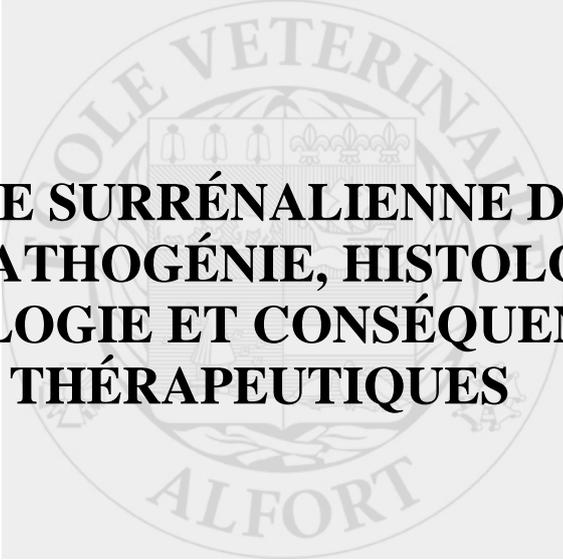


ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 2012



**LA MALADIE SURRÉNALIENNE DU FURET :
PHYSIOPATHOGÉNIE, HISTOLOGIE ET
CYTOLOGIE ET CONSÉQUENCES
THÉRAPEUTIQUES**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL
le.....

par

Alexandra GOUGOUSSIS

Née le 5 février 1987 à Chartres (Eure-et-Loir)

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie
Maître de conférences à l'ENVA

Assesseur : M. MOISSONNIER Pierre
Professeur à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires: Mme et MM. : BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>- UNITE DE CARDIOLOGIE Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. AUDIGIE Fabrice, Professeur M. DENOIX Jean-Marie, Professeur Mme TRACHSEL Dagmar, Maître de conférences contractuel Mme DUPAYS Anne-Gaëlle, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE Mme BEDU-LEPERLIER Anne-Sophie, Maître de conférences contractuel Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE MEDECINE Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel M. BLOT Stéphane, Professeur* Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLARD Laurence, Maître de conférences contractuel Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences *</p>	<p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. CHERMETTE René, Professeur * M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. BENSIGNOR Emmanuel, Professeur contractuel</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur* M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme RAVARY-PLUMIOEN Béragère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)* M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel, (rattaché au DPASP)</p> <p>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme ROUX Françoise, Maître de conférences</p>
--	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences</p> <p>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur* Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme PRAUD Anne, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. ADJOU Karim, Professeur * M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel, M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel M. MILLEMANN Yves, Professeur</p> <p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. ARNE Pascal, Maître de conférences* M. BOSSE Philippe, Professeur M. COURREAU Jean-François, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur</p>
---	--

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES M. CHATEAU Henry, Maître de conférences* Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur*</p> <p>-UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel M. REYES GOMEZ Edouard, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences stagiaire</p> <p>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. PERROT Sébastien, Maître de conférences M. TISSIER Renaud, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences M. TIRET Laurent, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences *</p> <p>- DISCIPLINE : ETHOLOGIE Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences</p> <p>* responsable d'unité</p>
--	--

REMERCIEMENTS

Au Professeur de la faculté de Médecine de Créteil,

Pour avoir bien voulu présider ce jury,

Hommage respectueux.

À Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie

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

Pour avoir accepté de diriger ce travail. Pour son soutien et son écoute depuis mes débuts dans cette école. Pour sa bienveillance et sa pédagogie. Qu'elle trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et les plus respectueux.

À M. MOISSONNIER Pierre

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour avoir accepté d'être l'assesseur de ce travail. Pour sa pédagogie et son sourire permanents.

Remerciements respectueux.

À mes parents, pour leur amour et leur soutien inconditionnel depuis toujours, pour m'avoir toujours permis d'aller de l'avant.

À Paul, pour tout ce qui nous lie... ta main dans la mienne tout devient possible.

À Christos, pour avoir toujours été près de moi même si parfois tu pars dans ton monde... reviens vite.

À Mailys, ma sœur, mes racines...

À la famille Duquenne qui sera à jamais ma famille, ne vous éloignez pas trop.

À ma Hiu, pour m'avoir aidée à surmonter ces épreuves, pour ton sourire et ta présence, ce n'est que le début d'une longue histoire.

À Sandra pour ces 5 ans et toutes ces années à venir, pour tous ces moments, j'ai trouvé un réel trésor dans cette école, merci d'avoir pris le temps de m'appivoiser... j'espère créer plein de souvenirs avec toi dans les années à venir...

À Thibault, pour ces années, pour tout ce que tu m'apportes.

À Camille pour ces appels à 4h du matin, ces heures sur le banc, ces rires et ces larmes qui font la vie...

À Delphine pour ces années, ta douceur et ton optimisme,

À Clément pour tes longs discours, ta joie de vivre, les journées à refaire le monde,

À Joanna pour ton sourire qui jamais ne disparaît, ton énergie, ton rayonnement qui illumine le cœur de tous ceux qui te croisent,

À Claire pour ton incroyable envie de vivre et d'aimer, j'espère que le futur nous permettra de nous voir un peu plus souvent,

... pour ce que vous êtes et votre envie de croquer la vie chacun à votre façon...

À Ghislaine et Pierre, mes grands parents d'adoption, pour votre sourire permanent et votre manière de croquer la vie, les mirabelles, les tracteurs, les Tintins, les journées passées dans la grange et le grenier ... pour cette enfance que vous m'avez donnée.

À mes bêtes, Fleming, Yoshi, Awsome...avec qui j'ai passé toutes ces soirées et sans qui je ne ferais pas ce métier, pour votre soutien qui m'a permis de continuer quand j'avais envie de tout lâcher.

À tous ces amis qui sont entrés dans ma vie, à ces rencontres...

À cette page qui, enfin, se tourne...

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES ABREVIATIONS	5
Table des illustrations	7
I) Présentation de la Maladie surrénalienne du furet	15
1. Les glandes surrénales : structure anatomique et histologique	16
1.1. Structure anatomique et histologique globale des glandes surrénales saines chez le furet	16
1.1.1. Structure histologique de la corticosurrénale	18
1.1.1.1 La zone glomérulée	18
1.1.1.2. La zone fasciculée	20
1.1.1.3. La zone réticulée	21
1.1.2. La médullo-surrénale	25
1.2 .Les glandes surrénales et la synthèse de stéroïdes sexuels	26
1.2.1 Voies de synthèse des stéroïdes sexuels chez le furet	27
1.2.2. Les voies de régulation des productions surrénaliennes	27
1.3. La maladie surrénalienne du furet consiste en une hypersécrétion de stéroïdes sexuels par la corticosurrénale	28
2. Signes cliniques de la maladie surrénalienne du furet	29
3. Facteurs favorisant la maladie surrénalienne du furet	34
3.1 Influence de l'âge et du sexe	34
3.2. Rôle de la stérilisation	34
3.3. Rôle de la photopériode	38
3.4. Rôle des facteurs génétiques	38
4. Les outils diagnostiques de la maladie surrénalienne :	38
4.1. Diagnostic différentiel	38
4.2. Diagnostic clinique	38
4.2.1 Les numérations, formules sanguines et profils biochimiques : un intérêt limité dans le diagnostic de la maladie surrénalienne du furet.	38
4.2.2. Dosage du cortisol	39
4.2.3. Rapport cortisol sur créatinine urinaire	39
4.2.4 Dosage des stéroïdes sexuels	41
4.3. L'imagerie médicale, une aide non négligeable dans le diagnostic et le suivi de la maladie surrénalienne du furet	42
4.3.1. La radiographie : une utilité limitée	42
4.3.2. L'échographie : un outil diagnostique efficace	42
5. Affections associées à la maladie surrénalienne du furet	44
5.1. Les insulinomes	45
5.2. Hyperaldostéronisme concomitant à une maladie surrénalienne	49
5.3. Splénomégalie	51
5.4. Cardiomyopathie	51
5.5. Lymphomes	51
II) Mise en place embryologique des surrénales et physiopathologie de la maladie surrénalienne du furet	55
1. La surrénale saine, un organe structuré et responsable de nombreuses sécrétions	55
2. Mise en place du cortex surrénalien au cours du développement embryonnaire	56
2.1. Observations chez l'Homme	56

2.2. Développement surrénalien chez la souris _____	58
2.3. Physio-pathogénie des néoplasies corticosurréaliennes à partir du modèle murin _____	59
2.4. Structure, fonction et développement du cortex surrénalien : _____	59
2.5. Régénération corticosurréaliennne et cellules souches surréaliennes _____	67
2.6. Origine de la population de cellules périphériques capables de régénérer la surrénale _____	67
2.7. Existence de cellules indifférenciées sous-capsulaire maintenues dans un état indifférencié _____	69
3. Différenciation de cellules germinales corticosurréaliennes sous-capsulaires pluripotentes en cellules produisant des corticoïdes ou en cellules semblables à des cellules gonadiques _____	73
3.1. La protéine Wt1 _____	74
3.2. La protéine Wnt4 _____	75
3.3. Le facteur stéroïdogénique 1 _____	75
3.4. Le facteur de transcription Dax-1 _____	76
3.5. Spécificité de la différenciation des cellules sous-capsulaires surréaliennes _____	77
3.6. Interactions moléculaires _____	78
4. Processus tumoral dans la maladie surréaliennne _____	78
4.1 Le processus tumoral surrénalien induit par gonadectomie est similaire chez les furets et les souris _____	79
4.2. Modèles conceptuels de la pathogénie des tumeurs surréaliennes spontanées _____	80
4.3.. Implications des gènes et facteurs de transcription dans la pathogénie de la maladie surréaliennne _____	85
4.4. Rôle de la photopériode _____	86
4.5. Molécules signal et protéines impliquées dans la régulation des cycles cellulaires dans les tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie _____	89
4.5.1. L'hormone lutéinisante _____	90
4.5.2. La prolactine, autre hormone hypophysaire _____	97
4.5.3. Facteurs produits par les glandes surréales et le tissu corticosurrénalien tumoral _____	97
4.5.4. Les Facteurs de transcription _____	102
4.5.4.1. Les Facteurs de transcription GATA _____	102
4.5.4.2. Le facteur SF-1 _____	113
4.5.4.3. Le facteur DAX-1 _____	113
4.5.5. Les facteurs génétiques _____	114
4.6. Observations concernant l'Homme _____	118
5. Modifications cytologiques et histologiques lors de maladie surréaliennne du furet _____	121
5.1. Néoplasies corticosurréaliennes induites par gonadectomie chez les furets _____	121
5.2. Existence de nodules surréaliens accessoires _____	123
5.3. Aspect des adénomes surréaliens _____	125
5.4. Aspect des carcinomes surréaliens _____	126
5.5. Cellules fusiformes présentes dans les tumeurs corticosurréaliennes _____	127
5.6. Variantes anaplasiques de carcinomes corticosurréaliens avec différenciation myxoïde _____	130
5.7. Présence de cellules A et B dans les tumeurs corticosurréaliennes _____	138
5.8. Cas des neuroblastomes surréaliens _____	144
5.9. Métastases _____	146
5.10. Aspect pronostique de l'aspect histologique et cytologique des tumeurs corticosurréaliennes _____	149
5.11. Modifications hypophysaires lors de maladie surréaliennne du furet _____	150
III) Traitement de la maladie surréaliennne, leur action et sur la surrénale, et efficacité _____	153
1. Traitement des troubles surréaliens _____	153
1.1. Traitement médical _____	153
1.1.1 Molécules anciennement utilisées _____	155
1.1.2. Traitements surréalino-suppresseurs _____	156

1.1.3. Un ancien traitement lorsque la maladie surrénalienne était confondue avec un Cushing: l' Op'DDD (MITOTANE ®)	156
1.1.4. Immunisations et thérapie génique	157
1.1.5. Les analogues de synthèse de la GnRH	159
1.1.5.1. L'Acétate de leuprolide (LUPRON ®)	159
1.1.5.2. L'Acétate de Désloréline	161
- Effets de l'implant d'acétate de désloréline sur la spermatogénèse et l'odeur des furets	161
- Effets de l'implant d'acétate de désloréline 9,4 mg sur le comportement des furets	167
- Effets d'implants de 3 mg et 4,7 mg d'acétate de désloréline sur les symptômes et les taux hormonaux lors de maladie surrénalienne du furet	170
1.1.6. Les progestagènes	176
1.1.7. Les antagonistes des œstrogènes	177
- L'anastrozole	177
- Le tamoxifène	177
1.1.8. Les agents anti-androgènes	178
- Le flutamide	178
- Le finastéride	178
- Le bicalutamide	178
1.1.9. La mélatonine	179
1.1.10. Phytothérapie	182
1.1.11. Injections sclérosantes d'éthanol	182
1.2. Traitement hygiénique	182
1.3. Traitement chirurgical de la maladie surrénalienne : la surrénalectomie est le traitement de choix.	183
1.3.1. Les soins pré-opératoires à prodiguer au furet	183
1.3.2. L'anesthésie du furet : une étape importante à maîtriser	183
1.3.3. La surrénalectomie	188
1.3.3.1. Procédure globale concernant la surrénalectomie de furet	191
1.3.4. Les soins post-opératoires	201
1.3.5. Complications de la surrénalectomie	202
1.3.6. Pronostic	203
1.3.7. Cas de la cryochirurgie	205
2. Traitements des affections concomitantes à la maladie surrénalienne du furet	205
2.1. Kystes para-urétraux ou prostatiques	206
2.1.1. Signes cliniques et origine des kystes para-urétraux et prostatiques lors de maladie surrénalienne du furet	207
2.1.2. Traitement d'urgence de l'obstruction urinaire: la cathétérisation urétrale	208
2.1.3. Traitement des kystes para-urétraux et prostatiques	212
2.2. Insulinome	217
2.2.1. Un traitement médical possible mais nonsuffisant	217
2.2.2. Un traitement chirurgical : un moyen palliatif mais pas curatif	219
2.2.2.1. La chirurgie	219
2.2.2.2. Pronostic	223
IV) Présentation de cas cliniques de furets atteints de maladie surrénalienne, suivis au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de Maisons-Alfort (2010-2012)	225
1. Introduction	225
2. Examens cliniques et hypothèses diagnostiques	225
3. Examens complémentaires	228
4. Traitements instaurés	233
5. Analyses histologiques des surrénales	250

- Juliette	250
- Ficelle	252
- Oscar	253
- Praline	253
6. Suivi post-opératoire et pronostic	255
7. Discussion	258
CONCLUSION	261
BIBLIOGRAPHIE	263

LISTE DES ABREVIATIONS

17-OH: 17-hydroxy
AAE: Adrenal associated endocrinopathy ou hyperadrénocorticisme
ACTH : Adenocorticotrophic Hormone : Hormone corticotrope ou adrénocorticotropine
ADH : Anti Diuretic Hormone : Hormone antidiurétique ou vasopressine
AdR : Adrenotoxine réductase
Adx : Adrenodoxine
AMH : Hormone anti Müllerienne
BID: (Bis In Die) Deux fois par jour
CBP: Cortisol-binding-protein : protéine se liant au cortisol
CRH: Corticotropin Releasing Hormone : hormone corticotrope produite par l'hypophyse
CYP17: Cytochrome P450c17
CYP19 : Aromatase
DBA:Lignée de souris sensibles à une tumorigenèse corticosurrénalienne induite par gonadectomie
DHEA: Dehydroépiandrostérone
DHEA-S: DHEA- sulfate
dL: Décilitre
FSH: Follicle-stimulating Hormone: Hormone folliculostimulante
GDH: Gonadectomie
GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon: Gonadolibérine
hCG: Human Chorionic Gonadotropin: hormone analogue humaine de la LH
HES: Hémalin-éosine-safran
Ihn-/- : Souris déficientes en inhibine- alpha
IM: Intra-musculaire
Inha/Tag : Simian virus T-antigen driven by inhibine alpha promoter : Souris transgéniques sensibles à une tumorigenèse corticosurrénalienne induite par gonadectomie
L: Litre
LH: Luteinizing Hormone: Hormone lutéinisante
Lhcgr : Gène codant pour un récepteur à l'hormone LH
LHR : Récepteur à l'hormone lutéinisante
MC2R : Récepteur 2 à la mélanocortine (récepteur à ACTH)
mL: Millilitre
nc: Inconnu
NU/J nude: Lignée de souris sensibles à une tumorigenèse corticosurrénalienne induite par gonadectomie
P450scc: P450 side chain cleavage enzyme: Enzyme
PO: Per os
POR: Enzyme P450 oxydoreductase
q12h: Toutes les 12 heures
q24h: Toutes les 24 heures
q8h : Toutes les 8 heures
RCCU: Rapport Cortisol sur Créatinine Urinaire
SC : Sous-cutané
Sf1 : Facteur stéroïdogéniques 1
SID: (Semel In Die) : Une fois par jour
SMA : Smooth Muscle Actine: Actine présente dans les cellules musculaires lisses
ST : Sulphonyl transférase

StAR: (Steroidogenic Acute Regulatory protein) la protéine de régulation de la stéroïdogénèse et de transport

TID : (Ter In Die) Trois fois par jour

UI : Unité(s) Internationale(s)

ZG= Zone glomérulée

ZF= Zone fasciculée

zI = Zone intermédiaire

ZR= Zone réticulée

α -MSH : Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Section d'une surrénale de furet montrant les différentes zones du cortex.....	18
Figure 2: Section du cortex externe d'une surrénale de furet.....	19
Figure 3 : Section de surrénale de furet	20
Figure 4 : Cellules de la zone réticulée d'une surrénale de furet.....	21
Figure 5 : Coupe de surrénale de furet avec zone juxta-médullaire.....	23
Figure 6 : Coupe de surrénale et distribution lipidique chez des furets en œstrus.....	24
Figure 7 : Coupe de surrénale de furet avec réaction à l'estérase.....	25
Figure 8 : Schéma de la stéroïdogénèse du cortex surrénalien adulte humain.....	26
Figure 9 : Voies de synthèse des stéroïdes chez le furet	27
Figure 10 : Sécrétions hormonales et régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des animaux non stérilisés.....	28
Figure 11 : Voies de biosynthèses normales et néoplasiques dans les cellules corticosurréaliennes de furet.....	29
Figure 12 : Alopécie chez un furet atteint de maladie surrénalienne.	31
Figure 13 : Alopécie de la queue chez un furet atteint de maladie surrénalienne (2).....	31
Figure 14 : Alopécie tronculaire symétrique chez un furet atteint de maladie surrénalienne	32
Figure 15 : Vulve turgescence et mamelles de taille augmentées chez un furet femelle atteint de maladie surrénalienne.	33
Figure 16 : Vessie en globe et hypertrophie prostatique	33
Figure 17: Âge des furets au moment de la castration en fonction de celui du diagnostic de la maladie surrénalienne, selon Schoemaker et al.,	36
Figure 18 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des animaux entiers ou gonadectomisés ..	37
Figure 19 : Coupe d'un lobe pancréatique de furet atteint d'insulinome.....	48
Figure 20: Coupe transversale de la surrénale gauche d'un furet atteint de maladie surrénalienne et d'hyperaldostéronisme	50
Figure 21: Coupe d'un adénome corticosurrénalien.....	50
Figure 22: Modèle de migration cellulaire selon Mesiano et Jaffe	57
Figure 23 : Modèle d'organogénèse surrénalienne de mammifère.....	58
Figure 24 : Voies de biosynthèses normales et néoplasiques corticosurréaliennes de la souris et du furet.	61
Figure 25: Surrénales de souris DBA/2J non stérilisées.....	63
Figure 26 : Adénome surrénalien de souris DBA/2J ovariectomisée	63
Figure 27 : Mise en place des gonades et des surrénales	64
Figure 28 : Coupe histologique d'un embryon de souris DBA/2J au 13ème jour de gestation.....	65
Figure 29 : Voies de synthèse des stéroïdes.....	66
Figure 30 : Modèle hypothétique de migration et différenciation des cellules corticosurréaliennes.....	68
Figure 31 : Schéma global résumant les mécanismes du maintien de l'état indifférencié des cellules indifférenciées présentes au niveau sous-capsulaire du cortex surrénalien	70
Figure 32 : Évènements moléculaires contribuant au maintien de l'état indifférencié de cellules germinales corticosurréaliennes et rôle de l'inhibine	72
Figure 33 : Schéma de différenciation de cellules germinales corticosurréaliennes sous-capsulaires pluripotentes en cellules produisant des corticoïdes ou en cellules semblables à des cellules gonadiques... ..	74
Figure 34 : Le pont urogénital et le primordium surrénalo-gonadique chez l'Homme.....	77
Figure 35: Concepts des deux modèles de pathogénie globale des néoplasies surrénaliennes et mise en commun pour aboutir à un modèle mixte	84
Figure 36: Schéma bilan de l'implication des gènes et facteurs de transcription et du rôle possible de la gonadectomie dans le développement de la maladie surrénalienne du furet	86
Figure 37: Volume testiculaire et taux de testostérone.....	88
Figure 38 : Sécrétions hormonales et schémas de régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des animaux ayant ou non subi une gonadectomie	91
Figure 39 : Concentrations hormonales après gonadectomie chez des souris.....	93
Figure 40: Adénome surrénalien d'un furet stérilisé chirurgicalement.....	95
Figure 41 : Coupes de surrénales de souris avec suivi de l'expression de LHR.....	96

