

# EXPLORATION DE LA FONCTION

## SURRENALIENNE

Les glandes surrénales sont deux glandes endocrines placées près du bord médial des reins. La couche corticale ou corticosurrénale est mince et de couleur claire. La couche médullaire ou médullosurrénale occupe la région centrale de la glande, est richement vascularisée et sa couleur est foncée.

### 1) Les différents corticoïdes synthétisés

La corticosurrénale produit les glucocorticoïdes (GC) et les androgènes. La médullosurrénale synthétise les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine).

#### a) Les glucocorticoïdes

Le cortisol représente la plus grande part des GC (95 %) et se retrouve sous deux formes dans l'organisme : une forme majoritaire liée aux protéines (92 %) et une forme libre (8 %) qui est la forme active. La forme liée du cortisol l'est principalement à une globuline, la transcortine appelée aussi cortisol binding globulin (CBG) ou, dans une moindre mesure, à l'albumine.

Les effets des GC sont très nombreux dans l'organisme, ils participent au métabolisme, aux mécanismes de défense immunitaire, à l'équilibre hydroélectrolytique, à la régulation de la pression artérielle et à la réponse au stress.

- **Effets sur le métabolisme**

- ✓ Les GC favorisent la néoglucogénèse hépatique et ainsi augmentent la glycémie.
- ✓ Les GC favorisent l'accumulation du glycogène hépatique.
- ✓ Les GC favorisent la lipolyse et la redistribution des graisses.
- ✓ Les GC influencent le métabolisme des protéines avec un effet anabolique dans les conditions physiologiques, et un effet catabolique dans certaines conditions dont le stress.

- **Effets sur l'équilibre hydroélectrolytique**

- ✓ Les GC favorisent l'excrétion du potassium ( $K^+$ ) et du calcium ( $Ca^{2+}$ )
- ✓ Les GC favorisent la réabsorption du sodium ( $Na^+$ ) et du chlore ( $Cl^-$ ) ainsi que la rétention hydrique. Ils augmentent ainsi le volume extracellulaire.

- **Effets sur les mécanismes de défense immunitaire**

- ✓ Les GC réduisent la réponse immunitaire en provoquant une lyse des lymphocytes, notamment des lymphocytes T. Ils inhibent également la production de lymphokines.
- ✓ Ils diminuent l'efficacité des neutrophiles, macrophages et monocytes en réduisant leur nombre ainsi que leur migration tissulaire.
- ✓ Les GC réduisent la production d'interféron, la phagocytose, le chimiotactisme, la production d'antigènes et les mécanismes de destructions intracellulaires. Ils antagonisent la cascade du complément et réduisent la prolifération des fibroblastes.
- ✓ Les GC inhibent la phospholipase A2 avec pour conséquence une baisse de production de molécules anti-inflammatoires puissantes comme les prostaglandines et leucotriènes. Ils ont également un effet inhibiteur sur la production de cytokines.
- ✓ Les GC augmentent la sensibilité à l'infection et en masquent les signes cliniques.

- **Autres effets**

- ✓ Les GC sont nécessaires au maintien de la pression artérielle et du débit cardiaque. Ils réduisent la perméabilité vasculaire, augmentent la résistance vasculaire périphérique, la réactivité vasculaire aux substances vasoactives et stimulent la synthèse de catécholamines. Ils sont aussi chronotropes et inotropes positifs.
- ✓ Les GC permettent à l'organisme de s'adapter au stress.

## **b) Les minéralocorticoïdes**

Les MC sont produits exclusivement dans la zone glomérulée et sont représentés à 90 % par l'aldostérone qui est la plus puissante de ces hormones. Les MC n'utilisent pas de protéines de transport spécifique et, forment une très faible association avec l'albumine. Les MC ont principalement un effet sur l'homéostasie hydroélectrique. Ils permettent la rétention de  $Na^+$

par transport actif dans les tubes contournés distaux et tubes collecteurs rénaux. L'eau par mécanisme passif suit les mouvements du  $\text{Na}^+$ . Les ions  $\text{K}^+$  et hydrogène ( $\text{H}^+$ ) sont quant à eux excrétés dans la lumière tubulaire. La rétention hydrosodée qu'ils induisent permet d'augmenter la volémie et donc la pression artérielle.

