

Maryann Proulx

536 768 162

Séminaire en sciences animales

SAN-3100

**La corrélation entre la maladie de Cushing et la fourbure chez le
cheval**

Travail remis à :

M. Dany Cinq-Mars

Département des sciences animales

Faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation

Université Laval

Le 28 mai 2023

Résumé

Ce présent rapport vise à expliquer le lien entre la maladie de Cushing et la fourbure chez le cheval. Ces pathologies sont préoccupantes dans le monde équestre d'aujourd'hui, étant les deuxième et troisième causes de mortalité respectivement. La régie québécoise occasionne des fluctuations de taux de glucose sanguin provenant de l'alimentation, pouvant déclencher des épisodes de fourbure. Il est connu que la fourbure est le principal symptôme de la maladie de Cushing, bien que plusieurs autres symptômes apparaissent en parallèle à celui-ci. Ce travail veut donc mettre en lumière les phénomènes métaboliques faisant le pont entre les deux pathologies. Le syndrome métabolique de la maladie de Cushing sera décrit, tout comme la fourbure en incluant une description de la structure du pied pour faciliter la compréhension. L'aspect génétique sera aussi abordé plus en détails.

Table des matières

Liste des tableaux	iv
Liste des figures	v
Introduction	6
1. La maladie de Cushing.....	7
1.1. Description générale de la maladie.....	7
1.1.1. Le métabolisme du glucose	8
1.2. La maladie de Cushing et l'insuline	9
2. La fourbure	11
2.1. Structure du pied	11
2.2. Description générale	12
2.2.1 Prédispositions métaboliques à la fourbure	13
2.2.2. Fourbure endocrine et le rôle joué par la résistance à l'insuline	14
2.2.3 Hyperinsulinémie	16
2.2.4 La fourbure et ses marqueurs génétiques	17
2.2.5 Cascade hormonale	19
2.3. L'hyperglycémie	20
2.4. L'hypoglycémie	21
2.5. Obésité.....	22
3. Moyens de prévention	23
3.1. Alimentation	23
3.2. Contrôles sanguins.....	24
Conclusion	25
Liste des ouvrages cités	26
Autres références	28

Liste des tableaux

Tableau 1. Niveaux d'ACTH et d'insuline sanguins chez des chevaux affectés par la maladie de Cushing.....	10
Tableau 2. Impact de la concentration en insuline sanguine en injection sur la fourbure chez quatre chevaux Standardbred	16
Tableau 3. Indices du métabolisme du glucose, des fonctions vasculaires et du stress oxydatif chez différents chevaux atteints de fourbure	21

Liste des figures

Figure 1. Exemple de cheval aux poils hirsutes	8
Figure 2. Lamelles du pied chez le cheval	11
Figure 4. Angle normal de la troisième phalange d'un sabot sain.....	12
Figure 5. Rotation de la troisième phalange d'un sabot atteint de fourbure	13
Figure 6. Différences au niveau de tissus sains des lamelles et de tissus atteints par une fourbure	15
Figure 7. Changements dans l'expression de différents gènes chez des chevaux qui ont reçu un traitement d'insuline pour induire la fourbure	18
Figure 8. Cascade hormonale de la réponse de l'insuline face à l'ingestion de glucose.....	19

Introduction

Les pâturages ont déjà fait leurs preuves en termes de bienfaits sur la santé mentale et physique des chevaux. L'exercice permet de maintenir une bonne santé cardio-vasculaire et articulaire, diminue l'expression de stéréotypies tout en ayant un impact positif sur le bien-être de l'animal. En saison estivale, la mise au pâturage permet aussi de réduire les coûts liés à l'alimentation en rendant l'herbe fraîche disponible aux chevaux, qui réduiront leur consommation de foin sec ou demi-sec. Cependant, à cause de la saison froide, rendant l'herbe verte indisponible à l'alimentation, il y a donc un cycle changeant par rapport aux aliments et la composition de ceux-ci. Souvent, lors d'une mise au pâturage trop rapide au printemps, l'herbe est introduite trop drastiquement et l'ingestion de glucides non structuraux qu'elle contient fait monter en flèche le taux de glucose dans le sang. Par des cascades hormonales, cela résulte parfois en fourbure. C'est donc au printemps qu'on observe le plus de nouvelles incidences de fourbure au Québec (Harris et *al.*, 2006).

La maladie de Cushing est la maladie endocrine la plus présente chez les chevaux actuellement. Elle touche environ 20% des chevaux de plus de 15 ans et près de 40% des chevaux de plus de 30 ans (Audevard et *al.*, s.d.). Cette maladie vient au second rang en termes de causes de mortalité chez l'équidé, juste devant les pathologies de locomotion telles que la fourbure (Miller et *al.*, 2016). Malgré l'importance en nombre de cas de ces maladies, très peu d'articles scientifiques traitaient de ces sujets avant les années 2000.

Les causes de fourbure, un des symptômes caractéristiques de la maladie de Cushing, seraient de cause endocrine. En effet, la maladie de Cushing a une incidence sur la sécrétion d'hormones par les différentes parties du cerveau, ce qui a des impacts sur divers mécanismes chez le cheval. Dans le présent travail, le syndrome métabolique qu'est la maladie de Cushing et la pathologie de la fourbure seront décrits afin de dresser le portrait des différents ponts qui relient les deux problématiques entre elles. Des moyens de prévention existent pour éviter la fourbure et seront également abordés.

1. La maladie de Cushing

1.1. Description générale de la maladie

Il n'est actuellement pas clair dans la communauté équine s'il existe un ou deux syndromes métaboliques chez les chevaux. Certains livres mentionnent que ce seraient plutôt deux troubles différents dont un affecterait les chevaux en plus bas âge et que la maladie de Cushing apparaîtrait vers l'âge de 15 ans. Des cas de maladie de Cushing ont toutefois été démontrés chez des chevaux même avant la puberté, rendant la limite entre les deux plus floue, d'autant plus que les symptômes sont les mêmes (Johnson et al., 2004). Davantage d'investigations devraient être faites en ce sens. Les deux maladies, si différence il y a, sont confondantes.

