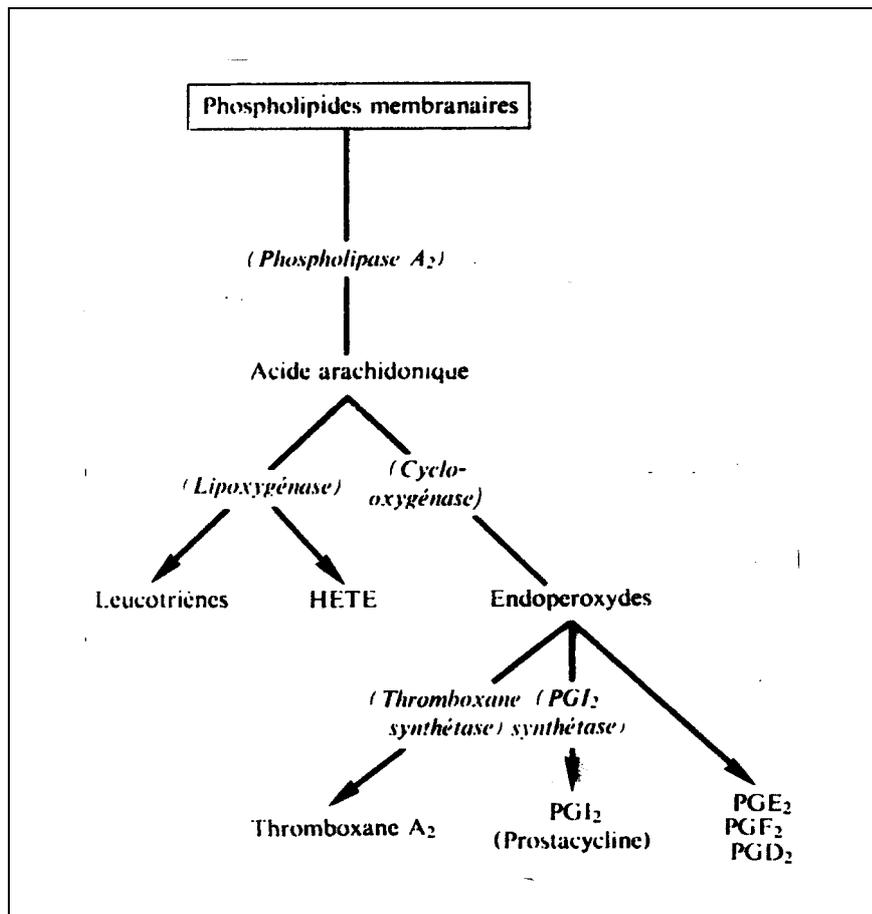


Figure V. Effets de l'activation de la phospholipase A2 (160).

- * Celui du complément,
- * Celui de la coagulation, qui produit de la fibrine et des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine, accentuant ainsi la perméabilité vasculaire et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN).
- Une phase de diapédèse avec margination, adhésion et sortie par diapédèse des PNN et monocytes pour phagocyter l'agresseur.
- Une phase cellulaire : Une fois sur la zone inflammatoire, ces cellules libèrent alors de nombreux médiateurs qui vont contribuer à l'extension de l'inflammation à la périphérie des lésions. Ce sont les prostaglandines, les leucotriènes, le facteur d'agrégation plaquettaire, de nombreuses interleukines (Il 1, Il 6, Il 8...), le facteur tumoral nécrotique (TNF),...

Les glucocorticoïdes inhibent toutes les étapes de la réaction inflammatoire (65, 169).

Ils contrôlent l'activation de toutes les cellules de l'inflammation ;

- Ils diminuent la perméabilité vasculaire en inhibant la sécrétion de prostaglandines, de collagénases, d'histamine.
- Ils inhibent l'adhésion des leucocytes et des monocytes sur les parois de l'endothélium vasculaire.

- Ils inhibent la phagocytose grâce au blocage de la libération de nombreuses cytokines.
- Ils inhibent les fonctions proinflammatoires de ces cellules en inhibant l'activation de la phospholipase A2, entraînant une baisse de production des médiateurs lipidiques de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes, thromboxane), en abaissant la production des radicaux libres, la production de nombreuses cytokines, ce qui désactive les circuits de l'autoamplification de la réaction inflammatoire.

Tous ces phénomènes tendent de limiter l'œdème, la douleur, l'hyperthermie.

Pour réaliser ces effets, les glucocorticoïdes utilisent les mêmes récepteurs que pour leurs effets physiologiques.

b – Activité immunomodulatrice (65, 107, 169).

Les GC donnés en traitement prolongé et à forte dose conduisent à un effet immunosuppresseur. Ceci est largement utilisé dans le traitement des maladies auto-immunes.

Cet effet immunosuppresseur sera traité très en détail dans la partie II. Nous ne ferons donc ici que citer rapidement les effets des GC sur l'immunité :

- Action sur les éléments figurés du sang avec neutrophilie, lymphopénie, monocytose, éosinopénie.
- Action sur la fonction phagocytaire des PNN et des macrophages.
- Altération de l'immunité à médiation cellulaire et humorale mettant en jeu les fonctions lymphocytaires, les macrophages, ainsi qu'un grand nombre de médiateurs nécessaires à la mise en place de l'immunité.

c – Action antiallergique.

On distingue trois types de médiateurs dans la réaction allergique, présents principalement dans les mastocytes et les basophiles :

- Ceux préformés, déjà présents dans les granules, donc rapidement libérés lors d'une activation (histamine, sérotonine, bradykinine...)
- Ceux néoformés. Ils ne sont fabriqués que lors d'une activation (prostaglandines, PAF,...) et sont impliqués dans les réactions plus tardives.
- Les cytokines (IL4, IL5, IL8, TNF) (147).

A quel niveau agissent les GC (65) ?

Prenons l'exemple de l'hypersensibilité immédiate, réaction allergique la plus observée chez le chien.

Elle se caractérise par l'existence d'anticorps anaphylactiques (IgE) qui se fixent avec une forte affinité sur les mastocytes et les basophiles sur des récepteurs spécifiques.

L'allergène se fixe sur l'anticorps et provoque la libération de médiateurs préformés, puis, plus tardivement, de médiateurs néoformés (réponse inflammatoire de l'organe cible).

Les GC vont agir à plusieurs niveaux :

- A priori, ils n'interfèrent pas avec les IgG .
- Ils s'opposent à la dégranulation des mastocytes en stabilisant les membranes lysosomiales.
- Ils ont une action sur la fabrication des médiateurs. Par exemple, ils inhibent la décarboxylation de l'histidine et donc la fabrication de l'histamine.

- Ils inhibent la fabrication des prostaglandines (voir inflammation).

I.2. CONSEQUENCES CLINIQUES D'UN EXCES DE GC : L'HYPERCORTICISME

L'hypercorticisme peut se définir comme un syndrome lié à une production endogène excessive de cortisol ou à une administration répétée excessive de GC exogènes. Il s'agit du trouble endocrinien le plus fréquent en médecine canine (52, 55).

I.2.1. ETIOLOGIE DES HYPERCORTICISMES.

Ce syndrome regroupe plusieurs causes (33, 131, 181).

I.2.1.1. L'hypercorticisme iatrogène.

Il est dû à une exposition répétée et excessive de GC exogène (87).

I.2.1.2. L'hypercorticisme hypophysaire.

Il est encore appelé syndrome de Cushing.

Il représente 85 à 90% des hypercorticismes spontanés. Une production excessive d'ACTH hypophysaire entraîne une hyperplasie bilatérale des glandes surrénales. Cette production excessive est le plus souvent due à un microadénome hypophysaire (90%) et parfois à un macroadénome hypophysaire (10%).

Ces tumeurs touchent la Pars Distalis dans 70% des cas (136, 140).

I.2.1.3. L'hypercorticisme surrénalien.

Dans 10 à 15% des cas, l'hyperproduction de cortisol est due à une tumeur surrénalienne, le plus souvent unilatérale. Adénome et carcinome se rencontrent de façon équivalente.

L'hypersécrétion de cortisol due à ces tumeurs freine la sécrétion d'ACTH, entraînant ainsi l'atrophie de la glande controlatérale.

De façon plus rare, l'hypercorticisme peut être dû à une hyperplasie nodulaire surrénalienne indépendante de tout contrôle et dont la pathogénie est encore mal connue (52).

Chez l'homme, on distingue, de plus, le syndrome « ACTH ectopique ». Il y a alors production d'ACTH par les foyers ectopiques, comme des carcinomes pulmonaires ou pancréatiques. Ceci n'a jamais été décrit chez le chien (52)

I.2.2. ETUDE CLINIQUE.

I.2.2.1. Incidence (52, 181).

L'hypercorticisme spontané est plus souvent rencontré chez les chiens d'âge moyen avec une fréquence maximale entre 7 et 9 ans.

L'hypercorticisme hypophysaire est plus fréquent chez les caniches, les teckels et les boxers que dans les autres races. Par contre, aucune race ne semble prédisposée à l'hypercorticisme surrénalien.

I.2.2.2. Symptômes.

Ils sont regroupés dans le tableau I par ordre de fréquence décroissante.

Polyurie-Polydipsie	93-95 %
Distension de la sangle abdominale	82-97 %
Hépatomégalie	61-91 %
Polyphagie	57-87 %
Faiblesse musculaire / fatigue à l'exercice	57-82 %
Atrophie musculaire	35-70 %
Obésité	43-50 %
Symptômes cutanés :	
Atrophie de l'épiderme	77-90 %
Alopécie	63-74 %
Hyperpigmentation cutanée	23-52 %
« Comédons » (bouchons de kératine)	25-34 %
Anœstrus	54-85 %
Atrophie testiculaire	29-60 %
Halètement	30-31 %

Tableau I. Principaux symptômes de l'HC (181).

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques à cause d'un grand nombre d'effets découlant de l'excès permanent de GC et de leur action sur toutes les cellules de l'organisme. Les chiens atteints d'HC développent généralement des symptômes liés au dysfonctionnement d'un grand nombre d'organes.

Certains symptômes prédominent (la polyurie-polydypsie, la distension abdominale, l'alopécie).

Les signes cliniques parfois peu spécifiques, l'évolution lente et insidieuse de la maladie peuvent rendre le diagnostic délicat (52, 181).

I.2.2.3. Diagnostic.

Les symptômes et les modifications biologiques (tableau II) induites par l'HC représentent seulement des éléments de suspicion.

Hématologie	
Eosinopénie	81-90 %
Lymphopénie	14-79 %
Neutrophilie	32-60 %
Erythrocytose	13-15 %
Sérologie	
/ phosphatase alcaline	78-90 %
/ alanine-aminotransférase (ALAT, anciennement SGPT)	50-74 %
Hyperglycémie	45-57 %
Hypercholestérolémie	48-90 %
Hypothyroxinémie	50 %
Hypophosphatémie	38 %
Hypernatrémie	30-40 %
Hypokaliémie	48 %

Tableau II. Principales modifications biologiques dans l'HC (181).

Nous développerons en détail ces modifications dans les trois prochaines parties.

Le diagnostic de certitude est apporté par des tests qui sont des tests dynamiques. Nous ne ferons ici que les citer (10, 81, 112, 114, 172).

- L'épreuve de freinage faible à la dexaméthasone et l'épreuve de stimulation par l'ACTH permettent de poser un diagnostic d'HC.
- L'épreuve du freinage fort à la dexaméthasone permet un diagnostic étiologique de l'HC.
- Le dosage des corticoïdes urinaires et la détermination du ratio cortisol urinaire sur créatinine urinaire permet avant tout un diagnostic de confirmation.
- Le dosage de l'ACTH. Les contraintes techniques sévères ne permettent pas de l'utiliser en routine.

Citons d'autres moyens diagnostics, d'imagerie principalement.

- La radiographie : Les tumeurs surrénaliennes sont calcifiées, donc visibles radiographiquement dans 50% des cas (88).
- Le scanner, l'IRM.
- L'échographie.
- La scintigraphie.

Notons en conclusion qu'aucun test n'est parfait et que leur multiplication permet d'augmenter la qualité du diagnostic.

I.2.2.4. Traitement.

a – Traitement des tumeurs surrénaliennes (131).

C'est l'adrénalectomie qui demeure le traitement de choix. Un traitement de supplémentation en GC devra être administré dès le début de la chirurgie et ce jusqu'au retour à un fonctionnement normal de la 2^{ème} glande surrénale.

b – Traitement de l'hypercorticisme hypophysaire.

- L'OP'DDD (83, 100).

C'est l'anticortisolique de synthèse le plus utilisé. Il provoque une destruction sélective des zones fasciculée et réticulée du cortex surrénalien.

Le traitement donne de bons résultats dans 80% des cas mais il existe de nombreux effets secondaires (vomissements, diarrhées, faiblesse), et un risque d'échappement pendant le traitement ainsi qu'un risque d'insuffisance corticosurrénalienne.

- Le kétoconazole (42, 111, 143, 146).

Il affecte la synthèse des GC en interférant avec le cytochrome P450.

Il présente un risque d'échappement thérapeutique et une toxicité hépatique potentielle mais il apparaît comme une alternative efficace lors d'échec de l'OP'DDD.

D'autres traitements exploitent la connaissance de la régulation de l'axe hypothalamo hypophysaire par les neuromédiateurs :

- * Le L Deprenyl : la sélégiline (22, 136, 149).

Il exploite le principe que 30 à 40% des HC sont dus au vieillissement avec une augmentation de l'activité des MAO-B (monoamine oxydase de type B) et une baisse de sécrétion cérébrale de dopamine. Le principe est donc de donner au chien un inhibiteur spécifique des MAO-B : le L Deprenyl. Il aide à restaurer la concentration centrale en dopamine, il facilite la transmission dopaminergique. Toutefois, de récentes études (136, 149) tendent à prouver que l'efficacité du L Deprenyl seul est irrégulière et qu'il n'est pas recommandé comme seul traitement de l'HC hypophysaire.

En association avec l'OP'DDD, il donne de meilleurs résultats.

- * La cyprohéptadine. Elle a un effet antisérotinine et anticholinergique (171).

- * La bromocriptine. C'est un agoniste dopaminergique (152).

Enfin, la radiothérapie, dans le cas de macroadénome pituitaire, peut être utilisée. On constate une baisse de taille de la tumeur, mais la diminution de la sécrétion d'ACTH est irrégulière (66, 118).

PARTIE II

MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES IMMUNOLOGIQUES MODIFICATIONS DE L'HEMOSTASE INDUITE PAR L'HC

II.1. MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES INDUITES PAR L'HC.

On constate une augmentation de l'incidence des maladies infectieuses lors d'HC (68, 107). Les infections du tractus urinaire sont les plus souvent rapportées (91).

De même, on décrit des pyodermites, des pyélonéphrites, des pancréatites (91, 126).

On voit aussi se développer des infections opportunistes (5, 67).

Lors d'HC, les GC affectent toutes les cellules de l'organisme, y compris les cellules de l'immunité et leurs fonctions.

Les GC interviennent simultanément à toutes les étapes de la réponse immunitaire. Ces propriétés sont très largement utilisées à des fins thérapeutiques lors de maladies auto-immunes ou de réactions allergiques (31).

II.1.1. ACTION DES GC SUR LES ELEMENTS FIGURES DU SANG : MODIFICATIONS DU LEUCOGRAMME.

Les résultats sont les mêmes pour un chien atteint d'HC (iatrogène ou spontané) que pour un chien traité au GC sans signes d'HC. On constate : (49, 108, 181)

- Une neutrophilie dans 24 à 57% des cas.
- Une lymphopénie dans 20 à 80% des cas.
- Une éosinopénie dans 80% des cas.
- Une monocytose modérée.
- Une légère thrombocytose

Précisons que le nombre d'hématies est peu affecté lors d'HC.

II.1.1.1. Action sur les polynucléaires neutrophiles (PNN).

Les PNN sont les premiers effecteurs de la réaction immunitaire. La neutrophilie cortico-induite est le résultat de plusieurs mécanismes :

- Une libération accrue de PNN par la moelle osseuse (107).
- Une baisse de migration vers les tissus par inhibition de l'adhérence, de la diapédèse hors des vaisseaux sanguins (73, 107). En effet, les GC inhibent la formation de substances chimiotactiques comme les prostaglandines, les leucotriènes (73).

La neutrophilie n'est donc pas due à une augmentation de production mais à un ensemble de phénomènes augmentant le temps de demi-vie vasculaire des PNN.

II.1.1.2. Action sur les lymphocytes.

La lymphopénie résulte principalement de la redistribution des lymphocytes circulant dans les compartiments lymphoïdes non vasculaires (nœuds lymphatiques, vaisseaux lymphatiques, moelle, rate) (107). La redistribution toucherait principalement les lymphocytes T, pour les 2/3 (125).