Figure 42: Carcinome corticosurrénalien de furet mettant en évidence le cytochrome b5.....	101
Figure 43: Carcinome corticosurrénalien exprimant ER α	102
Figure 44: Coupes de surrénales de souris avec expression de GATA-4.....	104
Figure 45: Carcinome corticosurrénalien de furet avec des cellules tumorales exprimant GATA-4.....	105
Figure 46: Carcinome corticosurrénalien de furet, avec expression forte de GATA-4.....	105
Figure 47 : Hyperplasie nodulaire corticosurrénalienne de furet sans immunoréactivité à GATA-4.....	106
Figure 48: Adénome surrénalien de souris transgénique inhibin-a promoteur-SV40 T-antigen gonadectomisée	107
Figure 49: Carcinome corticosurrénalien de furet exprimant GATA-4 et l'inhibine α	108
Figure 50: Coupe de glande surrénale humaine saine mettant en évidence GATA-6.....	111
Figure 51: Coupes de tumeurs corticosurréaliennes mettant en évidence GATA-6 et SF-1.....	112
Figure 52 : Schéma de régulation de l'expression de StAR	114
Figure 53: Modifications morphologiques de surrénales de souris après gonadectomie	116
Figure 54: Développement d'une tumeur corticosurrénalienne.....	117
Figure 55: Cortex surrénalien d'une souris C57BL/6J gonadectomisée.....	117
Figure 56 : Schéma bilan des interactions moléculaires surréaliennes intervenant dans la maladie surréalienne	120
Figure 57: Développement d'une tumeur corticosurrénalienne chez une souris sensible.....	122
Figure 58 : Section d'un nodule de tissu accessoire surrénalien	123
Figure 59: Nodule séparé du tissu cortical surrénalien	124
Figure 60 : Nodule intra-médullaire de tissu cortical	125
Figure 61: Adénome surrénalien d'un furet	126
Figure 62: Carcinome corticosurrénalien d'un furet stérilisé chirurgicalement	127
Figure 63: Carcinome corticosurrénalien d'un furet stérilisé chirurgicalement	128
Figure 64: Lésion corticosurrénalienne de furet comportant principalement des cellules fusiformes	129
Figure 65: Tumeur corticosurrénalienne de furet avec cellules fusiformes	130
Figure 66 : Cytoplasme d'une cellule fusiforme au sein d'une tumeur corticosurrénalienne	131
Figure 67: Carcinome corticosurrénalien de furet avec différenciation myxoïde.....	131
Figure 68: Vimentine présente dans les cellules tumorales corticosurréaliennes d'un furet.	133
Figure 69: Mise en évidence de la présence d'inhibine α dans une tumeur surréalienne de furet	133
Figure 70: Prolifération de PCNA (prolifératin celle nuclear antigen) dans le noyau d'un carcinome corticosurrénalien de furet avec différenciation myxoïde.....	134
Figure 71 : Différenciation myxoïde dans un carcinome corticosurrénalien	135
Figure 72: Différenciation myxoïde d'un carcinome corticosurrénalien avec produit mucinique	135
Figure 73: Carcinome corticosurrénalien d'un furet avec différenciation myxoïde.....	136
Figure 74: Différenciation myxoïde et gouttelette lipidique en microscope électronique dans une masse surréalienne de furet	136
Figure 75: Métastase hépatique myxoïde de carcinome corticosurrénalien de furet avec expression marquée de GATA-4	137
Figure 76: Carcinome corticosurrénalien myxoïde de furet.....	138
Figure 77: Coupes de surrénales tumorales de souris exprimant GATA-4 et GATA-6.....	140
Figure 78: Mise en évidence de GATA-4 dans les cellules A et B de surrénales tumorales de souris	141
Figure 79 : Cellules A et B dans une tumeur corticosurrénalienne de souris	142
Figure 80: Cellules A et B dans une surrénale tumorale de souris gonadectomisée	142
Figure 81: Coupes histologiques d'une surrénale de souris gonadectomisée	143
Figure 82: Coupe transversale de furet (tomographie) avec neuroblastome	144
Figure 83: Cytologie de masse.....	145
Figure 84: Coupe histologique de surrénale de furet avec neuroblastome	146
Figure 85 : Métastase hépatique de carcinome corticosurrénalien chez un furet.....	147
Figure 86: Photographie d'un carcinome métastatique.....	147
Figure 87: Emboles pulmonaires de carcinome corticosurrénalien de furet.....	148
Figure 88: Tumeur sous-cutanée de furet semblable à une tumeur corticosurrénalienne.....	148
Figure 89: Adénome hypophysaire chez un furet atteint de maladie surréalienne.....	151
Figure 90: Concentrations plasmatiques en testostérone de furets.....	163
Figure 91: Concentrations plasmatiques en FSH chez des furets	164
Figure 92: Volume testiculaire moyen de furets	165

Figure 94 : Coupes histologiques de testicules de furets ayant reçu un implant de 9,4 mg de désloréline et un implant placebo.....	166
Figure 94: Comportements offensifs et défensifs de furets	168
Figure 96: Comportements offensifs et défensifs de furets en présence d'une femelle réceptive.....	168
Figure 96: Durée de jeu de furets mâles en présence d'une femelle.....	169
Figure 105: Concentration plasmatiques en 17- α -OH progestérone chez des furets sous mélatonine	180
Figure 106 : Concentration en œstradiol chez des furets sous mélatonine.....	181
Figure 107: Prise de sang chez un furet à veine cave craniale.....	183
Figure 108 : Furet cathétérisé et intubé	187
Figure 109: Vascularisation des glandes surrénales.....	190
Figure 110 : Le clamp cardio-vasculaire néonatal à angle double de DeBakey, fortement recommandé pour une excision complète de la surrénale droite.....	191
Figure 111 : Furet en position dorsale avant la chirurgie.....	192
Figure 112: Cadre exposant la cavité abdominale.....	192
Figure 113: Surrénale de furet in situ.....	193
Figure 114 : Surrénale gauche	194
Figure 115 : Surrénale gauche de furet et sa vascularisation	195
Figure 116 : Ligature de la veine phrénico-abdominale.....	195
Figure 117 : Tumeur surrénalienne de furet	196
Figure 118 : Surrénale droite de furet in situ.....	197
Figure 119: Surrénale droite adhérente à la veine cave	197
Figure 120: Tumeur d'une surrénale droite envahissant le lobe caudé du foie.....	198
Figure 121: Exérèse d'une surrénale droite de furet	199
Figure 114: Durées de survie post-opératoires selon la malignité de la masse surrénalienne.....	204
Figure 127 : Kyste para-urétral / prostatique chez un furet	206
Figure 128: Prostate kystique de furet	207
Figure 129: Coupe d'une prostate kystique de furet	208
Figure 130: Cathétérisation urétrale d'un furet mâle avec un cathéter urinaire 3-0	210
Figure 131: Cathétérisation urétrale d'un furet.....	210
Figure 132: Cathétérisation urétrale d'un furet mâle	211
Figure 133: Sonde de Foley	211
Figure 134: Anatomie de la prostate et des structures urinaires adjacentes chez un furet mâle.....	212
Figure 135: Aspiration d'un kyste para-urétral de furet lors de chirurgie.....	213
Figure 136: Cystotomie chez un furet	214
Figure 137: Omentalisation d'un abcès prostatique chez un furet mâle castré	215
Figure 138: Marsupialisation d'un abcès prostatique	216
Figure 139 : Insulinome.....	220
Figure 140 : Insulinome in situ chez un furet.....	221
Figure 141: Suture placée sur un vaisseau avant dissection mousse d'un insulinome	221
Figure 142 : Excision d'un nodule d'insulinome après dissection mousse	222
Figure 143: Alopécie de la queue du furet Ficelle.....	226
Figure 145: Echographie de la surrénale droite de Juliette	228
Figure 146: Echographie de la surrénale droite de Juliette en mode Doppler Couleur	228
Figure 147: Résultats de l'analyse sanguine biochimique de Juliette	229
Figure 148: Echographie du rein gauche de Ficelle	230
Figure 149: Echographie du rein droit de Ficelle	230
Figure 137: Echographie de l'uretère droit de Ficelle.....	230
Figure 152: Echographie de la surrénale gauche de Ficelle.....	231
Figure 153: Echographies de la surrénale droite de Ficelle	231
Figure 154: Echographie d'une volumineuse masse pluricavitaire dans le foie en lieu et place de la vésicule biliaire.....	232
Figure 155: Echographie de la surrénale gauche d'Oscar	232
Figure 156: Echographie et Dopplers de la surrénale droite d'Oscar.....	233
Figure 157: Animal intubé mis sous isoflurane	234
Figure 158: Animal placé sur le dos.....	234
Figure 159: Cadre permettant de dégager le lieu opératoire.....	235
Figure 161: Visualisation de la veine cave.	235

Figure 162: Dissection mousse au coton-tige.....	236
Figure 163: Visualisation de la veine cave et de la surrénale droite.....	236
Figure 164: Clamp de la surrénale droite au plus près de la veine cave.....	237
Figure 165: Pose d'hémo clips entre la surrénale droite et la veine cave.....	237
Figure 168: Mise en place du cathéter sur l'artère de la queue.....	238
Figure 169: Matériel nécessaire à l'intervention sur Ficelle.....	238
Figure 170: Hémo clips utilisés lors de surrénalectomie de furets au CHUVA.....	239
Figure 171: Rein droit de taille augmentée visible une fois les viscères de Ficelle réclinés.....	239
Figure 172: Clamp de l'uretère droit de Ficelle.....	240
Figure 173: Rein droit de Ficelle.....	240
Figure 174: Ponction de quatre millilitres d'urines dans le rein droit de Ficelle.....	241
Figure 175: Rein droit de Ficelle une fois excisé.....	241
Figure 176: Dissection mousse de la surrénale droite de Ficelle.....	241
Figure 177: Aspect macroscopique de la surrénale droite de Ficelle une fois excisée.....	242
Figure 178: Ficelle une heure après sa chirurgie.....	242
Figure 179: Dissection mousse de la veine cave caudale d'Oscar.....	244
Figure 180: Dissection mousse de la veine cave caudale d'Oscar (2).....	244
Figure 181: Dissection mousse de la veine cave caudale d'Oscar (3).....	245
Figure 182: Pose de ligatures entre la veine cave caudale et la surrénale droite au fil PDS 3-0.....	245
Figure 183: Pose de clips hémostatiques entre la surrénale droite et la veine cave caudale.....	246
Figure 184: Clips hémostatiques posés entre la surrénale droite et la veine cave caudale d'Oscar.....	246
Figure 185: Clip hémostatique et ligatures en place une fois la surrénale droite excisée.....	247
Figure 186: Coupe de surrénale de Juliette.....	250
Figure 187: Coupe de surrénale de Juliette.....	251
Figure 188: Coupe de surrénale de Juliette.....	251
Figure 189: Coupe de surrénale de Ficelle.....	252
Figure 190: Coupe de rein de Ficelle.....	252
Figure 191: Coupe de surrénale de Praline.....	254
Figure 192: Coupe de surrénale de Praline.....	254
Figure 193: Coupe de surrénale de Praline.....	255
Figure 196: Radiographie de profil de Juliette.....	256
Figure 197: Radiographie de face de Juliette avec à gauche une incidence ventro-dorsale et à droite dorso-ventrale.....	257
Tableau 1: Fréquence des néoplasies corticosurréaliennes dans différentes espèces animales.....	15
Tableau 2 : Signes cliniques et leur fréquence dans la maladie surréaliennne du furet.....	30
Tableau 3: Valeurs de tailles de surrénales saines de furet, selon des mesures échographiques, à partir d'études de Besso et al., et Kuitjen et al.,.....	43
Tableau 4: Valeurs de tailles de surrénales saines de furet, selon des mesures échographiques, à partir d'une étude de Neuwirth et al.,.....	43
Tableau 5: Fonction des différentes zones du cortex surréalien adulte chez l'Homme.....	55
Tableau 6 : Anatomie comparative et physiologie des cortex surréaliens de souris, furet et Homme.....	62
Tableau 7: Comparaison des tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie chez le furet et trois modèles murins.....	80
Tableau 8: Arguments en faveur des deux concepts sur l'origine et l'évolution des tumeurs surréaliennes.....	83
Tableau 9: Molécules signal et protéines impliquées dans la régulation des cycles cellulaires dans les néoplasies corticosurréaliennes induites pas gonadectomie.....	89
Tableau 10: Expression de gènes dans des corticales surréaliennes murines tumorales et saines.....	109
Tableau 11: Molécules utilisées lors de traitement médical de la maladie surréaliennne.....	154
Tableau 12: Méthode Johnsen : critères de quantification du niveau de spermatogénèse chez l'Homme, modifiée pour utilisation chez les chiens.....	162
Tableau 13: Synthèse des résultats de l'étude de Vinke et al.,.....	170
Tableau 14 : Valeurs normales de concentrations hormonales plasmatiques chez le furet.....	171

<i>Tableau 15: Résultats des études sur les signes cliniques présentés par les furets, selon les études de 2005 et 2009 de Wagner et al.,</i>	<i>172</i>
<i>Tableau 16: Valeurs hormonales chez des furets avec différents implants de désloréline</i>	<i>175</i>
<i>Tableau 17: Molécules utilisées en prémédication et induction chez le furet</i>	<i>185</i>
<i>Tableau 18: Normes des concentrations plasmatiques en ACTH, α-MSH et cortisol.....</i>	<i>186</i>
<i>Tableau 19: Traitements des furets.....</i>	<i>249</i>
<i>Tableau 20: Diagnostics et évolutions des quatre cas.....</i>	<i>259</i>

INTRODUCTION

Le furet est un petit carnivore appartenant à la famille des Mustélinés et à la sous-famille des Mustélinés. La population de furets a connu un essor ces dernières années il est désormais un des animaux de compagnie les plus représentés avec environ 65 000 propriétaires de furets en France.

La maladie surrénalienne du furet est une maladie fréquemment rencontrée, due à une hypersécrétion de stéroïdes sexuels par la corticale surrénalienne. Elle constitue la deuxième tumeur endocrine du furet après l'insulinome.

Cette maladie est connue chez les furets depuis environ 20 ans aux Etats-Unis, les premiers cas ayant été décrits dans les années 1990. Sa prévalence semble s'accroître, touchant 70% des furets en 2003 contre seulement 30% en 1993. Il est ainsi important pour les praticiens de connaître l'anatomie et la physiologie de la glande surrénale, les traitements existants et émergents, afin de faire les recommandations appropriées à chaque patient.

La maladie surrénalienne du furet diffère en de nombreux points du Syndrome de Cushing, maladie surrénalienne fréquente chez le chien, et les mécanismes de sa mise en place ne sont pas encore totalement élucidés mais de nombreuses avancées ont eu lieu dans la compréhension de sa physiopathologie ces dernières années.

Après avoir présenté la maladie surrénalienne, ses signes cliniques et les outils diagnostiques, nous nous pencherons sur les étapes de la mise en place embryonnaire des surrénales et sur quelques exemples cliniques histopathologiques pour une meilleure compréhension de la maladie. Nous verrons ainsi que de nombreux facteurs sont impliqués dans la pathogénie de la maladie surrénalienne et que l'évolution tumorale de cellules corticosurrénales en cellules productrices de stéroïdes sexuels est intimement liée à la mise en place même des corticosurrénales et à des modifications hormonales, notamment après une gonadectomie.

Nous nous intéresserons aux modifications cytologiques et histologiques des surrénales durant la maladie surrénalienne et au diagnostic et pronostic que ces modifications entraînent.

Enfin, nous étudierons les différents traitements de la maladie surrénalienne, leur action au niveau de la surrénale et leur efficacité. Des avancées récentes ont permis une meilleure prise en charge médicale et une prévention de cette maladie grâce à l'utilisation d'implants de GnRH à la place de la castration. Une place particulière sera donnée ici au pronostic chirurgical, question récurrente des propriétaires.

Les maladies intercurrentes avec la maladie surrénalienne seront abordées ici, ainsi que leur traitement. En effet, certaines sont des urgences et d'autres doivent être prises en charge avant d'envisager le traitement de la maladie surrénalienne en elle-même. Elles doivent être connues et maîtrisées par le praticien.

Un diagnostic précis et une intervention rapide sont importants pour offrir à l'animal les meilleures chances d'un traitement chirurgical et médical réussi, une meilleure qualité de vie et une espérance de vie augmentée.

I) Présentation de la Maladie surrénalienne du furet

Les furets sont de petits carnivores domestiques sujets à des néoplasies des glandes endocrines telles que des tumeurs pancréatiques (22,3% des tumeurs selon Miwa *et al.*), suivies par les tumeurs corticosurréaliennes (21,9%). Les lymphomes correspondent au troisième type tumoral le plus rencontré chez les furets (16,1% des tumeurs) (Miwa *et al.*, 2009).

Les tumeurs corticosurréaliennes du furet sécrètent des stéroïdes sexuels endocrines en excès, comme des androgènes ou des oestrogènes, et non des corticoïdes, ce qui les différencie du Syndrome de Cushing du chien. Cette hypersecrétion conduit à une maladie, appelée "maladie surrénalienne du furet", caractérisée par de nombreux symptômes liés à cette production excessive de stéroïdes sexuels et surviendrait principalement chez des furets stérilisés chirurgicalement.

Ces tumeurs apparaissent fréquemment et ont été rapportées comme étant la seconde néoplasie la plus fréquente chez les furets après les tumeurs pancréatiques sécrétantes (insulinomes). Il est ainsi important pour les vétérinaires praticiens de bien connaître cette affection (Peterson *et al.*, 2003).

Ces tumeurs sont aussi fréquentes chez l'Homme et les autres animaux domestiques. Des études post-mortem ont montré qu'environ 5% des gens âgés de plus de 50 ans avaient au moins un nodule corticosurrénalien visible. La grande majorité de ces masses ne sont pas des adénomes sécrétants mais d'autres sécrètent des hormones stéroïdes qui causent des syndromes de Cushing ou d'autres complications.

La fréquence des tumeurs corticosurréaliennes est plus élevée chez certains animaux ayant subi une gonadectomie, comme c'est le cas chez les chèvres, les furets, les hamsters et les souris (voir Tableau 1) (Bielinska *et al.*, 2009).

Tableau 1: Fréquence des néoplasies corticosurréaliennes dans différentes espèces animales

Fréquence des néoplasies corticosurréaliennes dans différentes espèces animales	
Néoplasies spontanées	Fréquence en %
Humains	5
Bovins	0,7
Néoplasies induites par gonadectomie	
Lignées de souris, par exemple DBA/2J, CE/J	40-100
Hamster syrien	67
Furet domestique	0,5-20
chèvre	11-14

Selon Bielinska et al., 2009 et Simone-Freilicher, 2008

La souris constitue un modèle d'études pour l'exploration de la maladie surrénalienne du furet.

Ces tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie, sont plus souvent bénignes que malignes (Bielinska *et al.*, 2009). Les facteurs expliquant la fréquente survenue des tumeurs corticosurréaliennes bénignes et le taux faible de carcinome corticosurréaliens

ont été le sujet de nombreuses investigations ces dix dernières années (Bielinska *et al.*, 2009, Beuschlein *et al.*, 1994, Fottner *et al.*, 2004).

De récentes avancées dans la compréhension de la pathogénicité moléculaire des tumeurs corticosurréaliennes bénignes et malignes ont été obtenues après des analyses de tumeurs corticosurréaliennes sporadiques et familiales et des études de modèles animaux chez lesquels les tumeurs apparaissent spontanément ou sont génétiquement induites (Bielinska *et al.*, 2009).

1. Les glandes surrénales : structure anatomique et histologique

Il est important de connaître l'anatomie et la physiologie de la surrénale saine des furets pour pouvoir appréhender et comprendre la mise en place de la maladie surréalienne.

1.1. Structure anatomique et histologique globale des glandes surrénales saines chez le furet

Les glandes surrénales du furet sont incluses dans un tissu adipeux adjacent au bord supérieur médial des reins droit et gauche, leur position exacte pouvant varier d'un animal à l'autre.

La surrénale gauche est habituellement adjacente au côté gauche de l'aorte abdominale, caudale à l'origine de l'artère mésentérique supérieure et rostrale à l'artère rénale gauche, en relation avec le tiers supérieur du rein. Elle est située cranio-médialement au rein gauche, et souvent entourée de tissu adipeux abdominal. La glande est ovale, de 6 à 8 millimètres de long et présente souvent des stries au niveau de sa surface ventrale causées la veine phrénico-abdominale qui la traverse pour rejoindre la veine cave. Il peut arriver que cette veine se situe au niveau dorsal de la glande.

Elle est irriguée par deux, trois ou quatre vaisseaux principaux, qui se divisent en branches plus petites à l'approche de la glande. Une ou deux des principales artères est issue de l'artère rénale gauche, les autres étant directement issues de l'aorte entre l'origine de l'artère cœliaque et un point caudal à l'origine de l'artère rénale gauche. Une vascularisation est aussi possible à partir d'une branche de l'artère phrénico-abdominale gauche.

La surrénale droite est souvent plus rostrale que la gauche, adjacente au côté droit de l'aorte, située au niveau ou rostralement à l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Elle se situe cranialement et médialement au rein droit sous le lobe caudé du foie et adhère souvent à la face dorsale droite de la veine cave caudale.

La glande est toujours reliée ventralement à la veine cave caudale qui, elle aussi, recouvre partiellement ou totalement la glande.

La surrénale droite est souvent un peu plus longue que la gauche, mesurant 8 à 11 millimètres de long. Le pôle supérieur est un peu plus large que le pôle inférieur et la surface ventrale est aplatie ou concave au niveau de son contact avec la veine cave. La glande est parfois elle aussi striée par la veine phrénico-abdominale (Holmes, 1961).