La maladie de Cushing s'agit d'un trouble endocrinien, signifiant qu'elle a un impact dans la sécrétion hormonale. En temps normal, l'hypothalamus du cerveau sécrète une hormone appelée dopamine. Cette hormone a un rôle de rétroaction, c'est-à-dire de diminution de la stimulation à produire, sur une autre partie du cerveau appelée l'hypophyse. L'hypophyse, qui sécrète continuellement de l'adrénocorticotrophine (ACTH), se trouve donc à diminuer sa libération de cette hormone. L'ACTH, elle, a un effet de stimulation des glandes surrénales à produire une autre hormone, le cortisol et aussi appelée hormone du stress. Cette hormone contrôle la régulation des glucides, des lipides et des protéines dans le corps de l'animal et comporte des rôles dans l'immunité et dans le rythme circadien notamment. Donc, ce système permet de réguler la production de cortisol par la concentration de ces diverses molécules en envoyant des signaux au cerveau du cheval (Johnson et al., 2004).

Cette maladie étant un trouble endocrinien, elle a un impact sur une large variété de fonctions du corps. Les plus caractéristiques comprennent un hirsutisme et la fourbure chronique. On entend par hirsutisme des poils plus denses, de texture différente, souvent frisée, et plus longs que la normale (Figure 1). Jumelé aux poils hirsutes, il y a aussi un phénomène de sudation tout comme une polyurie puisque le cheval s'abreuve davantage. Comme mentionné précédemment, une destruction des protéines engendre une perte de masse musculaire de la région lombaire et les

perturbations du métabolisme des lipides occasionne des amas graisseux au niveau de l'encolure et des épaules. Comme autres symptômes, il est aussi possible de remarquer un état léthargique et des troubles neurologiques sont aussi possibles, tout comme une baisse de la fertilité chez les animaux reproducteurs. La myopathie, par exemple, serait un résultat de résistance à l'insuline puisque les muscles squelettiques, moins disposés à recevoir l'insuline, ne reçoivent plus de glucose disponible pour leur maintien. Les muscles squelettiques se détériorent alors. Ensuite, la polyurie est liée à une hyperglycémie, caractéristique de ce que l'on retrouve chez l'humain diabétique (Johnson et al., 2004).



Figure 1. Exemple de cheval aux poils hirsutes

Vieux cheval-Ile de Batz, s.d.

1.1.1. Le métabolisme du glucose

Au niveau du métabolisme glucidique, c'est l'insuline qui permet au glucose sanguin d'être utilisé par les cellules. En cas de maladie de Cushing, les chevaux sont dits résistants à l'insuline, signifiant qu'elle ne joue plus son rôle. Le glucose est alors prisonnier dans le sang engendrant une hyperglycémie, tout comme l'insuline non utilisée, engendrant une hyperinsulinémie. Selon Catherine McGowan dans une revue de lecture de 2008, l'insuline stimule la dispersion du glucose dans les tissus via des protéines transporteuses de glucose, particulièrement dans les muscles et tissus adipeux.

1.2. La maladie de Cushing et l'insuline

La maladie de Cushing en tant que telle est un vieillissement prématué de l'hypothalamus. Un des noms anglais de la maladie est *Pituitary Pars Intermedia Dysfunction* dont le diminutif est *PPID*. Ce nom synthétise bien ce que la maladie fait au cerveau du cheval. *Pituitary* est le terme anglophone pour la glande pituitaire, synonyme d'hypothalamus et la pars intermedia est un autre nom pour l'hypophyse. Cela signifie donc un dysfonctionnement du système hypothalamo-hypophysaire dans le cerveau. Donc, l'hypothalamus rétrécit progressivement, produisant de moins en moins de dopamine. Celle-ci exerce de moins en moins son rôle de régulation de l'hypophyse, qui sécrète donc davantage d'ACTH. Cela donne comme signal aux glandes surrénales de produire plus de cortisol. Une situation de stress est alors induite chez le cheval en question, résultant en une mobilisation anormale des glucides et des lipides, une destruction de différentes protéines et une baisse de l'efficacité du système immunitaire (Johnson et al., 2004)).

Le cortisol entraîne alors des débordements au niveau des concentrations d'insuline qui peuvent se retrouver en hyperexcrétion et ainsi en trop grandes concentrations dans le sang. Il est important de comprendre que les chevaux n'ont pas de mécanismes pour se défaire de l'insuline sanguine autrement qu'avec une molécule de glucose. En effet, une étude a démontré les taux d'insuline sanguine plus élevés tout comme d'ACTH chez les chevaux affectés par le syndrome métabolique de Cushing (Tableau 1) (Walsh et al., 2009). Il aurait été préférable d'établir les valeurs normales à partir de données récoltées à partir de chevaux sains comme comparatifs. Les normales ici sont des valeurs fournies par le laboratoire ayant effectué les analyses. On ne sait cependant pas comment ces valeurs ont été obtenues.

Tableau 1. Niveaux d'ACTH et d'insuline sanguins chez des chevaux affectés par la maladie de Cushing

Adapté de Walsh et al., 2009

	Témoins	Cushing sans symptômes	Cushing avec symptômes	P
ACTH (pg/mL)	$22,9 \pm 2,2^a$	$26,6 \pm 5,4^a$	$349,0 \pm 161^b$	P=0,002
Insuline (μIU/mL)	$18,7 \pm 3,8^a$	$53,0 \pm 16,3^b$	$52,0 \pm 21,6^b$	P<0,05
Cortisol (μg/dL)	$2,6 \pm 1,4$	$4,5 \pm 1,5$	$4,0 \pm 1,0$	-

^{ab} Les valeurs dans la même ligne avec des lettres différentes indiquent des différences significatives (voir dernière colonne).

Avec cette étude, il est possible de démontrer des taux significativement plus élevés de l'hormone ACTH chez les chevaux avec Cushing présentant des symptômes, tout comme les taux d'insuline chez les chevaux avec Cushing tout simplement, peu importe s'ils ont ou non des symptômes visibles. La tendance est aussi à ce que le cortisol soit plus élevé chez ces chevaux comparativement aux valeurs témoins.

Un extrait d'article de Geor (2008) présente qu'en introduisant de l'insuline par voie intraveineuse, sans ajout de glucose, il est possible d'induire une fourbure. Ils simulent donc une sécrétion démesurée d'insuline ce qui cause l'hyperinsulinémie. Ces hauts taux d'insuline sanguine sont ensuite amplifiés par la résistance qui s'installe progressivement dans les tissus. Cela reproduit les conditions de la maladie de Cushing avec l'augmentation de sécrétion de cortisol, contrairement à une réponse de sécrétion d'insuline à une stimulation par l'augmentation des glucides provenant de l'alimentation.