De plus, les GC peuvent provoquer une destruction périphérique des lymphocytes par une action toxique directe des phospholipides membranaires (8). Ceci s'observe surtout chez les espèces dites « cortico-sensibles » comme les souris, mais aussi chez les espèces dites « cortico-résistantes » comme l'homme et le chien, lors d'exposition à de fortes doses de GC ou à une exposition prolongée aux GC.

Les GC ont aussi une action sur la prolifération des lymphocytes (action antimitotique) (68), ceci sera revu en détail par la suite.

II.1.1.3. Action sur les polynucléaires éosinophiles.

L'éosinopénie viendrait d'une séquestration des polynucléaires éosinophiles dans la moelle osseuse, plus ou moins associée à une destruction périphérique due à une altération de leur membrane par les GC (107).

II.1.1.4. Action sur les monocytes.

Comme pour les PNN, les GC inhibent la migration des monocytes vers les foyers inflammatoires.

Il y a, en plus, une redistribution des monocytes vers les foyers lymphoïdes (68, 107). A terme, on observe une monocytose modérée chez le chien. Par contre, chez l'homme, la redistribution vers les foyers lymphoïdes est très importante et on constate souvent une monocytopenie (128).

II.1.2.EFFETS DE L'HC SUR LA REACTION IMMUNITAIRE.

II.1.2.1. la fonction phagocytaire.

Les GC vont agir au niveau de toutes les étapes du processus phagocytaire, à savoir :

- La migration vers le foyer inflammatoire. Nous avons vu précédemment que les GC agissaient sur la diapédèse des PNN et des monocytes.
- L'adhérence du phagocyte à l'antigène. Elle peut se faire par des mécanismes peu spécifiques ou des mécanismes plus élaborés, l'opsonisation, c'est à dire la fixation préalable à la surface du microbe d'opsonines (fragments Fc des Immunoglobulines G ou fonction C3 du complément) qui facilitent la phagocytose. Les GC vont agir au niveau des récepteurs de la fraction C3 du complément et Fc des IgC et ainsi diminuer l'adhérence phagocyte-microbe (9). De plus, les GC diminuent la production de certaines portions du complément dont la fraction C3 (9, 179).
- L'ingestion, la digestion par fusion du granule contenant l'antigène et le lysosome du phagocyte. Il s'ensuit une cascade de réactions oxydatives aboutissant à la destruction de l'antigène.

Les GC stabilisent les membranes lysosomiales (87), limitant ainsi la dégranulation, inhibent la libération de certaines substances activant la phagocytose comme le « Macrophage Activator Factor » (102), inhibent les réactions oxydatives. En effet, après une injection de prednisone, on constate une modification du contenu lysosomiale avec principalement une baisse de la concentration en anions superoxydes (87).

II.1.2.2. Immunité à médiation cellulaire et humorale.

a – Les principaux acteurs.

Les principaux acteurs de la réaction immunitaire sont les macrophages, les lymphocytes B et T et les cytokines (128).

Le macrophage phagocyte l'antigène, le transforme et le présente à sa surface avec une protéine (le complexe majeur d'histocompatibilité=CMH) au lymphocyte T auxiliaire (LT

aux.). Le macrophage ainsi activé libère l'interleukine 1 (I1) nécessaire à l'activation des LT aux. qui libèrent à leur tour l'I2 et l'interféron γ (IFN γ) nécessaires à la prolifération polyclonale des LT et à l'activation des lymphocytes T natural killers (LTnk). Les macrophages libèrent aussi, entre autre, l'I12 et l'I15 qui induisent l'expression du CMH de classe I et II, stimulent les LTnk.

Les cytokines que l'on vient de citer sont qualifiées de cytokines « pro inflammatoires » (169).

Les LT produisent aussi des cytokines dites « anti-inflammatoires », qui sont responsables de la prolifération, de la différenciation des lymphocytes B (LB) et de la formation des plasmocytes sécréteurs d'anticorps (AC).

Nous avons simplifié les mécanismes à l'extrême pour les rendre clairs. Ils sont en réalité beaucoup plus complexes et font intervenir de nombreux autres acteurs, en particulier de nombreuses cytokines.

Les GC, ou plutôt leur excès, vont agir à tous les niveaux.

b – Modification de l'immunité à médiation cellulaire.

Il existe un test pour évaluer l'immunité à médiation cellulaire, c'est le test de transformation lymphoblastique (LBT) (124).

La transformation lymphoblastique, c'est l'ensemble des modifications morphologiques et métaboliques qui s'observent *in vitro* quand on met un lymphocyte en présence d'un Ag. Pratiquement, il consiste à mettre des lymphocytes au contact d'agents mitogènes, à marquer le milieu avec la thymidine tritiée. Les résultats s'expriment en nombre de coups / minute.

On mesure ainsi la capacité du lymphocyte à se multiplier.

Les GC diminuent la capacité des lymphocytes à proliférer (124). Les GC ont un effet antimitotique direct sur les lymphocytes par baisse de l'activité de la RNA polymérase et de l'ATPase, et un effet indirect par baisse de sécrétion des cytokines pro inflammatoires (68).

L'inhibition par les GC de l'expression des Ag du CMH à la surface du macrophage, associé à une baisse du nombre de macrophages induit une diminution de l'I1 (132, 133).

Il y a une baisse de production d'I2, d'IFN γ par interférence des GC avec l'ARNm codant pour les interleukines (8, 132).

Les GC ont un puissant effet inhibiteur sur l'IFN γ , surtout lors d'hypercorticisme surrénalien (117).

La baisse de production de ces interleukines entraîne une baisse d'activation des LTnk.

Toutes les étapes de l'immunité à médiation cellulaire sont donc affectées par l'excès de GC.

c – Modifications de l'immunité à médiation humorale.

Elle est moins modifiée que l'immunité à médiation cellulaire.

Les GC n'ont pas d'action directe sur les lymphocytes B, sauf s'ils sont utilisés à très forte dose, les GC ont alors un effet lytique direct sur les LB.

Lors d'une simple injection de GC à des doses thérapeutiques, la synthèse des Immunoglobulines (Ig) ne semble pas affectée, on constate même, parfois, une augmentation de leur synthèse (8, 124).

Par contre, lors d'HC ou d'exposition prolongée aux GC, on obtient une baisse de synthèse des toutes les classes d'Ig (8, 68, 145). De plus, les GC altèreraient la capacité du complexe

AC-Complément à détruire l'Ag (68) par baisse de synthèse de certaines parties du complément.

En conclusion, des électrophorèses réalisées sur le sérum de chiens atteints d'hypercorticisme, ou traités longuement aux GC, donnent des résultats compatibles avec une baisse de l'immunité à médiation humorale, à savoir : une augmentation de l'albumine, des α globulines et une baisse des γ globulines (19, 78).



II.2. MODIFICATIONS DE L'HEMOSTASE INDUITES PAR L'HC.

II.2.1. RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE ET SUR SON EXPLORATION.

II.2.1.1. Physiologie de l'hémostase.

(30, 70, 74, 180)

L'hémostase est un ensemble des phénomènes biologiques qui font cesser spontanément l'hémorragie en cas de brèche vasculaire, qui empêchent la formation de thrombus et les saignements spontanés. Elle met en jeu des processus complexes associant les cellules endothéliales, les plaquettes et les facteurs de coagulation.

Elle consiste en trois étapes successives et intimement liées (fig VI) :

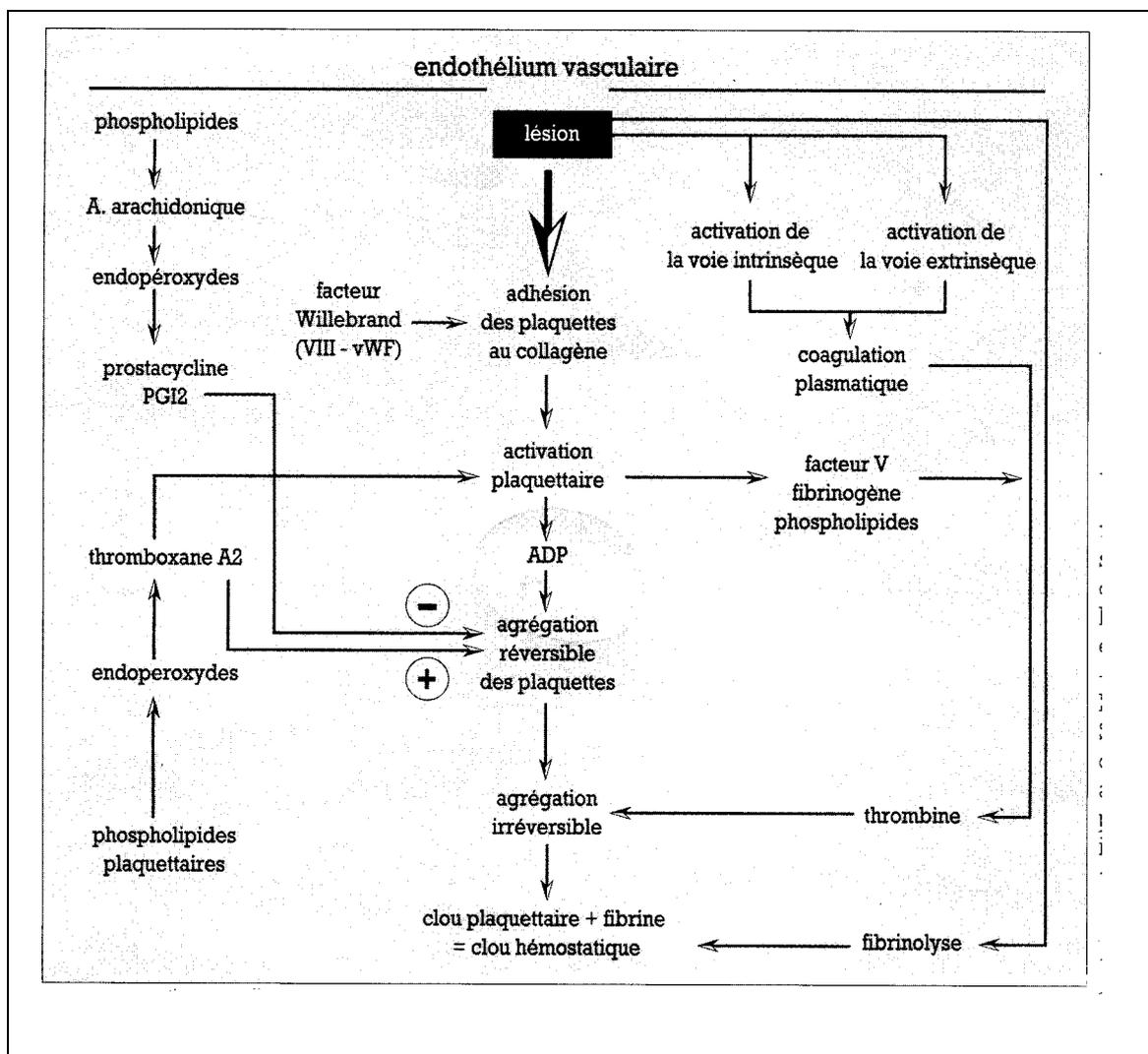


Figure VI. Relation entre hémostase I, coagulation plasmatique et fibrinolyse (74).

- L'hémostase primaire qui aboutit à la formation d'un clou plaquettaire lors d'une lésion endothéliale,

- L'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique (Fig.VII) : Elle conduit à la formation d'un caillot de fibrine insoluble par une cascade de réactions catalytiques faisant intervenir 13 facteurs de coagulation (Tabl. III).

<i>Facteur</i>	
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
III	Thromboplastine tissulaire
IV	Calcium
V	Proaccéléline, facteur labile
VII	Proconvertine, facteur stable
VIII	Facteur antihémophilique A
IX	Facteur antihémophilique B, facteur christmas
X	Facteur Stuart-Prower
XI	Précurseur de la thromboplastine plasmatique
XII	Facteur Hageman, facteur contact
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine

Tableau III. Les facteurs de coagulation (151).

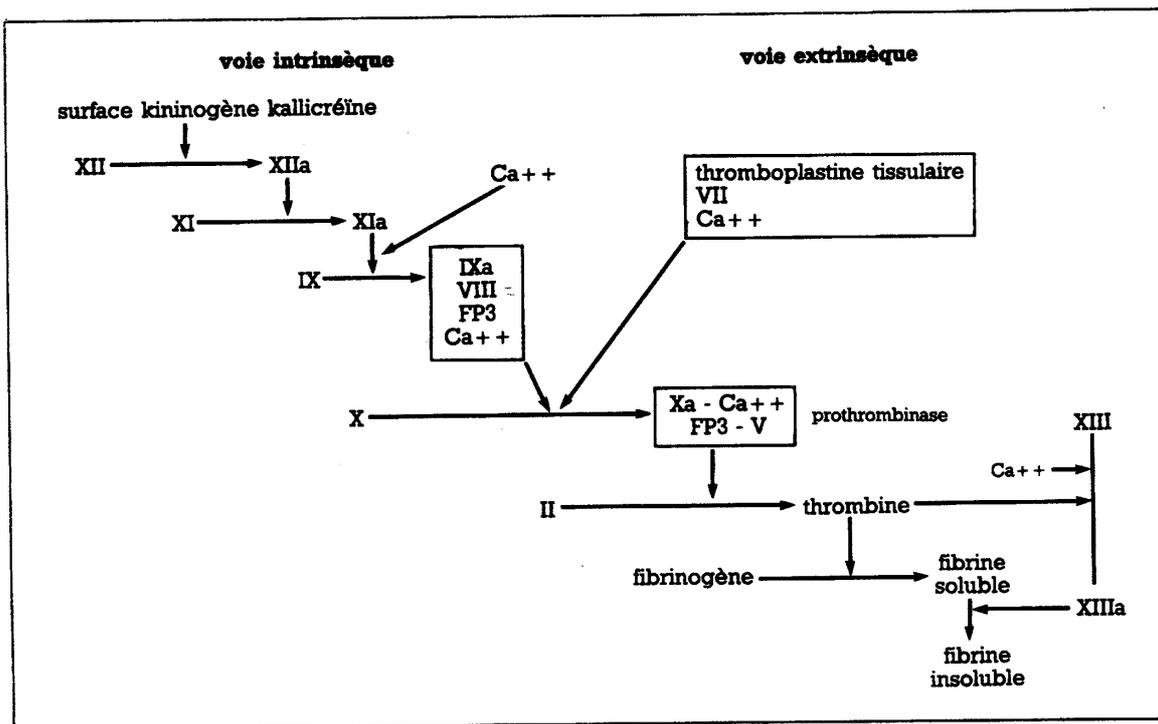


Figure VII. Physiologie de la coagulation (74).

- La dissolution du caillot en produit de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF) par fibrinolyse.

Le système vasculaire est donc le siège d'un équilibre subtil entre les facteurs qui favorisent la coagulation (les facteurs procoagulants) et ceux qui l'inhibent (les facteurs anticoagulants). Ce sont des substances à activité antithrombotique (30).

- L'antithrombine III (ATIII).
- Le système thrombomoduline des cellules endothéliales : protéine C, protéine S.
- La prostacycline, substance antiagrégant plaquettaire sécrétée par l'endothélium vasculaire.
- Le système fibrinolytique.

II.2.1.2. Exploration de l'hémostase.

Ce qui nous intéresse ici est l'exploration de la coagulation plasmatique (74, 180).

- Les tests globaux :

Ils explorent dans l'ensemble les voies intrinsèques, extrinsèques et communes de la coagulation.

Ce sont principalement : le temps de céphaline avec activateur, le temps de Quick ou de prothrombine et le temps de thrombine.

- Les tests analytiques :

Il s'agit de « doser » les facteurs de coagulation.

On peut doser la plupart des facteurs. Les résultats sont exprimés en % par rapport à un pool de plasmas de chiens témoins.

II.2.2. MODIFICATION DE LA COAGULATION DANS L'HC.

La présence de thromboses, en particulier de thromboses pulmonaires, dans le cas d'hypercorticisme, est souvent rapportée, que ce soit chez l'homme (104) ou chez le chien (18, 25, 99, 106).

L'HC est la 4^{ème} cause de thrombose après les maladies cardiaques, les tumeurs et le syndrome néphrotique (106).

Y-a-t'il dans l'HC un « état d'hypercoagulabilité », c'est à dire des modifications biologiques qui prédisposeraient à la formation de thrombus ?

Trois conditions nos nécessaires à la formation de thrombus (25, 30, 93) : une atteinte de l'intégrité de l'endothélium vasculaire, un ralentissement du flux sanguin et une modification des facteurs de coagulation en faveur des facteurs procoagulants.

II.2.2.1. Les facteurs procoagulants.

Chez l'homme et chez le chien atteint d'hypercorticisme, on constate une modification des facteurs procoagulants dans 50% des cas (129).

On constate (25, 51, 93) une augmentation modérée du fibrinogène, une augmentation des facteurs V, X, IX. Une étude récente montre qu'il y aurait aussi une augmentation des facteurs II, VII et XII (92).