Cette glande serait vascularisée par trois, quatre ou cinq vaisseaux séparés. Un ou deux de ces vaisseaux seraient invariablement issus de l'artère rénale droite, et l'artère phrénico-abdominale droite peut, elle aussi parfois donner des ramifications, les autres venant directement de l'aorte, entre les origines des artères cœliaques et rénale gauche (Holmes, 1961 ; Bartlett, 2002 ; Beeber, 2011)

On peut distinguer deux zones principales constituant une glande surrénale : la corticosurrénale et la médulosurrénale. La médulosurrénale, d'origine ectoblastique, en partie interne de la glande surrénale, est la principale source corporelle de catécholamines (adrénaline et noradrénaline). La corticosurrénale, aussi appelée cortex, est d'origine mésoblastique. Situé en partie externe de la glande surrénale, il est le lieu de production de stéroïdes.

Chez la plupart des mammifères, le cortex surrénalien est divisé en trois zones principales : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée.

Les minéralocorticoïdes sont produits dans la couche la plus externe, la zone glomérulée, tandis que les glucocorticoïdes et les précurseurs des androgènes sont synthétisés dans la zone fasciculée et réticulée.

Deux zones moins importantes ont été décrites chez le furet et d'autres carnivores : la zone intermédiaire et la zone juxta-médullaire, bien que la fonction de ces zones reste mal définie (Bielinska *et al* 2006 ; Holmes, 1961).

Les surrénales sont enfermées dans une fine capsule de tissu conjonctif formée de larges faisceaux de fibres de collagène, contenant des nerfs et des vaisseaux sanguins.

Des cloisons de tissu conjonctif s'étendent à partie des niveaux profonds de la capsule et accompagnent les vaisseaux sanguins qui pénètrent au sein du parenchyme glandulaire (Bielinska *et al.*, 2009 ; Holmes, 1961).

Sous certaines conditions physiologiques, la surrénale de furet produit une quantité limitée de stéroïdes androgéniques : de la déhydroépiandrostènedione (DHEA) et DHEA sulfate (DHEA-S) ou de l'andostènedione.

De nombreuses différences existent, tant au niveau macroscopique que microscopique, parmi les différentes espèces animales, concernant les surrénales (Bielinska *et al.*, 2009 ; Holmes, 1961).

Dans les surrénales de souris, la zone glomérulée et la zone fasciculée sont bien définies sans zone réticulée discernable. Le cortex surrénalien de la jeune souris contient une zone supplémentaire, la zone X, adjacente à la médulla et analogue à la zone fœtale du cortex surrénalien humain. La fonction de cette zone X, qui régresse à la puberté chez les mâles et durant la première gestation chez les femelles n'est pas encore connue. Néanmoins cette zone X/ zone fœtale est formée de cellules contenant des gouttelettes lipidiques, des complexes mitochondriaux particuliers et du réticulum endoplasmique lisse, caractéristiques de cellules sécrétant des stéroïdes.

La zone fœtale chez l'Homme produit de la DHEA-S convertie en œstradiol par le placenta. Elle est importante pour le maintien de la gestation (Keegan *et Hammer*, 2002).

Chez le furet, il est important de noter qu'aucune zone ne correspond à cette zone X ou zone fœtale (Bielinska *et al.*, 2009 ; Holmes, 1961).

Chez les chats, Bennet (1940) a remarqué que la zone constituée de cellules pauvres en lipides formant la partie interne de la zone fasciculée était absente chez les jeunes et que la partie externe de la zone fasciculée, formée de cellules riches en lipides était souvent plus volumineuse chez les femelles que chez les mâles. Lboban (1952) a rajouté que chez les chats la partie interne de la zone fasciculée changeait de largeur en fonction des différents stades d'activité sexuelle de l'animal (Bielinska *et al.*, 2009 ; Holmes, 1961)

1.1.1. Structure histologique de la corticosurrénale

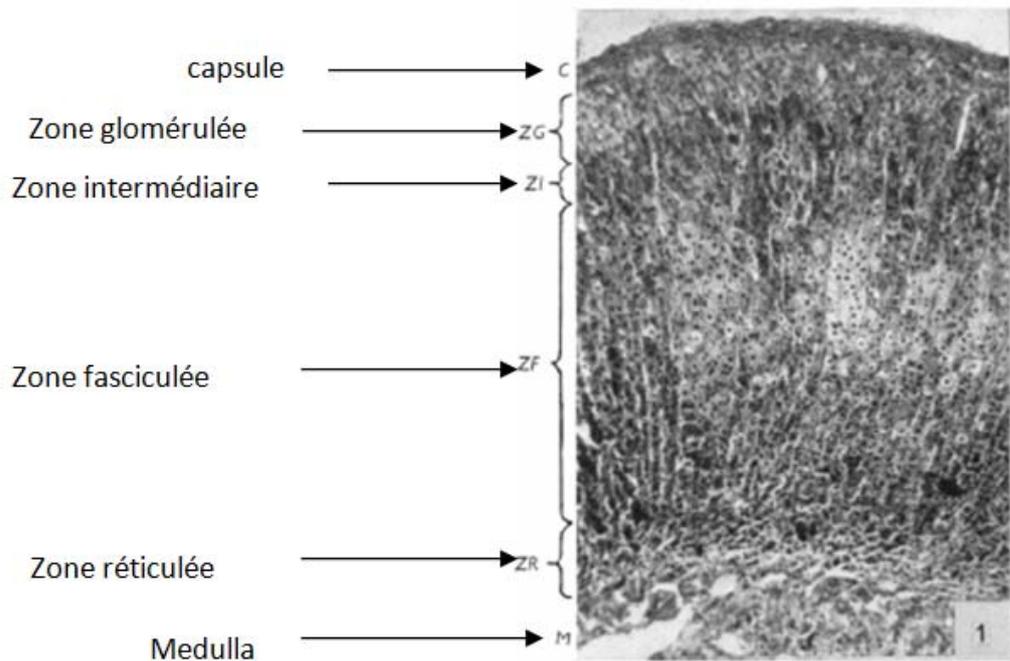
Les trois zones principales caractéristiques des surrénales de mammifères: la zone glomérulée (ZG), la zone fasciculée (ZF), et la zone réticulée (ZR) sont distinguables chez tous les spécimens étudiés par Holmes (voir Figure 1) (Holmes, 1961).

Figure 1: Section d'une surrénale de furet montrant les différentes zones du cortex

x110

Coloration de Masson

Tiré de: Holmes, 1961



1.1.1.1 La zone glomérulée

La zone glomérulée, toujours bien développée, est formée de cellules disposées en une ou deux colonnes formant des boucles juste sous la capsule externe.

Les arcs cellulaires périphériques et les colonnes de cellules sont souvent séparées par des larges travées de tissu conjonctif.

Les cellules sont de taille très variable mais sont souvent cylindriques et chacune contient un noyau rond et volumineux.

Cette zone est souvent plus claire contrastant avec les niveaux plus profonds du cortex (voir Figure 1, Figure 2, Figure 3 et Figure 4) (Holmes, 1961).

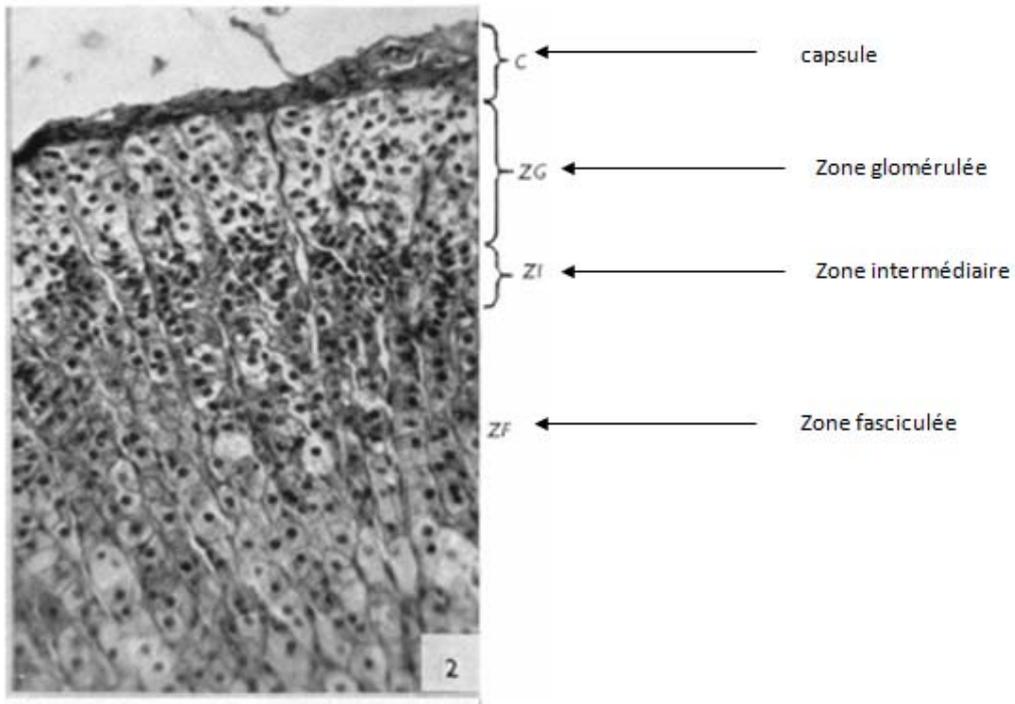
Figure 2: Section du cortex externe d'une surrénale de furet

La zone glomérulée est pâle, présence de nombreux noyaux rapprochés dans la zone intermédiaire, et transition entre cette zone et la zone fasciculée.

x 195

Coloration de Masson

Tiré de: Holmes, 1961



Chez les animaux en anoestrus, les cellules de la ZG contiennent beaucoup de lipides, qui se colorent fortement avec la coloration à l'huile rouge.

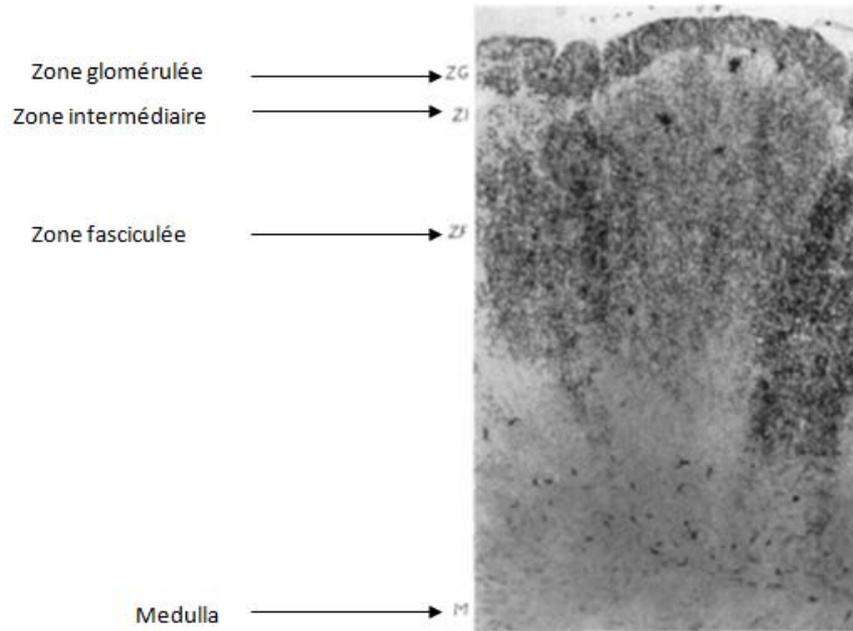
Les gouttelettes lipidiques sont souvent de grande taille et occupent quasiment tout le cytoplasme des cellules (Holmes, 1961).

Figure 3 : Section de surrénale de furet

*On peut voir la distribution typique des lipides dans le cortex
x80*

Coloration à l'huile rouge

Tiré de: Holmes, 1961



La zone glomérulée est le lieu de production des minéralocorticoïdes, dont l'aldostérone notamment.

1.1.1.2. La zone fasciculée

La zone fasciculée, située entre la zone glomérulée et la zone réticulée, est le lieu de synthèse de glucocorticoïdes. Elle est constituée de cordons de cellules radiaires et représente près de 75% de l'épaisseur du cortex surrénalien.

Entre la zone glomérulée et la zone fasciculée se trouve une bande étroite et irrégulière de cellules formant la **zone intermédiaire (ZI)**. Les cellules de cette zone sont plus petites que celles des zones adjacentes, et apparaissent souvent comprimées ou à contour irrégulier. À de nombreux endroits les limites des cellules ne sont pas bien distinguables. Cette zone est nettement visible en raison des noyaux très serrés.

Elle a aussi été décrite chez d'autres carnivores comme les chiens et les chats et chez d'autres animaux comme les rats et les bovins.

Une transition se fait souvent graduellement de la zone intermédiaire à la zone fasciculée. Chez le furet, cette ZF peut être subdivisée en deux parties : la partie interne et la partie externe, même s'il n'existe pas de limite nette entre ces deux parties.

Les cellules de la partie externe de la ZF sont les plus larges de la cortico-surrénale, de forme polygonale, contenant un seul noyau placé au centre de la cellule, entouré d'un abondant cytoplasme qui, sur une coupe en paraffine, apparaît souvent vacuolisé ou spongieux (spongiocytes). Les cellules sont souvent disposées en colonnes s'étendant vers la medulla, bien qu'en certains endroits la formation en colonnes ne soit pas très développée.

Des vaisseaux sanguins s'étendent entre les colonnes, accompagnés par de fines travées de tissu conjonctif, qui sont beaucoup moins abondantes que celles situées dans la ZG. Lorsque l'on s'enfonce dans la ZF, les cellules sont plus petites et semblent plus visibles, et l'on constate une transition graduelle mais irrégulière vers la partie interne de la ZF. L'organisation en colonne est la plupart du temps maintenue mais est souvent beaucoup moins bien définie que dans les niveaux plus externes de la glande.

Les lipides

Il existe une bande de largeur variable au sein de la zone fasciculée, dont les lipides sont soit absents, soit présents mais sous forme de fines enclaves clairsemées. Cette zone correspond globalement à la zone intermédiaire.

Dans la zone fasciculée, les lipides sont souvent plus présents dans les cellules appartenant à la moitié ou aux deux tiers externes de cette zone, où l'intensité de couleur est souvent égale à celle de la zone glomérulée, bien que les gouttelettes soient souvent plus petites dans la ZF.

La coloration irrégulière de la ZF résulte le plus souvent du fait que les colonnes de cellules contiennent plus de lipides que les cellules voisines (Holmes, 1961).

1.1.1.3. La zone réticulée

La zone réticulée varie beaucoup selon les individus, tant au niveau de sa constitution cellulaire que de son importance.

Les cellules de cette zone sont plus petites que les autres cellules de la corticosurrénale (excepté les cellules de la zone intermédiaire) (Figure 4).

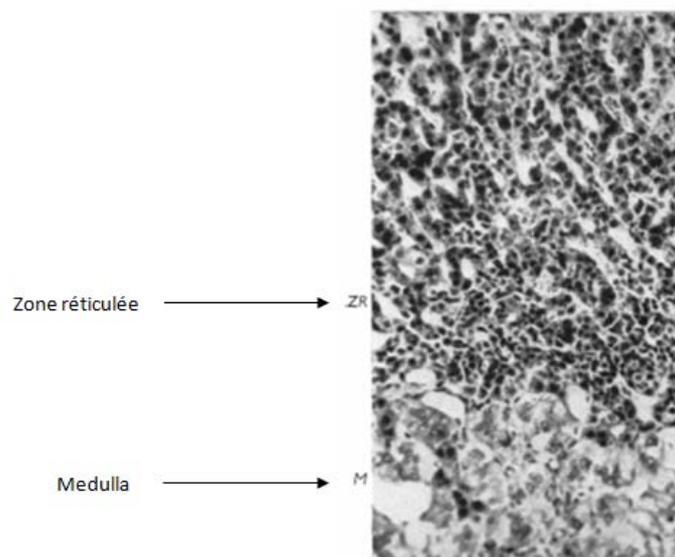
Quelques cellules ressemblent à celles de la partie interne de la ZF, tandis que d'autres possèdent un noyau sombre, petit et irrégulier, entouré d'un cytoplasme peu important (Holmes, 1961).

Figure 4 : Cellules de la zone réticulée d'une surrénale de furet

x 195

Coloration Masson

Tiré de: Holmes, 1961



La disposition des cellules est irrégulière: dans quelques surrénales observées par Holmes, les cellules sont serrées les unes contre les autres, mais dans d'autres surrénales elles sont séparées par un abondant tissu conjonctif qui est alors toujours plus important que celui se situant dans la ZF, et semble être disposé de manière circonférentielle autour de la medulla. De nombreux vaisseaux à paroi épaisse sont souvent présents dans la zone réticulée.

A certains endroits, des cellules de la ZF semblent s'étendre jusqu'à la jonction cortico-médullaire sans interposition d'une zone réticulée typique, mais cette disposition est variable, parfois au sein même d'une section.

Le tissu conjonctif au niveau de la jonction cortico-médullaire est souvent rudimentaire (Holmes, 1961).

Des cellules présentant toutes les caractéristiques morphologiques des cellules de la zone interne de la ZF apparaissent entre la zone réticulée et la medulla à quelques endroits. Ces cellules forment souvent de petits groupes ou s'étendent en courtes lignes (voir Figure 5). Il a été admis qu'elles constituaient **la zone juxta-médullaire**. Cette zone semble pourtant être peu fréquente chez les mammifères.

Nicander (1952) a rapporté que cette zone était présente dans les surrénales de chevaux, lapins, et rats mais pas chez les chiens et les chats. Cependant, Bennett (1940) a constaté la présence d'îlots de cellules corticales se situant près de la medulla dans des surrénales de chat (Holmes, 1961).

Figure 5 : Coupe de surrénale de furet avec zone juxta-médullaire

Légende :

Des cellules ressemblant à celles de la ZF se trouvent entre la ZR et la medulla (zone juxta-médullaire)

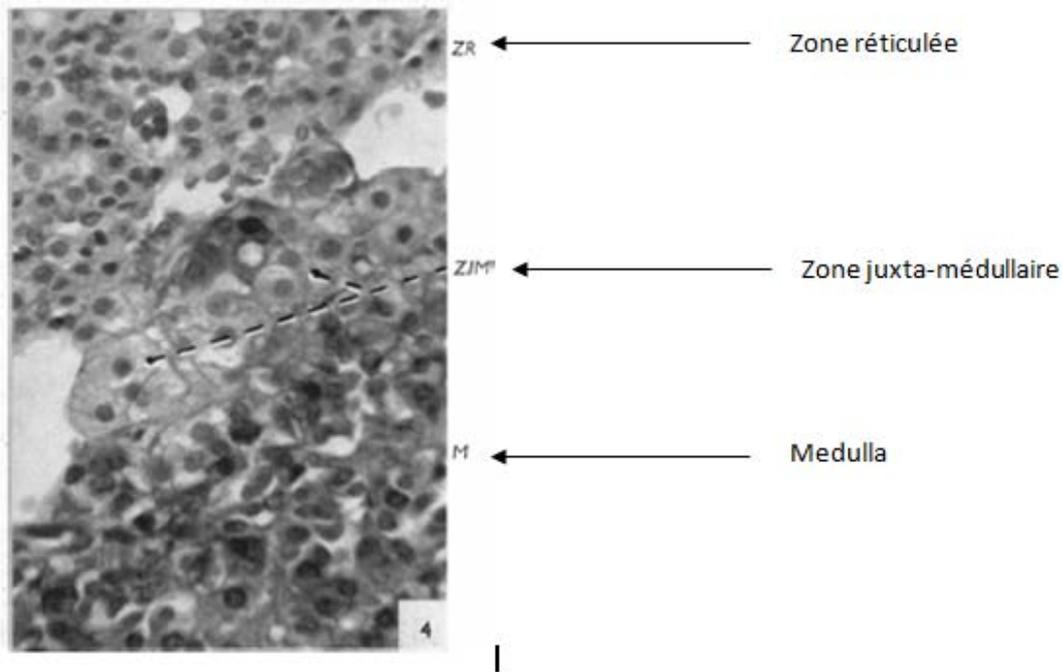
Les cellules de la ZR dans cette section sont plus larges que celles de la Figure 4 x 410

ZJM= zone juxta-médullaire

M= Medulla

Coloration hematoxyline et éosine

Tiré de: Holmes, 1961



Un élément notable des surrénales est la présence constante d'îlots de cellules se situant au cœur de cellules de la medulla.

Beaucoup de ces îlots peuvent être tracés en continuité avec des cellules juxta-médullaires se situant au niveau interne de la ZR, mais quelques-uns de ces îlots semblent être totalement isolés du tissu cortical. Tous ressemblent cependant à ces cellules de la partie interne de la ZF. Il n'a pas été possible pour Holmes de corrélérer les éléments structuraux avec le stade d'œstrus et quelques glandes issues de furets mâles ne montraient pas de différences significatives avec celles des femelles. Cependant, Kolmer aurait noté en 1918 un élargissement de la surrénale durant la période de reproduction et Watson aurait fait le même constat en ajoutant que les surrénales contenaient aussi plus de lipides durant la saison de reproduction.

D'autres études auraient montré de même que la taille des surrénales de rats était plus importante en œstrus qu'en dioestrus, ceci étant principalement dû à une augmentation de la taille du cortex, et plus précisément de la ZF.

Holmes a mis en évidence le fait que le poids des surrénales de furets en anoestrus entre janvier et mars était plus faible que celui des animaux plus tard dans l'année, durant la fin du pro-œstrus, de l'œstrus ou de l'anoestrus ($p < 0,01$) (Holmes, 1961).

Les cellules de la ZF proches de la ZR contiennent moins de lipides, et celles de la ZR elle-même sont dépourvues de lipides ou contiennent seulement quelques petites enclaves lipidiques.

Les cellules de la zone juxta-médullaire ressemblent à celles de la partie interne de la ZF en ce qui concerne leur contenu en lipides, et les îlots de cellules corticales se trouvant dans la medulla contiennent invariablement beaucoup d'enclaves lipidiques et se colorent fortement avec une coloration mettant en évidence les lipides.