2. La fourbure

2.1. Structure du pied

Les chevaux, contrairement à l'humain, marchent sur la dernière phalange d'un seul doigt, qui correspondrait au majeur chez l'humain. Des scientifiques de l'Université d'Harvard ont démontré que la corne du sabot, aussi appelée muraille, est similaire à l'ongle humain. Cette muraille est attachée à la troisième phalange par une structure appelée lamelles. Ces lamelles, au même titre qu'un velcro, s'imbriquent l'une dans l'autre. Ce sont des tissus sensibles situés entre la phalange et la corne, contrairement à la muraille du sabot (Figure 2).

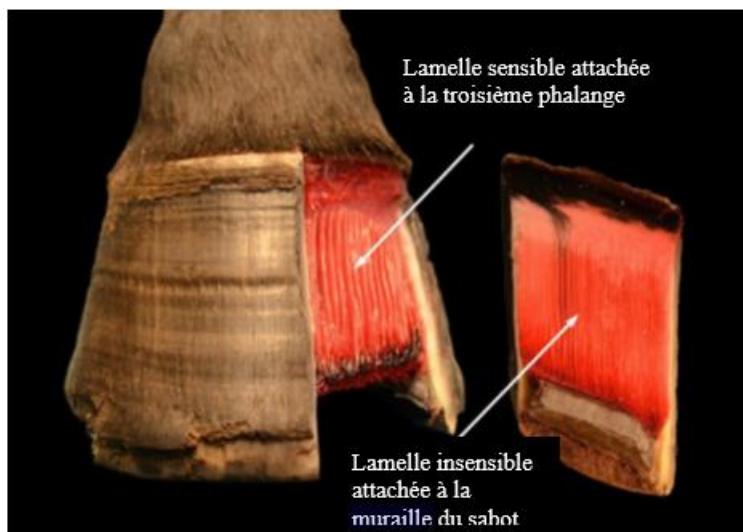


Figure 2. Lamelles du pied chez le cheval

Adapté de Edwards et Poss, 2019

Les chevaux sont des animaux qui ont besoin de bouger pour une bonne santé vasculaire. En effet, le cœur n'est pas suffisamment puissant pour envoyer du sang jusqu'aux extrémités lorsque l'animal est stationnaire. La circulation du sang aux pattes est donc assurée par le système de pompe du pied, qui pompe le sang au fur et à mesure que le cheval fait des pas. Lorsque l'animal dépose son pied au sol, sa structure prend une certaine expansion qui est soustraite lorsqu'il retire son pied. C'est donc cette expansion qui permet de pomper le sang et qui explique pourquoi en absence d'activité physique, l'irrigation des pieds en sang oxygéné est diminuée (Simon, 2016).

La troisième phalange est supportée, à l'arrière, par le tendon fléchisseur qui permet au cheval de plier son articulation, ainsi qu'à l'avant par le tendon extenseur, qui permet de déplier l'articulation (Simon, 2016). Lorsque survient une fourbure, le tendon extenseur est détaché progressivement selon les grades de fourbure et ne peut donc plus exercer sa fonction, tandis que le fléchisseur est toujours actif. Il continue donc de tirer vers l'arrière, ce qui cause la rotation de la phalange vers le bas et donc vers la sole du sabot.

2.2. Description générale

La fourbure en soi est une nécrose dans le pied qui est due au fait que le sang s'y congestionne par différentes causes. Ce phénomène engendre un détachement progressif des lamelles. Les cellules qui relient le tendon extenseur à la troisième phalange meurent également, affaiblissant l'attache de ce tendon alors que le tendon fléchisseur agit toujours. Puisque l'extenseur ne retient plus la phalange, une rotation de cet os résulte donc de l'action du fléchisseur. La phalange appuie donc de plus en plus vers la sole et donc, sur les tissus sensibles tels que les lamelles (Figures 3 et 4). C'est ainsi qu'est causée la douleur et par le fait même, la boiterie (de Laat et al., 2010).



Figure 3. Angle normal de la troisième phalange d'un sabot sain

Adapté de Edward et Poss, 2019



Figure 4. Rotation de la troisième phalange d'un sabot atteint de fourbure

Adapté de Grampians Integrative Veterinary Services, s.d.

2.2.1 Prédispositions métaboliques à la fourbure

Les prédispositions à la fourbure ont plusieurs sources telles que la race, l'âge, l'obésité et le syndrome métabolique de Cushing. En effet, les races de chevaux plus rustiques telles que le Canadien et les races de poneys par exemple, ont des métabolismes maximisant davantage le glucose pour créer des réserves pour la saison froide. Or, depuis l'intervention humaine, il est rare que les ressources alimentaires soient insuffisantes en hiver. C'est alors que le niveau de glucose ne s'abaisse pas au moment de l'hiver que la résistance à l'insuline fait grimper les taux d'insuline dans le corps. L'âge avancé rend les voies hormonales plus difficiles, ce qui nuit aux voies régulant les systèmes de circulation sanguine, notamment.

2.2.2. Fourbure endocrine et le rôle joué par la résistance à l'insuline

Plusieurs types de fourbures peuvent survenir chez les chevaux. Il y a des cas de fourbure qui sont occasionnés par des débalancements hormonaux donnant ce qu'on appelle de la fourbure endocrine. Tel que mentionné dans une étude de McGowan (2008), trois causes seraient à l'origine de la fourbure endocrine et seraient toutes liées à la résistance à l'insuline. Ces causes sont une mauvaise absorption du glucose à cause de difficultés à jumeler le glucose à l'insuline pour son utilisation par les cellules et les effets vasculaires et inflammatoires de la résistance à l'insuline directement. Les deux dernières sont reliées entre elles par le fait que les tissus vasculaires sont une cible directe pour les effets inflammatoires de la résistance à l'insuline. De plus, la résistance à l'insuline se manifesterait par la fourbure, un hypothyroïdisme et l'obésité qui sont aussi étroitement reliés à la maladie de Cushing. Elle mentionne aussi la relation existante entre l'état inflammatoire qui cause la toxicité oxydative du glucose à cause de la libération de radicaux libres, détaillée plus bas. Cette toxicité engendre des effets néfastes sur les vaisseaux sanguins, amplifiant la réaction inflammatoire et ainsi de suite.