Le facteur VIII reste inchangé chez le chien alors que chez l'homme atteint d'HC, ce facteur est très souvent augmenté.

II.2.2.2. Les facteurs anticoagulants.

On constate le plus souvent une augmentation de l'antithrombine III (ATIII), peu compatible avec un « état d'hypercoagulabilité » (25, 51, 93).

Toutefois, une étude récente (92), faite sur 56 chiens, montre une baisse significative de l'ATIII, contrairement aux études précédentes.

De plus, on a montré chez l'homme une baisse du potentiel fibrinolytique lors d'HC (135).

Autre substance anticoagulante, la prostacycline : Lors d'HC, on a une baisse de concentration de prostacycline (voir Partie I), ce qui favoriserait l'agrégation plaquettaire.

De plus, l'hypercholestérolémie, quasi-constante dans l'HC, modifierait la composition de la membrane plaquettaire, augmenterait la sensibilité de ces plaquettes aux agents agrégants et stimulerait la sécrétion de thromboxane A2 (170).

II.2.2.3. Les temps de coagulation.

Ils ne sont pas modifiés.

On constate donc, lors d'HC, de nombreuses modifications biologiques en faveur d'une hypercoagulabilité, à savoir l'augmentation de la plupart des facteurs procoagulants et diminution des substances anticoagulantes. Reste l'augmentation de l'ATIII non compatible avec une hypercoagulabilité.

Notons aussi que dans l'HC, l'obésité, le manque d'exercice, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle sont autant de facteurs qui, associés aux modifications des facteurs de coagulation, prédisposent à la formation de thrombose.

PARTIE III

MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES INDUITES PAR L'HC : EFFETS DE L'HC SUR LE MUSCLE, LE REIN, LE FOIE, L'ESTOMAC ET LE PANCREAS.

III.1. MODIFICATIONS NEUROMUSCULAIRES DANS L'HC.

III.1.1. EFFETS DE L'HC SUR LE MUSCLE.

Nous entendons par myopathie, le nom générique donné aux affections du système musculaire. Les myopathies cortico induites sont classées dans les myopathies métaboliques acquises endocriniennes (15).

Chez le chien (20), comme chez l'homme (144), l'HC iatrogène ou spontané peut induire une myopathie clinique ou subclinique. La prévalence exacte n'est pas connue, mais selon les auteurs, entre 15% (108) et 74% (131) des chiens atteints d'hypercorticisme présentent des désordres musculaires.

III.1.1.1. Les signes cliniques.

Les signes cliniques se caractérisent par le développement progressif des symptômes suivants (20, 69, 86, 142) :

- Une faiblesse musculaire, une asthénie, une intolérance à l'effort.
- Un relâchement de la sangle abdominale.
- Une amyotrophie à prédominance proximale.
- Une fragilité des tendons et des ligaments qui peut conduire à une rupture des ligaments croisés (63), une rupture du muscle gastromézien (150), un relâchement ligamentaire avec luxation de la rotule (55).

Plus rarement, on décrit une forme dite myotonique ou pseudomyotonique (44) caractérisée par une rigidité des membres, une contraction musculaire persistant après l'effort.

III.1.1.2. Modifications biologiques.

L'altération de la membrane sarcoplasmique libère dans la circulation générale des enzymes intracellulaires issus du métabolisme musculaire : ce sont la créatine kinase (CK), la lactate déshydrogénase (LDH) et l'aspartate aminotransférase (ASAT).

a – La CK.

La CK représente une activité maximale dans le muscle squelettique, le myocarde et l'encéphale. C'est le marqueur le plus spécifique de la lésion musculaire (1).

Chez le chien, on dispose de peu de résultats concernant le dosage de la CK chez les chiens atteints d'HC. Il semble cependant qu'il y ait une augmentation de l'activité de la CK (69, 142). Cette augmentation n'est pas proportionnelle à l'intensité des symptômes observés.

b – L'ASAT.

On la trouve dans le cœur, le foie et le muscle. Le temps de demi-vie de l'ASAT est plus long que celui de la CK. Le dosage concomitant avec la CK est donc intéressant pour suivre l'évolution d'une myopathie (14). Sur le peu de résultats dont on dispose, là encore, il semble que l'ASAT soit augmentée dans l'HC (69,87).

c – La LDH.

On la trouve dans tous les tissus.

Elle est normale ou légèrement augmentée lors d'HC (142).

III.1.1.3. Modifications électrophysiologiques.

a – L'électromyographie.

C'est une technique d'exploration de l'activité électrique musculaire, en dehors de toute stimulation exogène.

Le muscle normal est électriquement silencieux, toute activité électrique est donc pathologique (13, 14, 60).

Dans tous les cas d'HC, on observe des modifications électromyographiques (20, 26, 44, 86), avec des salves de potentiels qualifiés de « pseudomyotoniques » (fig.VIII). Ce sont des décharges à haute fréquence, d'amplitude et de fréquence constantes.

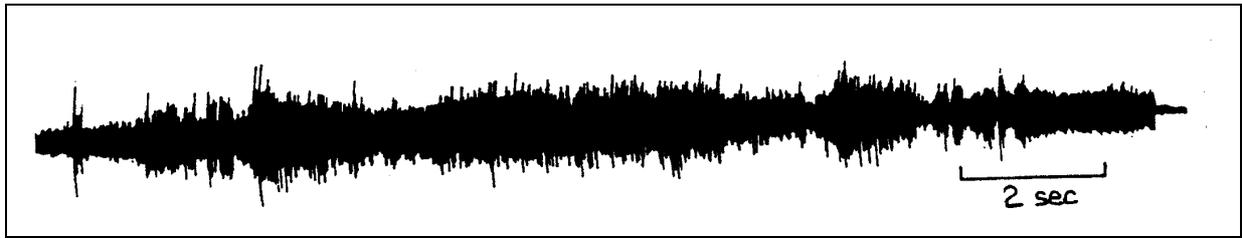


Figure VIII. Résultat de l'examen électromyographique (69).

Ces décharges sont observées sur tous les muscles avec des valeurs oscillant entre 150 et 300 Hz durant 20 secondes. Chez l'homme atteint d'HC, on parle de décharge myotonique, c'est à dire d'amplitude et de fréquence non constante (69).

b – L'électroneurographie .

C'est la mesure de la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Cette vitesse est normale lors d'HC (86).

III.1.1.4. Modifications histologiques.

La biopsie est en général faite sur le muscle fémoral (60).

On observe (15, 20, 69, 86) :

- Des fibres musculaires désorganisées.
- Une grande variation dans le diamètre des fibres.
- Une atrophie des fibres musculaires de type I et II.
- Une augmentation du nombre de noyaux dans le sarcolemme.
- Une accumulation de mitochondries anormales (volumineuses, délocalisées).
- Des nécroses focales sans phénomène inflammatoire.
- Une accumulation de lipides et de glycogène dans les cellules.

III.1.1.5. Pathogénie.

Les GC agissent à plusieurs niveaux :

- En augmentant le catabolisme des protéines myofibrillaires (23, 150, 165)
- En inhibant l'action de l'insuline : En effet, l'insuline stimule la synthèse protéique. Les GC inhibant l'action de l'insuline, il y a baisse de synthèse des protéines myofibrillaires (71, 165)
- En abaissant la concentration de l'hormone de croissance et de la testostérone (Partie IV) qui ont normalement un effet positif sur la synthèse des protéines myofibrillaires (157).
- En abaissant le seuil d'excitabilité membranaire (72).
- En inactivant la phosphorylase, ce qui provoque une baisse d'utilisation et un stockage du glycogène, ce qui favoriserait le passage de l'état de glycolyse anaérobie à un métabolisme oxydatif (69).
- La légère baisse de la kaliémie induite par l'HC (voir partie I.1.3.1.b) (112) pourrait être une explication. En effet, les chiens peuvent développer une myopathie dégénérative quand leur alimentation est pauvre en potassium (96)

III.1.2. MODIFICATIONS NEUROLOGIQUES.

Les symptômes neurologiques sont très fréquents chez les chiens, comme chez l'homme, atteints d'HC (24).

30% (108) à 66% (126) des chiens présenteraient des symptômes neurologiques, à savoir, léthargie, instabilité, troubles du sommeil (108, 126, 162). Plus rarement, plus tardivement, des troubles beaucoup plus sévères peuvent apparaître, tels les psychoses (24,126).

III.1.2.1. Modifications physiques – Effets compressifs de la tumeur.

Chez le chien, il y a fermeture incomplète de la selle turcique. Lors d'HC hypophysaire, la tumeur hypophysaire aura donc tendance, en grossissant, à proliférer dorsocaudalement, à déformer le plancher de l'hypothalamus et à envahir le 3^{ème} ventricule (121, 162).

Comme nous l'avons vue dans la première partie, 85% des chiens atteints d'HC ont un HC hypophysaire. De 13% à 30% de ces chiens présentent de larges tumeurs pituitaires. Dans les 2/3 de ces cas, les tumeurs se trouvent dans la Pars Distalis et font plus de 1 cm de diamètre (101). Les signes cliniques sont en général fonction du volume occupé par la tumeur et par l'œdème associé au détriment des structures nerveuses environnantes.

Zone comprimée par la tumeur	Conséquences cliniques
Chiasma optique (26, 39, 131)	Etirement du nerf optique et baisse de l'acuité visuelle.
Nerfs oculomoteurs III, VI (26, 162)	Perte du réflexe pupillaire, mydriase, strabisme, Perte du réflexe de clignement à la menace.
Hypothalamus (26)	Dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysaire : → Diabète insipide → Dysfonctionnement des centres de la régulation (température corporelle, appétit).

Diencéphale, lobes frontaux (121)	Agressivité, somnolence, syndrome CB. HORNER.
Invasion du 3 ^{ème} ventricule (26)	Perturbation de la cinétique du LCR : → hydrocéphalie, crises épileptiformes, état confusionnel.
Extension caudale, paralysie nerf facial VII	Impossibilité de fermer paumière et lèvres.

Tableau IV : Signes cliniques en fonction de la zone atteinte.

III.1.2.2. Modifications biologiques.

a – L'hypertension intracrânienne.

Nous parlerons de façon détaillée de l'hypertension cortico induite dans une autre partie. Nous ne parlerons ici que des conséquences neurologiques dues à l'hypertension artérielle. L'hypertension est néfaste aux tissus nerveux par perturbation de la perfusion sanguine cérébrale (26).

La perfusion sanguine cérébrale reste constante malgré la modification de la pression artérielle systémique, cependant, lors d'hypertension sévère, la perfusion cérébrale devient directement liée à la pression systémique (162).

Une hypertension sévère peut donc entraîner un oedème cérébral et une encéphalopathie hypertensive.

Ceci est très rare dans l'HC où l'hypertension est rarement sévère.

b – Les neuromédiateurs.

Au début du siècle, Harvey Cushing rapportait la présence de troubles émotionnels chez ses patients.

Il est affectivement fréquent de constater des dépressions chez les hommes atteints d'HC (33).

Un cas de psychose a même été rapporté en médecine vétérinaire (28).

L'excès de cortisol et la baisse de concentration de certains neuromédiateurs au niveau de l'hypophyse seraient à l'origine des troubles du comportement. En effet, lors d'HC hypophysaire, on constate une baisse significative des sécrétions cérébrales en neuromédiateurs : une baisse de concentration de noradrénaline dans l'hypophyse antérieure, une baisse de concentration en dopamine ainsi qu'une augmentation d'activité des MOA-B (22, 149).

La dopamine serait dégradée trop rapidement et ne pourrait donc plus exercer son rôle d'inhibition sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (126).

Le cortisol agirait sur les enzymes cérébrales et sur la synthèse des neuromédiateurs (101, 126).

Notons, pour finir, que le liquide céphalorachidien d'un chien atteint d'HC est riche en protéines (162).

III.2. EFFETS DE L'HC SUR LE REIN.

Le rein est le siège de la régulation de la pression artérielle, il participe à l'équilibre acido-basique, électrolytique et osmotique de l'organisme.

III.2.1. EFFETS DE L'HC SUR LA PRESSION ARTERIELLE.

Chez l'homme, 90% des patients atteints d'HC sont hypertendus (163). De même, l'hypertension est fréquemment décrite chez les chiens atteints d'HC, qu'il soit hypophysaire ou surrénalien (95).

Une étude récente montre que 86% des chiens atteints d'HC présenteraient une hypertension artérielle (129).

III.2.1.1. Rappels sur la régulation de la pression artérielle.

La pression artérielle est une grandeur hémodynamique instable résultant de l'interaction de 2 paramètres: l'état de résistance vasculaire et le débit cardiaque, lui-même variable (109).

La pression artérielle oscille régulièrement entre 2 valeurs extrêmes : la pression systolique maximale et la pression diastolique minimale.

Les valeurs physiologiques obtenues dépendent de la technique utilisée (16, 80, 109) :

P syst / P diast mm Hg

160/95 par mesure oscillométrique.

162/74 par méthode Doppler.

On considère qu'il y a hypertension pour des valeurs supérieures à 180 / 100 mm Hg

a – Les facteurs hypotenseurs (34, 109).

- Le système kallikreine-kinine (SKK)

Ce système, lorsqu'il est activé, provoque la libération de bradykinines, substances vasodilatatrices (fig X).

Les kinines stimulent aussi la libération des prostaglandines.

- Les prostaglandines (PG).

Les PGE2 inhibent la réabsorption de Na⁺ dans la branche ascendante de l'anse de Henlé et s'oppose à l'effet de l'ADH au niveau des cellules du tube collecteur.

- Le facteur natriurétique auriculaire (FNA).

Il inhibe la réabsorption de Na⁺, favorise l'excrétion d'eau, inhibe la sécrétion d'aldostérone, de rénine et de vasopressine (fig. IX).

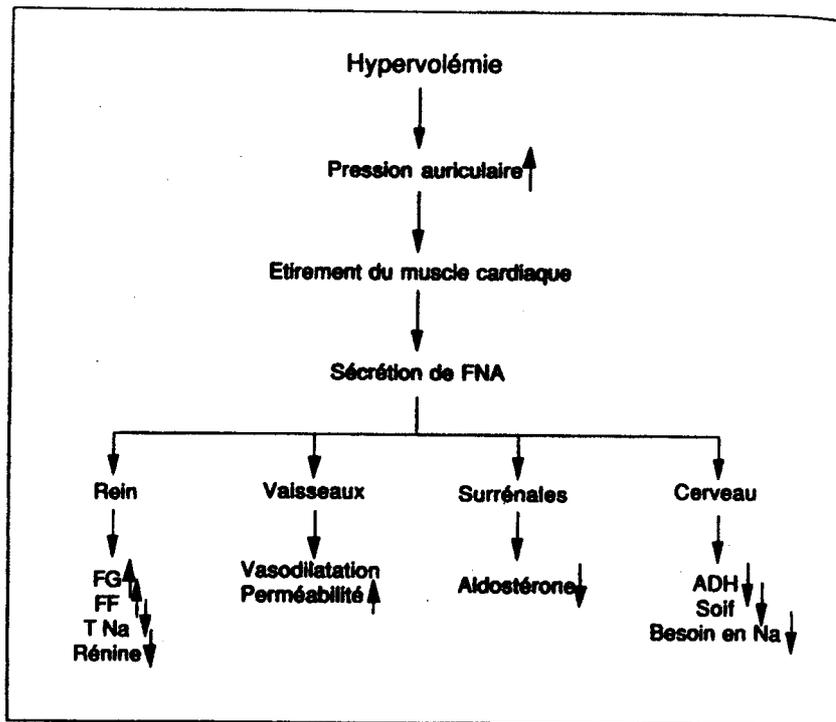


Figure IX. Action du FNA (34).

b – Les facteurs hypertenseurs.

- Le système Rénine -Angiotensine - Aldostérone (SRAA) (fig.X)

S'il y a une baisse de la pression dans l'artériole glomérulaire afférente, il y a stimulation de ce système qui libère alors la rénine qui transforme l'angiotensinogène plasmatique, d'origine hépatique, en angiotensine I elle même convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion plasmatique ou tissulaire (l'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur dont les actions sont énumérées figure XI), et d'aldostérone qui stimule la réabsorption du sodium au niveau du tube distal et du tube collecteur et l'excrétion de K⁺ (34).