Une augmentation de la quantité de lipides corticaux a été constatée dans les glandes prélevées sur les animaux en fin de pro-œstrus ou en œstrus. Ceci était surtout visible dans les couches internes, soit la zone interne de la ZF et la ZR. Avec une coloration mettant en évidence les lipides, ces zones sont souvent moins colorées que les zones périphériques, mais les cellules riches en lipides s'étendent jusqu'à la bordure de la medulla. Dans certaines de ces surrénales, la ZI n'était pas distinctement visible et ses cellules contenait autant de lipides que les cellules de la partie externe de la ZF, chez les autres, la ZI restait relativement dépourvue de lipides.

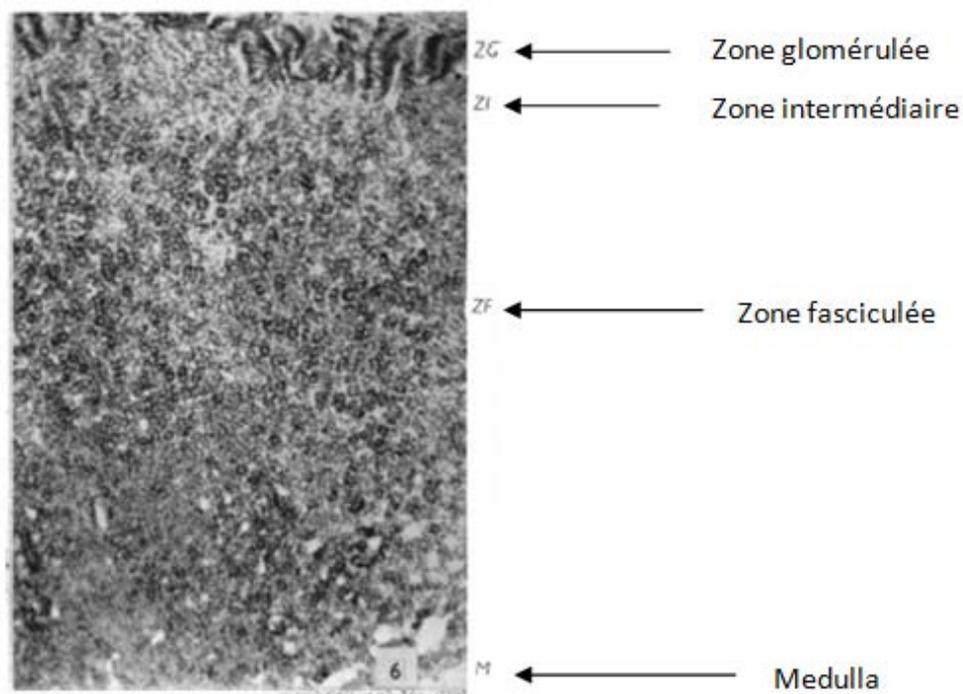
Les surrénales des autres furets en plein œstrus ressemblent cependant à celles de animaux en anoestrus, des variations considérables existant au niveau de l'apparence de furets en pro-œstrus (voir Figure 6). Ainsi, il n'est pas souvent possible de corrélérer l'état œstral d'un animal avec la distribution lipidique dans le cortex surrénalien (Holmes, 1961).

Figure 6 : Coupe de surrénale et distribution lipidique chez des furets en œstrus

x80

Coloration à l'huile rouge

Tiré de: Holmes, 1961



Estérase non spécifique :

Une réaction positive pour les estérases non spécifiques, dont les lipases, se produit dans tout le cortex mais elle est souvent plus faible au niveau des cellules de la zone intermédiaire et plus importante au niveau de la ZR interne et des îlots de cellules corticales dans la medulla (voir Figure 7) (Holmes, 1961).

Figure 7 : Coupe de surrénale de furet avec réaction à l'estérase

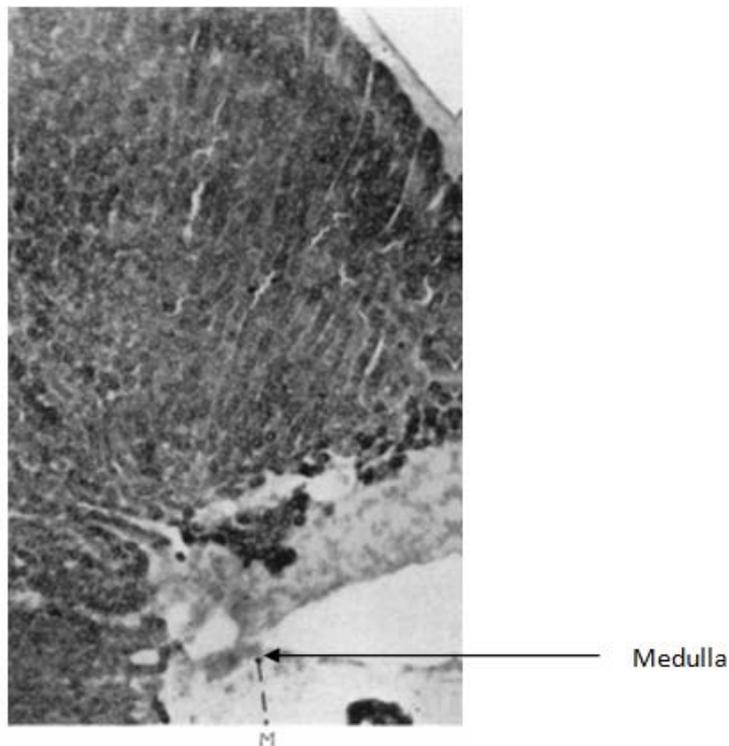
Cette coloration permet de visualiser des îlots de cellules corticales dans la medulla (coloration foncée)

x80

Section congelée

Coloration avec la méthode α -naphthyl acetate

Tiré de: Holmes, 1961



1.1.2. La médullo-surrénale

La médullo-surrénale est la principale source de catécholamines : l'adrénaline et la noradrénaline.

Sur une coupe en paraffine, les cellules de la medulla apparaissent de grande taille et pâles, avec un cytoplasme granuleux entourant un noyau rond et volumineux. Elles sont généralement organisées en rangées doubles ou en îlots entre les capillaires. Elles montrent une réaction typique chromaffine après fixation au dichromate de formol.

Des groupes de larges cellules ganglionnaires sont parfois observés, ceux-ci se situant dans la medulla ou au niveau de la jonction cortico-médullaire (Holmes, 1961).

1.2 .Les glandes surrénales et la synthèse de stéroïdes sexuels

Chez de nombreux animaux comme chez l'Homme, la surrénale est un lieu de production de stéroïdes sexuels à partir du cholestérol, via de nombreuses enzymes. La Figure 8 schématisant les voies de la stéroïdogénèse dans un cortex surrénalien adulte humain, permet de constater que tous les stéroïdes sont produits à partir du cholestérol, importé dans les mitochondries par la protéine de régulation de la stéroïdogénèse et de transport (StAR). Le cholestérol est ensuite converti par une série d'enzymes en aldostérone, cortisol, androgènes surrénaliens dans les trois niveaux corticaux.

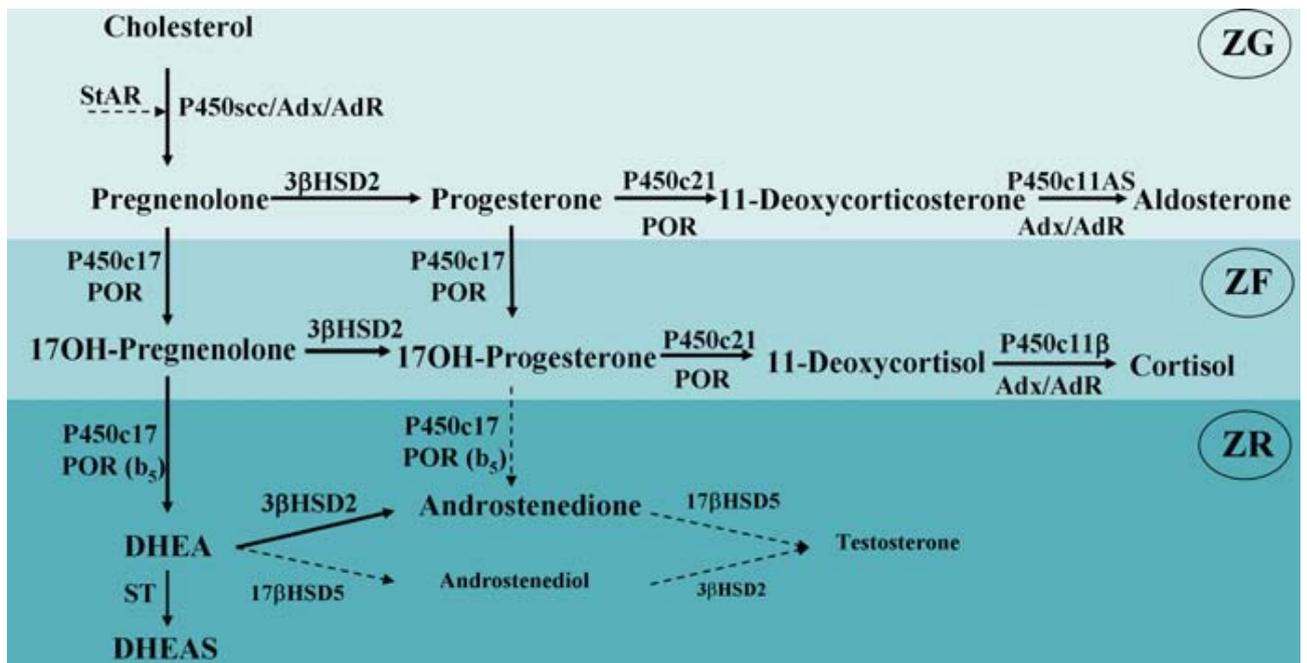
Le cortisol est le principal glucocorticoïde sécrété par le cortex surrénalien chez la plupart des animaux domestiques, bien que les surrénales de quelques espèces produisent une quantité assez importante de corticostérone (Bielinska *et al.*, 2009 ;Young *et al.*, 2004).

Figure 8 : Schéma de la stéroïdogénèse du cortex surrénalien adulte humain

Légende :

- AdR= adrenotoxine réductase
- Adx= Adrenodoxine
- P450scc= P45 side chain cleavage enzyme
- POR= P450 oxydoreductase
- ST= sulphonyl transférase
- ZF= zone fasciculée
- ZG= zone glomérulée
- ZR= zone réticulée

Tiré de: Kempna et Fluck, 2008



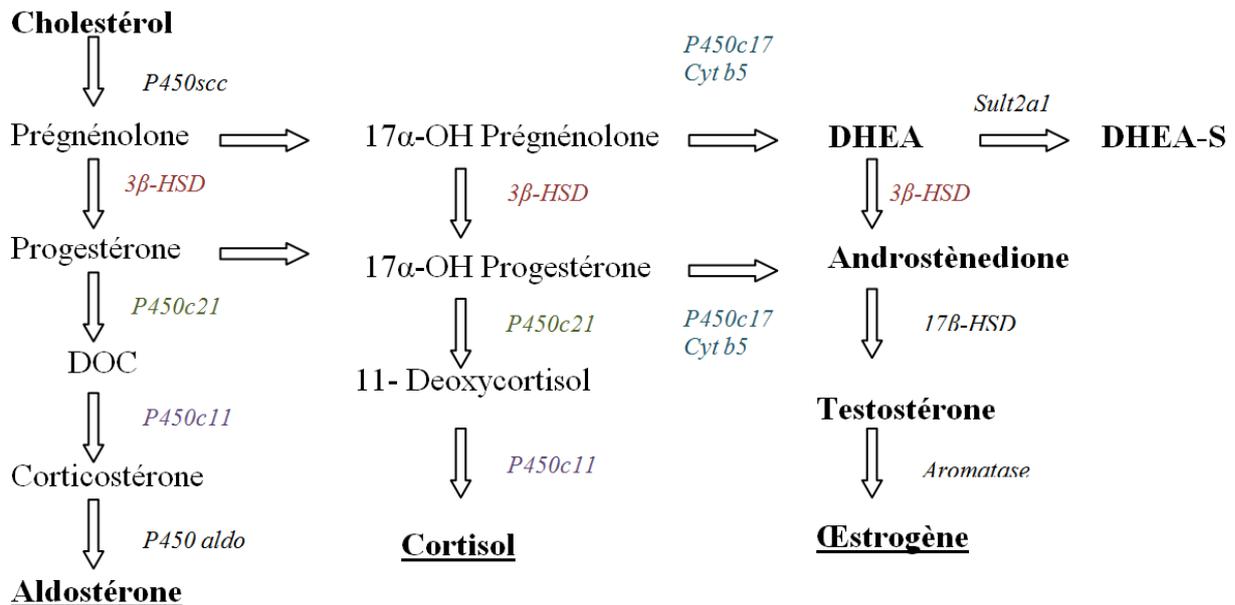
1.2.1 Voies de synthèse des stéroïdes sexuels chez le furet

Le cortex surrénalien d'un furet sain est le lieu de production d'aldostérone grâce à l'action d'enzymes comme la P450c21 (cytochrome P450 stéroïde 21-hydroxylase), la 3- β HSD (3 β - hydroxystéroïde déshydrogénase), la P450scc (cytochrome P450 side-chanel-clivage) et la P450 aldo (cytochrome P450 aldostérone- synthase). La production de cortisol est rendue possible grâce à l'action de P450c17 (cytochrome P450 17- α hydroxylase), tandis que la production d'oestrogènes nécessite l'intervention de l'aromatase et du Cytochrome b5 (voir Figure 9).

Comme on peut le voir sur la Figure 9 , toutes les cellules stéroïdogéniques ont en commun la capacité de mobiliser et cliver le cholestérol. Le répertoire d'enzymes disponibles après l'enzyme P450scc détermine la capacité stéroïdogénique d'une cellule donnée. Noter que l'enzyme P450c17 possède une activité 17 α -hydroxylase et 17,20-lyase.

Figure 9 : Voies de synthèse des stéroïdes chez le furet

Tiré de: Bileinska et al., 2009



1.2.2. Les voies de régulation des productions surrénaliennes

Chez un furet non stérilisé, l'hypothalamus sécrète la Gonadolibérine (appelée GnRH pour Gonadotropin Releasing Hormone) qui stimule l'hypophyse qui sécrète à son tour une hormone lutéinisante (LH pour luteinizing hormone) stimulant les gonades qui sécrètent alors des stéroïdes sexuels (testostérone pour les mâles et oestrogènes pour les femelles). Ces hormones exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus en inhibant sa sécrétion de GnRH.

D'autre part, l'hypothalamus sécrète une hormone, la CRH (Corticotropin-releasing hormone) qui stimule la sécrétion d'adrénocorticotrophine (ACTH) par l'hypophyse. Cette hormone stimule la corticosurrénale, qui produit alors des glucocorticoïdes exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus, inhibant sa sécrétion de CRH.

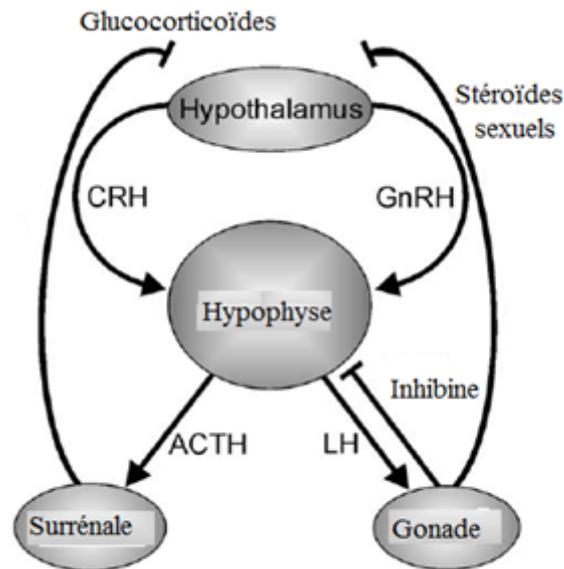
Un équilibre est ainsi maintenu, à l'aide de boucles de régulations, entre les différentes hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surréno-gonadique (voir Figure 10).

Figure 10 : Sécrétions hormonales et régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des animaux non stérilisés

Légende :

→ et —| indiquent respectivement une régulation positive et négative.

Selon : Bielinska et al., 2006



1.3. La maladie surrénalienne du furet consiste en une hypersécrétion de stéroïdes sexuels par la corticosurrénale

Chez l'homme la testostérone serait l'androgène le plus produit par les adénomes et nodules surrénaliens plutôt que la DHEA ou l'androstènedione et la production d'œstrogènes par des tumeurs corticosurréno-gonadiques serait rare (un seul cas aurait été reporté selon Carlson, en 2007) (Carlson, 2007).

Lors de la maladie surrénalienne du furet, les cellules corticosurréno-gonadiques sécrètent des stéroïdes sexuels qu'elles ne produisent pas au niveau de surrénales saines (voir Figure 11). Ainsi, il y a production excessive de DHEA, d'androstènedione, de testostérone ou encore d'œstrogène au niveau de surrénales de furets touchés par la maladie.

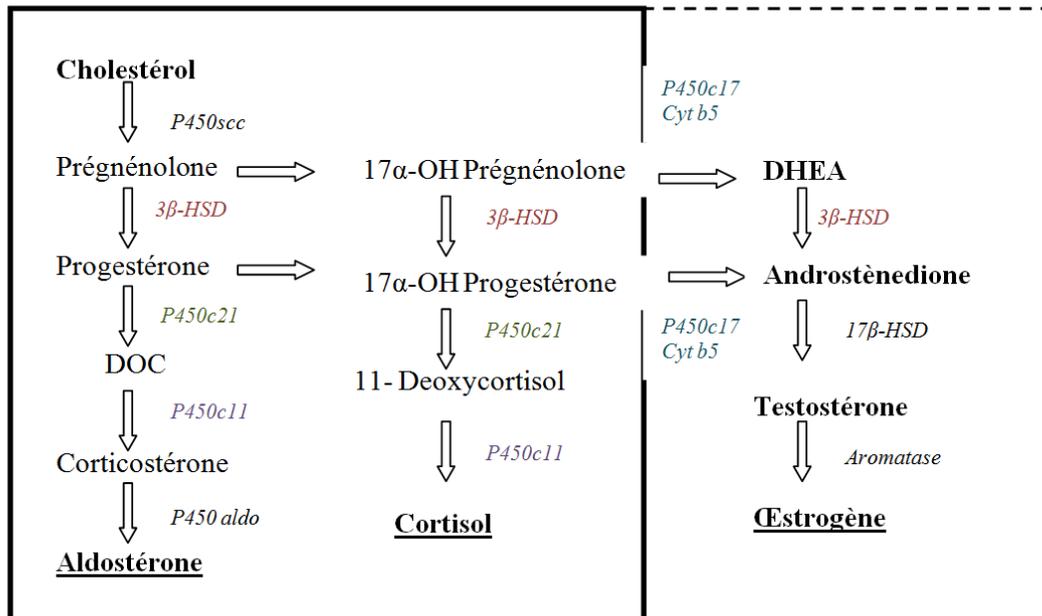
Figure 11 : Voies de biosynthèses normales et néoplasiques dans les cellules corticosurréaliennes de furet

Légende :

Traits pleins : voies de biosynthèses normales

Traits pointillés : voies de biosynthèse lors de tumeur corticosurréaliennne

Selon: Bielinska et al., 2006



2. Signes cliniques de la maladie surrénalienne du furet

Les tumeurs épithéliales peuvent être issues de cellules appartenant aux trois types de feuillet embryonnaires : ectoderme, mésoderme et endoderme. Les tumeurs bénignes survenant à partir d'un épithélium glandulaire, ou les tumeurs bénignes épithéliales non issues d'un épithélium glandulaire mais présentant une structure tubulaire sont appelées adénome. Les tumeurs épithéliales malignes sont appelées carcinomes.

Les adénomes et carcinomes corticosurréaliens de furets sont souvent sécrétants, provoquant des signes d'hyperoestrogénisme et une féminisation chez les furets mâles (Peterson et al., 2003)

Les furets présentent ainsi souvent des lésions en rapport avec cet excès d'œstrogènes, qui sont une alopecie bilatérale symétrique diffuse (Ramer et al., 2006), une toxicité sur la moelle osseuse, une métaplasie squameuse de l'épithélium prostatique, un développement du tissu mammaire et des kystes prostatiques chez les mâles ou des hyperplasies glandulaires mammaires chez les femelles (Peterson et al., 2003).

Des surrénales de taille augmentées peuvent être palpables. La surrénale gauche serait plus souvent affectée, et plus aisément palpable que la droite (Simone-Freilicher, 2008).

Les signes les plus rencontrés lors de maladie surrénalienne sont l'alopecie, une turgescence vulvaire pour environ 47% des femelles et une strangurie chez environ 27% des mâles (Miwa *et al.*, 2008 ; Zaffarano 2010).

La maladie surrénalienne se traduit ainsi par un ensemble de symptômes généraux, cutanés et génito-urinaires. Les propriétaires de furets atteints de maladie surrénalienne viendront souvent en consultations pour une alopecie ne se résolvant pas, un prurit, une vulve oedématiée ou un retour en oestrus anormal chez un animal qu'ils ont fait stériliser chirurgicalement.

Parmi les signes généraux de la maladie, on peut noter un amaigrissement de l'animal, une ptose abdominale, et une pâleur des muqueuses (Boussarie, 2007- 2008).

Le Tableau 2 ci-dessous indique les différents signes cliniques et leur fréquence, rencontrés dans la maladie surrénalienne du furet.

Tableau 2 : Signes cliniques et leur fréquence dans la maladie surrénalienne du furet.