Dans leur étude abordée précédemment, de Laat et *al.* (2010) ont aussi observé les changements remarquables qui se produisent dans les lamelles avec des coupes histologiques et transverses qu'ils ont observé au microscope (Figure 6). Ces observations ont été faites avec des tissus sains et des tissus de sabots atteints de fourbure afin de les comparer entre elles.

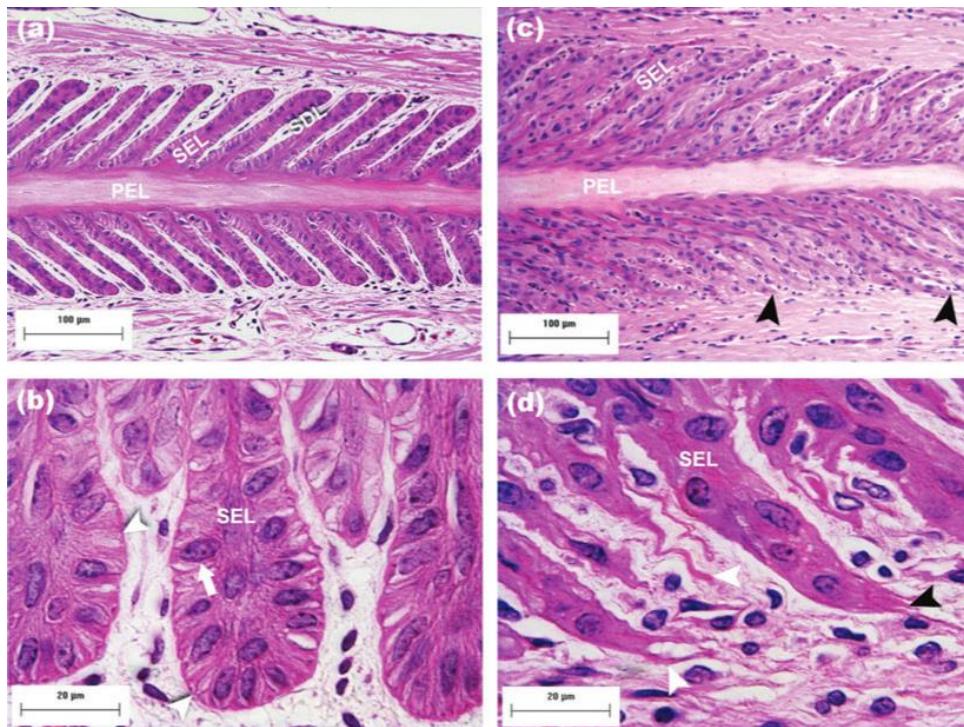


Figure 5. Différences au niveau de tissus sains des lamelles et de tissus atteints par une fourbure

a) et b) sont les images de référence des tissus sains, c) et d) sont les images des tissus des chevaux qui ont reçu le traitement. Il est possible de voir la lamelle épidermale primaire (PEL), la lamelle épidermale secondaire (SEL) et la lamelle dermique secondaire (SDL).

Adapté de Laat et al., 2010

Cette figure permet de noter que, chez les chevaux qui ont subi le traitement d'insuline, les lamelles secondaires ont pris une forme plus allongée, sont atténues et leur bout est plus pointu (flèches noires). Elles ont aussi une angulation asymétrique. Le plus important ici, on voit que la membrane basale n'est plus en contact avec les cellules (flèches blanches), ce qui illustre définitivement la séparation des lamelles en cas de fourbure. Il y a aussi une différence dans la forme des nucléoles (flèche plus large en b). Ces images démontrent au niveau microscopiques les dommages tissulaires à l'origine d'une douleur et de la rotation de la troisième phalange chez les chevaux qui fourbent.

2.2.3 Hyperinsulinémie

L'hyperinsulinémie peut avoir plusieurs causes. En fait, elles sont généralement les mêmes que celles des prédispositions à la fourbure ce qui rend le lien entre les deux encore plus étroit. Dans cet ordre d'idées, une étude sur l'incidence de l'hyperinsulinémie sur la fourbure a été réalisée (de Laat et al., 2010). Pour illustrer cela, quatre chevaux sains, confirmés non résistants à l'insuline, se sont vu administrer des concentrations prédéterminées d'insuline en continu. De façon à avoir des résultats les plus précis possibles, les chevaux étaient tous de même race, apparence physique et avaient des pieds sains. Ils étaient aussi jumelés en paires de chevaux traité ($n=4$) et témoins ($n=4$) en fonction de faire des paires avec les chevaux qui se ressemblaient le plus. Les taux d'insuline sanguine étaient mesurés régulièrement par prises de sang de façon à obtenir les résultats du tableau ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2. Impact de la concentration en insuline sanguine en injection sur la fourbure chez quatre chevaux Standardbred

Variable	Cheval traité 1	Cheval traité 2	Cheval traité 3	Cheval traité 4
I _{basale} (μ iu/ml)	55,6	7,19	15,6	10,7
I _{post-injection} (μ iu/ml)	1004	1108	1051	1293
G _{basal} (mmol/kg PV/min)	0,025	0,022	0,021	0,026
Ratio G pour I (10^{-6})	3,57	2,86	2,92	2,91
Sabots touchés	3	4	4	4

Les concentrations mesurées sont le niveau d'insuline de base (I_{basale}), le niveau d'insuline auquel les chevaux étaient maintenus par les injections ($I_{post-injection}$), le niveau de glucose de base (G_{basal}) et le glucose métabolisé par unité d'insuline endogène (Ratio G pour I).

Adapté de de Laat et al., 2010

La valeur d'insuline de base des chevaux témoins ($n=4$) était de 11,6 (9,70 – 17,0) μ UI/mL et le glucose était à 5,0 (4,6-5,7) mmol/L. Le cheval traité 1 a donc une valeur de base un peu plus élevée que la normale et s'est ainsi avéré souffrant d'une résistance à l'insuline. Il aurait été intéressant d'avoir les autres valeurs de base des chevaux témoins comme comparaison ainsi que les valeurs significatives qui justifieraient les conclusions tirées à partir de ce tableau. Il est toutefois quand même possible par les valeurs observables de voir qu'en cas d'hyperinsulinémie, tous les chevaux traités ont développé de la fourbure de manière significative sans exception.

comparativement aux chevaux sans injections ($p=0,01$). La fourbure a été confirmée par signes cliniques tels qu'un pouls digital plus rapide, des changements de pied répétés pour la répartition du poids par le cheval, un refus de trotter, des raideurs aux membres, des radiographies, etc.