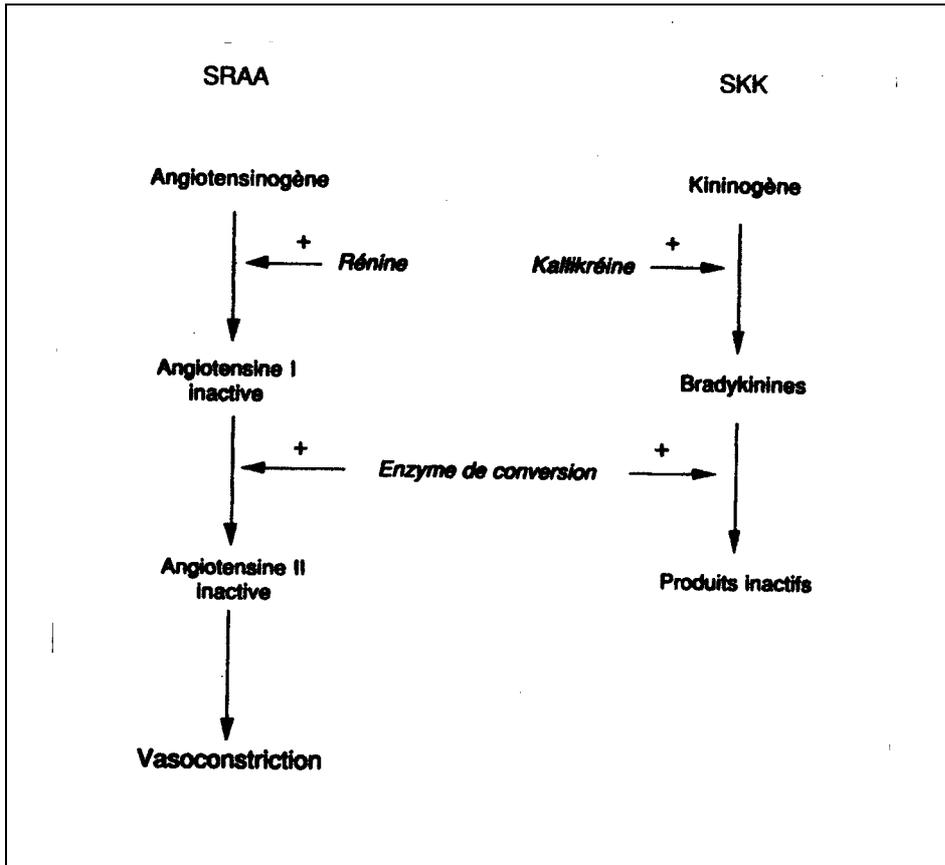


Figure X. Système RAA et KKB (34).

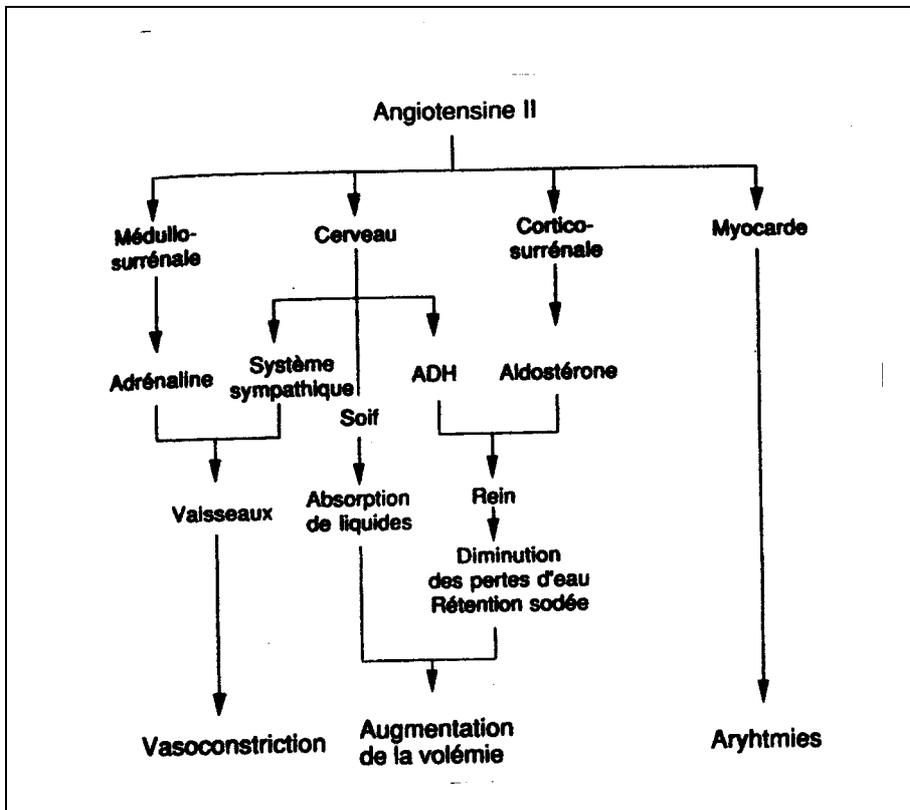


Fig XI. Actions de l'angiotensine II (34)

- L'hormone antidiurétique (ADH).

Elle stimule la réabsorption rénale de l'eau au niveau du tube collecteur et du tube distal en augmentant leur perméabilité, elle inhibe la libération de rénine et augmente la réabsorption du Na⁺ (53).

- Les catécholamines.

L'angiotensine II stimule la libération d'adrénaline par la médullosurrénale.

La noradrénaline et l'adrénaline sont de puissants vasoconstricteurs. Par contre, la dopamine a un rôle vasodilatateur au niveau du rein (183).

III.2.1.2. Pathogénie de l'hypertension artérielle induite par l'HC.

a – Effets sur les facteurs hypertenseurs.

Le cortisol augmente la production hépatique d'angiotensinogène, substrat pour la rénine et à terme la production de l'angiotensine II (16, 64, 126, 154).

Par contre, chez les chiens atteints d'hypercorticisme, il semble que la concentration d'aldostérone soit en dessous de la normale (64). Il semblerait que l'excès d'ACTH lors d'HC hypophysaire stimule la sécrétion de minéralocorticoïdes comme la désoxycorticostérone (126). Le cortisol en excès aurait de plus un puissant effet minéralocorticoïde au niveau du rein (38, 116).

Les mécanismes ne sont pas bien connus.

Le cortisol inhibe la libération d'ADH et interfère avec l'ADH au niveau du tube collecteur et du tube distal (53, 96, 159).

Le cortisol entraîne une sensibilité accrue du myocarde et des vaisseaux aux catécholamines endogènes et aux agonistes adrénérgiques (38, 80, 116, 120).

b – Effets sur les facteurs hypotenseurs .

Le cortisol entraîne une baisse de libération du FNA (182), une baisse de synthèse des prostaglandines (voir Partie I), une baisse de synthèse et de libération des kinines.

III.2.2. MODIFICATIONS DE LA FONCTION RENALE LORS D'HC.

III.2.2.1. Modifications des paramètres sanguins.

a – L'urée.

L'urémie est le plus souvent normale et peut même, dans près de 50% des cas, être diminuée. En effet, l'augmentation de la diurèse et la baisse de perméabilité tubulaire induite par l'HC entraînent une baisse de diffusion de l'urée du tube collecteur vers l'interstitium médullaire donc une perte passive d'urée dans les urines (49, 87, 108).

b – La créatinine.

La créatininémie n'est pas modifiée (49, 108).

III.2.2.2. Modifications des paramètres urinaires.

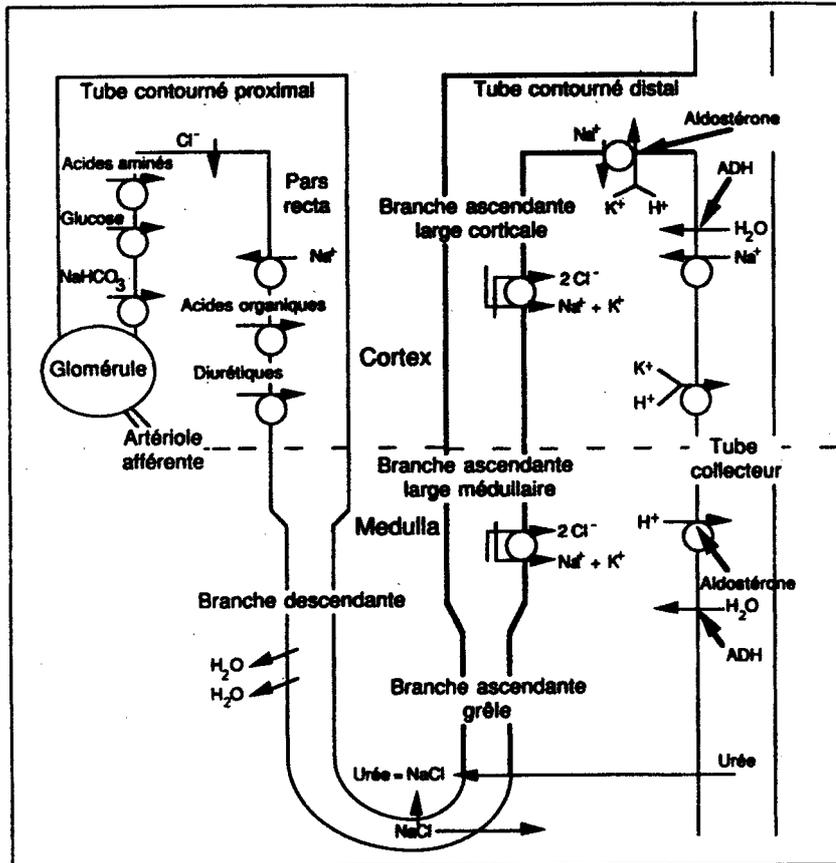


Figure XII . Echanges au niveau du néphron (34).

a – La densité urinaire .

La polyuro-polydypsie est présente dans près de 90% des cas d'HC (181).

La densité urinaire est alors inférieure à 1,015 (114). Les GC agissent à plusieurs niveaux :

- En augmentant la filtration glomérulaire
- En interférant avec l'action de l'ADH au niveau du tube collecteur et du tube distal. Les GC provoquent une baisse de perméabilité de l'épithélium d'où une baisse de réabsorption tubulaire de l'eau, de l'urée, du Na⁺ et du K⁺ (2, 53, 94).
- En agissant par leurs propriétés minéralocorticoïdes, ils stimulent la réabsorption du Na⁺ dans le tube distal et le tube collecteur et l'excrétion de K⁺ (94). Ceci explique que dans l'HC, près de 50% des chiens aient une natrémie légèrement augmentée et une légère hypokaliémie (112).

b – La protéinurie.

Elle est présente dans près de 50% des cas d'HC. Lorsqu'il y a une hypertension associée, ce qui est très fréquent dans l'HC, ce chiffre monte à 75% (89).

On estime la protéinurie par le ratio protéines urinaires/Créatinine urinaire sur 24 heures.

La protéinurie lors d'HC est en général modérée, très rarement massive (108, 184).

Si on fait une électrophorèse sur les protéines urinaires, on obtient principalement de l'albumine. Cette protéinurie peut être causée par l'infection urinaire, souvent présente dans l'HC ou par une lésion glomérulaire (126).

En effet, 1/3 des chiens hypercorticoïques présenteraient des lésions de glomérulonéphrite, avec prolifération des cellules mésangiales (27, 184).

Le cortisol augmente la perméabilité membranaire aux grosses molécules ce qui finit par altérer l'épithélium glomérulaire et diminue la réabsorption tubulaire des petites molécules (89).

Le phénomène peut être aggravé par l'hypertension et le dépôt de complexes immuns.

c – La glycosurie.

Elle est signalée dans 10% des cas d'HC. Elle est due à l'émergence d'un diabète insulino-dépendant (voir Partie IV).

d – Le PH .

Il n'est pas modifié.

e – Analyse du sédiment urinaire .

- Une bactériologie urinaire se révèle positive dans 50% des cas d'HC. On trouve principalement des *Staphylococcus s.p.*, des *Escherichia Coli*, des *Pseudomonas s.p.p.*, des *Enterococcus s.p.* (126). Ceci est dû à l'effet des GC sur les défenses de l'organisme (voir Partie II).
- Une hématurie est observée, liée à l'infection.
- On n'observe des leucocytes que dans 17% des cas. Ceci est dû à l'action des GC sur le recrutement des PNN (Voir Partie II) (126).
- 80% des chiens présentent des calculs urinaires à base de calcium (oxalate de Calcium, phosphate de calcium) (84). Ceci est dû à l'augmentation de la calciurie cortico-induite (voir « métabolisme phospho-calcique : Partie IV).

III.3. EFFETS DE L'HC SUR LE FOIE.

Le foie est un grand carrefour métabolique pour les glucides, les lipides, les protéines. Les effets des GC sur ces métabolismes ont été décrits dans la Partie I. Il s'agit, dans cette partie, d'étudier les effets de l'HC sur la fonction hépatique proprement dite.

On constate un abdomen penduleux chez la plupart des chiens atteints d'HC. Il est dû à une accumulation de graisse dans l'abdomen et à une hépatomégalie présente dans 60 à 90% des cas (181).

III.3.1. MODIFICATION DES ENZYMES HEPATIQUES.

III.3.1.1. Les phosphatases alcalines (PAL).

Elles sont présentes au niveau du foie, du rein, de l'os, de l'intestin d'où l'intérêt de mesurer l'isoenzyme hépatique. En effet, lors d'HC ou de traitement prolongé aux GC, l'augmentation des PAL est de 99% à l'augmentation de cet isoenzyme (177). Ce sont des marqueurs de cholestase.

Dans l'HC, les PAL sont fortement augmentées dans 79 à 90% des cas (4, 108, 156, 181).

Or on n'observe aucun signe histologique de cholestase. L'augmentation des PAL est donc due à une augmentation de l'induction enzymatique cortico-induite.

III.3.1.2. L'alanine aminotransférase (ALAT).

C'est un marqueur de cytolysse ou de l'altération de la perméabilité membranaire (4).

L'ALAT est fortement augmenté dans l'HC, dans 50 à 74% des cas (4, 156, 181).

Or, il n'y a pas, dans l'HC, de signe histologique de nécrose cellulaire.

Par contre, l'ALAT est une enzyme importante de la gluconéogenèse. Celle-ci étant augmentée dans l'HC, il y a une augmentation de la production d'ALAT (156).

III.3.1.3. γ glutamyl transférase (γ GT).

Les γ GT se trouvent dans le pancréas, le foie, le rein. Elles se trouvent dans le cytosol associées aux membranes cellulaires près des canaux biliaires. C'est donc un indicateur de cholestase.

Dans l'HC, on constate une augmentation des γ GT mais dans des proportions moindres que l'ALAT et les PAL.

Les GC induiraient une augmentation de leur synthèse hépatique (3, 4, 156).

Notons enfin que des tests d'insuffisance hépatocellulaire ont été faits sur des chiens atteints d'HC ou traités longuement aux GC : on constate une baisse de tolérance au NH₃ après une épreuve d'hyperammoniémie provoquée (177).

Par contre, l'albuminémie est normale, les temps de coagulation normaux.

III.3.2. MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES.

(3, 4, 156, 177)

On observe une vacuolisation des hépatocytes (augmentation de la taille et du nombre des vacuoles), une accumulation de glycogène et de lipides dans le cytoplasme, une baisse du nombre de mitochondries.

Ces modifications donnent au foie un aspect pâle, friable, hypertrophié.

L'hépatomégalie serait due, pour 50%, à l'infiltration lipidique.

III.3.3. HC ET HYPERLIPIDEMIE .

Dans 90% des cas, la cholestérolémie et la triglycéridémie sont augmentées (108).

Rappelons par un schéma le métabolisme des lipides au niveau du foie (fig XIII).