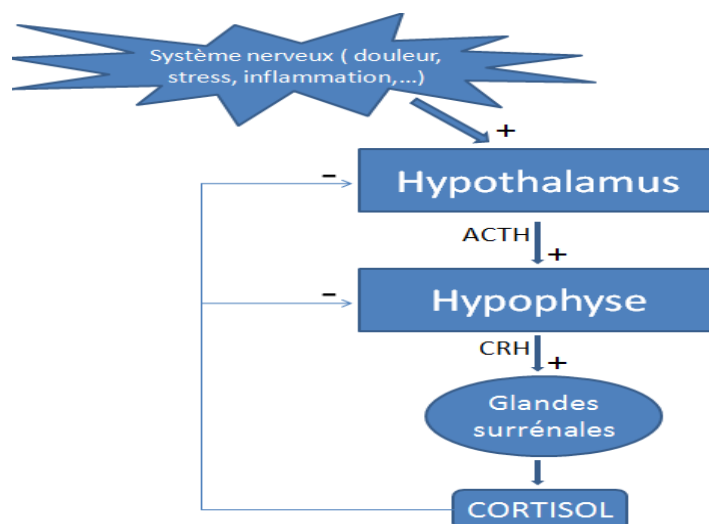
## 2) Régulation de la synthèse des corticoïdes

### a) Les glucocorticoïdes

L'axe corticotrope, ou axe (HHS) est composé comme son nom l'indique de l'hypothalamus, de l'antéhypophyse et de la glande surrénale. Il contrôle essentiellement la sécrétion de GC. L'hypothalamus synthétise et sécrète la corticotropin-releasing hormone (CRH). La CRH a pour rôle de stimuler l'antéhypophyse et la synthèse d'adrenocorticotropique hormone (ACTH). L'ACTH stimule à son tour la glande surrénale et la production des hormones surrénaliennes. L'ACTH stimule essentiellement la synthèse des GC alors que la synthèse des MC et stéroïdes androgènes est moins sensible à cette hormone.

Chez le chien, l'hypothalamus et l'antéhypophyse ont respectivement une sécrétion pulsatile de CRH et d'ACTH. Ces glandes sont également stimulées par des composantes physiques, émotionnelles et chimiques telles que l'arginine vasopressine ou l'angiotensine II par exemple. Les GC exercent un rétrocontrôle négatif sur les productions de CRH et d'ACTH.

**Figure 1.** Régulation normale de l'axe corticotrope. (ACTH : adrenocorticotropique hormone, CRH : corticotropin-releasing hormone)



## **b) Les minéralocorticoïdes**

La sécrétion d'aldostérone se fait dans la zone glomérulée surrénalienne et est contrôlée principalement par la concentration plasmatique en  $K^+$  extracellulaire et par le système rénine-angiotensine (SRA). De façon plus secondaire, l'ACTH a une influence sur la sécrétion d'aldostérone et indirectement sur la concentration en  $Na^+$  extracellulaire.

Lors d'une baisse de la volémie ou de la pression artérielle, les cellules à rénine du rein initient la mise en jeu du SRA. L'angiotensinogène est transformé par la rénine en angiotensine I, laquelle est ensuite clivée en angiotensine II. Cette dernière stimule la surrénale déclenchant la sécrétion de MC. La kaliémie est également un important régulateur de la production d'aldostérone ; une hyperkaliémie stimule la production d'aldostérone.

## **3) Exploration fonctionnelle de la glande surrénale**

Il existe de nombreuses méthodes d'évaluation du fonctionnement surrénalien. Elles reposent toutes sur des dosages d'hormones, le cortisol, l'aldostérone ou encore l'ACTH en concentration basale ou après stimulation de l'axe HHS.

### **a) Test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH**

Ce test permet d'évaluer les réserves en cortisol des glandes surrénales. Il consiste en une injection d'ACTH synthétique. L'injection qui se fait à des doses supra-physiologique (5  $\mu$ g/kg), stimule de manière maximale l'excrétion de cortisol par les glandes surrénales et permet donc d'en estimer les réserves. L'injection est réalisée préférentiellement par voie intraveineuse, même si la voie intramusculaire est possible.

Le pic de sécrétion de cortisol survient entre 60 et 90min après l'injection, le prélèvement de sang s'effectue donc avant et une heure après l'injection.