2.2.4 La fourbure et ses marqueurs génétiques

Une étude de de Laat et *al.* (2011) s'est intéressée aux marqueurs génétiques de la fourbure. Les métalloprotéinases et leurs tissus inhibiteurs ont un rôle dans la dégradation et la reconstruction de la matrice extracellulaire (ME) qui compose les lamelles du pied, impliquées dans la fourbure. Des dérèglements au niveau de la régulation des métalloprotéinases peuvent induire des dommages tissulaires ainsi que des maladies comme des cancers, de l'arthrite et de la fourbure. C'est pourquoi les chercheurs se sont interrogés sur l'implication de ces marqueurs dans les cas de fourbure. Ils se sont questionnés sur la rupture d'éléments de la ME par les métalloprotéinases de la matrice (MMP), ce qui causerait la rupture de la membrane basale comportant les lamelles, qui finalement causerait le détachement de la structure qui retient la troisième phalange d'entrer en rotation. Plusieurs métalloprotéinases ont été testées mais la réponse a été notable chez les MMP plus spécifiquement. Ils ont réalisé cette étude sur huit chevaux de course adultes de race Standardbred confirmés sains par des analyses cliniques telles que des radiographies par exemple. Parmi ceux-ci, une fourbure d'hyperinsulinémie de grade 2 sur l'échelle Obel a été induite chez la moitié aléatoire des chevaux ($n=4$), suivant la même procédure que l'étude de de Laat et *al.* (2010) alors que les autres ($n=4$) étaient identifiés comme témoins négatifs. Suite à l'euthanasie, des tissus lamellaires du sabot avant gauche ont été prélevés chez chacun des huit chevaux à l'étude. Cela permet d'éviter les divergences dans le fait que les sabots touchés par la fourbure sont atteints différemment en fonction de s'il s'agit du positionnement avant ou arrière.

Les observations faites suite à l'amplification par technique PCR ont montré que le gène qui code pour la métalloprotéinase 9 (MMP-9) était significativement plus élevé pour les lamelles des chevaux qui ont été traités à l'insuline ($p<0,05$) après le traitement de 48h que chez celles des chevaux témoins, dont les niveaux étaient relativement faibles. Les autres métalloprotéinases et inhibiteurs testés n'avaient pas de changements notables (Figure 6).

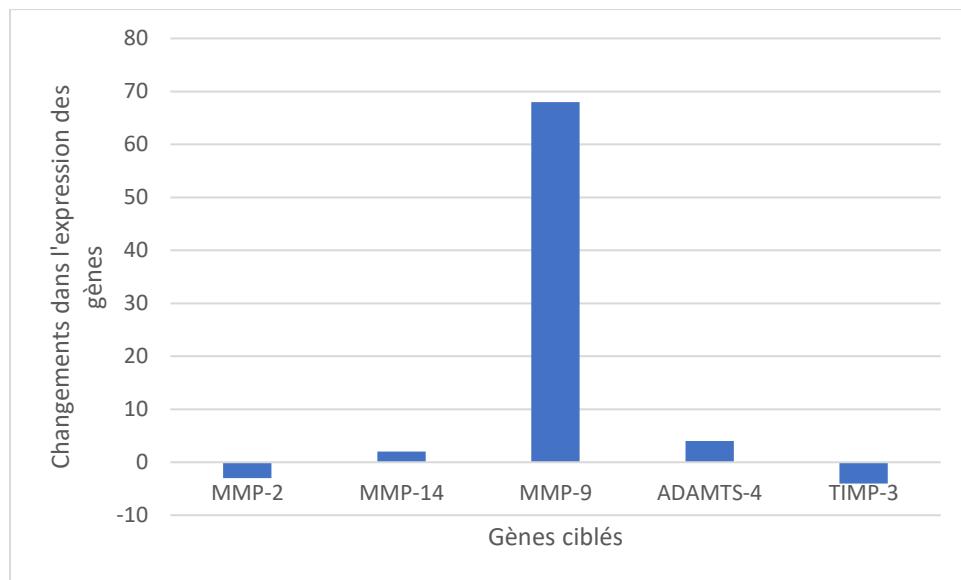


Figure 6. Changements dans l'expression de différents gènes chez des chevaux qui ont reçu un traitement d'insuline pour induire la fourbure

Adapté de de Laat et al., 2011

La concentration en protéines des métalloprotéinases a été mesurée par zymographie; une analyse de géloses. La concentration de protéines pro MMP-9 était représentative des résultats de l'amplification PCR avec une augmentation significative ($p<0,05$) par rapport aux chevaux témoins ainsi que pour les autres métalloprotéinases.

De Laat et al. (2011) se sont basés sur d'autres études afin de tirer les conclusions suivantes. Puisque la MMP-9 provient principalement d'une transformation des leucocytes, ce serait une réaction inflammatoire qui serait à la base de la hausse de l'expression de ces gènes chez les chevaux qui fourbent. En effet, une augmentation des leucocytes inflammatoires a été observée comparativement aux chevaux sans fourbures dans l'étude. Ceci concorde avec les autres études présentées dans ce travail comme quoi l'insuline induirait une réponse

inflammatoire dans le corps et causerait une fourbure. Des mécanismes, dont l'inflammation causent la séparation des lamelles, par des procédés comme celui de la MMP-9 dans l'étude, ayant comme résultat le détachement du tendon extenseur de la troisième phalange et une rotation de celle-ci; la fourbure. En conclusion, les chercheurs mentionnent également que ce peut être l'impact des leucocytes inflammatoires qui seraient à la cause de l'augmentation de la réponse de la MMP-9 ou encore que ce pourrait être la résultante des hauts taux d'insuline, comme chez les chevaux avec Cushing.