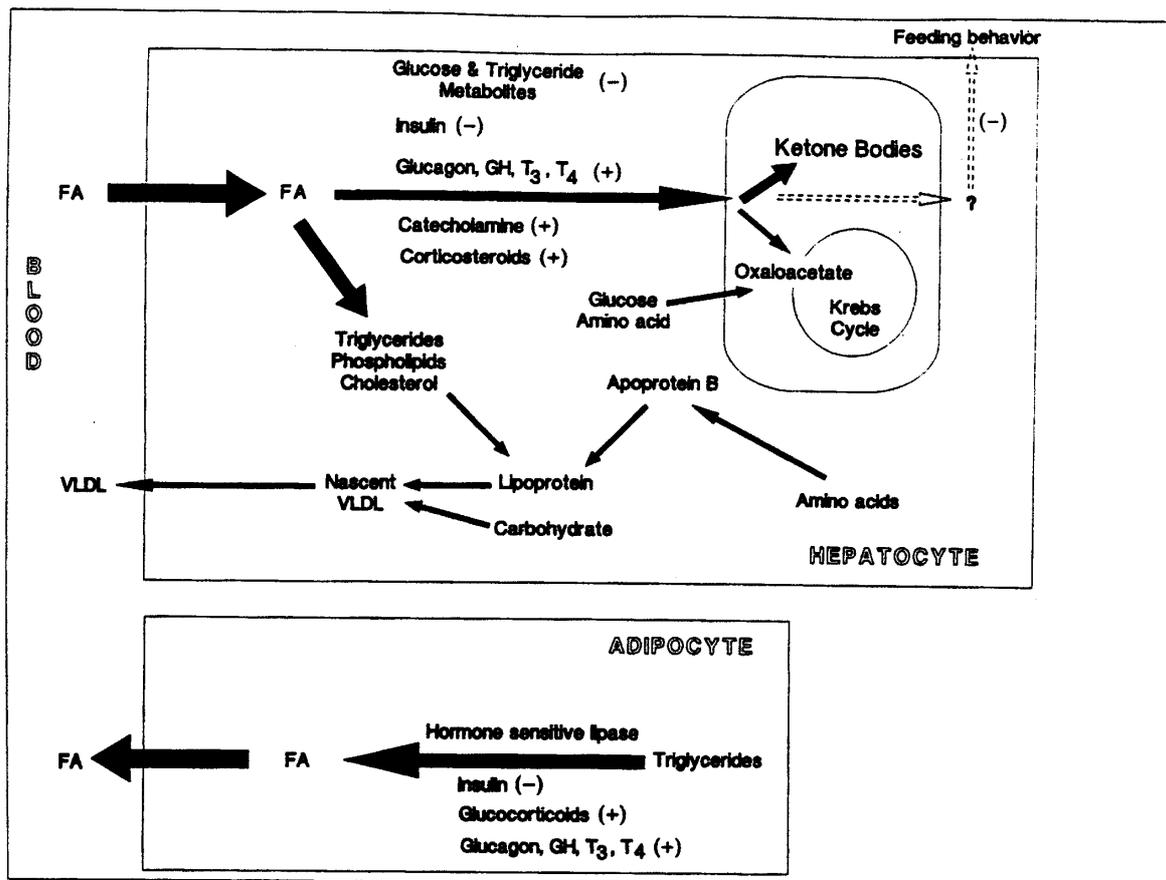


Figure XIII. Métabolisme lipidique (76).

Les acides gras de l'alimentation et les acides gras libérés par le tissu adipeux sont métabolisés dans le foie. Une partie est transformée en triglycérides, en phospholipides et en cholestérol (76).

Les GC induisent une augmentation de la lipolyse périphérique, favorisent la libération des acides gras dans le sang, leur captation par le foie et donc leur accumulation dans celui-ci (168).

Les GC favorisent l'absorption intestinale des graisses par induction enzymatique de la lipase (134).

Si on fait une électrophorèse des lipoprotéines du sang, on obtient une forte augmentation du cholestérol avec principalement des LDL-Cholestérol (low Density Lipoprotein) chez le chien. Ceci pourrait être dû à une dégradation des récepteurs hépatiques aux LDL-C par les GC, entraînant une augmentation des LDL-C dans la circulation (7).

III.4. EFFETS DE L'HC SUR L'ESTOMAC.

Plus précisément, action des GC sur la muqueuse gastrique.

Les chiens atteints d'HC ou traités longuement aux GC peuvent développer des ulcérations et des hémorragies gastriques (3, 4).

Les prostaglandines ont un rôle primordial dans la protection de la muqueuse gastrique. Elles ont un effet inhibiteur sur les sécrétions des acides gastriques en interférant sur l'AMPc, elles stimulent la sécrétion de mucus et de bicarbonate gastrique.

Les prostaglandines ont donc un effet cytoprotecteur sur la muqueuse gastrique, elles préviennent les ulcères (75).

Nous avons vu, dans la partie I, que les GC inhibaient les sécrétions des prostaglandines.

Lors d'HC, on aura donc :

- Une inhibition de la prolifération des cellules à mucus (21, 62)
- Une stimulation de la sécrétion des acides gastriques et de la pepsine. Les GC augmentent la capacité sécrétoire de la muqueuse gastrique (21, 82).

On obtient alors une baisse du Ph dans l'estomac.

Les GC agiraient aussi par l'intermédiaire du PAF (Facteur d'Agrégation Plaquettaire).

Le PAF serait le médiateur endogène de l'action érosive des GC sur l'estomac.

IL aurait un effet sur la perméabilité vasculaire de la muqueuse gastrique (58, 79).

Remarque :

Notons pour finir le cas des enzymes pancréatiques : l'amylase et la lipase. On constate une augmentation de la lipasémie et de l'amylasémie dans l'HC (110, 134) sans aucun signe histologique de pancréatite.

Les GC augmenteraient la sensibilité des cellules pancréatiques à la cholécystokinine (CCK). Il y aurait une augmentation du nombre de récepteurs et de leur sensibilité (110).

PARTIE IV

MODIFICATIONS ENDOCRINIENNES INDUITES PAR L'HC

IV.1. EFFETS DE L'HYPERCORTICISME SUR L'ACTION DE L'INSULINE.

L'HC est connu pour être l'une des principales causes d'insulinorésistance chez le chien (85, 126).

IV.1.1. MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.

Plus de 50% des chiens atteints d'HC ont une glycémie augmentée avec en parallèle une augmentation de l'insulinémie (87, 108, 126).

L'émergence d'un diabète clinique est plus rare, il représente 10 à 15% des cas d'HC chez le chien (126) contre 32% des cas chez l'homme (12).

Une étude a été faite sur 60 chiens atteints d'HC non traités (138) :

On différencie 4 groupes :

- 14% ont une glycémie et une insulinémie normale.
- 40% ont une glycémie normale et une augmentation modérée de l'insulinémie.
- 38% ont une glycémie modérée avec une insulinémie très élevée.
- 8% ont un diabète insulino-dépendant.

On peut donc parler d'une insulinorésistance dans près de 85% des cas d'HC.

Ces 4 groupes correspondent aux 4 stades dans l'évolution de la maladie.

Lors de tests de tolérance au glucose, on constate que 6 chiens sur 8 ont développé une intolérance au glucose et que 6 sur 7 ont présenté une résistance à l'effet hypoglycémiant de l'insuline exogène (138).

Cette intolérance au glucose est à priori réversible après traitement, sauf si l'hyperglycémie persiste trop longtemps, auquel cas les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas produisent de plus en plus d'insuline et finissent par s'épuiser, on obtient alors un diabète insulino-dépendant et irréversible (161).

IV.1.2. PATHOGENIE DE L'INSULINORESISTANCE CORTICO-INDUITE .

L'insuline est le pivot qui contribue au maintien d'une glycémie constante en inhibant la production hépatique de glucose et en permettant la pénétration et l'utilisation du glucose par les cellules.

Les glucocorticoïdes agissent principalement au niveau des récepteurs à l'insuline. Ils abaissent la sensibilité des tissus cibles à l'insuline, en abaissant le nombre de récepteurs à l'insuline, en altérant le transport de l'insuline jusqu'à son récepteur, en provoquant des anomalies dans la cascade des événements intracellulaires qui suivent la liaison de l'insuline à son récepteur et entraîne une baisse d'affinité de l'insuline à son récepteur, et donc, un affaiblissement de la réponse à l'insuline (90, 103, 138, 188).

Il y a alors baisse de la pénétration et de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques.

De plus, les GC agissent au niveau du foie en stimulant la néoglucogenèse à partir de substrat provenant de la lipolyse et de la protéolyse, et en stimulant la glycogénogénèse par stimulation de la glycogène synthétase (Voir Partie I)

Enfin, notons que les GC potentialisent l'effet hyperglycémiant de certaines hormones, voire augmentent leur sécrétion, comme le glucagon ou l'adrénaline (45, 141).

Les GC entraînent donc une augmentation de la glycémie et une insulino résistance, en augmentant la synthèse du glucose et du glycogène et en abaissant l'utilisation périphérique du glucose par baisse de la sensibilité et de l'affinité de l'insuline à ses récepteurs sur les tissus cibles.

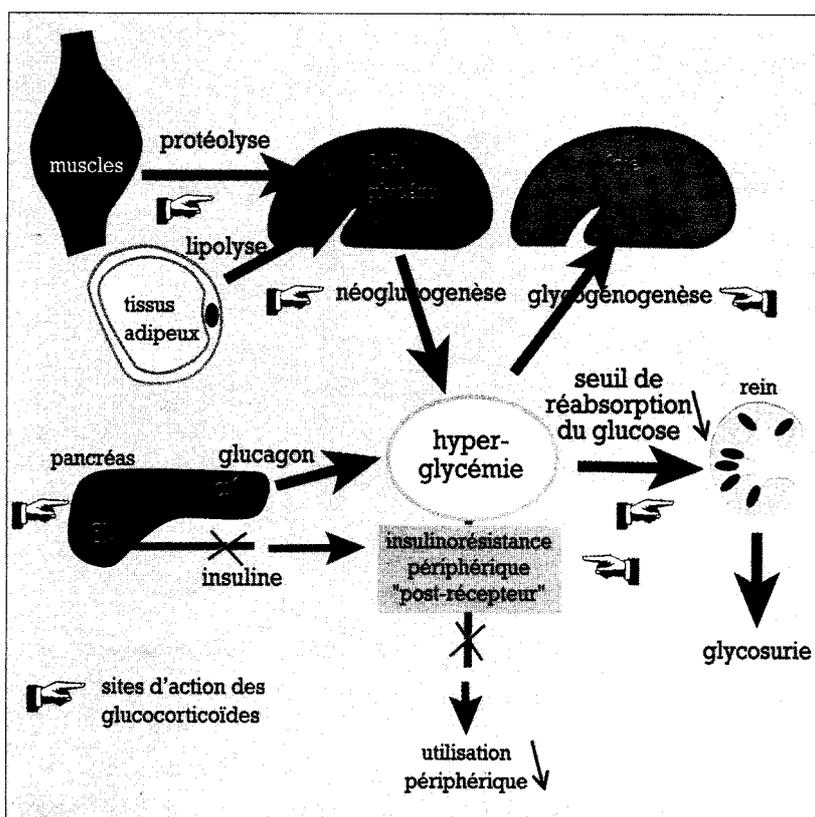


Figure XIV. Effets diabétogènes des glucocorticoïdes (161).

IV.2. EFFETS DE L'HC SUR LES HORMONES SEXUELLES.

L'hypercorticisme est fréquemment associé à des perturbations de la reproduction chez l'homme (33, 77), et chez le chien (55, 97)

Chez la femelle, les signes les plus fréquents sont un anoestrus persistant, une hypertrophie clitoridienne.

Chez le mâle, on constate une atrophie testiculaire, une baisse de la libido, une baisse du volume et de la qualité de l'éjaculat (52, 55).

IV.2.1. MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.

IV.2.1.1. Chez le mâle.

Lors d'HC, il y a une baisse significative de la testostéronémie. Chez un chien sain, elle est d'environ 4,7 ng/ml, lors d'HC, elle est en moyenne de 1,2 ng/ml (56, 175).

On constate aussi une augmentation de l'oestradiolémie et de la progestéronémie.

IV.2.1.2. Chez la femelle.

On constate au contraire une augmentation de la testostéronémie. Elle est normalement de 20 pg/ml, elle atteint 30 pg/ml lors d'HC (43, 56, 175).

On constate aussi une baisse de l'oestradiolémie et une augmentation de la progestéronémie.

IV.2.2. PATHOGENIE.

Précisons tout d'abord, pour une meilleure compréhension, que :

- Dans les conditions physiologiques, la production d'hormones sexuelles par les glandes surrénales est négligeable (55).
- La production des hormones sexuelles par la glande surrénale est régulée par le système CRF/ACTH comme pour les glucocorticoïdes. En effet, l'ACTH stimule à la fois la zone réticulée et la zone fasciculée (52).
- La production d'hormones sexuelles par les gonades est régulée par le système GnRH (Gonadotrophin Releasing hormone) / FSH (Follicule Stimulating Hormone) / LH (Luteinizing Hormone) (fig XV et XVI).

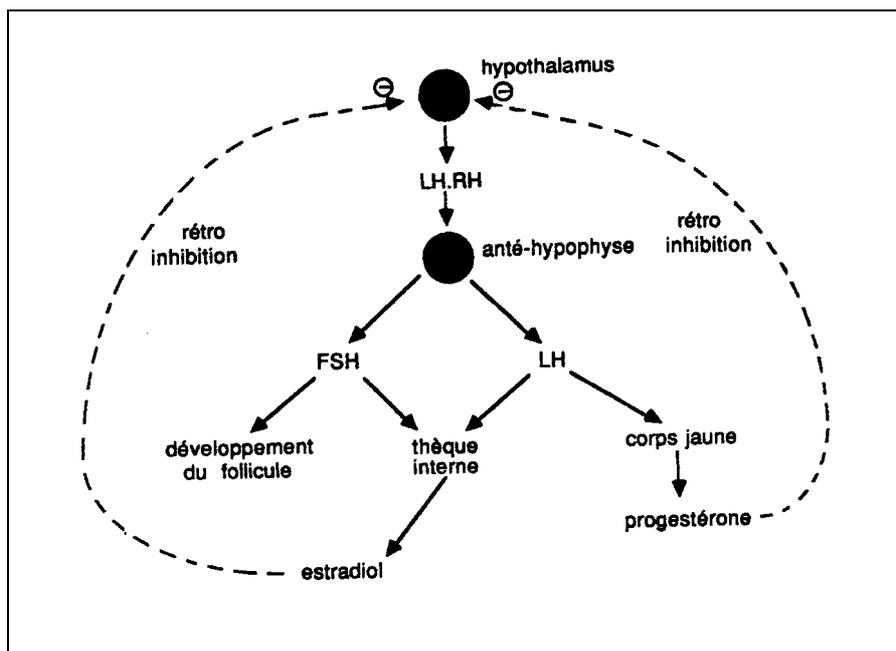


Figure XV. Régulation des hormones sexuelles chez la femelle (17).

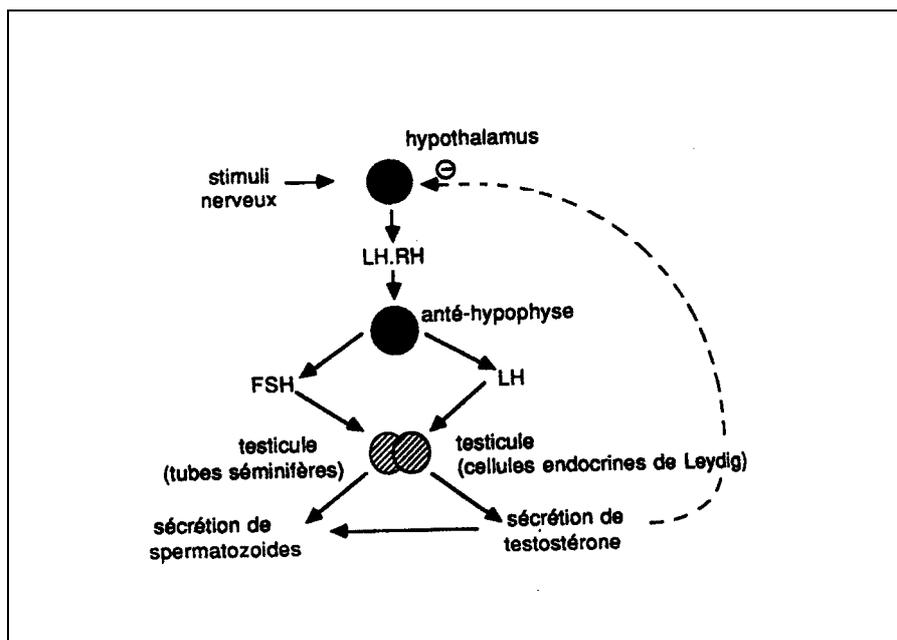


Figure XVI. Régulation des hormones sexuelles chez le mâle (17).

IV.2.2.1. Action des GC sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Chez la chienne, la testostérone est à la fois fabriquée par la glande surrénale et par l'ovaire. Dans celui-ci, elle n'est qu'un précurseur pour la fabrication d'oestrogènes en particulier.

Lors d'HC hypophysaire, l'hypersécrétion d'ACTH provoque une hypersécrétion de GC et d'androgènes surrénaliens.

De plus, les GC vont exercer une rétro-inhibition sur l'axe GnRH/FSH/LH et provoquer une baisse de fabrication d'androgènes au niveau de l'ovaire et donc aussi, une baisse de fabrication d'oestrogènes.

L'augmentation importante de la libération de testostérone par la surrénale n'est pas compensée par la baisse au niveau ovarien. On obtient donc une augmentation de la testostéronémie (33, 59, 105, 158, 175, 185).

Chez le chien, le mécanisme est le même, à savoir une augmentation des androgènes produits pas la surrénale, une rétro-inhibition des GC sur la libération des FSH/LH et donc une baisse des androgènes produits par les testicules.

Sauf que dans ce cas, la conversion d'androsténédione en testostérone ne compte que pour 5% de la production totale de testostérone.

On constate donc une baisse de la testostéronémie (33, 59, 98, 158).

Chez le mâle, on constate une augmentation de l'oestradiolémie. On ne sait pas si elle est due à une active conversion périphérique ou à une augmentation directe de production (167, 174).