Signe clinique	Fréquence en %
Alopecie	82%
Léthargie	63%
Atrophie musculaire	57 %
Turgescence vulvaire (femelles)	55% des femelles
Agressivité	8,5%
Prurit	8,5%
Comportement sexuel (mâles)	15,5% des mâles
Strangurie (mâles)	6,7% des mâles
Polyuro-polydypsie	2%
Vomissements	1%

Selon: Weiss et Scott 1997

- Alopecie:

L'un des premiers signes cliniques apparaissant dans 65% (Miwa *et al.*, 2008), à 90% (Simone-Freilicher, 2008) des études, selon les parutions, serait une alopecie symétrique diffuse progressive avec une dépilation facile. La perte de poils progresse souvent à partir de la queue, du train arrière ou des flancs vers les dos ou la région abdominale ventrale ou latérale (voir Figure 12 et Figure 13) (Simone-Freilicher, 2008).

Dans une étude de Miwa *et al.*, sur 521 furets atteints de maladie surrénalienne au Japon, 56% des furets alopeciques avaient une alopecie systémique, 21% seulement de la queue, 18% de la partie caudale du corps, 2% de la partie craniale du corps et 3% de l'aire dorsale seulement (Miwa *et al.*, 2008).

L'alopecie impliquant seulement la queue est souvent reconnue comme étant une alopecie saisonnière normale. Dans l'étude de Miwa *et al.*, , celle-ci a été observée chez 19 furets, dont 11 (soit 57,9%) avaient un carcinome corticosurrénalien, 5 (soit 26,3%) un adénome corticosurrénalien et 3 (soit 15,8%) une hyperplasie surrénalienne (Miwa *et al.*, 2008).

Il faut être vigilant car beaucoup de furets développent une alopecie saisonniere de la queue, qui doit être distinguée de la maladie surrénalienne. Contrairement à l'alopecie provoquée par la maladie surrénalienne, l'alopecie saisonniere ne s'étend pas à partir du dos et se résout spontanément en quelques semaines à quelques mois (Beeber, 2011).

Parmi les signes cutanés, en plus de l'alopecie bilatérale symétrique on peut constater des signes de prurit, et de peau amincie (Ramer *et al.*, 2006).

Figure 12 : Alopecie chez un furet atteint de maladie surrénalienne.

On peut remarquer une perte de poils au niveau de la queue, des membres, de l'arriere train, et des épaules et une couverture pileuse plus fine au niveau dorsal.

Tiré de: Simone-Freilicher, 2008



Figure 13 : Alopecie de la queue chez un furet atteint de maladie surrénalienne (2)

Photographie personnelle



Figure 14 : Alopécie tronculaire symétrique chez un furet atteint de maladie surrénalienne

Tiré de: Schoemaker et al., 2002 b



- Prurit :

Le prurit serait présent chez environ 40% des furets atteints de maladie surrénalienne, avec ou sans perte de poils, il peut être intense et ne pas répondre à un traitement anti-histaminique ou corticoïde et n'est pas dû à des parasites externes (Simone-Freilicher, 2008 ; Beeber, 2011).

Parmi les signes génito-urinaires de la maladie surrénalienne, on peut observer chez la femelle une turgescence de la vulve, et un retour du comportement de reproduction, tandis que chez le mâle, une séborrhée plus importante, une odeur musquée marquée et une augmentation des comportements sexuels et agressifs, ainsi qu'une prostatomégalie peuvent être rencontrés.

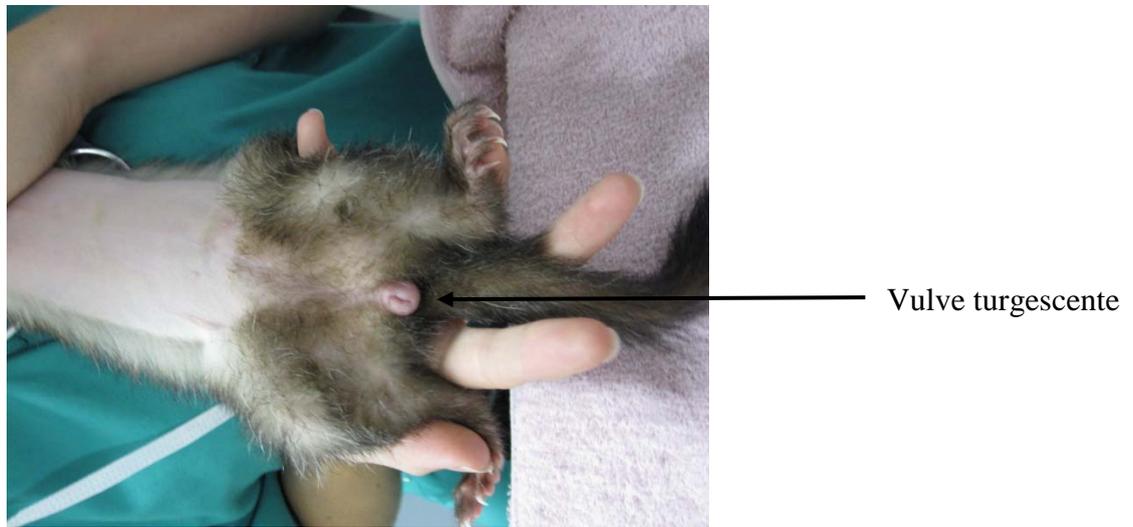
- Vulve turgescence :

Une agressivité sexuelle est reportée dans les deux sexes (Simone-Freilicher, 2008). Une augmentation mammaire peut aussi survenir chez les femelles, moins chez les mâles.

Plus de 70% des femelles atteintes de maladie surrénalienne présentent une vulve turgescence (voir Figure 15), avec parfois un écoulement mucoïde qui peut être corrélé à une vaginite ou un pyomètre, bien que ce dernier soit rare (Simone-Freilicher, 2008 ; Beeber, 2011).

Figure 15 : Vulve turgescente et mamelles de taille augmentées chez un furet femelle atteint de maladie surrénalienne.

Photographie personnelle



- Hypertrophie prostatique :

Les mâles peuvent présenter une hypertrophie prostatique associée à des kystes péri-urétraux, ce qui peut causer une obstruction de l'urètre et une dysurie, une strangurie voire un blocage complet de la fonction urinaire. Une obstruction urinaire totale est une urgence chez le furet mâle, comme chez les autres espèces (voir Figure 17) (Simone-Freilicher, 2008).

Figure 16 : Vessie en globe et hypertrophie prostatique

Photographie d'un furet mâle atteint de maladie surrénalienne

Tiré de : Simone-Freilicher, 2008



Une agressivité sexuelle chez les mâles serait associée à des carcinomes corticosurréniens (Simone-Freilicher, 2008).

- Léthargie :

Chez certains furets on peut constater une certaine léthargie (Ramer *et al.*, 2006), tout comme une atrophie musculaire et une forte odeur musquée (Simone-Freilicher, 2008 ; Beeber, 2011).

Une exposition prolongée à un taux élevé d'œstradiol peut résulter en une anémie arégénérative par toxicité sur la moelle, comme c'est le cas chez les furettes non stérilisées en œstrus prolongé (Beeber, 2011).

3. Facteurs favorisant la maladie surrénalienne du furet

Les causes exactes des lésions intervenant au niveau de la surrénale et menant à la maladie surrénalienne du furet ne sont pas encore connues. La maladie est davantage présente aux Etats-Unis qu'en Europe ou en Australie, peut-être à cause d'une population d'origine plus petite et du nombre restreint d'éleveurs, une composante génétique de la maladie étant très probable (Simone-Freilicher, 2008).

3.1 Influence de l'âge et du sexe

Les furets des deux sexes peuvent être touchés par la maladie surrénalienne, sans prédisposition de sexe. Des auteurs ont suspecté une prévalence plus importante du nombre de femelles touchées par la maladie, mais ce nombre serait biaisé par une reconnaissance plus aisée des symptômes chez une femelle que chez un mâle. En effet, beaucoup de propriétaires peuvent reconnaître une vulve turgescente, et consultent pour cela, menant au diagnostic de maladie surrénalienne (Simone-Freilicher, 2008).

Les âges de survenue de la maladie rapportés varient de 8 mois à 9 ans, mais la moyenne d'âge se situe entre 3,5 et 4,5 ans, les diagnostics après l'âge de 6 ans et avant l'âge de 1 an étant rares (Simone-Freilicher, 2008 ; Antinoff et Hahn 2004 ; Miwa *et al.*, 2009 ; Li *et al.*, 1998).

Une étude de Miwa *et al.*, menée sur 521 cas de maladie surrénalienne au Japon, rapporte une incidence maximale des diagnostics située entre 4 et 5 ans d'âge (27,4% des diagnostics), suivie de près par la tranche d'âge de 5 à 6 ans (24% des diagnostics). Après 6 ans le taux de diagnostics chute de beaucoup : on passe d'environ 25% de diagnostic par tranche d'âge de 1 an entre 3 et 6 ans à 4,4-9,6% (Miwa *et al.*, 2008).

3.2 Rôle de la stérilisation

La forte prévalence de la maladie surrénalienne chez les furets a été associée avec le fait de stériliser les animaux jeunes (environ 5 semaines aux Etats-Unis par exemple). Une stérilisation plus tardive repousserait l'âge du diagnostic de la maladie, l'écart de temps entre la castration et le développement de la maladie restant sensiblement toujours de trois ans et demi (Wagner *et al.*, 2009 ; Schoemaker *et al.* 2000).

Schoemaker *et al.* ont été les premiers à réaliser une étude sur la corrélation entre l'âge de la stérilisation des furets et le développement de la maladie surrénalienne. Ils avaient en effet constaté que l'hyperadrénocorticisme semblait plus souvent détecté chez des furets

stérilisés, suggérant la corrélation entre une stérilisation précoce (aux Etats-Unis il est fréquent de stériliser chirurgicalement les furets à l'âge de 6 semaines) et la forte prévalence de la maladie surrénalienne chez les furets. Cette théorie serait basée sur des études de lignées de souris développant des nodules d'hyperplasie corticosurrénalienne ou des tumeurs corticosurrénales au niveau d'une ou des deux surrénales après une stérilisation chirurgicale à un âge précoce (Schoemaker *et al.*, 2000).

Les auteurs ont donc effectué une étude sur une population de furets particulière « Dutch » dans laquelle la stérilisation précoce ne serait pas une pratique courante. Ils ont envoyé un questionnaire à 1400 membres de la « Dutch ferret foundation » en avril, mai et juin 1997 demandant diverses informations comme l'âge, le sexe, l'âge de castration du furet et le diagnostic ou la présence constatée par le propriétaire de signes de maladie surrénalienne comme un prurit ou une alopecie symétrique. Sur les 1400 questionnaires de l'étude, seuls 492 (35%) sont revenus, ceci permettant une étude sur 1247 furets (dont 694 mâles et 580 femelles).

L'âge médian de la population totale étant de 3 ans (3,2 +/- 1,7 an) , celle des furets castrés étant de 3 ans aussi (3,4 +/- 1,7 an) et celle des non castrés de 1 an (1,6 +/- 1,3 an), la plupart des furets avaient été castrés entre 6 mois et 1 an et demie (la moyenne d'âge de castration étant de 1 an soit 1,4 +/- 1,2 ans) et 108 furets ont été castrés après l'âge de 1,5 ans. Quarante-sept furets n'étaient pas stérilisés

Dans cette population sept furets ont été diagnostiqués atteints de maladie surrénalienne après histologie sur des surrénales issues de surrénalectomie et sept autres cas étaient suspects, les propriétaires ne souhaitant pas d'analyse histologique: la prévalence de cas confirmés de la maladie surrénalienne dans cette population était donc de 0,55% (IC_{95%} = [0,2-0,1]). La moyenne d'âge des furets atteint de maladie surrénalienne étant de 5,1 +/- 1,9 ans, ce qui serait significativement différent de la moyenne d'âge annoncée par Rosenthal *et al.*, (1987-1991) lors de leur étude sur 50 cas aux USA (Rosenthal *et al.*, 1993 a) : cette moyenne s'élevant alors à 3,4 +/- 1,4 ans. Cependant l'âge de survenue de la maladie serait équivalent si l'on prend en compte la différence de l'âge de la castration entre les deux pays.

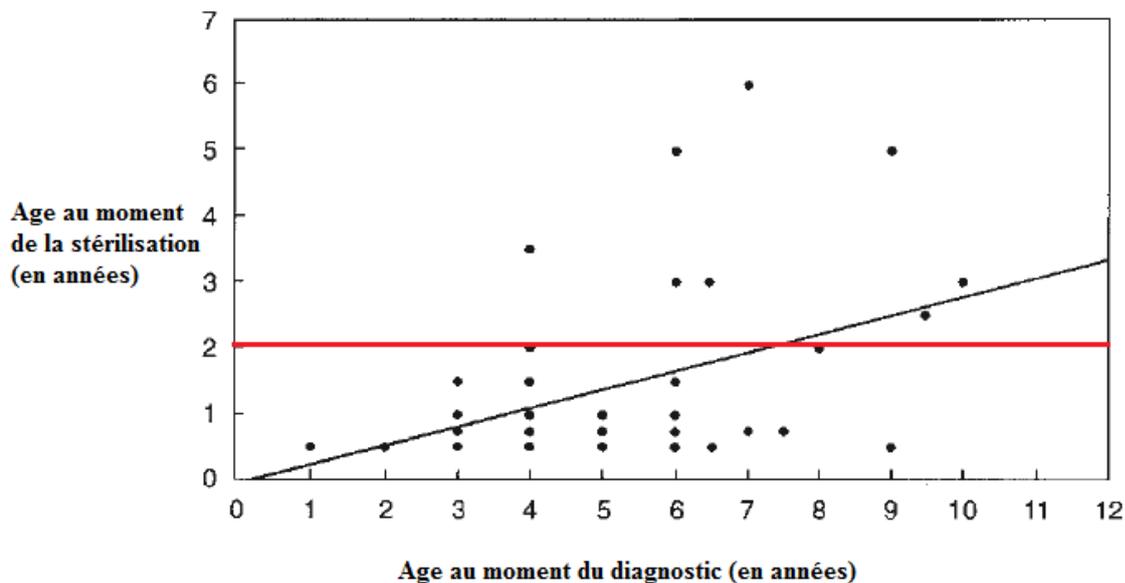
D'après cette étude, Schoemaker *et al.*, ont établi une corrélation linéaire significative entre l'âge précoce de la castration et le développement de la maladie surrénalienne chez le furet.

En effet, on peut voir sur la Figure 18 que la plupart des furets développant la maladie surrénalienne ont été stérilisés avant l'âge de deux ans (ligne rouge désignant cette limite d'âge sur la figure), ce qui laisse penser que les furets stérilisés chirurgicalement avant l'âge de deux ans auraient plus de risques de développer la maladie surrénalienne que ceux castrés plus tard.

On peut cependant déplorer dans cette étude le fait qu'il n'y ait pas eu de dosage hormonal systématique sur tous les furets de l'étude, ceci aurait peut-être permis le diagnostic de plus de furets atteints par la maladie surrénalienne, les dosages hormonaux étant plus précis que les seuls symptômes (Schoemaker *et al.*, 2000).

Figure 17: Âge des furets au moment de la castration en fonction de celui du diagnostic de la maladie surrénalienne, selon Schoemaker et al.,

Tiré de: Schoemaker et al., 2000



Cependant, la maladie surrénalienne aurait été rapportée chez sept furets aux gonades intactes. Il est toutefois important de noter que de nombreux cas de maladie surrénalienne pourraient ne pas être détectés chez des furets non castrés, les signes cliniques habituels tels que l'augmentation de comportement sexuel, ou une vulve turgescente ne semblant alors pas anormaux aux yeux du propriétaire, alors que ces symptômes sont alarmants pour le propriétaire ayant fait castrer son animal (Schoemaker et al., 2000).

L'hypothèse selon laquelle la stérilisation chirurgicale des furets serait un facteur déterminant dans le développement de la maladie surrénalienne s'explique par la rupture de la boucle de régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surréno-gonadique. En effet, les taux plasmatiques de LH et de FSH augmentent chez les mâles et les femelles après une castration chirurgicale. L'absence de sécrétion gonadique normale en œstrogènes et en androgènes ne permet pas un rétrocontrôle négatif suffisant sur l'hypothalamus, ce qui mène à une sécrétion continue de GnRH et à une stimulation continue de la cascade hormonale.

L'hypothalamus des furets stérilisés continuant à sécréter de la GnRH stimule l'hypophyse, qui sécrète de la LH et de la FSH. Ces hormones vont stimuler des cellules gonadiques indifférenciées présentes au niveau du cortex surrénalien (issues du pont urogénital embryonnaire commun entre les gonades et les surrénales, comme nous le verrons par la suite), ce qui a pour conséquence une augmentation du taux plasmatique d'hormones sexuelles. L'absence de sécrétion gonadique normale en œstrogènes et en androgènes fait qu'il n'y a pas de rétrocontrôle négatif suffisant au niveau de l'hypothalamus, ce qui mènerait à une sécrétion continue de GnRH et une stimulation continue de la cascade hormonale (voir Figure 19) (Simone-Freilicher, 2008).

Cette théorie est supportée par des études menées chez les souris, montrant qu'une stérilisation précoce peut résulter en une tumorigenèse surrénalienne ou en hyperplasie

nodulaire corticosurrénalienne se mettant en place à partir de cellules gonadiques indifférenciées présentes dans la surrénale depuis le développement embryonnaire (Simone-Freilicher, 2008).

Les rats, les cochons d'Inde et les hamsters développent eux aussi des niveaux d'hormones gonadotropes élevés après la stérilisation et dans ces cinq espèces la stérilisation est associée à des tumeurs surrénaliennes produisant des stéroïdes sexuels (Wagner *et al.*, 2009).

Des niveaux élevés d'hormone lutéinisante (LH) semblent être impliqués dans la pathologie de ces tumeurs mais les événements moléculaires mis en jeu dans cette tumorigénèse demeurent peu caractérisés (Bielinska *et al.*, 2006 ; Peterson *et al.*, 2003 ; Wagner *et al.*, 2005).

Chez les souris un taux élevé de LH circulant est considéré comme un pré-requis pour des remaniements néoplasiques de la surrénale (Simone-Freilicher, 2008), mais une théorie existe selon laquelle une libération initiale et non persistante de LH après la castration suffirait pour la progression de la maladie surrénalienne (Wagner *et al.*, 2009).

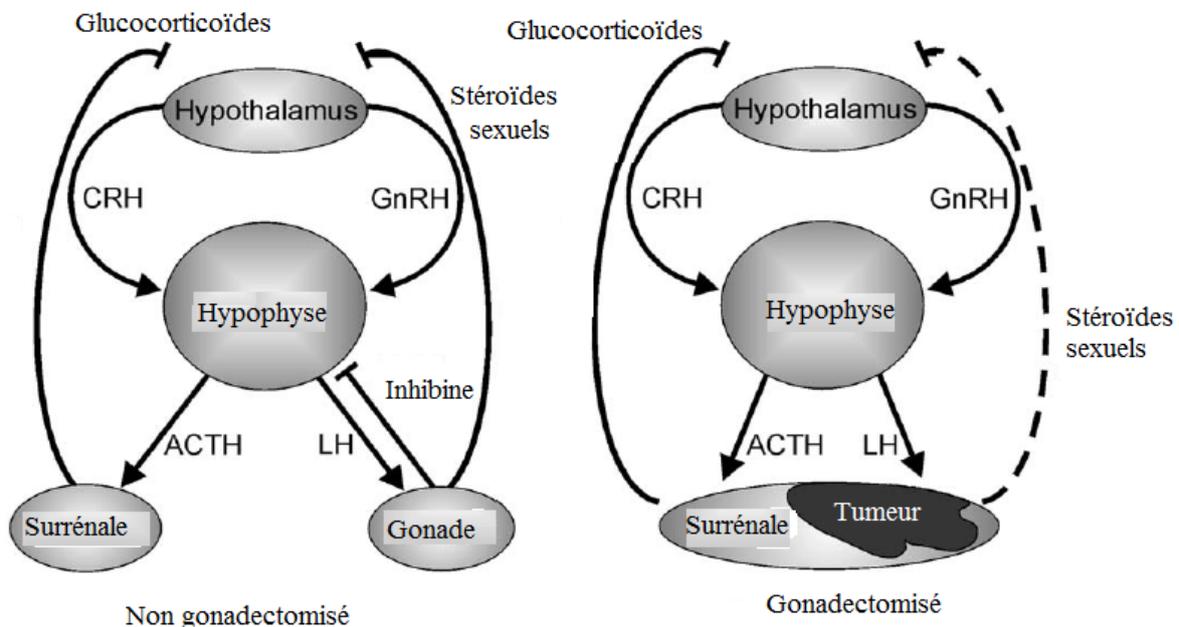
Figure 18 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des animaux entiers ou gonadectomisés

Légende :

→ et ⊣ indiquent respectivement une régulation positive et négative.

Après la gonadectomie, le rétrocontrôle négatif exercé par les stéroïdes sexuels sur l'hypothalamus est réduit et est indiqué par des lignes pointillées.

D'après: Bielinska *et al.*, 2006



3.3. Rôle de la photopériode

Jallageas en 1994, Wagner et al en 2005 puis Ramer en 2006, expliquent que des longs cycles de lumière (supérieurs à huit heures) stimuleraient la synthèse de GnRH et de LH et diminueraient le taux de mélatonine circulante, une hormone anti-gonadotrope connue chez le furet, et seraient un facteur favorisant de maladie surrénalienne chez le furet. Ainsi, le fait de garder des furets à l'intérieur serait associé à des photopériodes augmentées (avec l'éclairage artificiel) et pourrait contribuer à la pathogénie de la maladie surrénalienne (Jallageas *et al.*, 1994 ;Wagner *et al.*, 2005, ; Ramer *et al.*, 2006).