2.2.5 Cascade hormonale

Lors d'un stimulus glucidique, le corps répond, en temps normal, en sécrétant du glucose afin de permettre aux cellules de l'utiliser, comme vu précédemment. Ce que le texte de Geor (2008) explique, c'est qu'en cas de résistance à l'insuline, les cascades hormonales en aval (Figure 8) de la sécrétion d'insuline sont perturbées. Comme on peut le voir sur la figure ci-dessous, en temps normal, l'insuline sanguine contribue à la production d'oxyde nitrique (NO) et de ET-1 par deux voies différentes. Ensemble, ces molécules agissent comme vasodilatateur et vasoconstricteur respectivement, ce qui procure un effet de pompe par les vaisseaux sanguins, contribuant à une bonne circulation sanguine. On peut donc en déduire que les vaisseaux du pied exercent eux-aussi cette action, contribuant à la circulation même dans les capillaires sanguins du pied.

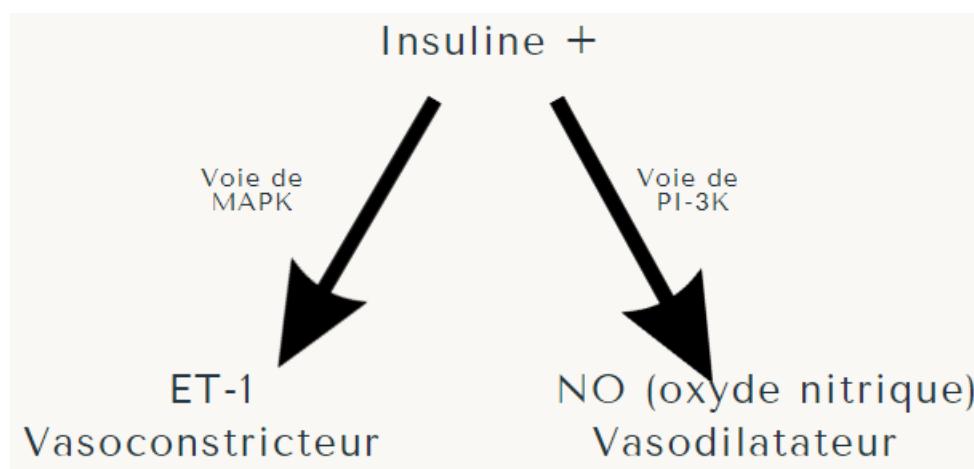


Figure 7. Cascade hormonale de la réponse de l'insuline face à l'ingestion de glucose

Adapté de Geor, 2008

En cas de résistance à l'insuline, il n'y a plus d'activation de la voie du PI-3K, qui ne remplit donc plus son rôle de vasodilatateur, bien que, n'ayant aucun effet sur la voie du MAPK, productrice du vasoconstricteur, elle soit toujours active (Geor, 2008). Cette voie est d'autant plus stimulée en cas d'hyperinsulinémie, engageant toujours davantage la production de vasoconstricteur. Il y a donc un effet de congestion dans les extrémités dû à une diminution de la circulation sanguine. Ça rend le pied plus sujet aux blessures et le prédispose donc à la fourbure. Il est important de savoir qu'en n'ayant plus d'activation de la voie du PI-3K, son rôle d'élimination du glucose ne se fait plus ce qui engendre une réponse de production d'insuline encore plus importante.

2.3. L'hyperglycémie

C'est comme avec la voie du PI-3K vue précédemment. La diminution de l'absorption du glucose entraîne une hyperglycémie sanguine, libérant de l'insuline, induisant l'état d'hyperinsulinémie et les mêmes conséquences que vues avec la cascade hormonale présentée ci-haut (Geor, 2008; Durham et al., 2018). Conjointement à ce phénomène, un état de stress oxydatif est induit. (Keen et al., 2004) Une hyperglycémie sanguine persistante conduit à l'oxydation du glucose lorsqu'il demeure dans le sang sans être utilisé. Cela a pour effet de produire des radicaux libres et donc un état de stress oxydatif. Ces événements causent donc des dommages oxydatifs aux vaisseaux sanguins, augmentant par le fait même la congestion sanguine dans les pieds du cheval, augmentant aussi les risques de fourbure. C'est pourquoi l'étude de Keen et al. (2004) a pris des échantillons sanguins de chevaux avec la maladie de Cushing présentant des poils hirsutes ($n=12$), dont il est connu que les chevaux ont la maladie de Cushing mais sans autre symptôme ($n=10$) et sains ($n=9$). Les taux de glucose, d'insuline et d'ACTH ont été mesurés, démontrant des différences significatives entre les chevaux aux poils hirsutes et ceux des autres groupes pour le glucose ($p<0,05$). Les taux d'insuline et d'ACTH sanguins étaient différents entre les chevaux avec ou sans hirsutisme également, avec des taux significativement plus élevés chez les chevaux aux poils hirsutes ($p<0,05$). Il est donc juste de dire que les concentrations de glucose sont de plus en plus élevées en fonction du degré du trouble endocrinien auquel est atteint le cheval.

Tableau 3. Indices du métabolisme du glucose, des fonctions vasculaires et du stress oxydatif chez différents chevaux atteints de fourbure

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Glucose (mmol/L)	5,7 (4,0-8,5) ^a	4,6 (3,4-4,9) ^b	4,8 (3,6-5,2) ^b
Insuline (μiu/ml)	74,2 (6,7-400,0) ^a	12,2 (6,3-55,4) ^b	16,9 (11,0-59,9) ^b
Adrénocorticotrophine (pg/ml)	154 (15-1250) ^a	39 (14-438) ^b	60 (25-147) ^b

^{ab} Les valeurs dans la même ligne avec des lettres différentes indiquent des différences significatives (p<0,05).

Adapté de Keen et al., 2004

Cette étude regroupe diverses races de chevaux, de stades physiologiques et de sexes différents. Par exemple, on y trouve des poneys qui sont connus pour avoir des métabolismes plus prédisposés à l'obésité car plus rustiques. Cela a nécessairement une incidence sur les niveaux d'hormones et de molécules sanguines mais n'est pas tenu pour compte dans l'étude ci-présente.