IV.2.2.2. Autres actions.

- Action sur la progestéronémie :

Seule une petite quantité de progestérone est en circulation. La plupart est convertie en minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, ou androgènes.

Lors d'hypercortisolisme, il y a une compétition entre la progestérone et les GC au niveau des sites de fixation sur le Cortisol Binding Globuline, ce qui provoquerait une libération accrue de progestérone (17, 174)

- Action des GC au niveau de la thyroïde.

L'HC provoque une hypothyroïxémie (voir Partie IV-3) qui stimule la sécrétion de prolactine, elle-même inhibitrice de la stéroïdogénèse gonadique (6).

- Chez le chien, l'hyperoestadiolémie associée à l'hypotestostéronémie stimule la production d'inhibine par les cellules de Sertoli. L'inhibine a un effet anti FSH. L'augmentation d'inhibine va donc perturber la fabrication des spermatozoïdes (6).

IV.3. EFFETS DE L'HC SUR LES HORMONES THYROÏDIENNES.

Dans l'HC, on décrit ce que l'on appelle une pseudohypothyroïdie (29).

IV.3.1. MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.

IV.3.1.1. Dosage des hormones thyroïdiennes.

On constate une diminution de la triiodothyronine (T3) et de la thyroxine (T4) dans plus de 60% des cas d'HC (108, 139).

Chez un chien atteint d'HC ou traité longuement aux GC, on obtient une $T4 < 1 \text{ ng}/100\text{ml}$ et une $T3 < 30 \text{ ng}/100 \text{ ml}$. Ces valeurs sont en dessous du seuil d'hypothyroïdie (122, 178).

Notons qu'une seule injection de GC suffit à abaisser la concentration de la T3 mais ne modifie pas la concentration de la T4.

La portion biologiquement active de la thyroxine (FT4) n'est pas modifiée ou légèrement augmentée (57, 122, 139). C'est le signe d'une baisse de la Thyroxine Binding Globulin (TBG) (97).

IV.3.1.2. Les tests dynamiques.

Le résultat d'un test de stimulation à la TSH (thyroestimuline) montre une augmentation de la libération de T4 semblable en proportion à celle obtenue chez un chien sain (97, 98).

La capacité de la thyroïde à produire la T4 et la T3 n'est donc pas altérée par l'HC. C'est pourquoi on parle de pseudohypothyroïdie (29, 139).

De même, lors d'un test de stimulation au TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), on constate une sécrétion normale de T4. L'HC n'altère donc pas la capacité de l'hypophyse à libérer la TSH (98).

IV.3.2. PATHOGENIE DE LA PSEUDOHYPOTHYROÏDIE.

- La baisse de concentration des hormones thyroïdiennes vient avant tout d'une inhibition de la conversion périphérique de T4 en T3 (97, 139).

- Il y a une action des GC sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien qui exercent une rétroinhibition sur la libération de la TRH et de la TSH (97, 139).

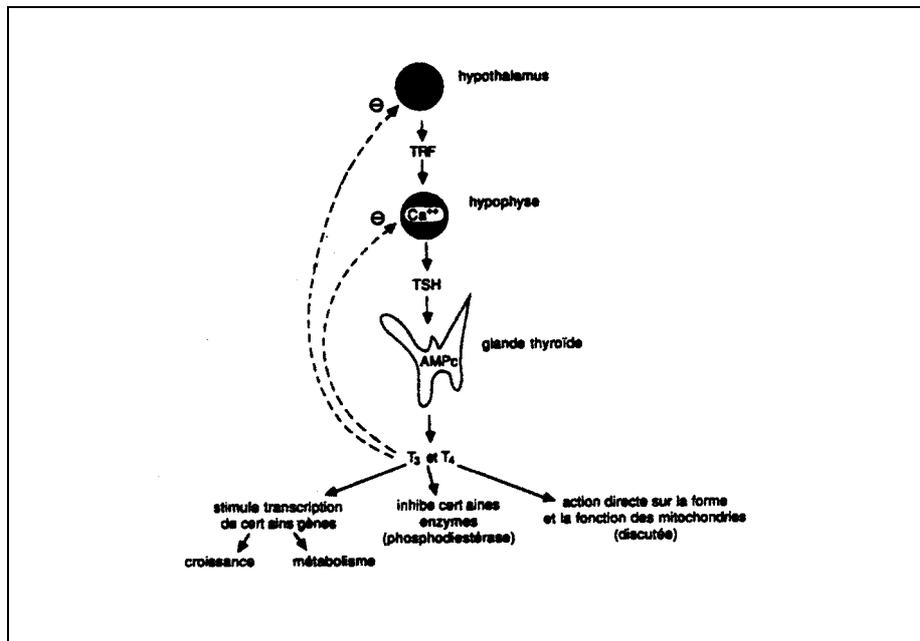


Figure XVII. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (17).

La baisse de TSH circulante semble être en partie compensée par une augmentation de la sensibilité des récepteurs à la TSH sur les follicules thyroïdiens (122).

- Les GC entraînent une réduction de la quantité et de la capacité de la TBG (57, 97).
- Les GC ont un effet de stabilisation sur les membranes lysosomiales et inhibent les réactions d'hydrolyse, ce qui provoque une accumulation cytoplasmique de colloïdes et une baisse de libération de la T3 et la T4 (98, 122).

IV.4. EFFETS DE L'HC SUR LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.

IV.4.1. MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.

Divers signes cliniques présents dans l'HC font penser qu'il y a une perturbation de ce métabolisme.

- 80% des chiens atteints d'HC sont atteints de calculs urinaires contenant du calcium (oxalate de calcium, phosphate de calcium) ce qui suppose une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium (84).
- Des calcifications ectopiques sont fréquemment observées :
 - des calcinoses cutanées dans 40% des cas (88).
 - Des minéralisations au niveau du poumon, de la trachée, des bronches et du parenchyme pulmonaire (11, 36) dans près de 90% des cas d'HC. Toutefois, une étude comparative avec un lot de chiens sains montre

qu'au même âge, le pourcentage de minéralisation pulmonaire est identique (88).

- Des calcifications de la surrénale, du rein, des muscles, de l'estomac (88, 166).
- On observe des signes radiologiques d'ostéopénie (166) avec une baisse de densité osseuse généralisée (ostéoporose) dans 17% des cas (88). Cette perte osseuse est très importante car pour être visible radiologiquement, elle doit être au moins égale à 30% (66). Des problèmes de fractures spontanées sont d'ailleurs décrits dans l'HC (176).

La calcémie et la phosphatémie sont en général normales. Toutefois la calcémie est en moyenne proche de la limite inférieure et la phosphatémie proche de la limite supérieure (127).

IV.4.2. PATHOGENIE.

Les GC augmentent l'excrétion urinaire de calcium en inhibant leur réabsorption tubulaire. L'urine se trouve alors saturée en calcium et il y a formation de calculs (84, 113).

Au niveau de l'os, les GC agissent à deux niveaux

- En diminuant la formation osseuse. Ils auraient un effet toxique direct sur les ostéoblastes en inhibant leur synthèse, leur différenciation et leur activation (130, 164).
- En augmentant de façon indirecte la résorption osseuse par les ostéoclastes. Chez l'homme, cette résorption est très importante, chez le chien, plus modérée (127). La résorption osseuse libère du calcium et du phosphate.

Les GC peuvent provoquer aussi une baisse de l'absorption intestinale du calcium. Ils ont un effet direct sur la muqueuse intestinale et interfèrent avec le métabolisme de la vitamine D (97, 127).

En résumé, les GC, en augmentant la calciurie, la rétention des phosphates et en abaissant l'absorption intestinale de calcium devraient provoquer une hypocalcémie et une hyperphosphatémie. Or, nous avons vu que leur valeur était dans la limite de la normale. En fait, chez l'homme, il y aurait, lors des HC, une hyperparathyroïdie secondaire. L'augmentation de sécrétion de la parathormone stimulerait entre autre la résorption osseuse.

Chez le chien, l'exploration de la glande parathyroïde a été faite de façon indirecte (127). On constate que chez les chiens atteints d'HC, le poids de la glande parathyroïde est augmenté de façon significative. Ce résultat suppose en effet une hyperactivité de cette glande.

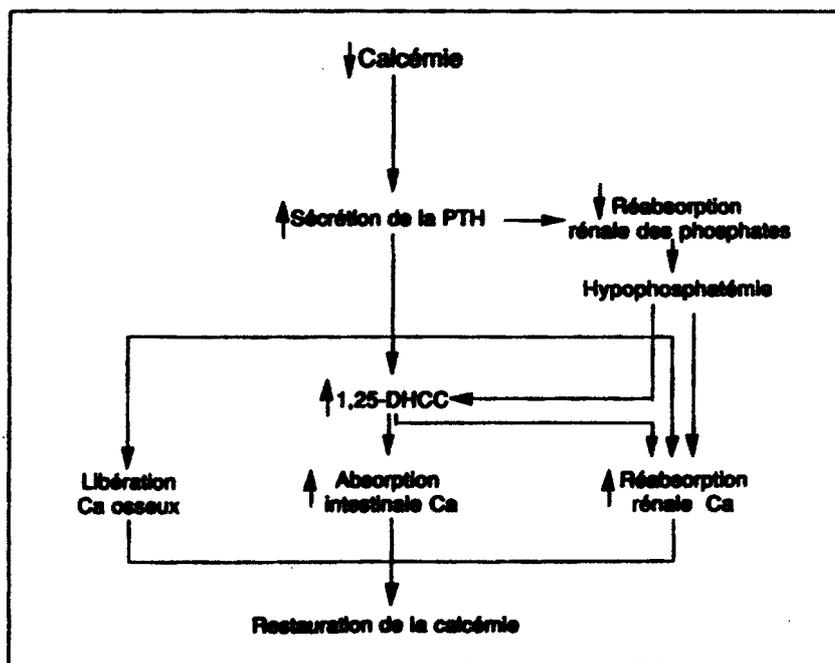


Figure XVIII. Régulation de la calcémie (35).

IV.5. EFFETS DE L'HC SUR L'HORMONE DE CROISSANCE.

Des retards de croissance ont été constatés chez de jeunes enfants et de jeunes chiens traités longuement aux GC.

IV.5.1. MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.

Dans le sang, la concentration de l'hormone de croissance (GH pour Growth Hormone) est comprise entre 1 et 10 ng/ml suivant les méthodes utilisées (137, 153).

Les concentrations physiologiques de la GH sont très faibles et tout juste décelables. Il est donc nécessaire d'avoir recours à des tests dynamiques pour détecter les hyposécrétions.

Chez un chien atteint d'HC, un test de stimulation à la xylazine (137) ou à la clonidine, agoniste $\alpha 2$ adrénergique (153), ne produit aucune augmentation significative de la GH.

L'excès de cortisol a donc un rôle supprimeur sur la libération de GH. Si on fait une adrénalectomie, la GH est de nouveau libérée normalement.

IV.5.2. PATHOGENIE.

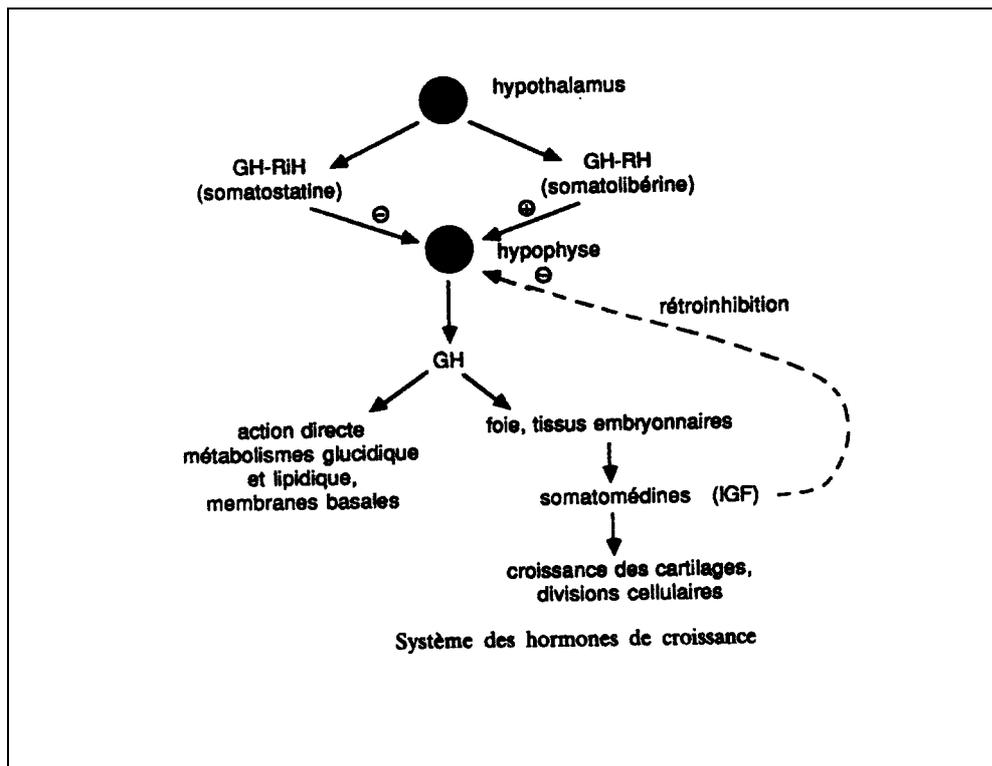


Figure XIX. Régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (17).

Lors d'HC, le cortisol agit sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en stimulant la libération de somatostatine qui a un rôle inhibiteur sur la libération de la GH (119, 153).

Chez le rat, on a constaté que les GC induisaient aussi une baisse de GH-RH (Growth Hormone - Releasing Hormone) (137) mais ce n'est à priori pas le cas chez le chien (148). Les GC auraient aussi une action toxique directe sur les cellules de l'hypophyse fabriquant la GH (137).

CONCLUSION

Le cortisol, et plus généralement, les glucocorticoïdes ont un effet sur toutes les cellules de l'organisme. Lors d'hypercorticisme, cet effet multisystémique se traduit par un dysfonctionnement d'un très grand nombre d'organes. Les signes cliniques sont donc peu spécifiques. Les modifications biologiques sont, elles aussi, peu spécifiques. L'hypercorticisme a des effets sur les défenses de l'organisme, sur la coagulation, sur les fonctions organiques comme le foie, le rein, le muscle..., des effets sur l'action et la régulation de la plupart des hormones.

L'hypercorticisme est le trouble endocrinien le plus fréquent chez le chien. L'évolution souvent lente et insidieuse de la maladie, ainsi qu'une clinique peu spécifique, rendent le diagnostic parfois délicat. Il est donc important de connaître toutes ces modifications pour faire un diagnostic le plus précoce possible afin d'améliorer le pronostic pour cette pathologie qui se révèle très handicapante voir fatale.

Notons enfin que connaissant la plupart des modifications dues à une exposition chronique aux glucocorticoïdes, leur utilisation thérapeutique doit toujours être prudente et raisonnée.

BIBLIOGRAPHIE

1. AKTAS M., LEFEBVRE H.P., AUGUSTE D., et al. Exploration musculaire chez le chien: intérêt de la mesure de la créatine-kinase – Une revue. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'animal de compagnie*, 1994, 29, 165-173.
2. BAAS J.J.M., SCHAEFFER F., JOLES J.A. The influence of cortisol on kidney function in the dog. *The Veterinary Quarterly*, Jan 1984, 6(1), 17-21.
3. BADYLAK S.F., VAN VLEET J.F. Sequential morphologic and clinicopathologic alterations in dogs with experimentally induced glucocorticoid hepatopathy. *Am J Vet Res*, Aug 1981, 42(8), 1310-1318.
4. BADYLAK S.F., VAN VLEET J.F. Tissue γ glutamyl transpeptidase activity and hepatic ultrastructural alterations in dogs with experimentally induced glucocorticoid hepatopathy. *Am J Vet Res*, Avr 1982, 43(4), 649-655.
5. BAKKER R.C., GALLAS P.R., ROMIJIN J.A., et al. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. *J. Endocrinol Invest*, 1998, 21(5), 329-333.
6. BAMBINO T.H., HSUEH A.J.W. Direct inhibitory effect of glucocorticoids upon testicular luteinizing hormone receptor and steroidogenesis in vivo and in vitro. *Endocrinology*, 1981, 108, 2142-2148.
7. BARRIE J., WATSON T.D.G., STEAR M.J. Plasma cholesterol and lipoprotein concentrations in the dog: the effects of age, breed, gender and endocrine disease. *J Small Anim Pract*, 1993, 34, 507-512.
8. BATEMAN A., SINGH A., KRALT T. et al. The immune hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrine reviews*, 1989, 10(1), 92-107.
9. BAXTER J.D., FORSHAM P.H. Tissue effects of glucocorticoids. *Am J Med*, Nov 1972, 53(5), 573-589.
10. BEHREND E.N., KEMPPAINEN R.J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, Sep 2001, 31(5), 985-1003.
11. BERRY C.R., HAWKINS E.C., HURLEY K.J., et al. Frequency of pulmonary mineralization and hypoxemia in 21 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 2000, 14, 151-156.