Les effets d'une stérilisation précoce, combinés à une photopériode artificiellement augmentée par la vie en intérieur des furets domestiques sont supposés être la cause de la mise en place de la maladie surrénalienne (Simone-Freilicher, 2008).

3.4. Rôle des facteurs génétiques

Une hypothèse selon laquelle des facteurs génétiques seraient en cause dans la maladie surrénalienne du furet a été avancée. Elle s'appuie sur le fait que la population source des furets aux Etats-Unis, où la prévalence de cette maladie est élevée, est restreinte. Comme nous le verrons par la suite, des études menées sur des souris, montrant une prédisposition génétique au développement de tumeurs surrénaliennes induites par gonadectomie plaide aussi en faveur de cette hypothèse.

4. Les outils diagnostiques de la maladie surrénalienne :

4.1. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la maladie surrénalienne du furet se base sur ses signes cliniques typiques. Il comprend une rémanence ovarienne, une tumeur génitale, un phéochromocytome, la perte de poils saisonnière des furets, des déficiences nutritionnelles, des mycoses (par exemple *Malassezia pachydermatis*) et des parasites externes.

Il est important de différencier la maladie surrénalienne du furet du Cushing du chien car les signes cliniques et la pathogénie en elle-même sont différents, les lésions n'étant pas causées par une augmentation de la concentration plasmatique en cortisol lors de maladie surrénalienne (Beeber, 2011 ; Williams, 1951).

4.2. Diagnostic clinique

4.2.1 Les numérations, formules sanguines et profils biochimiques : un intérêt limité dans le diagnostic de la maladie surrénalienne du furet.

Une analyse sanguine est utile pour le diagnostic de la maladie surrénalienne du furet (dosages hormonaux). Cependant, les numérations, formules sanguines et profils biochimiques sont souvent peu utiles dans ce cas. Des anémies arégénératives, des thrombocytopénies et hypoglycémies ont été occasionnellement rapportés. Une pancytopenie et une anémie peuvent être constatés, comme c'est le cas lors de toxicité sur la moelle osseuse due à un excès d'œstrogènes (Simone-Freilicher, 2008).

Une augmentation des ALAT sériques a été rapportée par Rosenthal lors de son étude sur 50 furets (Rosenthal et al., 1993a), mais ce constat n'a pas été réitéré par la suite et serait dû selon Swiderski à un échantillonnage restreint (50 cas) ou à des normes plus basses que celles utilisées par Swiderski (Swiderski, 2008).

4.2.2. Dosage du cortisol

Les dosages de cortisol, ainsi que les tests de stimulation à l'ACTH et de freination à la dexaméthasone sont sans intérêt pour le diagnostic de la maladie surrénalienne du furet (Boussarie, 2007-2008).

4.2.3. Rapport cortisol sur créatinine urinaire

Les concentrations plasmatiques en cortisol, corticotropine et α -MSH ne sont pas élevées lors de maladie surrénalienne du furet, cependant le ratio cortisol urinaire/créatinine peut être plus élevé que la normale, et serait résistant à la suppression par la dexaméthasone (Simone-Freilicher, 2008 ; Schoemaker et al., 2002 a).

Schoemaker (2004) explique que l'hyperadrénocorticisme, pouvant être dû à une tumeur corticosurrénalienne ou à une hyperstimulation du cortex surrénalien, serait caractérisé par une production excessive de stéroïdes (androstènedione, 17α -hydroxyprogestérone, dehydroépiandrostérone sulfate et/ou œstradiol). L'augmentation du taux plasmatique de cortisol ne surviendrait que dans une minorité des cas de maladie surrénalienne chez le furet (Schoemaker et al., 2004 b).

Chez l'Homme, les chiens, les chats et les chevaux, l'évaluation de la fonction corticosurrénalienne est traditionnellement basée sur le rapport des corticoïdes urinaires et de la concentration en créatinine, ce qui est exprimé selon un ratio : corticoïdes urinaires/créatinine (RCCU). Cette méthode permet d'estimer la concentration de cortisol plasmatique libre en étant moins influencé par la pulsatilité de la sécrétion de cette hormone que si l'on mesurait directement le taux de cortisol. De plus, cette méthode présente l'avantage de pouvoir récupérer des échantillons d'urine sans le stress d'une consultation ou d'une prise de sang, ce qui évite les élévations iatrogènes des taux de cortisol (Schoemaker et al., 2004 b).

Des études précédentes ont été faites pour diagnostiquer un hyperadrénocorticisme chez le furet à partir d'une évaluation du RCCU : ainsi, **un RCCU supérieur à $1,6 \times 10^{-6}$ est considéré comme diagnostique d'un hyperadrénocorticisme** (Schoemaker et al., 2004 b ; Gould et al., 1995).

Cependant, d'autres études se sont interrogées sur la pertinence de la mesure du RCCU dans l'approche diagnostic de la maladie surrénalienne, l'hypercortisolisme n'étant pas considéré comme jouant un rôle important dans l'hyperadrénocorticisme du furet.

Schoemaker explique avoir déjà remarqué que les niveaux de corticoïdes urinaires étaient augmentés durant la période de reproduction chez les furets présentant un hyperadrénocorticisme et que cette augmentation coïnciderait avec l'augmentation de LH plasmatique.

Il a mené une étude sur des furets intacts, des furets stérilisés en bonne santé et des furets atteints de maladie surrénalienne.

Il a déduit de cette étude que environ 10% du cortisol et ses métabolites étaient excrétés dans les urines, ce qui est beaucoup plus élevé que chez le chat où des études précédentes auraient

montré que seuls 2% de ces produits étaient excrétés dans les urines (Schoemaker et al., 2004b).

Schoemaker a remarqué que les RCCU des furets non stérilisés en bonne santé connaissaient un pic au début de la période de reproduction (voir Figure 20) : en avril. Ces augmentations sont similaires chez les mâles et les femelles. Les raisons de cette augmentation lors de la période de reproduction restent non élucidées, bien que quelques hypothèses non vérifiées aient été formulées comme une augmentation de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire en relation avec l'activité sexuelle accrue ou l'augmentation de sécrétion de LH avec celle de la photopériode.

Une hypothèse semble plus plausible, selon laquelle une augmentation de production de stéroïdes sexuels, par une tumeur corticosurrénalienne ou une stimulation par diminution de la photopériode durant la période de reproduction, affecterait la concentration de cortisol lié à une protéine (CBP= cortisol-binding-protein), ceci menant à une élévation de la concentration de cortisol libre sans élévation du taux total de cortisol. Le cortisol libre étant excrété principalement par les reins causerait alors une élévation du RCCU.

Les furets stérilisés en bonne santé présentaient un RCCU non affecté par la saisonnalité et la moyenne des RCCU en dehors de la saison de reproduction n'était pas significativement différente de celle des furets non stérilisés

La dexaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse utilisé dans le diagnostic de Syndromes de Cushing spontanés, car injectée à dose faible elle exerce un rétrocontrôle négatif immédiat sur l'hypophyse et le taux d'ACTH s'effondre dans les huit heures suivant son administration. Une concentration toujours élevée en cortisol après son administration est en faveur d'un hypercorticisme d'origine hypophysaire car l'hypophyse n'aura pas répondu au rétrocontrôle exercé par la dexaméthasone. Un effondrement de la concentration sanguine en cortisol est en défaveur d'un hypercorticisme spontané. Les tests de freination à la dexaméthasone ne permettent en aucun cas de mettre en évidence des tumeurs surrénaliennes lors de Cushing.

Dans l'expérience de Schoemaker et al., , une administration orale de 0,1 mg de dexaméthasone, trois fois à huit heures d'intervalle aboutit à une diminution du RCCU chez environ 80% des furets sains, tandis que la grande majorité des furets atteints cliniquement d'hyperadrénocorticisme étaient résistants à cette suppression.

Ces résultats confirment le fait que la maladie surrénalienne du furet est ACTH indépendante.

Il serait sûrement plus intéressant de doser les concentrations de LH et de freiner la LH, car comme nous l'approfondirons par la suite il semble que ce soit la stimulation des surrénales par la LH et non l'ACTH produits tous les deux par l'hypophyse qui engendre une sécrétion accrue des stéroïdes sexuels lors de maladie surrénalienne du furet.

D'autres études ont montré que les concentrations plasmatiques en cortisol des furets atteints d'hyperadrénocorticisme étaient similaires à celles des furets sains. Néanmoins, Schoemaker montre dans cette étude que le RCCU des furets atteints l'hyperadrénocorticisme est nettement supérieur à celui des furets sains (chez 87% des furets atteints d'hyperadrénocorticisme, le RCCU était supérieur à la limite de $1,6 \times 10^{-6}$ fixée précédemment) (Schoemaker *et al.*, 2004 b).

Cependant, des stéroïdes comme les œstrogènes ou les androgènes, d'origine surrénalienne et/ou leurs précurseurs pourraient provoquer une réaction croisée avec les mesures de RCCU.

L'auteur a ainsi fixé une limite de RCCU quelque peu supérieure à la précédente de 2.1×10^{-6} au dessus de laquelle il estime que 95% des furets sont atteints d'hyperadrénocorticisme.

En conclusion, les RCCU reflèteraient principalement chez les furets l'excrétion de cortisol selon Schoemaker, bien que cette hypothèse soit controversée.

Chez les furets sains et ceux touchés par la maladie surrénalienne, le RCCU augmente avec la période de reproduction. Une augmentation de RCCU chez un furet atteint d'hyperadrénocorticisme est résistante à la suppression par la dexaméthasone, indiquant une production de cortisol ACTH-indépendante mais ne signant pas une maladie surrénalienne à proprement parler (Schoemaker *et al.*, 2004).

Le dosage du RCCU est donc d'un intérêt très limité pour le diagnostic de la maladie surrénalienne du furet.

4.2.4 Dosage des stéroïdes sexuels

Un dosage des stéroïdes sexuels tels que l'œstradiol, la 17-hydroxyprogestérone, et l'androstènedione, mène souvent au diagnostic de maladie surrénalienne chez le furet.

Les signes cliniques et la réponse à une thérapie hormonale ont historiquement formé la base d'un diagnostic présomptif.

Lors de maladie surrénalienne du furet, on constate une augmentation de la concentration sanguine d'hormones stéroïdes sexuelles. Un échantillon sanguin, contenant 0,5 mL de sérum, permet désormais souvent le diagnostic de la maladie surrénalienne du furet par un dosage hormonal.

En effet, les taux de certaines hormones comme le 17- β -œstradiol, l'androstènedione, le sulfate de DHEA, et la 17-hydroxyprogestérone peuvent être élevés lors de tumeurs corticosurrénales sécrétantes (Lipman *et al.*, 1993 ; Rosenthal et Peterson, 1996 b).

Des tests mettant en évidence une élévation des trois hormones sexuelles (l'œstradiol, l'androstènedione, et 17-hydroxyprogestérone) procure un moyen plus sensible pour identifier la maladie surrénalienne, que le test d'une seule hormone, la concentration plasmatique d'une seule de ces hormones étant souvent augmentée (Rosenthal et Peterson, 1996 b).

Le taux normal d'œstradiol serait de 30 à 180 pmol/L, celui de la 17-hydroxyprogestérone de 0 à 0,8 nmol/L et celui de l'androstènedione de 0 à 15 nmol/L (Mitchell et Tully, 2008). Ces hormones sont trouvées en concentration très faibles chez les furets sains mais leur niveau peut être considérablement élevé chez ceux atteints de maladie surrénalienne. Cependant, des valeurs dans les normes pour ces trois hormones n'excluent pas la présence d'une maladie surrénalienne, car les taux d'autres hormones peuvent être élevés et ne pas être mesurés par de tels profils (Bartlett, 2002 ; Simone-Freilicher, 2008 ; Peterson *et al.*, 2003).

Même si les taux hormonaux sont élevés ou en cas de signes cliniques spécifiques, il est important de procéder à une échographie abdominale des surrénales (Beeber, 2011).

4.3. L'imagerie médicale, une aide non négligeable dans le diagnostic et le suivi de la maladie surrénalienne du furet

4.3.1. La radiographie : une utilité limitée

La radiographie est d'un intérêt limité pour le diagnostic de la maladie surrénalienne. En effet, les radiographies sont normales dans la plupart des cas, mais peuvent parfois révéler des calcifications des surrénales (Rosenthal *et al.*, 1993 a). On ne peut souvent pas détecter les masses ou minéralisations surrénaliennes à la radiographie car celles-ci sont rarement détectables (Simone-Freilicher, 2008).

4.3.2. L'échographie : un outil diagnostique efficace

Bien que la localisation des surrénales soit similaire entre les furets et les chiens, leur abdomen allongé, le tissu adipeux présent abondamment en région rétropéritonéale et la cavité péritonéale rendent l'identification et l'examen des surrénales plus facile chez les furets (Neuwirth *et al.*, 1997).

Certains auteurs soutiennent que l'échographie serait un outil diagnostique égal voire plus efficace que les dosages hormonaux (Simone-Freilicher, 2008). Une échographie peut être, en effet, utilisée pour mettre en évidence l'hypertrophie d'une ou des deux surrénales, mais elle ne permet pas de détecter une maladie surrénalienne dans 50% des cas (Bartlett, 2002).

A l'échographie, la longueur, l'épaisseur, la forme, l'échogénicité, la vascularisation, et la proximité des vaisseaux adjacents (veine cave ou aorte) des surrénales sont examinés (Ackermann *et al.*, 1994 ; Besso *et al.*, 2000).

Les lésions surrénaliennes sont très fréquemment distinguables par échographie, mais le taux de détection d'une anomalie surrénalienne varie de beaucoup selon la résolution de l'équipement et l'expérience de l'échographe (Antinoff *et Hahn*, 2004).

Une étude de 21 furets a mené à l'échographie de vingt-cinq glandes surrénales anormales confirmées par examen histologique (Besso *et al.*, 2000). Ces 25 lésions se répartissaient en dix adénocarcinomes, neuf adénomes, une hyperplasie et un kyste cortical. Des lésions surrénaliennes bilatérales ont pu être identifiées sur quatre furets. La taille des surrénales, leur forme (ces deux variables n'étant pas spécifiques du type de lésion), leur échogénicité, latéralité et la présence de vascularisation ont ainsi pu être évaluées.

Une surrénale saine est oblongue à rectangulaire. Une augmentation focale de l'épaisseur de la surrénale définit un nodule. Une augmentation diffuse de l'épaisseur et/ou de la longueur résultant en une forme arrondie est, quant-à elle, définie comme une masse surrénalienne. Quand l'épaisseur et la longueur de la surrénale sont dans les normes, mais que l'on constate une asymétrie aux pôles, le pôle le plus large est défini comme nodulaire.

Des surrénales anormales présentent une apparence plus ronde, un défaut d'uniformité dans la largeur, une taille augmentée au niveau de ses pôles (supérieure à 3,9 mm), une échogénicité augmentée, une hétérogénéité ou une minéralisation.

Le tissu surrénalien accessoire (des nodules uniquement constitués de tissu surrénalien de type corticale) ne peut pas toujours être identifié à l'échographie, sa prévalence étant de 8 à 15% (Simone-Freilicher, 2008 ; Neuwirth *et al.*, 1997 ; Besso *et al.*, 2000 ; Kuijten *et al.*, 2007).

La longueur moyenne d'une surrénale gauche saine est d'environ de 5,4-9,8 mm et de 5,8-10,5 mm pour la droite. L'épaisseur moyenne d'une surrénale gauche saine est de 2,3-3,6 mm et de 2,2-3,8 mm pour la droite. Il semblerait néanmoins que la taille des surrénales soit proportionnelle à la taille de l'animal, la largeur des surrénales étant de plus, plus élevée chez les mâles que chez les femelles (Besso *et al.*, 2000 ; O'Brien *et al.*, 1996). Dans tous les cas il est admis qu'une surrénale de largeur ou profondeur supérieure à 3,9 mm (Boussarie, 2008) ou 5,5 mm selon les auteurs, soit anormale (Neuwirth *et al.*, 1997). Une autre étude estime la largeur normale d'une surrénale de l'ordre de 3mm voire moins (Pollock, 2007).

Le Tableau 3 et le Tableau 4 ci-dessous rassemblent les valeurs moyennes d'épaisseur, longueur et largeur de surrénales de furets saines selon plusieurs études, obtenues par échographie.

Tableau 3: Valeurs de tailles de surrénales saines de furet, selon des mesures échographiques, à partir d'études de Besso *et al.*, et Kuitjen *et al.*

	Surrénale gauche	Surrénale droite
Épaisseur (en mm)	2,3-3,6 (Besso <i>et al.</i>) 1,8-3,7 (Kuijten <i>et al.</i>)	2,2-3,8 (Besso <i>et al.</i>) 1,4-3,8 (Kuijten)
Longueur (en mm)	5,4 -9,8 mm (Besso <i>et al.</i>) 1,8-3,7 (Kuijten <i>et al.</i>)	5,8-10,5 (Besso <i>et al.</i>) 4,6-9,8 (Kuijten <i>et al.</i>)

Selon Besso *et al.*, 2000, et Kuitjen *et al.*, 2007

Tableau 4: Valeurs de tailles de surrénales saines de furet, selon des mesures échographiques, à partir d'une étude de Neuwirth *et al.*

	Femelle		Mâle	
	Gauche	Droite	Gauche	Droite
Épaisseur en mm	2-5	3-5	2,5-3,8	2-4,1
Longueur en mm	6,4-9,1	5,1-9,1	6,7-11,4	6-12,7
Largeur en mm	3-4	2,9-4,9	3-4,8	3-5,1

Selon Neuwirth *et al.*, 1997

La taille et la forme des lésions surrénaliennes ne semblent pas spécifiques du type de lésion. Les tumeurs malignes et bénignes apparaissent en effet comme des masses augmentant l'épaisseur de la surrénale mais pas sa longueur, les masses faisant augmenter la longueur et l'épaisseur de la surrénale étant moins fréquentes, ainsi que les nodules focaux déformant la surrénale.

Un diamètre surrénalien augmenté de dix fois n'est pas toujours synonyme de tumeur maligne comme on le pensait auparavant (Besso *et al.*, 2000), un diagnostic définitif ne pouvant être fait que par histologie.

Cependant, l'observation d'une surrénale de taille, forme, échogénicité normale, n'exclut pas une néoplasie et certains auteurs conseillent même une surrénalectomie si des signes cliniques de maladie surrénalienne sont constatés en absence de signes échographiques (Besso *et al.*, 2000 ; Kuijten *et al.*, 2007).

Dans l'étude de Besso *et al.*, , une vascularisation anormale n'a pas été identifiée par échographie, cependant une absence de graisse péri-glandulaire résultait dans huit cas par un contact des surrénales avec la veine cave, l'aorte, ou le foie, ce qui a mené à une résection incomplète de six de ces huit surrénales.

Une absence de graisse péri-glandulaire entre la surrénale et les vaisseaux, ou la déviation ou la compression de larges vaisseaux, peuvent indiquer une tumeur non ressecable ou maligne (Simone-Freilicher, 2008).

L'échographie peut aider à identifier la glande affectée, sa taille, son architecture, et la néo-vascularisation. La définition de la surrénale touchée est importante pour la procédure chirurgicale à suivre, et pour la décision du propriétaire, la surrénale droite étant beaucoup plus difficile à exciser que la gauche en raison de sa proximité avec la veine cave caudale. La détermination du côté de la lésion, avancera grandement le chirurgien et diminuera le temps opératoire, les surrénales étant parfois très difficiles à visualiser (Besso *et al.*, 2000 ; Beeber 2011).

L'échographie peut ainsi donner des indications sur les conditions opératoires à venir (Besso *et al.*, 2000).

L'échographie est aussi utile dans la détection d'un tractus génital femelle intact ou d'une rémanence ovarienne, d'une maladie intercurrente, comme des kystes paraurétraux ou une cardiomyopathie ou d'une lymphadénopathie (Besso *et al.*, 2000 ; Bartlett, 2002).

Elle peut aussi permettre de suivre l'évolution de taille des surrénales, des reprises de tumeurs sur les sites de surrénalectomie, ou la mise en place de fibrose (Besso *et al.*, 2000).

L'effet Doppler permet de différencier une surrénale d'un nœud lymphatique, ces deux structures ayant un aspect comparable et pouvant être confondues.

Un diagnostic définitif de la lésion surrénalienne ne pouvant être établi précisément qu'à l'aide de l'histopathologie d'échantillons obtenus par surrénalectomie ou biopsie.

5. Affections associées à la maladie surrénalienne du furet

Miwa *et al.*, ont constaté, dans une de leurs études, que parmi les 385 furets atteints de maladie surrénalienne recensés dans 30 hopitaux animaliers au Japon, 162 soit 42,1% avaient une maladie intercurrente, la plus commune étant l'insulinome (58,6%), les autres maladies étant des atteintes prostatiques, des cardiopathies, des tumeurs cutanées et des splénomégalies (Miwa *et al.*, 2008).

Concernant la sphère uro-génitale, les mâles peuvent développer des kystes prostatiques, des prostatites et des obstructions urétrales, et les femelles des pyomètres.

Une destruction de la moelle osseuse associée à des taux élevés chroniques d'œstradiol peut mener à une anémie par aplasie médullaire et à une thrombocytopénie.

Parfois, la tumeur surrénalienne se développe localement et peut donner des masses qui compriment les organes et vaisseaux abdominaux. Les adénocarcinomes ont aussi le potentiel d'envahir les tissus adjacents, de métastaser, de devenir nécrotique et de se rompre (Wagner *et al.*, 2009).