2.4. L'hypoglycémie

Une étude, la première en son genre, s'est intéressée à la déprivation de glucose potentielle des cellules en glucose et les effets de détérioration et même de mort des cellules. Ce que Pass et al. (1998) ont démontré, c'est qu'en absence de glucose, la fourbure est aussi induite. Cela a été fait en incubant 24 échantillons de tissus du pied, contenant chacun la muraille, les lamelles et du tissu conjonctif, en absence de glucose et en présence d'un inhibiteur à l'absorption du glucose par les cellules. Les résultats traduisent de la fourbure dans les deux cas. Ces conclusions ont pu être tirées en comparant les lamelles qui se séparaient en traitement hypoglycémique avec des témoins positifs et négatifs. Chacune des coupes de sabots (n=33) incubées avec une solution saline sans glucose ont vues leurs lamelles se séparer significativement (p<0,0001). C'est aussi ce qui a été obtenu avec les coupes incubées avec les deux différents inhibiteurs à l'absorption de glucose (p=0,003). Donc, l'insulinorésistance réduit

l'apport en glucose aux cellules, qui en ont besoin comme carburant pour fonctionner et vont mourir. Ça explique la nécrose dans le pied du cheval et ainsi le phénomène de fourbure. Cela démontre encore une fois, un des effets de la résistance à l'insuline sur la fourbure.

2.5. Obésité

Une des conséquences de la perturbation du métabolisme des lipides chez un cheval atteint de Cushing est le risque accru d'obésité. L'obésité augmente donc la charge répartie sur les sabots du cheval déjà résistant à l'insuline. Celui-ci, comme mentionné précédemment, a déjà une congestion sanguine plus importante dans les sabots. On vient ensuite comprimer davantage les capillaires sanguins nécessaires aux échanges de nutriments aux cellules des lamelles (Geor, 2008). L'obésité augmente donc les risques de fourbures, mais non seulement à cause de la surcharge. En fait, l'obésité a des conséquences sur le métabolisme qui interagissent avec les cascades hormonales mentionnées précédemment, telles qu'une augmentation de la résistance à l'insuline, similaire au diabète de type II chez l'humain, une augmentation de la réponse inflammatoire ainsi qu'une hypertension. L'hypertension est aussi un symptôme de Cushing. Elle a un effet de vasoconstriction et diminue donc le diamètre des vaisseaux sanguins. Finalement, un œdème occasionné par l'état inflammatoire accompagne aussi l'obésité.

3. Moyens de prévention

3.1. Alimentation

Une étude (Manfredi et al., 2020) s'est intéressée sur des méthodes alimentaires et leurs impacts sur les chevaux atteints de troubles métaboliques dans le but de prévenir la fourbure chez ce type de chevaux. Les chevaux de l'étude étaient de races et de sexes différents mais avaient un âge moyen de 10 ± 6 ans, un poids moyen de 495 ± 45 kg, une cote de chair moyenne de $7 \pm 0,8$ sur l'échelle de 9 et avaient tous des problèmes au niveau de la régulation de l'insuline. Les chevaux n'étaient pas en fourbure au moment de la recherche. Des suppléments, qui ont fait leurs preuves chez l'humain et chez le rat, soit un polyphénol qui augmenterait la réponse à l'insuline et la leucine respectivement, augmenteraient l'état de santé et diminuerait le risque de fourbure chez les chevaux avec des troubles endocriniens. Chaque cheval recevait une supplémentation à base de polyphénols, d'acides aminés et de leucine pour une période de six semaines. Plusieurs mesures déterminant la condition générale des chevaux ont été prises avant et à la suite du traitement. Ce qui en est ressorti est que les chevaux étaient significativement ($p<0,05$) plus maigres, avaient un niveau de base d'adiponectine plus important et une concentration d'insuline plus faible. Comme mentionné dans la section précédente, une réduction de la masse corporelle et du niveau d'obésité permettent de réduire le poids sur les sabots, la réponse inflammatoire, l'hypertension et nécessairement l'hyperinsulinémie. Alors, cela diminue nécessairement les risques de fourbure. Des niveaux d'adiponectine plus élevés contribuent à maximiser la réponse à l'insuline suite à l'administration de la supplémentation, diminuant par le fait même le taux d'insuline sanguine. Il est donc juste de dire que, tel que démontré par l'étude de Manfredi et al. (2020), une supplémentation en polyphénols, acides aminés et leucine améliorent les symptômes cliniques de troubles métaboliques tels que la maladie de Cushing, réduisant par le fait même le risque de fourbure endocrine.

Il est aussi possible de conclure que de donner des aliments faibles en glucides non structuraux (HCNS) et amidon aiderait à prévenir l'adaptation à une ration glucidique chronique qui mène au développement de la résistance à l'insuline et ainsi de diminuer le risque de fourbure également. La mise au pâturage devrait être faite de façon progressive, car riche en HCNS, une

mise au pâturage trop brusque entraîne des débalancements avec de hauts taux de glucides générant une réponse d'insuline démesurée pouvant mener à la fourbure chez les chevaux avec Cushing. Dans le même ordre d'idée, les moulées devraient être faibles en glucides et amidon (Harris et *al.*, 2006).

3.2. Contrôles sanguins

Tel que démontré précédemment (Walsh et *al.*, 2009; de Laat et *al.*, 2010; Keen et *al.*, 2004; Pass et *al.*, 1998), les taux de glucose et d'insuline sanguins sont les premiers symptômes cliniques de la maladie de Cushing. Alors, en prenant des prises de sang chez les chevaux qu'on suspecte il serait possible de déterminer une résistance à l'insuline avant l'apparition des premiers symptômes visibles de Cushing tout comme de prévenir la fourbure. D'autres actions peuvent être entreprises afin de prévenir la fourbure telles que l'activité qui permet la circulation sanguine dans le pied, tout comme de surveiller l'état de chair pour prévenir l'obésité.

Conclusion

En somme, il est possible de remarquer à l'issue de ce travail que le lien entre la maladie de Cushing et la fourbure est bien présent. La maladie de Cushing ayant de nombreux impacts sur tout le métabolisme et la fourbure ayant plusieurs causes possibles, les ponts sont nombreux, reliant étroitement les pathologies de manière à faire de la fourbure le principal symptôme de ce trouble endocrinien. De plus, comme démontré pour l'obésité et la résistance à l'insuline, ou le cycle d'inflammation, de stress oxydatif et des dommages vasculaires, plusieurs de ces voies de causes à effets ne sont pas à sens unique, complexifiant davantage la cascade responsable de la fourbure. Mais comme tous les chemins mènent à Rome, tous ces ponts causent la fourbure, expliquant sa prédominance comme symptôme.