12. BIERING H., KNAPPE G., GERL H., LOCHS H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing's syndrome. *Acta Med Austriaca*, 2000, 27(1), 27-31.
13. BLOT S. Electrodiagnostic des affections neuromusculaires. *Point vétérinaire*, 1991, 23, 585-595.
14. BLOT S. Les Myopathies des carnivores domestiques. 1^{ère} partie : Le muscle strié squelettique, structure, fonction et sémiologie. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'animal de compagnie*, 1995, 30, 11-25.
15. BLOT S., FUHRER L. Les Myopathies des carnivores domestiques. 2^{ème} partie : Etude spéciale. *Prat Med Chir anim comp*, 1995, 30, 27-43.
16. BODEY A.R., MICMELL A.R. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *J Small Anim Pract*, 1996, 37, 116-125.
17. BOREL J.P., RANDOUX A., MAQUART F.X., LE PEUCH C., et al. Biochimie dynamique. Paris : Maloine Editeur, 1987, 799p.
18. BOSWOOD A., LAMB C.R., WHITE R.N. Aortic and Iliac thrombosis in six dogs. *J Small Anim Pract*, march 2000, 41, 109-114.
19. BRAUN J.P., GUELFY J.F., THOUVENOT J.P., RICO A.G. Heomatological and biochemical effects of a single intramuscular dose of 6 α methyl prednisolone acetate in the dog. *Res in vet Sci*, 1981, 31, 236-238.
20. BRAUND K.G., DILLON A.R. MIKEAL R.L., et al. Subclinical myopathy associated with hyperadrenocorticism in the dog. *Vet Pathol*, 1980, 17, 134-148.
21. BRIHAYE C.L., CHAVEZ G., WOUSSEN-COLLE M.C., LIMBOSCH J.M.: Effects of corticosterone acetate on acid secretion induced by histamine, pentagastrin, gastrin and food in dogs. *Arch Int Physiol Biochim*, 1976, 84(1), 105-113.
22. BRUYETTE D.S., RUEHL W.W., ENTRIKEN T. et al. Management of canine pituitary dependent hyperadrenocorticism with L.Deprenyl (Anipryl). *Vet Clin N Am: Small An Pract*, 97, 27(2), 273-286.
23. BULLOCK G., WHILE A.M., WORTHINGTON J. The effects of catabolic and anabolic steroids on amino acid incorporation by skeletal muscle ribosomes. *Biochim J*, 1968, 108, 417-425.
24. BURGESS E., DORN L.D., HAAGA D.A., et al. Sociotrophy, autonomy, stress and depression in Cushing's syndrome. *J Nerv Ment Dis*, 1996, 184(6), 362-367.
25. BURNS M.G., KELLY A.B., HORNOF W.J., et al. Pulmonary artery thrombosis in three dogs with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 1981, 78(4), 388-393.

26. CAUZINILLE L. Problèmes neurologiques associés au syndrome de Cushing en médecine vétérinaire. *Prat Med Chir Anim Comp*, 1992, 27(5), 713-719.
27. CENTER S.A., SMITH C.A., WILKINSON E., et al. Clinicopathologic, renal immunofluorescent, and light microscopic features of glomerulonephritis in the dog: 41 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 1987, 190, 81-90.
28. CHASTAIN C.B. Hair chewing associated with suspected hyperadrenocorticism in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1978, 172, 573-574.
29. CHASTAIN C.B. Canine pseudohypothyroidism and covert hypothyroidism. *Probl Vet Med*, 1990, 2, 693-716.
30. CHETBOUL V., DEVAUCHELLE P. Thromboembolie pulmonaire chez les carnivores. *Point vet.*, 1995, 27, 463-475.
31. COHN L.A. Glucocorticosteroïds as immunosuppressive agents. *Sem in vet Med Surg (Small Anim)*, 1997, 12(3), 150-156
32. CONTE-DEVOLX B. Hypercortisolisme : physiopathologie, diagnostic clinique et biologique. *Rev Prat*, 1993, 43(19), 2540-2544.
33. CONTRERAS L.N., MASINI A.M., DANNA M.M., et al. Glucocorticoids : their role on gonadal function and LH secretion. *Minerva Endocrinol*, 1996, 21(2), 43-46.
34. COTARD J.P. Hypertension artérielle in : *Néphrologie et urologie du chien et du chat*. Paris : CNVSPA, 1994, 171-191.
35. COTARD J.P. Troubles de métabolisme phosphocalcique in : *Néphrologie et urologie du chien et du chat*. Paris : CNVSPA, 1994, 389-430.
36. CRAWFORD M.A., ROBERTSON S., MILLER R. Pulmonary complications of Cushing's syndrome : metastatic mineralisation in a dog with high dose chronic corticosteroid therapy. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1987, 23, 85-87.
37. CUNNINGHAM S.K., MCKENNA T.J. Dissociation of adrenal androgen and cortisol secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, Dec 1994, 41(6), 795-800.
38. DANESE R.D., ARON D.C. Cushing's syndrome and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*, Jun 1994, 23(2), 299-324.
39. DAVIDSON M.G., NASSISE M.P., BREITSCHWERDT E.B. Acute Blindness associated with intracranial tumors in dogs and cats: 8 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 1991, 6, 755-758.

40. DEFRONZO R.A. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis. *Neth. J Med*, May 1997, 50(5), 191-197.
41. DENNIS J.S. Clinical features of canine pulmonary thromboembolism. *Compendium of Cont Ed*, Dec 1993, 15(12), 1595-1601.
42. DIOP S.N., WARNET A., DUET M., et al. Traitement prolongé de la maladie de Cushing par le Kétoconazole: possibilité d'un échappement thérapeutique. *Presse Med*, 1989, 18(27), 1325-1328.
43. DOW S.W., OLSON P.N., ROSYCHUK R.A., et al. Perianal adenomas and hypertestosteronemia in a sprayed bitch with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 1988, 192(101), 1439-1441.
44. DUNCAN J.D., GRIFFITHS I.R., NASH A.S. Myotonia in canine Cushing's disease. *Vet Rec*, 1977, 100, 30-31.
45. EIGLER N., SACCA L., SHERWIN R.S. Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine and cortisol in the dog. *J Clin Invest* 1979, 63, 114-123.
46. ELLIOT D.A., NELSON R.W., FELDMAN E.C., et al. Glycosylated hemoglobin concentrations in the blood of healthy dogs and dogs with naturally developing diabetes mellitus, pancreatic β cell neoplasia, hyperadrenocorticism and anemia. *J Am Vet Med Assoc*, 1997, 211(6), 723-727.
47. EVANS R.M. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988, 240, 889-895.
48. FANUEL-BARRET D. L'hypertension intracranienne : aspects médicaux. *Point Vet*, 1991, 23, 475-482.
49. FELDMAN B.F., FELDMAN E.C. Routine laboratory diagnosis in endocrine disease. *Vet Clin of North Am*, Avr 1977, 7(3), 443-446.
50. FELDMAN B.F., FELDMAN E.C., COWGILL L.D. Thrombotic disease in canine Cushing's and nephrotic syndromes. *In proceeding Am Coll Vet Int Med*, 1982, p 84.
51. FELDMAN B.F., RASEDEE A., FELDMAN E.C. Homeostatic abnormalities in canine Cushing's syndrome. *Res in Vet Sci.*, 1986, 41, 228-230.
52. FELDMAN E.C. Hyperadrenocorticism in: *Textbook of Veterinary international medicine*. 4th Ed JS ETTINGER et E.C. FELDMAN. WB Saunders, Philadelphia, 1538-1578.

53. FELDMAN E.C. PUPD in: *Canine and Feline endocrinology and reproduction*. 2nd Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1996, 1-28.
54. FELDMAN E.C. Glucocorticoid therapy in: *Canine and Feline endocrinology and reproduction*. 2nd Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1996, 218-228.
55. FELDMAN E.C., NELSON R.W. Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome) in: *Canine and Feline endocrinology and reproduction*. 2nd Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1996, 187-265.
56. FELDMAN E.C., TYRRELL J.B. Plasma testosterone, plasma glucose and plasma insulin concentration in spontaneous canine Cushing's syndrome. *Salt Lake City, The Endocrine Society, 1982, p 343*.
57. FERGUSSON D.C., PETERSON M.E. Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. *Am J Vet Res, Sep 1992, 53(9), 1636-1640*.
58. FILEP J.C., HERMAN F., FOLDES-FILEP E., et al. Dexamethasone-induced gastric mucosal damage in the rat: possible role of the platelet-activating factor. *Br J Pharmacol, Apr 1992, 105(4), 912-918*.
59. FRANK L.A., SCHNEITZEL L.P., OLIVER J.W. Steroidogenic response of adrenal tumor after administration of ACTH to dogs with hypercortisolemia. *J Am Vet Med Assoc, 2001, 218, 214-216*.
60. FUHRER L. Examens complémentaires dans les syndromes neuromusculaires; électrodiagnostics et biopsie nerveuse et musculaire. *Point Vet, Déc 1995, 27(172), 823-832*.
61. FUNDER J.W. Mineralocorticoids, glucocorticoids receptors and response elements. *Science, 1993, 259, 1132-1133*.
62. GAMA P., GOLDFEDER E.M., DE MORAES J.C., et al. Cell proliferation and death in the gastric epithelium of developing rat after glucocorticoids treatment. *Anat Rec, 2000, 260(3), 213-221*.
63. GAY-BATAILLE B. Cushing's syndrome of hypophysary origin with spontaneous rupture of an anterior cruciate ligament. *Prat Med Chir Anim Comp, 1993, 28(2), 127-128*.
64. GOLDEN D.L., LOTHROP C.D. A retrospective study of aldosterone secretion in normal and adrenopathic dogs. *J Vet int Med, 1988, 2(3), 121-125*.
65. GOLDSTEIN R.A., BOWEN D.L., FAUCI A.S. Adrenal corticosteroids in: GALLIN J.F., GOLDSTEIN T.M., SNYDERMAN R. Eds. *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*. 2nd Ed: New-york: Raven Press, 1992, 1061-1081.

66. GOOSSENS M.M.C., FELDMAN E.C., THEON A.P., et al. Efficacy of Cobalt 60 radiotherapy in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 1998, 212, 374-376.
67. GRAHAM B.S., TUCKER W.S. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. *Ann Intern Med*, 1984, 101, 334-338.
68. GRECO D.S., LYNN M., HARPOLD M.S. Immunity and the endocrine system. *Vet Clin N Am: Small An Pract*, 1994, 24(4), 765-782.
69. GREENE C.E., LORENZ M.D., MUNNEL J.F., et al. Myopathy associated with hyperadrenocorticism in the dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1979, 174(12), 1310-1315.
70. GREENE R.A., THOMAS J.S. Haemostatic disorders and thrombosis In: *Textbook of veterinary international medicine*. 4th Edn. Eds SJ ETTINGER and EC FELDMAN. WB Saunders, Philadelphia, 1946-1963.
71. GRIZARD J., DARDEVET D., BALAGE M., et al. Insulin action on skeletal muscle protein metabolism during catabolic states. *Reprod Nutr Dev*, 1999, 39(1), 61-74.
72. GRVENER R., STERN L.Z. Corticosteroids effects on muscle membrane excitability. *Arch Neurol*, 1972, 26, 181-185.
73. GUELFY J.F., COURDOUHJI M.K., ALVINERIE M., et al. In vivo and in vitro effects of three glucocorticoids on blood leucocyte chemotaxis in the dog. *Vet Immunol and Immunopath*, 1985, 10, 245-252.
74. GUELFY J.F., DIQUELOU A. L'exploration biologique de l'hémostase chez le chien. *Le Point Vet*. 1994-1995, 26(164), 755-759.
75. GUILFORD W.G., SHARON A., STROMBERCK R. Acute gastritis in: *Small Animal Gastroenterology*, 2nd Ed, Stonegate Publishing Company DAVIS, 1990, 191-207.
76. GUILFORD W.G., SHARON A., STOMBERCK R. Liver: Normal function and pathophysiology in: *Small Animal Gastroenterology*, 2nd Ed, Stonegate Publishing Company DAVIS, 1990, 465-527.
77. HALPIN D.M., BURRIN J.M., JOPLIN G.F. Serum testosterone levels in women with Cushing's disease. *Acta Endocrinol*, 1990, 122(1), 71-75.
78. HARVEY J.W., WEST C. Prednisone induced increases in serum α_2 globulin and haptoglobulin concentrations in dogs. *Vet Path*, 1987, 24, 90-92.

79. HATAKEYAMA K., YANO S., WATANABE K. Gastric bleeding and increased gastric vascular permeability induced by platelet activating factor (PAF): effect of drugs that affect arachidonate metabolism. *Jpn J Pharmacol*, 1991, 56(3); 271-277.
80. HENIK P.A. Systemic hypertension and its management. *Vet Clin N Am: Small Anim Pract*, 1997, 27(6), 1355-1372.
81. HERIPRET D. Etude des différents tests disganostics de l'hypercorticisme spontané du chien. *Prat Med Chir Anim Comp*, 1995, 30, 309-317.
82. HERNANDEZ I., CHACIN J. Effects of hydrocortisone on acid secretion in the isolated toad gastric mucosa. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*, 1994, 44(1-2), 43-47.
83. HERTOOG E., BRAAKMAN J.C. TESKE E., et al. Results of non selective adrenocorticolysis by OP'DDD in 129 dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec*, 1999, 144(1), 12-17.
84. HESS R.S., KASS P.H., WARD C.R. Association between hyperadrenocorticism and development of calcium-containing uroliths in dogs with urolithiasis. *J Am Vet Med Assoc.*, 1998, 212, 1998-1891.
85. HESS R.S., SAUNDERS H.N., VANWINKLE T.J., WARD C.R. Concurrent disorders in dogs with diabetes Mellitus: 221 cases. *J Am Vet Med Assoc*, Oct 2000, 217(8), 1166-1173.
86. HOSKINS J.D., NAFE L.A., CHO D.Y. Myopathy associated with hyperadrenocorticism in a dog: a case report. *Veterinary Medecine*, May 1982, ----, 760-764.
87. HUANG H.P., YANG H.L., LIANG S.L., et al. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *J Am Anin Hosp Assoc*, May-June 1999, 35, 200-207.
88. HUNTLEY K., FRAZER J., GIBBS C., GASKELL C.J. The radiological features of canine Cushing's syndrome: a review of 48 cases. *J Small Anim Pract*, 1982, 23, 369-380.
89. HURLEY K.J., VADEN S.L. Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, Feb 1998, 212(3), 369-373.
90. IHLE L., NELSON R.W. Insulin resistance and diabetes Mellitus. *Comp of Cont Ed*, 1991, 13(2), 197-202.
91. IHRKE P.J., NORTON A.L., LING G.V., et al. Urinary tract infection associated with long term corticosteroid in dog with chronic skin diseases. *J Am Vet Med Assoc*, 1985, 186, 43-46.