5.1. Les insulinomes

Epidémiologie

Les insulinomes sécrétants sont des tumeurs des cellules β du pancréas sécrétant de l'insuline. Elles ne répondent pas à des stimuli inhibiteurs tels que l'hypoglycémie ou l'hyperinsulinémie (Chen, 2010). Ce sont les tumeurs endocrines les plus communément rapportées chez le furet avec une incidence de 21,7% à 25% (Li *et al.*, 1998 ; Williams et Weiss 2004 ; Chen, 2010). Une étude stipule qu'entre 25 à 60% des furets en Grande-Bretagne atteints de maladie surrénalienne auraient une tumeur des cellules β du pancréas, ce qui résulterait en une concentration en glucose sérique inférieure à 75 mg/dL (Kawasaki, 2008).

Ces insulinomes sont des adénomes ou des carcinomes (Antinoff et Hahn, 2004).

Les diagnostics d'insulinomes sont souvent faits aux alentours de 4 à 5 ans, avec une tranche d'âge moyenne allant de deux à sept ans (Weiss *et al.*, 1998, Antinoff et Hahn 2004, Hoppes, 2010, Bartlett, 2002, Chen, 2010). Ces tumeurs sont très rarement rapportées chez des furets de moins de 1 an (Antinoff et Hahn, 2004) bien qu'il ait été rapporté un cas d'insulinome sécrétant chez un furet âgé de deux semaines seulement (Chen, 2010).

L'hypothèse d'une cause génétique prédisposant aux insulinomes chez le furet n'est pas exclue. Une alimentation riche en carbohydrates pourrait aussi jouer un rôle dans le développement de cette maladie. Les deux sexes sont touchés par la maladie, mais il existe un débat sur le fait que les mâles semblent être peu représentés (Chen, 2010).

Malignité

Contrairement au furet, les insulinomes des chiens sont souvent malins et ont un fort taux de métastases au moment où le diagnostic est établi (Chen, 2010).

Bien que le taux de récurrence pancréatique de ces tumeurs soit assez élevé, la fréquence des métastases aux autres organes est faible, les sites les plus touchés par ces métastases étant les nœuds lymphatiques régionaux, le foie et la rate (Chen, 2010 ; Antinoff et Hahn, 2004).

Aucune différence significative de la durée de survie n'a été trouvée entre les furets atteints de tumeurs malignes et bénignes. Le pronostic des furets atteints d'insulinomes varie, mais est généralement supérieur à celui des chats et chiens atteints d'insulinomes (Antinoff et Hahn, 2004 ; Caplan *et al.*, 1996).

Symptômes

Les symptômes rapportés en cas d'insulinomes sont très variables, parfois absents et le diagnostic est souvent établi grâce à une prise de sang de routine ou avant une intervention chirurgicale (Antinoff et Hahn, 2004).

Les symptômes sont ceux d'une hypoglycémie, avec ataxie des postérieurs, parésie ou paralysie, faiblesses généralisées, perte de poids, ptyalisme, vomissements, nausées, léthargie intermittente, irritabilité, et dans les cas sévères, le coma et la mort. Ces signes peuvent apparaître de manière brutale ou progressive avec une aggravation des symptômes sur plusieurs semaines voire plusieurs mois (Bartlett, 2002 ; Chen, 2010 ; Antinoff et Hahn, 2004 ; Pollock, 2007). Des épisodes prolongés d'hypoglycémie sévère peuvent résulter en une

privation neuronale en glucose et en une hypoxie cérébrale, menant à des lésions dans le cortex cérébral (Chen, 2010). Des furets présentant une forte hypoglycémie peuvent être sujets à des syncopes ou de crises convulsives, ce qui est le signe clinique le plus référencé chez les chiens atteints d'insulinomes. La relative basse fréquence de crises généralisées chez le furet comparée à celle des chiens peut être due au fait que les furets sont nourris à volonté et ont une faible activité associée à leur vie en cage (Chen, 2010).

Lorsque le furet est en crise d'hypoglycémie, le traitement est le même que celui d'un chat souffrant d'overdose d'insuline. Si le glucose sanguin est en dessous de 60 mg/dL, il est recommandé de donner un bolus de 2 à 4 mL, par voie intraveineuse, d'une solution de dextrose 50%, dilué dans une solution saline selon un rapport 1 :1, et de mettre du dextrose dans la perfusion pour maintenir un niveau normoglycémique adéquat. L'administration de dextrose seul peut stimuler les cellules β fonctionnelles de l'insulinome, induisant une production accrue d'insuline et un effet rebond d'hypoglycémie encore plus sévère. De même, une ingestion de glucose, même en présence d'un faible taux de glucose sanguin, peut entraîner une très forte sécrétion d'insuline par ces tumeurs et créer un très fort rebond d'hypoglycémie.

Quelques furets nécessitent du dextrose de 2,5% à 12,5% ajouté au fluide de perfusion pour atteindre un état normoglycémique.

Une administration de dexaméthasone par voie intraveineuse à la dose de 0,1 mg/kg, ou une administration par voie orale de solution ou de sirop de prednisone à la dose de 1 mg/kg toutes les douze heures facilite l'entrée du glucose dans les cellules. Il est recommandé d'utiliser une solution de prednisone sans alcool car l'alcool diminue le taux de glucose présent dans le sang (Pollock, 2007 ; Chen, 2010).

Si le furet convulse, la priorité est d'arrêter les crises convulsives. Si les crises persistent tandis que la glycémie est normale, du diazépam ou du phénobarbital peuvent être utilisés une seule fois ou en perfusion selon Antinoff et Hahn (Antinoff et Hahn, 2004).

Pollock quant-à lui estime que si les crises ne répondent pas à une administration de glucose ou de dextrose, il est recommandé de donner du midazolam par voie intraveineuse à la dose de 0,2 à 0,5 mg/kg ou du diazépam par voie intraveineuse à la dose de 1 à 2 mg à effet.

Si une thérapie anticonvulsivante est nécessaire par la suite, il est possible d'administrer du phénobarbital à la dose de 4 mg/kg par voie veineuse toutes les 20 minutes, un relais par voie orale étant possible à la dose de 2 mg/kg toutes les 12 heures. Du phénobarbital par voie orale peut être donné pendant six semaines puis diminué pendant une période de deux semaines (Pollock, 2007).

Diagnostic de laboratoire

- La glycémie

Une concentration de glucose dans le sang inférieure à 65 mg/dL est très en faveur d'un insulinome, les valeurs normales se situant entre 90 et 120 mg/dL. Une présomption d'insulinome est faite chez un furet lors du constat d'un taux de glucose à jeun inférieur à 70mg/dL en présence de symptômes neurologiques qui cessent après prise alimentaire ou administration intraveineuse de glucose, en étant vigilant au rebond hypoglycémique (Chen, 2010 ; Barlett, 2002).

Les furets atteints d'insulinome ont souvent des taux sanguins de glucose fluctuants, il est donc recommandé pour faire un diagnostic de mesurer la glycémie après quatre heures de jeûne, de surveiller ou de faire une série de mesures. Le jeûne est contre-indiqué si des signes

d'hypoglycémie sont visibles. Un taux d'insuline élevé ou un rapport insuline/glucose élevé peut aider à confirmer le diagnostic (Bartlett, 2002).

D'autres causes d'hypoglycémie comme un sepsis, le jeûne, ou une atteinte hépatique doivent systématiquement être envisagées.

Une évaluation rapide et immédiate au glucomètre du sang tout juste prélevé fournit une information intéressante sur la glycémie. Cependant, de nombreuses mesures faites au glucomètre ne sont pas valables pour les furets et peuvent donner des valeurs 10 à 20 mg/dL inférieures au taux réel de glucose de l'animal (Chen, 2010).

S'il est nécessaire d'envoyer un échantillon de sang pour un diagnostic de laboratoire, il faut centrifuger immédiatement le sang après l'avoir collecté car séparer le plasma minimise les diminutions artéfactuelles dues au métabolisme des globules rouges (Chen, 2010).

- **L' insulínémie**

Chez les furets suspects d'insulinomes ayant des taux sanguins de glucose proches de la normale (les limites normales étant de 90-125 mg/dL) un suivi précis d'un jeûne de trois à quatre heures peut être requis pour confirmer l'hypoglycémie.

Il est possible de se renseigner sur l'hyperinsulinisme en envoyant des échantillons de plasma ou de sérum à des laboratoires ayant des essais validés sur les furets.

Un taux d'insuline élevé associé à une hypoglycémie orientent fortement vers un diagnostic d'insulinome. Cependant, un taux normal d'insuline (5-35 μ UmL, 36-251 pmol/L) associé à une hypoglycémie ne permet pas d'écarter la présence d'un insulinome car les cellules β tumorales peuvent sécréter de manière irrégulière de l'insuline.

Ainsi, les taux d'insuline ne sont plus utilisés en raison du nombre important de faux positifs. Des études ont montré que le taux de fructosamine et d'hémoglobine glycosylée avaient un lien direct avec les taux de glucose chez l'Homme et les chiens. Des élévations non spécifiques d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (supérieures à 250 UI/L) sont souvent constatées et peuvent refléter l'existence d'une lipidose hépatique due à des hypoglycémies chroniques, bien que Boussarie considère l'élévation des ALAT non spécifique (Chen, 2010 ; Boussarie, 2008).

Imagerie

Des diagnostics par imagerie sont souvent peu probants car la plupart des insulinomes ne mesurent que quelques millimètres de diamètre et peuvent même être de taille microscopique. Cependant de rares cas de tumeurs pancréatiques larges d'un centimètre de diamètre ont été observés et pouvaient être visualisées par échographie (Chen, 2010).

Les résultats d'échographie dépendent en grande partie de l'opérateur et du matériel utilisé (Chen, 2010).

Bleu de méthylène

Une petite étude clinique menée sur des chiens a permis de mettre en évidence le fait qu'une injection intraveineuse de bleu de méthylène à 1%, qui est absorbé préférentiellement par les tumeurs pancréatiques hyperfonctionnelles, permettait d'améliorer la visualisation des nodules néoplasiques durant une laparotomie. Les effets secondaires de cette méthode sur des sujets de l'étude étaient une pseudo-cyanose due aux dommages et à la lyse des globules rouges. L'usage du bleu de méthylène n'a pas été étudié sur les furets (Chen, 2010).

Examen histologique

Un examen histologique des biopsies chirurgicales est requis pour pouvoir poser un diagnostic définitif et pouvoir classer les lésions en hyperplasie, adénomes ou carcinomes ou une combinaison des trois.

La plupart des insulinomes consistent en des cordons et des nids de cellules polyédriques éosinophiliques sur un fin stroma fibrovasculaire.

Bien que la plupart des tumeurs soient bien encapsulées, quelques unes peuvent être invasives ou non encapsulées (voir Figure 22).

Figure 19 : Coupe d'un lobe pancréatique de furet atteint d'insulinome

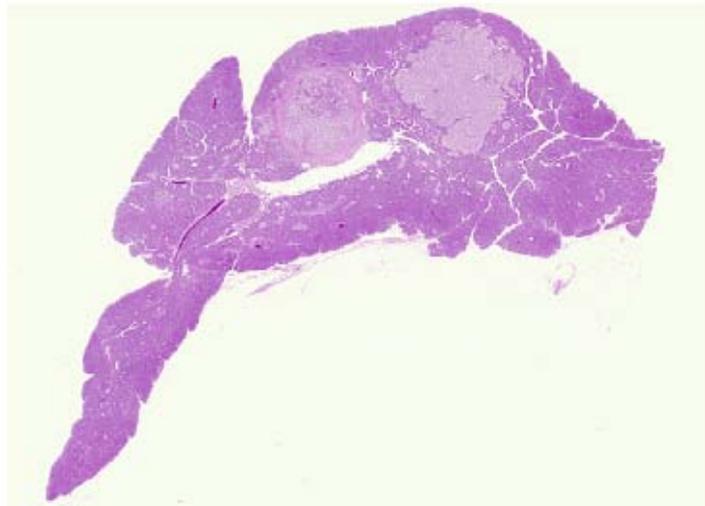
Légende :

On peut visualiser des tumeurs en îlots de cellules encapsulés (à gauche) et non encapsulés (à droite), appelés insulinomes.

Ces tumeurs sont souvent de taille inférieure à 1 millimètre de diamètre.

Coloration HES

Tiré de: Chen, 2010



L'immuno-histochimie peut être utilisée pour caractériser plus précisément les tumeurs pancréatiques ou un quelconque nodule métastatiques au niveau des organes voisins.

La plupart des îlots de cellules tumorales ont une forte immuno-réaction à l'insuline, bien qu'une coloration pour des hormones peptidiques comme le glucagon, la somatostatine et des polypeptides pancréatiques ait été occasionnellement notée (Chen, 2010).

Le marqueur neuro-endocrine, la chromogranine A, et l'énolase spécifique des neurones (NSE) sont aussi des marqueurs immuno-cytochimiques pour les îlots de cellules chez les furets, et peuvent être utilisés pour caractériser les tumeurs pancréatiques faiblement différenciées ou les métastases présentes dans les organes distants (Chen, 2010).

5.2. Hyperaldostéronisme concomitant à une maladie surrénalienne

Desmarchelier et al., rapportent le cas d'un furet atteint d'hyperaldostéronisme et de maladie surrénalienne (Desmarchelier *et al.*, 2008). Ses symptômes étaient la présence d'une léthargie, une alopecie, un prurit, une masse abdominale, et une anémie arégénérative. L'échographie a révélé une masse aux contours définis, de un centimètre de diamètre, compatible avec une surrénale gauche, et des structures kystiques dans le foie et les reins.

Une prise de sang a révélé une azotémie élevée, une hypokaliémie, une légère augmentation de la créatinine et une hyperglycémie. La concentration plasmatique de cortisol était dans les normes mais les concentrations plasmatiques en œstradiol, 17-OH progestérone et androstènedione étaient bien au-dessus des normes, confirmant une maladie surrénalienne. De plus, la concentration plasmatique en androstènedione était elle aussi au dessus des normes de chats, chiens et furets témoins, aucune norme n'ayant alors été établie pour l'aldostérone (Desmarchelier *et al.*, 2008).

Ce furet a été traité avec de l'acétate de leuprolide (100µg/kg IM toutes les 4 semaines) du gluconate de potassium (0,5 mmol/kg PO q12h), de la spironolactone : un diurétique antagoniste de l'aldostérone ayant de plus une affinité avec les récepteurs aux androgènes et à la progestérone (1 mg/kg PO q24h), de l'amlodipine (0,13 mg/kg PO q12h) pour traiter l'hyperkaliémie et l'hypertension. Malgré une adaptation du traitement, le furet est subitement décédé.

L'autopsie du furet a révélé une masse située au centre de la surrénale gauchedont le parenchyme était comprimé par une masse cellulaire non capsulée bien délimitée au centre nécro-hémorragique, de structure glandulaire et un stroma très vascularisé.

Les cellules néoplasiques montraient une anisocytose très importante et un cytoplasme basophile vacuolisé (voir Figure 23 et Figure 24) (Desmarchelier *et al.*, 2008).

Figure 20: Coupe transversale de la surrénale gauche d'un furet atteint de maladie surrénalienne et d'hyperaldostéronisme

Légende :

- CA : l'adénome corticosurrénalien
- N : centre nécro-hémorragique comprimant le tissu surrénalien (A)
- A : tissu surrénalien

Coloration Hematoxyline, phloxine et safran
Une barre = 5mm

Tiré de : Desmarcheliers et al., 2008

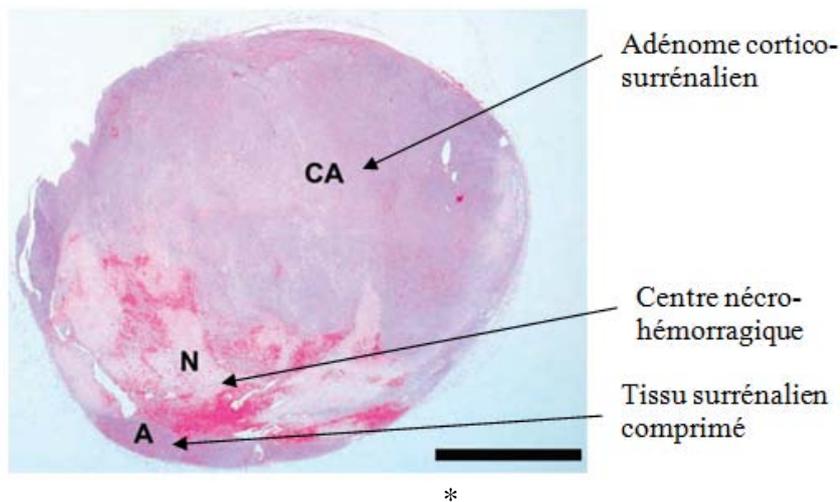
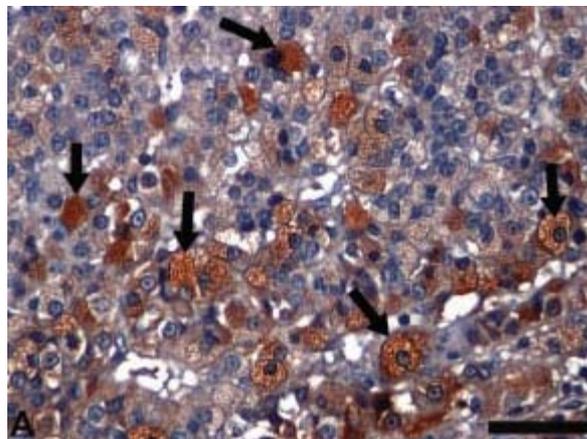


Figure 21: Coupe d'un adénome corticosurrénalien

Présence de cellules néoplasiques positives à l'immuno-marquage de l'aldostérone (flèches)

Coloration Hematoxyline et complexe avidin-biotin peroxydase
Une barre = 50µm



Des tumeurs surrénaliennes bi-fonctionnelles n'ont été que rarement rapportées dans la littérature vétérinaire, bien que deux cas de chats ayant des carcinomes surrénaliens sécrétant de la progestérone et de l'aldostérone ou du cortisol et de la progestérone et un chien avec une tumeur corticosurrénalienne sécrétant de l'aldostérone et de la corticostérone aient été décrits. En ce qui concerne les Hommes, un cas d'adénome surrénalien sécrétant du cortisol, des androgènes et de l'aldostérone a été rapporté récemment. Une surrénalectomie unilatérale est le meilleur traitement pour ces cas. Dans ce cas le propriétaire avait refusé la chirurgie (Desmarchelier *et al.*, 2008).

Ce cas montre qu'un hyperaldostéronisme primaire doit être compris dans le diagnostic différentiel d'un furet ayant une masse surrénalienne, un taux plasmatique de potassium bas et une hypertension, et que le taux de potassium et la pression sanguine gagnent à être mesurés.

Une détection précoce de l'hyperaldostéronisme est une clef de la réussite du traitement et la chirurgie doit être effectuée le plus tôt possible, avant la mise en place de complications (Desmarchelier *et al.*, 2008).

5.3. Splénomégalie

La splénomégalie est une lésion intercurrente de la maladie surrénalienne.

Une splénomégalie peut être palpable sur des furets cliniquement normaux, et signifie rarement une maladie splénique primaire (Bixler et Ellis, 2004).

Il existe différentes causes possibles de splénomégalie : une tumeur, un hypersplénisme, une maladie cardiaque, une hématoïèse extramédullaire étant la cause la plus fréquente chez les furets (Hoppes, 2010). Elle peut indiquer une néoplasie primaire ou métastatique (lymphome, insulinoïde, ou autre) ou un hématome (Bixler et Ellis, 2004).

Soixante-quinze pourcent des furets atteints de lymphome présentent aussi une splénomégalie, mais une splénomégalie n'implique pas forcément un lymphome (Bixler et Ellis, 2004).

Lorsqu'une néoplasie est diagnostiquée, si la splénomégalie provoque une gêne du furet ou si un traumatisme de la rate est évident, une splénectomie est pratiquée (Bixler et Ellis, 2004).

5.4. Cardiomyopathie

La cardiomyopathie dilatée est une des maladies cardiaques les plus communément rencontrées chez les furets d'âge moyen, et fait partie des maladies intercurrentes de la maladie surrénalienne du furet.

Les furets présentent alors une perte de poids, une léthargie et une faiblesse des postérieurs. Des anomalies cardiaques peuvent être détectables à l'auscultation, ainsi qu'une cyanose (Fox *et al.*, 1987 ; Hoppes, 2010 ; Bixler et Ellis, 2004). Une démarche diagnostique appropriée inclut un examen hématologique complet, des radiographies, électrocardiogrammes et échocardiogrammes (Bixler et Ellis, 2004).

5.5. Lymphomes

Les lymphomes sont les troisièmes tumeurs les plus fréquentes chez les furets (11,9% des tumeurs rapportées) (Li *et al.*, 1998). Une étiologie virale a été proposée mais pas encore

validée (Hoppes, 2010). On peut évaluer le lymphome, pour effectuer une réponse thérapeutique adéquate et aider au pronostic.

La classification utilisée chez les chiens, adaptée de celle de l'Homme est le plus fréquemment utilisée chez les furets. Elle comprend quatre stades (Antinoff et Hahn, 2004 ; Hoppes, 2010)

- Stade 1 : un seul site impliqué (nœud lymphatique ou autre site seul)
- Stade 2 : deux ou plus de deux sites non contigus du même côté du diaphragme
- Stade 3 : de multiples sites lymphatiques des 2 côtés du diaphragme
- Stade 4 : de multiples sites des 2 côtés du diaphragme, incluant du tissu non lymphatique ou la moelle osseuse.