Chez les chiens atteints de maladie de Cushing (hypercorticisme), la capacité des glandes surrénales à excréter du cortisol est supérieure à celle de chiens sains et le cortex surrénalien possède des récepteurs à l'ACTH. En revanche, au sein des tumeurs surrénaliennes, les cellules néoplasiques sécrètent le cortisol de manière plus erratique et les cellules néoplasiques perdent parfois leur capacité à exprimer les récepteurs à l'ACTH. Enfin, les animaux atteints d'hypercorticisme iatrogène n'auront qu'une faible réponse au test, voir une absence de réponse.

Ainsi, une réponse avec une cortisolémie basale comprise entre 50 et 150 nmol/L et une

cortisolémie post-stimulation comprise entre 150 et 500nmol/L représente une réponse normale au test de stimulation par l'ACTH. Pour un animal présentant des anomalies cliniques et biologiques en faveur d'un hypercorticisme :

- une cortisolémie basale et post-stimulation à l'ACTH inférieures à 150nmol/L orientent sur un hypercorticisme iatrogène.
- une cortisolémie post-stimulation à l'ACTH supérieure à 600nmol/L est compatible avec un syndrome de Cushing quelle que soit son origine.
- Une cortisolémie post stimulation à l'ACTH comprise entre 150 et 600 nmol/L ne permet pas d'exclure un syndrome de Cushing et la démarche diagnostique doit être poursuivie (voir chapitre confirmation de l'hypercorticisme).

#### **b) Test de freinage de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible**

Le test de freinage de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible permet de mettre en évidence une diminution de la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire au rétrocontrôle par les glucocorticoïdes.

Le protocole consiste en une injection de glucocorticoïde exogène, de la dexaméthasone phosphate sodique, à la dose de 0,01 mg/kg par voie intraveineuse. Les prélèvements sanguins sont effectués au moment de l'injection (T0), 4h après (T0 + 4h) et 8h après (T0 + 8h) et sur chaque prélèvement le cortisol est dosé.

Chez l'individu sain, les glucocorticoïdes entraînent un rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire, diminuant ainsi la sécrétion d'ACTH puis celle de cortisol. Au contraire, chez un individu atteint d'un syndrome de Cushing, il n'y aura pas de rétrocontrôle sur la tumeur et donc une absence de freination de l'axe corticotrope.

Ainsi, le diagnostic de l'hypercorticisme est confirmé lorsque la valeur de la cortisolémie à T0 est normale à élevée, et si la valeur de la cortisolémie à T0 + 8h est supérieure à la valeur seuil (40 ou 50 nmol/L selon les normes du laboratoire employé).

Parfois, une réponse « inversée » peut-être observée, dans laquelle la cortisolémie après 8h est en dessous de la valeur seuil, mais la cortisolémie à 4h est augmentée. Ce type de réponse a été enregistré chez quelques chiens atteints de maladie de Cushing, et dans ce cas d'autres investigations sont recommandées (voir chapitre confirmation de l'hypercorticisme).

### **c) Test de freinage de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose forte**

Pour les chiens atteints de maladie de Cushing qui présentent une résistance à la dexaméthasone, l'utilisation de forte dose de glucocorticoïde peut mettre en évidence un freinage. La dose de dexaméthasone administré est alors 10 fois plus forte que la précédente (0,1mg/kg) et il est donc possible que les chiens atteints de maladie de Cushing répondent au freinage, même si 35% des tumeurs hypophysaires restent insensibles même aux doses fortes, possiblement lorsque ces tumeurs sont de taille importante.

Le test s'effectue dans les mêmes conditions que décrites auparavant, avec des résultats en faveur d'une maladie de Cushing avec une de ces deux situations :

- la valeur de la cortisolémie à T0 + 4h ou à T0 + 8h est inférieure à la moitié de celle à T0.
- la valeur de la cortisolémie à T0 + 4h ou à T0 + 8h est inférieure à 40 ou 50 nmol/L, selon les laboratoires.

### **d) Dosage de l'aldostérone**

Le dosage de l'aldostérone est rarement réalisé pour de nombreuses raisons. Les anomalies isolées de sécrétion de l'aldostérone sont rares en médecine vétérinaire. L'aldostéronémie est dépendante de très nombreux facteurs. En médecine humaine, la prise de sel, la station debout, assise ou couchée sont, entre autres, des paramètres qui rendent l'interprétation des résultats compliquée. Il est alors probable qu'en médecine vétérinaire, ces biais d'interprétation rendent le test peu fiable. Le test de stimulation à l'ACTH peut être utilisé. Compte tenu des nombreux facteurs rendant difficile l'interprétation des dosages d'aldostérone, peu d'études sur leur intérêt sont, à ce jour, disponibles. Les valeurs basales moyennes pour un chien sain ont été évaluées à 49 pg/mL [2 ; 96 pg/mL]. Les valeurs post-stimulation pour un chien sain ont été évaluées à 306 pg/mL [146 ; 519 pg/mL].