92. JACOBY R.C., OWING J.T., ORTEGA T., et al. Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing's syndrome. *Arch Surg, Sep 2001, 136(9), 1003-1006.*
93. JOHNSON L.R., LAPPIN M.R., BAKER D.C. Pulmonary thromboembolism in 29 dogs; 1985-1995. *J Vet intern Med, 1999, 13, 338-345.*
94. JOLLES J.A., RIJNBERK A., BROM W.E., et al. Studies on the mechanism of polyuria induced by cortisol excess in the dog. *The Veterinary Quarterly, 1980, 2, 199-205.*
95. KALLET A., COWGILL L.D. Hypertensive states in the dog. *In proceeding of Am Coll Vet int Med, 1982, p 79 – Salt Lake City.*
96. KELLY J.J., MANGOS G., WILLIAMSON P.M., et al. Cortisol and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol, Nov 1998, 25, 51-56.*
97. KEMPPAINEN R.J. Effects of glucocorticoids on endocrine function in the dog. *Vet Clinics of N Am, Small Anim Pract, Jul 1984, 14(4), 721-730.*
98. KEMPPAINEN R.J., THOMPSON F.N., LORENZ M.D., et al. Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. *J Endocrinol, 1983, 96, 293-302.*
99. KING R.R., MAUDERLY J.L., HAHN F.F., et al. Pulmonary functions studies in a dog with pulmonary thromboembolism associated with Cushing's disease. *J Am Anim Hosp Assoc, Jul-Aug 1985, 21, 555-562.*
100. KINTZER P.P., PETERSON M.E. Mitotane (OP'DDD) treatment of 200 dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *J Vet intern Med, 1991, 5, 182-190.*
101. KIPPERMAN B.S., FELDMAN E.C., DYDBAL N.O. Pituitary tumor size neurologic signs and relation to endocrine test results in dogs with Pituitary dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Assoc, 1992, 201(5), 762-767.*
102. KITAICHI N., KOTAKES S., MIZUE Y, et al. High dose corticosteroid administration increase of serum macrophage migration inhibiting factor in patients with wogt-koyanagi-harada's disease. *Microbiol Immunol, 2000, 44(12), 1075-1077.*
103. KOLTERMAN O.G., GRAY R.S. Receptor and post receptor defects contribute to the insulin resistance in non insulin dependent diabetes Mellitus. *J Clin Invest, 1981, 68, 957-969.*
104. LA BROCCA A., TERZOLO M., PIA A., et al. Recurrent thromboembolism as Hallmark of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest, Apr 1997, 20(4), 211-214.*

105. LADO-ABEAL J., RODRIGUEZ-ARNAO J., NEWELL-PRICE J.D., et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J. Clin. Endocrinol Metab*, 1998, 83(9), 3083-3088.
106. LARUE M.J., MURTAUGH R.J. Pulmonary thromboembolism in dogs: 47 cases (1986-1987). *J Am Vet Med Assoc*, 1990, 197, 1368-1372.
107. LEAH A. COHN. The influence of corticosteroids on host defense mechanisms. *J of Vet intern Med*, 1991, 5, 95-104.
108. LING G.V., LE COUTOUR V., STABENFELDT G.H., COMER K.M., et al. Canine hyperadrenocorticism : pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 1979, 174(11), 1211-1215.
109. LITTMAN M.P., DROBATZ K.J. Hypertensive and hypotensive disorders in: *Textbook of veterinary internal medicine. 4th Ed, Eds SJ ETTINGER et E.C. FELDMAN*, WB Saunders, Philadelphia, 93-100.
110. LOGSDON C.D. Glucocorticoids increase cholecystokinin receptors and amylase secretion in pancreatic acinar AR42J Cells. *J Biol Chem*, Feb 1986, 261(5), 2096-2102.
111. LOOSE D.S., KAN P.B., HIRST M.A., et al Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450 – dependent enzymes. *J Clin Invest*, 1983, 71, 1495-1499.
112. LORENZ M.D. Diagnosis and medical management of Canine Cushing's syndrome: a study of 57 consecutive cases. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1982, 18, 707-716.
113. LULICH J.P., OSBORNE C.A. Epidemiology of canine calcium oxalate uroliths – Identifying risk factors. *Vet Clin N Am: Small Anim Pract*, 1999, 29(1), 113-122.
114. MACK R.E., WILSON S.M., FELDMAN E.C. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Comp Of Cont Educat*, March 1994, 16(3), 311-326.
115. MAGAT A., MOUTHON G. Corticostéroïdes et Métabolisme glucidique. *Ars veterinaria : autour de la corticothérapie. Levallois-Perret, GALENA 1975, 181, p 83-98*
116. MANTERO F., ARMANINI D. BOSCARO M., et al Steroids and hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991, 40, 35-44.
117. MASERA R.G., STAURENGHI A., SANTORI M.L., et al. Natural killer cell activity in the peripheral blood of patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 1999, 140(4), 299-306.

118. MAULDIN G.N. et al. The use of diagnostic computerized tomography and radiation therapy in canine and feline hyperadrenocorticism. *Prob Vet Med*, 1990, 2(4), 557-564.
119. MEACHAM L.R., CULLER F.L., ABDOUL-LATIF M., et al. Preservation of growth hormone secretion in response to growth hormone releasing peptide during prednisone therapy. *Metabolism*, 1999, 48(5), 585-589.
120. MEIJER J.C., CROUGHS R.J.M., RINJBERK A., et al. Hypothalamic catecholamine levels in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Neuro Endocrinol*, 1981, 32(4), 197-201.
121. MOISSONNIER P., VIATEAU V. L'hypertension intracranienne : aspects anatomiques et chirurgicaux. *Point Vet*, 1991, 23, 483-496.
122. MOORE G.E., DUNCAN C., FERGUSON D.C., HOENING M. Effects of oral administration of anti inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. *Am J Vet Res*, Jan 1993, 54(1), 130-135.
123. MUNCK A. Glucocorticoid inhibition of glucose uptake by peripheral tissues: old and new evidence, molecular mechanisms and physiological significance. *Perspect Biol Med*, 1971, 14(2), 265-289.
124. NARA P.L., KRAKOWKA S., POWERS T.E. Effects of prednisolone in the development of immune responses to canine distemper virus in beagle pups. *Am J Vet Res*. Dec 1979, 40(1), 1742-1747.
125. NELSON D.H. Corticosteroid induced changes in phospholipid membranes as mediators of their action. *Endocrinol Rev*, 1980, 1, 180-199.
126. NICHOLS R. Concurrent illness and complications associated with canine hyperadrenocorticism. *Probl in Vet Met*, Dec 1990, 2(4), 565-572.
127. NORRDIN R.W., CARPENTER T.R., HAMILTON B.F., et al Trabecular bone, morphometry in beagles with hyperadrenocorticism and adrenal adenomas. *Vet Pathol*, 1988, 25(4), 256-264.
128. NOSSAL G.J.V. The basis component of the immune system. *N Engl J Med*, 1987, 316, 1320-1325.
129. ORTEGA T.M., FELDMAN E.C., NELSON R.W., et al. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 1996, 209, 1724-1729.

130. OSELLA G., TERZOLO M. REIMONDO G., et al Serum markers of bone and collagen turnover in patients with Cushing's syndrome and in subjects with adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*, Jul 1998, 83(7), 2605-2606.
131. OWENS J.M., DRUCKER W.D. Hyperadrenocorticism in the dog: Canine Cushing's syndrome. *Vet Clin of North Am*, Aug 1977, 7(3), 583-601.
132. PADGETT D.A., LORIA R.M., SHERIDAN J.F. Steroid hormone regulation of antiviral immunity. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 917, 935-943.
133. PAN J., JU D., WANG Q. Dexamethasone inhibits the antigen presentation of dendritic cells in MHC class II pathway. *Immunol Lett*, 2001, Apr 2, 76(3), 153-161.
134. PARENT J. Effects on dexamethasone on pancreatic tissue and on serum amylase and lipase activities in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1982, 180, 743-746.
135. PATRASSI G.M., SARTORI M.T., VIERO M.L. The fibrinolytic potential in patients with Cushing's disease : a due to their hypercoagulable state. *Blood Coagul Fibrinolysis*, Dec 1992, 3(6), 789-793.
136. PETERSON M.E. Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. Should L Deprenyl ever be used? *J Vet intern Med*, 1999, 13, 289-290.
137. PETERSON M.E., ALTSZULER N.. Suppression of growth hormone secretion in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Am J of Vet Res*, 1981, 42(11), 1881-1883.
138. PETERSON M.E., ALTSZULER N., NICHOLS C.E. Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Res in Vet Sci*, 1984, 36(2), 177-182.
139. PETERSON M.E., FERGUSON D.C, KINTZER P.P., et al. Effects of spontaneous hyperadrenocorticism on serum thyroid hormone concentrations in the dog. *Am J Vet Res*, 1984, 45(10), 2034-2038.
140. PETERSON M.E., KRIEGER D.T., DRUCKER W.D., et al. Immunocytochemical study of the hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Endocrinol*, 1982, 101, 15-24.
141. PETERSON M.E. WINKLER B., KINTZER P.P., et al Effects of spontaneous hyperadrenocorticism on endogenous production and utilisation of glucose in the dog. *Domestic Anim Endocrinol*, 1986, 3(2), 117-125.
142. PICAUVET P., VAN CROMBRUGGE B. Myopathie associée à un hypercorticisme chez un chien. *Point Vet*, 1993, 24(150), 745-748.

143. PINARD S.A., GUAGUERE E., GARNIER F. Traitement de l'hypercorticisme spontané du chien par le kétonazole: à propos de 13 cas. *Prat Med Chir Anim Comp*, 1996, 195(30), 319-329.
144. PLEASURE D.E., WALSH G.O., ENGEL W.K. Atrophie of skeletal muscle in patients with Cushing's syndrome. *Arch neurol*, 1970, 22, 118-125.
145. PLECHNER A.J. Preliminary observation on endocrine associated immunodeficiencies in dogs. *Modern Vet Pract*, Oct 1979, 60(10), 811-817.
146. PONT A., WILLIAMS P.L., LOOSE D.S., et al. Ketonazole blocks adrenal steroids synthesis. *Ann Intern Med*, 1982, 97, 370-372.
147. PRELAUD P. Immunologie et hypersensibilité: aspects fondamentaux in: *Allergologie canine*, Paris, MASSON, 1999, 7-23.
148. REGNIER A., GARNIER F. Growth hormone responses to growth hormone releasing hormone and clonidine in dogs with Cushing's syndrome. *Res in Vet Sci*, 1995, 58, 169-173.
149. REUSCH C.E., STEFFEN T., HOERHAUF A. The efficacy of L Deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet intern Med*, 1999, 13(4), 291-301.
150. REWERT J.M., GROOTERS A.M., PAYNE J.T., et al. Atraumatic rupture of the gastrocnemius muscle after corticostéroïd administration in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 2001, 210(5), 655-657.
151. RIEUTORT M. In *Abrégés de physiologie animale: les grandes fonctions*, Paris MASSON, 1999, 723 p.
152. RIJNBERK A, et al. Effects of bromocriptine on corticotropin, melanotrophin and corticosteroids secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Endocrinol*, 1988, 118(2), 271-277.
153. RIJNBERK A., VAN HERPEN M., MOLJ A. et al Disturbed release of growth hormone in mature dogs: a comparaison with congenital growth hormone deficiency. *Vet Rec*, 1993, 133, 542-545.
154. RITCHIE C.M., SHERIDAN B. , FRASER R., et al Studies on the pathogenesis of hypertension in Cushing's disease and acromegaly. *Q J Med*, 1990, 76(280), 855-867.
155. RIZZA R.A., MANDARINO L.J., GERICH J.E. Cortisol induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilisation due to a post receptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 54, 131-138.

156. ROGES W.A., RUEBNER B.H. A retrospective study of probable glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1977, 170(6), 603-606.
157. ROOYACKERS O.E., WAIR K.S. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism. *Annu Rev Nutr.*, 1997, 17, 457-485.
158. ROSENTHAL K.L., PETERSON M.E. Evaluation of plasma androgen and oestrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, Sept 1996, 209(6), 1097-1102.
159. ROTHUIZEN J., BIEWENGA W.J., MOLJ A. Chronic glucocorticoid excess and impaired osmoregulation of vasopressin release in dogs with hepatic encephalopathy. *Dom Anim Endocrinol*, 1995, 12, 13-24.
160. RUCKEBUSCH Y. Steroïdogénèse surrénalienne et propriétés générales des corticoïdes. *Prat Med Chir Anim Comp*, 1984, 19(4), 13-22.
161. SAI P., MARTIGNAT L. Etio-pathogénie des diabètes sucrés chez l'homme et le chien. *Point Vet*, 1994, 26(161), 193-207.
162. SARFATY D., CARRILLO J.M., PETERSON M.E. Neurologic, endocrinologic and pathologic findings associated with large pituitary tumors in dogs: 8 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 1988, 193(7), 854-856.
163. SARUTA T, SUZUKI H. HANDA M. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab*, 1986, 62(2), 275-279.
164. SASAKI N., KUSANO E, ANDO Y., et al Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin: possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant*, March 2001, 16(3), 479-482.
165. SHELDON G.D., GARDINET C.H. Pathophysiologic basis of canine tissue disease. *Am J Med*, 1987, 1, 36-44.
166. SCHWARZ T., STORK C.K., MELLOR D., et al. Osteopenia and other radiographic signs in canine hyperadrenocorticism. *J of Small Anim Pract*, 2000, 41, 491-495.
167. SCIARRA F., TOSTI-CROCE C., TOSANO V. Androgen-secreting adrenal tumors. *Minerva Endocrinol*, 1995, 20(1), 63-68.
168. SIMPSON J.W., VAN DEN BRUEK A.H.M. Assessment of fat absorption in normal dogs and in dogs with hyperadrenocorticism. *Res in Vet Sci*, 1990, 48, 38-41.

169. SOLITO E., RUSSO-MARIE F.. Anti-inflammatoires stéroïdiens. *In l'inflammation. Ed John Libbey. EUROTTEXT* .
170. STATTIL S.J., ANAYA-GALINDO R., BENNETT J. Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation. *J Clin Invest, 1975, 55, 636-643.*
171. STOLP E., et al. Results of cyproheptadine treatment in dogs with Pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Endocrinol, 1984, 101(3), 311-314.*
172. STOLP R., RIJNBERK A., MEIJER J.C., et al Urinary corticoïds in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Res in Vet Sci, 1983, 34, 141-144.*
173. STUYER L. La synthèse des lipides membranaires et des stéroïdes. *In :la biochimie, 4 th Ed, Med Science, Flammarion, 702-707.*
174. SYME H.N., SCOTT MONCRIEFF J.C., TREADWELL N.G., et al Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in 2 dogs. *J Am Vet Med Assoc, 2001, 219(12), 1725-1728.*
175. TAHA M.B., NOAKES D.E., ALLEN E.W.. The effect of some exogenous hormones on seminal characteristics, libido and peripheral plasma testosterone concentrations in the male Beagle. *J Small Anim Pract, 1981, 22, 587-595.*
176. TAUCHMANOVA L., ROSSI R. NUZZO V. et al. Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol, 2001, 145(3), 237-239.*
177. THORNBURG L.P. A study of canine hepatobiliary disease : glucocorticoids and the canine liver. *Comp Anim Pract, 1988, 2(11), 20-23.*
178. TORRES S.M.F, et al Effect of oral administration of prednisolone on thyroid functions in dogs. *Am J Vet Res, 1991, 52(3), 416-421.*
179. TROWALD-WIGH G., HAKANSSON L., JOHANNISSON A, et al The effects of prednisolone on canine neutrophil function: in vivo and in vitro studies. *Acta Vet Scand, 1998, 39(2), 201-213.*
180. VERGNES C., PONTOIS M. La coagulation sanguine. *Prat Med Chir Anim Comp, 1985, 20(4), 265-277.*
181. VERSCHUEREN K., RIJNBERK A. Le syndrome de Cushing chez le chien: actualités pathogéniques, diagnostiques et thérapeutiques. *Ann Med Vet, 1987, 131, 17-36.*

182. VOLLMAR A., REUSCH C., KRAFT W, et al. Atrial natriuretic peptide concentration in dogs with congestive heart failure, chronic renal failure and hyperadrenocorticism. *Am J of Vet Res*, 1991, 52(11), 1831-1834.
183. VON DEHN B.J., NELSON R.W. FELDMAN E.C., et al Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: 6 cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc*, Aug 1995, 207(3), 322-324.
184. WATERS CB, ADAMS LG, SCOTT-MONCRIEFF J.C, et al Effects of glucocorticoid therapy on urine protein to creatinine ratios and renal morphology in dogs. *J Vet intern Med*, 1997, 11(3), 172-177.
185. WELSH T.H., BAMBINO T.H., HSUEM A.J.W.. Mechanism of glucocorticoid induced suppression of testicular androgen biosynthesis in vitro. *Biol reprod*, 1982, 27, 1138-1146.
186. WHITWORTH J.A., MANGOS G.J., KELLY J.J. Cushing, cortisol and cardiovascular disease. *Hypertension*, 2000, 36(5), 912-916.
187. WIDMER W.R., et al. Imaging techniques for facilitating diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*, Jun 1995, 206(12), 1857-1864.
188. WILSON S.M., FELDMAN E.C.. Diagnostic value of the steroid induced isoenzyme of alkaline phosphatase in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1992, 28(3), 245-250.
189. WOLFSHEIMER K.J., PETERSON M.E. Erythrocyte insulin receptors in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Am J Vet Res*, 1991, 52(6), 917-921.

RESUME :

L'hypercorticisme est un syndrome résultant d'un excès de glucocorticoïdes endogènes ou exogènes. Les symptômes et les modifications biologiques induites par la maladie rendent compte d'un effet multisystémique des glucocorticoïdes. Ce travail propose de faire le point sur les principales modifications des paramètres biologiques induites par l'hypercorticisme. Une première partie présente les propriétés physiologiques, métaboliques et pharmacologiques des glucocorticoïdes, ainsi que l'aspect clinique de l'hypercorticisme. Une deuxième partie est consacrée aux modifications hématologiques et immunologiques, et aux effets sur la coagulation. Une troisième partie présente les effets de l'hypercorticisme sur les grandes fonctions organiques, et plus particulièrement sur le foie, le rein et le muscle. Enfin, une dernière partie est consacrée aux effets de l'hypercorticisme sur les principales fonctions endocriniennes, et plus particulièrement sur la régulation de la glycémie, sur les hormones thyroïdiennes et les hormones sexuelles.