Peu importe lequel de ces chemins on prend, trois éléments sont en causes et il s'agit de l'hypoglycémie, de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie. La résistance à l'insuline rend plus difficile le transport de glucose aux cellules, qui lorsqu'elles en sont privées, vont mourir et causer le détachement des lamelles. L'hyperglycémie, qui peut être causée par une ration trop riche en glucides, puisque le glucose ne peut sortir de la circulation sanguine pour alimenter les cellules, engendre un état de stress oxydatif à l'origine de dommages vasculaires, réduisant l'irrigation sanguine des cellules des lamelles qui vont se détacher. L'hyperinsulinémie, causée par la résistance à l'insuline, reproduit les résultats de l'hypoglycémie. Ces problématiques sont causées en amont par un dérèglement au niveau de la sécrétion d'insuline. C'est là qu'intervient la maladie de Cushing, un vieillissement prématuré d'une glande endocrine du cerveau, débalance la sécrétion d'insuline en aval. L'insuline ne correspond donc plus aux stimuli de glucose sanguin et, sécrétée en trop grande quantité, le corps s'adapte de façon chronique et devient résistant à l'insuline.

Aucun traitement ne permet de traiter la maladie de Cushing ou la fourbure à ce jour. Il y a des méthodes telles que des fers adaptés qui peuvent aider à réduire la rotation de la phalange ou diminuer la douleur occasionnée par la fourbure mais les chevaux seront à risque d'avoir d'autres épisodes de fourbure au cours de leur vie. D'où l'importance de la prévention, dans les deux cas, afin de maintenir une bonne santé et des performances le plus longtemps possible.

Liste des ouvrages cités

- Boston, R. et Frank, N. (2013). Insulin dysregulation, diabetes mellitus, and equine metabolic syndrome: lessons learned from modeling glucose and insulin dynamics in the horse. *Journal of Equine Veterinary Science*, 33, 841. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.08.009>
- de Laat, M. A., Kyaw-Tanner, M. T., Nourian A. R., McGowan, C. M., Sillence, M. N. et Pollitt, C. C. (2011). The developmental and acute phases of insulin-induced laminitis involve minimal metalloproteinase activity. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 140, 275-281. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.01.013>
- de Laat, M. A., McGowan, C. M., Sillence, M. N. et Pollitt, C. C. (2010) Equine laminitis: Induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal*, 42, 129-135. <https://doi.org/10.2746/042516409X475779>
- Durham, A. E., Frank, N., McGowan, C. M., Menzies-Gow, N. J., Roelfsema, E., Vervuert, I., Feige, K. et Fey, K. (2019). ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33, 335-349. <https://doi.org/10.1111/jvim.15423>
- Geor, R. J. (2008). Metabolic Predispositions to Laminitis in Horses and Ponies: Obesity, Insulin Resistance and Metabolic Syndromes. *Journal of Equine Veterinary Science*, 28, 753-759. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2008.10.016>
- Harris, P., Bailey, S. R., Elliott, J. et Longland, A. (2006). Countermeasures for Pasture-Associated Laminitis in Ponies and Horses. *The Journal of Nutrition*, 136, 2144S-2121S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.7.2114S>
- Johnson, P. J., Messer, N. T., Slight, S. H., Wiedmeyer, C., Buff, P. et Ganjam, V. K. (2004). Endocrinopathic laminitis in the horse. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 3, 45-56. <https://doi.org/10.1053/j.ctep.2004.07.004>

Keen, J. A., McLaren, M., Chandler, K. J. et McGorum, B. C. (2004). Biochemical indices of vascular function, glucose metabolism and oxidative stress in horses with equine Cushing's disease. *Equine Veterinary Journal*, 36, 226-229.
<https://doi.org/10.2746/0425164044877215>

Manfredi, J. M., Stapley, E. D., Nadeau, J. A. et Nash D. (2020). Investigation of the Effects of a Dietary Supplement on Insulin and Adipokine Concentrations in Equine Metabolic Syndrome/Insulin Dysregulation. *Journal of Equine Veterinary Science*, 88.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2020.102930>

McGowan, C. (2008). The Role of Insulin in Endocrinopathic Laminitis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 28, 603-607. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2008.08.004>

Pass, M. A., Pollitt, S., et Pollitt C. C. (1998). Decreased glucose metabolism causes separation of hoof lamellae in vitro: a trigger for laminitis? *Equine Veterinary Journal*, 26, 133-138. [10.1111/j.2042-3306.1998.tb05132.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1998.tb05132.x)

Walsh, D. M., McGowan, C. M., McGowan, T., Lamb, S. V., Schanbacher, B. J., et Place, N. J. (2009). Correlation of Plasma Insulin Concentration with Laminitis Score in a Field Study of Equine Cushing's Disease and Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29, 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2008.12.006>

Autres références

Audevard. (s.d.). Le syndrome de Cushing chez le cheval. <https://audevard.com/espace-sante-cheval/le-syndrome-de-cushing-chez-le-cheval#:~:text=La%20pr%C3%A9valence%20du%20Cushing%20est%20d%2080%99%20environ%2021%25%20des,que%20des%20individus%20plus%20jeunes%20d%C3%A9veloppent%20la%20maladie>. [En ligne].

Edwards, J. et Poss, P. (2019). [Structure du pied] [Image]. Repérée à <http://www.anatomy-of-the-equine.com/exploring-laminitis.html>

Kentucky Equine Research. (2016). Causes of Death in Older Horses Examined. *Equinews: Nutrition and Health Daily.* <https://ker.com/equinews/causes-death-older-horses-examined/> [En ligne].

Miller, M.A., G.E. Moore, F.R. Bertin, et al. (2016). [What's new in old horses? Postmortem diagnoses in mature and aged equids](#). *Veterinary Pathology*. 53(2):390-398.

Simon, F. (2016). Gestion de la fourbure lors d'un décollement de lamelles chez le cheval. *Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)*. https://oatao.univ-toulouse.fr/16087/1/Simon_16087.pdf

Vieux Cheval-Ile de Batz [Image]. (s.d.). Repérée à https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vieux_Cheval-Ile_de_Batz.JPG

Edwards, J. et Poss, P. (2019). [Radiographie d'un pied sain] [Image]. Repérée à <http://www.anatomy-of-the-equine.com/exploring-laminitis.html>

Grampians Integrative Veterinary Services. (s.d.). [Radiographie d'un pied atteint de fourbure] [Image]. Repérée à <https://grampiansivs.com.au/services/grampians-equine-hoof-care/laminitis-diagnosis-prevention-treatment/>