### **e) Dosage de l'ACTH endogène plasmatique**

Le dosage de l'ACTH peut permettre de distinguer une maladie de Cushing d'un syndrome de Cushing surrénalien. En effet, dans le premier cas, la concentration d'ACTH sera normale à augmentée, par synthèse inappropriée d'ACTH par la tumeur hypophysaire, alors que dans le second elle sera diminuée à indétectable par rétrocontrôle négatif de la synthèse de cortisol sur la sécrétion d'ACTH.

Compte tenu de la grande instabilité de l'ACTH, le sang est prélevé sur un tube EDTA, puis

centrifugé immédiatement à froid (4°C, pendant 8 min) puis le plasma est prélevé et conservé à -80°C jusqu'à l'analyse. Les chiens atteints d'hypercorticisme dépendant de l'ACTH comme la maladie de Cushing présentent un dosage de l'ACTH compris entre 6 et 1250 pg/mL (médiane 30 pg/mL), alors que les chiens présentant un hypercorticisme indépendant à l'ACTH, comme le syndrome de Cushing surrénalien présentent un dosage de l'ACTH inférieur à la limite de détection du test (< 5pg/mL).

#### **4) Diagnostic de la maladie de Cushing**

##### **4.1) Examens d'orientation**

###### **a) Numération formule sanguine**

Les glucocorticoïdes ont une action sur les cellules sanguines à l'origine d'une lymphopénie due à une lyse des lymphocytes par les glucocorticoïdes, une séquestration médullaire des éosinophiles causant une éosinopénie, une neutrophilie et une monocytose par augmentation de la démargination capillaire. Cela constitue un leucogramme de stress, non spécifique de la maladie de Cushing mais qui peut être souvent retrouvé lors de cette maladie.

On peut aussi observer une thrombocytose, et une érythrocytose.

###### **b) Examen biochimique**

Une augmentation de l'activité des PAL (Phosphatase Alcaline) est retrouvée chez 85 à 95% des chiens atteints de la maladie de Cushing. Cette augmentation est imputable à la présence d'une isoenzyme sécrétée par le foie, sous stimulation des glucocorticoïdes. Elle peut être modérée mais des valeurs supérieures à 1000UI/L sont fréquemment retrouvées (parfois même supérieure à 10 000UI/L). Cependant, il n'existe pas de corrélation entre cette augmentation et la gravité de la maladie de Cushing, son pronostic ou sa réponse au traitement. Une augmentation modérée de l'activité des Alanine Aminotransferase (ALAT) peut aussi être observée, liée à une surcharge hépatocytaire en glycogène, ou à une nécrose hépatocellulaire. Les acides biliaires peuvent aussi être modérément augmentés dans 30% des cas. La cholestérolémie et la triglycéridémie sont élevées dans plus de 50% des cas suite à la stimulation de la lipolyse.

Chez les chiens présentés pour une maladie de Cushing, 30 à 50% présentent une diminution de la concentration sanguine en urée, liée à l'augmentation de la diurèse. Une azotémie, avec une augmentation de l'urémie et de la créatininémie, est rare et peut constituer une raison de ne pas traiter la maladie. Une hypophosphatémie peut être retrouvée, due à l'augmentation de

l'excrétion urinaire de phosphore.

Une hyperglycémie modérée sans glucosurie est fréquente chez les chiens atteints de maladie de Cushing. En effet, les glucocorticoïdes augmentent la néoglucogenèse hépatique et diminuent l'utilisation du glucose en interférant avec l'insuline.

Des anomalies de la TT4 (Thyroxine totale sérique) et de la T4 libre (Thyroxine sérique libre) peuvent être retrouvées. Ces deux valeurs sont souvent diminuées, associées à des valeurs normales à basses de cTSH (TSH circulante) mais la T4 libre peut être aussi augmentée.

### **c) Analyse d'urine**

La densité urinaire des chiens atteints de maladie de Cushing est généralement inférieure à 1,020, voire inférieure à 1,006 chez les animaux ayant un accès à l'eau à volonté. Une glucosurie est généralement absente, mais une protéinurie peut être retrouvée, avec un ratio RPCU (protéine sur créatinine urinaire)  $>0,5$  dans 70% des cas. Des cristaux d'oxalates de calcium et des bactéries peuvent être retrouvés à l'examen du culot urinaire.

## **4.2) Confirmation de l'hypercorticisme**

Certains tests permettent de confirmer la suspicion clinique d'hypercorticisme, et d'autres permettent la distinction entre les différentes origines du syndrome, surrénalienne ou hypophysaire. Il faut noter qu'on ne retrouve pas de corrélation entre la gravité de l'atteinte clinique, et les valeurs de cortisolémie obtenues lors de la réalisation de ces tests endocriniens.

### **a) Rapport cortisol urinaire sur créatinine urinaire**

Le RCCU permet d'estimer le niveau de sécrétion des glandes surrénales de glucocorticoïde dans le temps, en effet la récolte d'urine le matin permet d'avoir une excrétion sur plusieurs heures, minimisant l'effet pulsatile de la sécrétion de glucocorticoïde. Cependant, chez certains chiens, il y a des différences considérables de RCCU d'un jour à l'autre. Pour minimiser les variations quotidiennes une moyenne peut être réalisée sur des échantillons d'urines de deux à dix jours consécutifs.

Lorsque le RCCU est au-dessous d'une valeur seuil d'environ  $10 \cdot 10^{-6}$ , en fonction de la norme du laboratoire, cela permet d'exclure un syndrome de Cushing. En revanche, un résultat supérieur à cette norme ne permet pas de conclure et doit conduire à d'autres examens complémentaires plus spécifiques. En effet, près de 80% des chiens ayant une affection sans relation avec l'hypercorticisme présentent des résultats compatibles avec l'évolution d'un syndrome de



Cushing.

Cependant, dans certaines conditions analytiques, si l'animal présente des éléments cliniques et biologiques en faveur d'un hypercorticisme, et que deux RCCU sont réalisés avec des valeurs au-delà des normes de référence, on peut conclure à un hypercorticisme avec une sensibilité de 99% et une spécificité de 77%.

## **b) Tests fonctionnels**

❖ La sensibilité du test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH est de 80-83% pour la maladie de Cushing et de 57-63% pour le syndrome de Cushing d'origine surrénalien, et la spécificité varie entre 59% et 93% selon les études. A cause de sa faible sensibilité, il est moins utilisé dans le diagnostic d'hypercorticisme que le test de freinage de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible, cependant ce test reste le meilleur moyen pour le diagnostic d'un hypercorticisme iatrogène. Par ailleurs, à cause de sa sensibilité basse, le test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH ne doit pas être utilisé pour exclure un hypercorticisme, et il ne permet pas de distinguer les origines hypophysaires des origines surrénaliennes. D'autre part, les chiens obèses ont des réponses exagérées à l'ACTH exogène, il faut donc rester prudent lors de l'interprétation des résultats de ce test chez ces chiens. Cependant, il semble être moins affecté que les autres tests dynamiques par les maladies intercurrentes, sa réalisation prend peu de temps, et c'est le test de référence pour le diagnostic d'un hypercorticisme iatrogène, d'un hypocorticisme et pour le suivi des traitements médicaux de l'hypercorticisme.

❖ Le Test de freinage de la cortisolémie par la dexaméthasone à dose faible présenté ci-dessus permet d'aider à la détermination d'une origine hypophysaire. En effet, 65% des chiens atteints de maladie de Cushing présentent l'un de ces 3 critères :

- à T0 + 4h, cortisol inférieur à la moitié de celui à T0

- à T0 + 8h, cortisol inférieur à la moitié de celle à T0

- à T0 + 4h, cortisol inférieur à 40 – 50 nmol/L, selon les laboratoires, pour 30% des chiens atteints de maladie de Cushing.

Cependant, parmi les chiens atteints de maladie de Cushing, 35% présentent une résistance à la dexaméthasone, et donc ne présentent pas de freinage relatif lors d'administration de dexaméthasone à dose faible, ce qui ne permet pas de les distinguer des animaux atteints de

syndrome de Cushing d'origine surrénalienne. Pour tous ces animaux, on effectuera un test de freinage de la cortisolémie par la dexaméthazone à forte dose.