Un second classement peut être utilisé, basé sur la localisation de la lésion. On retrouve ainsi le

- Le lymphome médiastinal : masse médiastinale avec ou sans épanchement pleural
- Le lymphome digestif : implication de l'estomac, intestin, ou nœuds lymphatiques mésentériques
- Nœuds lymphatiques périphériques : implication d'un ou plusieurs nœuds lymphatiques périphériques
- Multicentrique : plusieurs sites
- Lymphoblastique : implication de la moelle osseuse sans tenir compte de l'implication d'autres aires (Antinoff et Hahn, 2004)

Il semblerait que les furets de moins d'un an présentent une faiblesse généralisée, perte de poids, dysorexie et lymphadénopathie, tandis que les furets de un à trois ans développent plus communément des lymphomes médiastinaux ou multicentriques, présentant alors des vomissements occasionnels, et des difficultés respiratoires en plus des symptômes précédents (Bixler et Ellis, 2004 ; Pollock, 2007). Les symptômes d'un furet atteint de lymphome sont variables selon l'âge et les organes affectés, il n'existe pas de présentation classique de lymphome chez le furet. De plus, beaucoup de furets sont asymptomatiques.

Les furets ayant des masses médiastinales sont souvent dyspnéiques ou ont un épanchement pleural, des modifications pouvant être visibles radiographiquement.

Les furets ayant une leucémie lymphocytaire sont généralement très léthargiques, anorexiques ou dysorexiques, débilités et peuvent être fébriles.

Une implication de l'intestin mène souvent à des signes gastro-intestinaux comme des vomissements, diarrhées, perte de poids, léthargie ou maldigestion. Tandis qu'une lymphadénopathie périphérique ne mène pas à beaucoup de signes cliniques, l'animal pouvant chroniquement montrer des périodes de léthargie et de dysorexie (Antinoff et Hahn, 2004).

Le diagnostic se fait souvent par analyse de sang, radiographie, analyse d'épanchement pleural, échographie, biopsie de nœud lymphatique, ou myélogramme (Bixler et Ellis, 2004 ; Antinoff et Hahn, 2004).

En conclusion, les tumeurs corticosurrénales du furet apparaissent fréquemment et ont été reportées comme étant la seconde tumeur la plus fréquente chez les furets après les tumeurs pancréatiques sécrétantes (insulinomes) et il est important pour les praticiens de connaître cette affection.

Les tumeurs corticosurréaliennes chez le furet produisent des stéroïdes sexuels en excès et non des corticoïdes, ce qui les différencie des Cushing du chien.

La connaissance de l'anatomie et de la physiologie de la surrénale saine des furets permet d'appréhender et de comprendre la mise en place de la maladie surréaliennne.

Lors de la maladie surréaliennne du furet, les cellules corticosurréaliennes sécrètent des stéroïdes sexuels qu'elles ne produisent pas au niveau de surrénales saines. Ainsi, il y a production excessive de DHEA, d'androstènedione, de testostérone ou encore d'oestrogène au niveau de surrénales de furets touchés par la maladie. Cela se traduit alors par un ensemble de symptômes généraux, cutanés et génito-urinaires.

Une corrélation linéaire significative a été établie entre l'âge précoce de la castration et le développement de la maladie surréaliennne chez le furet. Ainsi, les effets d'une stérilisation précoce, combinés à une photopériode artificiellement augmentée par la vie en intérieur des furets domestiques sont supposés être la cause de la mise en place de la maladie surréaliennne.

Un dosage de stéroïdes sexuels (l'œstradiol, l'androstènedione, et la 17-hydroxyprogestérone) ainsi qu'une échographie sont recommandés dans la démarche diagnostique de cette maladie.

Au-delà des questions de l'épidémiologie, du diagnostic de la maladie surréaliennne du furet, et de son traitement, que l'on abordera par la suite, se pose la question de la physiopathogénie de cette maladie. L'origine embryonnaire des surrénales semble se situer au centre de cette problématique. Ainsi, nous étudieront la mise en place embryonnaire des surrénales en nous référant à des analyses histologiques des tumeurs corticosurréaliennes afin de saisir la complexité des différents éléments impliqués dans le processus tumoral de cette maladie.

II) Mise en place embryologique des surrénales et physiopathologie de la maladie surrénalienne du furet

1. La surrénale saine, un organe structuré et responsable de nombreuses sécrétions

Avant d'aller plus avant dans l'étude des surrénales, un petit rappel des différentes zones et sécrétions existantes des surrénales peut s'avérer nécessaire. Le Tableau 5 ci-dessous rassemble les différentes fonctions des zones du cortex surrénalien adulte humain, qui, comme nous le verrons par la suite, sont sensiblement similaires à celles du furet. La zone glomérulée, périphérique est un lieu de production de minéralocorticoïdes comme l'aldostérone, permettant une régulation du volume intravasculaire. La zone fasciculée, plus au centre produit des glucocorticoïdes comme le cortisol, permettant une homéostasie du glucose et une mobilisation des réserves énergétiques. Enfin, la zone réticulée située avant la médullo-surrénale sécrète des stéroïdes sexuels comme la DHEA et la DHEA-S. Comme nous le verrons, ces différentes productions sont soumises au cortège enzymatique cellulaire disponible.

Tableau 5: Fonction des différentes zones du cortex surrénalien adulte chez l'Homme.

	Zone glomérulée	Zone fasciculée	Zone réticulée
Localisation	Niveau extérieur	central	interne
Stimulus	Angiotensine II (ACTH)	ACTH	ACTH
Récepteur membranaire primaire	Récepteurs à l'angiotensine II	MC2R: récepteur à ACTH	MC2R
Activité enzymatique spécifique	CYPB11B2 : aldostérone synthase	CYP17: 17-hydroxylase (17-OH) et CYP11B1: 11 β -hydroxylase	CYP17: 17-OH et 17-20 lyase
Hormone produite	Minéralocorticoïdes (aldostérone)	Glucocorticoïdes (cortisol)	Stéroïdes sexuels (DHEAS)
Fonction	Régulation du volume intravasculaire	Homéostasie du glucose, mobilisation des réserves énergétiques	Adrénarchie, bien-être
Conséquences d'un déficit	Hyponatrémie, hypotension, hyperkaliémie	Hypoglycémie, pas de réponse au stress	inconnu

Tiré de: Keegan et Hammer, 2002

2. Mise en place du cortex surrénalien au cours du développement embryonnaire

Le cortex surrénalien est un composant crucial de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale, qui coordonne la réponse des mammifères au stress. Les événements se produisant précocément dans la morphogénèse des surrénales n'ont été que récemment explorés en détail. Des études sur les facteurs de régulation qui guident la prolifération et la différenciation des cellules stéroïdogéniques se sont concentrées sur les anomalies humaines de mise en place de la cortico-surrénale et des analyses génétiques, moléculaires et cellulaires chez les souris. Bien qu'il existe indéniablement des différences spécifiques d'espèces dans l'organisation structurelle et fonctionnelle du cortex surrénalien des mammifères, les principes de base du développement corticosurrénalien qui régulent sa propre croissance et sa différenciation ont en commun de nombreuses caractéristiques.

Nous allons ici développer les événements importants dans le développement corticosurrénalien depuis la condensation initiale des cellules épithéliales cœlomiques dans le primordium surrénalo-gonadique jusqu'à la croissance et la différenciation en un cortex surrénalien comportant des zones bien différenciées (Keegan et Hammer, 2002 ; Kima et Hammer, 2007).

2.1. Observations chez l'Homme

Des observations histologiques indiquent que le cortex définitif/adulte serait issu de la migration d'une population distincte de cellules issues de l'épithélium cœlomique et/ou du mésenchyme mésonéphrique sous jacent (voir Figure 26) (Kima et Hammer, 2007).

Chez l'Homme, le développement des surrénales se fait en phases distinctes. Durant la quatrième semaine de gestation, les cellules cœlomiques épithéliales et/ou les cellules mésenchymateuses mésonéphriques sous jacentes se situant entre le pont urogénital primitif et le mésentère dorsal commencent à proliférer et à migrer depuis le mésonéphros pour former les prémices d'un tissu stéroïdogénique, le primordium surrénalo-gonadique (Mesiano et Jaffe, 1997, Peterson *et al.*, 2003). L'aspect caudal de cette structure, le primordium surrénalien, est organisé en ultra-structures formant des sortes de cordons, ce qui concorderait avec son potentiel stéroïdogénique.

L'étape principale de ce développement est la séparation entre le primordium gonadique et le primordium surrénalien en organes fœtaux distincts dans la huitième semaine de gestation (Kima et Hammer, 2007). Ce prémice de primordium surrénalien existant chez l'Homme est appelé la « zone surrénalienne fœtale » (cortex fœtal) et le développement d'un cortex définitif commence à se mettre en place après sa formation.

Des études ont montré que la capsule mésenchymateuse commencerait à se former autour de la portion principale de cortex fœtal sous forme de condensations diffuses de cellules peu épaisses sur toute la surface de la glande, suivie plus tard par le développement d'un cortex définitif entre la huitième et la neuvième semaine de gestation chez l'Homme (Mesiano et Jaffe, 1997 ; Kima et Hammer, 2007). La glande encapsulée ne change ensuite pratiquement pas de morphologie, jusqu'à ce qu'entre la seizième et la vingtième semaine de gestation les cellules de la zone fœtale possédant une morphologie stéroïdogénique prennent place (Kima et Hammer, 2007). Le cortex définitif ne subit pas de différenciation jusqu'à la trentième semaine de gestation où il se différencie finalement en zone fasciculée (ZF) et zone

glomérulée (ZG). Des remaniements importants du cortex surrénalien ont lieu après la naissance, via une régression du cortex fœtal par apoptose et une expansion concomitante des ZF et ZG pré-existantes.

Ce processus d'expansion de la zone définitive se fait via un turnover centripète des cellules corticales définitives externes qui subissent des mitoses (Kima et Hammer, 2007).

Sur la Figure 22, un des modèles de migration cellulaire proposé par Mesiano et Jaffe en 1997, est exposé, avec une hyperplasie de la zone définitive, une hypertrophie au niveau de la zone foetale et des apoptoses dans la zone centrale de la zone foetale. Les cellules migrent de la périphérie vers le centre de la glande.

Figure 22: Modèle de migration cellulaire selon Mesiano et Jaffe

Structure schématique de la surrénale foetale humaine en milieu de gestation et proposition de migrations cellulaires au niveau de chaque zone corticale

Ce modèle propose une hyperplasie de la zone définitive, une hypertrophie au niveau de la zone foetale et des apoptoses dans la zone centrale de la zone foetale. Les cellules migrent de la périphérie vers le centre de la glande.

Tiré de: Mesiano et Jaffe, 1997

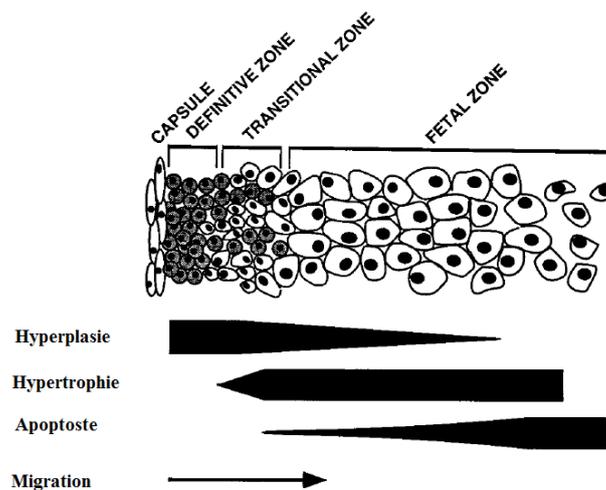
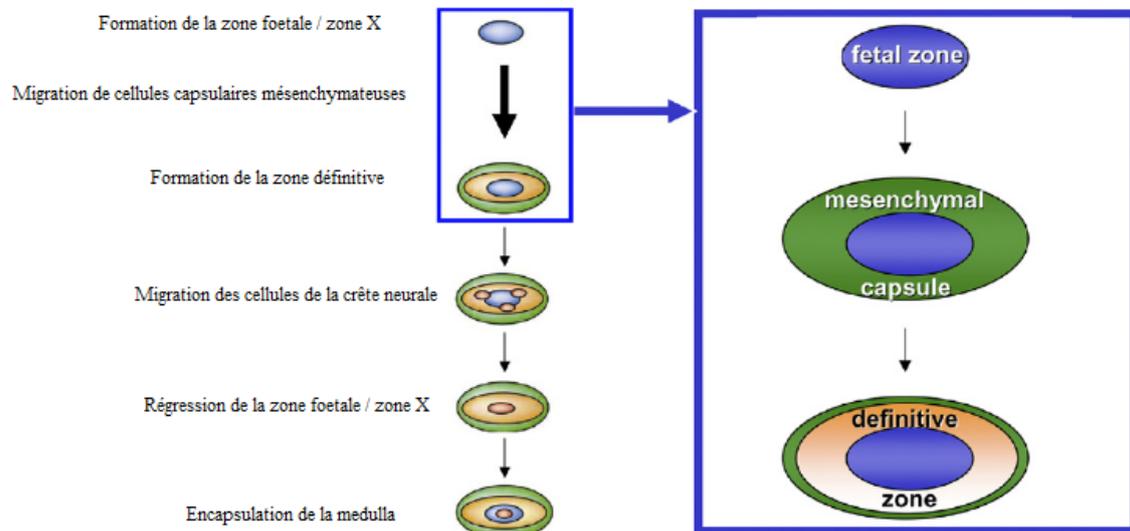


Figure 23 : Modèle d'organogénèse surrénalienne de mammifère

Ce modèle détaille la séquence de formation de la zone fœtale et de la zone définitive.

Tiré de: *Kima et Hammer, 2007*



2.2. Développement surrénalien chez la souris

Le développement surrénalien de la souris suit un processus sensiblement semblable à celui de l'Homme.

Durant la gestation de la souris, le primordium surrénalo-gonadique est issu de l'épithélium cœlomique du pont urogénital et du mésenchyme mésonéphrique sous-jacent, initialement marqué par l'expression de *Sf1* (Steroidogenic factor-1) (Kima et Hammer, 2007).

On peut ensuite clairement identifier le primordium surrénalien comme une population de cellules dorsales et médiales au mésonéphros et aux gonades. La glande surrénalienne se retrouve encapsulée, puis croît de façon continue grâce au développement d'une zone définitive.

La glande surrénale comprend ensuite une corticale et une médulla distinctement compartimentées. On supposait auparavant le manque d'une vraie zone fœtale, bien que la souris développe deux zones corticales distinctes lors du développement embryonnaire de ses surrénales (Kima et Hammer, 2007). Une récente étude a conduit à l'identification d'un élément permettant la mise en place de la surrénale, localisé sur le quatrième intron du gène *Sf1* (Kima et Hammer, 2007, Zubair *et al.*, 2006). En effet, un traçage de lignée cellulaire a révélé que le cortex fœtal de la souris serait présent dans l'embryon murin en tant que partie caudale du primordium surrénalo-gonadique et serait maintenu après la naissance en tant que zone-X. Le développement de cette zone X/zone fœtale ne devient évident histologiquement que dix à quatorze jours après la naissance, ceci étant dû à un enchevêtrement initial des structures du cortex fœtal et de la médulla. Il a par ailleurs été remarqué que chez les mâles, durant la maturité sexuelle, la zone subit une régression et disparaît 38 jours après la naissance. Chez les femelles, la régression de la zone X/zone fœtale ne prend place que durant la première gestation (Kima et Hammer, 2007).

2.3. *Physio-pathogénie des néoplasies corticosurréaliennes à partir du modèle murin*

Nous allons présenter et comparer les surrénales murines, humaines et de furet et verrons que la souris constitue un modèle d'étude fiable pour expliquer la physiopathogénie des néoplasies cortico-surréaliennes.

Bien que le furet soit un animal valable pour les études expérimentales d'endocrinologie de la reproduction, son génotype n'est pas standardisé. Ce n'est donc pas un animal idéal pour les études de tumorigénèse. De plus, la latence avec laquelle les néoplasies corticosurréaliennes se mettent en place chez les furets stérilisés, avec une moyenne de plus de 3 ans, limite les études prospectives du développement tumoral dans cette espèce (Bielinska *et al.*, 2006).

Le phénomène de néoplasie corticosurréaliennne induit par gonadectomie a aussi été observé chez les souris, les rats, les cochons d'Inde et les hamsters. Parmi ces animaux, la souris est le modèle le plus utilisé de part sa génétique particulièrement bien caractérisée.

De plus, dans certaines lignées de souris consanguines ou génétiquement modifiées, les tumeurs corticosurréaliennes se développent en quelques semaines ou mois après la gonadectomie, avec une pénétrance quasi complète (Bielinska *et al.*, 2006).

Bien que des similitudes entre les furets et les souris consanguines pour les tumeurs corticosurréaliennes aient été mentionnées dans les ouvrages vétérinaires, aucune étude n'a été faite pour appliquer les études effectuées sur les souris aux furets. Bielinska met en évidence dans une de ses études (2006) les remaniements histologiques qui accompagnent les tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie chez ces deux espèces, et les corrèle avec des données récentes sur les mécanismes moléculaires de tumorigénèse déduits du modèle murin (Bielinska *et al.*, 2006).

Lors de maladie surréaliennne du furet, des examens histologiques peuvent révéler une hyperplasie nodulaire, un adénome ou un carcinome du cortex surréalien. Une hyperplasie est une augmentation de volume d'un tissu ou d'un organe due à une augmentation du nombre de ses cellules. Un adénome est une tumeur bénigne dont le développement s'opère au niveau d'une glande et qui a pour caractéristique de reproduire la structure de cette glande. Quand ils deviennent malins ils sont appelés adénocarcinomes.

Un carcinome est une tumeur développée à partir des cellules d'un épithélium.

2.4. *Structure, fonction et développement du cortex surréalien :*

Le cortex surréalien est une source majeure d'hormones stéroïdiennes synthétisées à partir de cholestérol à travers l'activité séquentielle d'une série d'enzymes cytochromes P450 (Bielinska *et al.*, 2006). Comme on peut le voir sur la Figure 27, les sécrétions surréaliennes sont différentes chez la souris et chez le furet. Ces deux espèces ont en commun la voie de production de l'aldostérone, un minéralocorticoïde jouant un rôle important dans le système rénine-angiotensine-aldostérone, impliqué notamment dans le maintien de la volémie plasmatique et de la balance Na^+/K^+ . L'aldostérone est produite au niveau de la zone glomérulée du cortex surréalien à partir du cholestérol avec la participation des enzymes P450 c21, P450 c17, P450 ald et 3β -HSD notamment. Sa production donne lieu à la formation de produits intermédiaires comme la prégnénolone, la progestérone et la corticostérone chez les souris comme chez les furets.

Cependant, les surrénales de furets possèdent, en plus de la souris, l'enzyme P450c17, qui permet la production de 17-OH progestérone et de 17α -OH progestérone à partir de la

prégnénone et de la progestérone. La 17α -OH progestérone est ensuite transformée en cortisol au sein même de la surrénale, au niveau de la zone fasciculée. Le cortisol est le principal glucocorticoïde sécrété par le cortex surrénalien du furet, et de l'Homme, tandis que c'est la corticostérone chez la souris (Rosenthal *et al.*, 1993 b).

Figure 24 : Voies de biosynthèses normales et néoplasiques corticosurréaliennes de la souris et du furet.

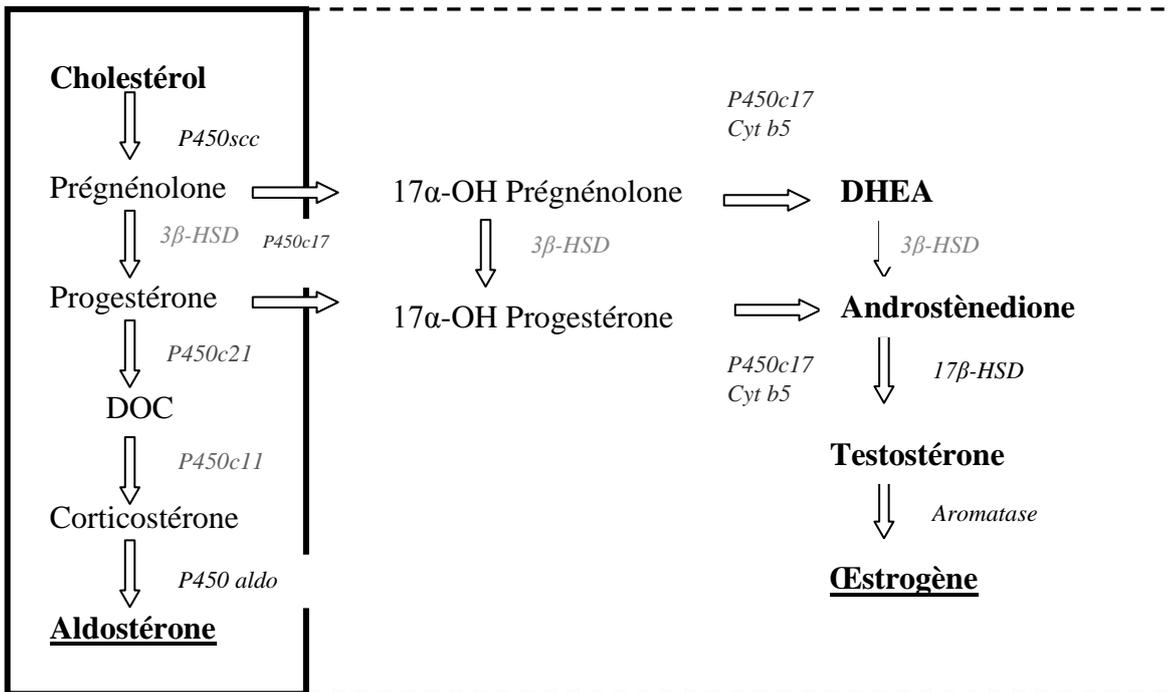
Légende:

- Traits pleins : voies de biosynthèses normales
- Traits pointillés : voies de biosynthèses néoplasiques

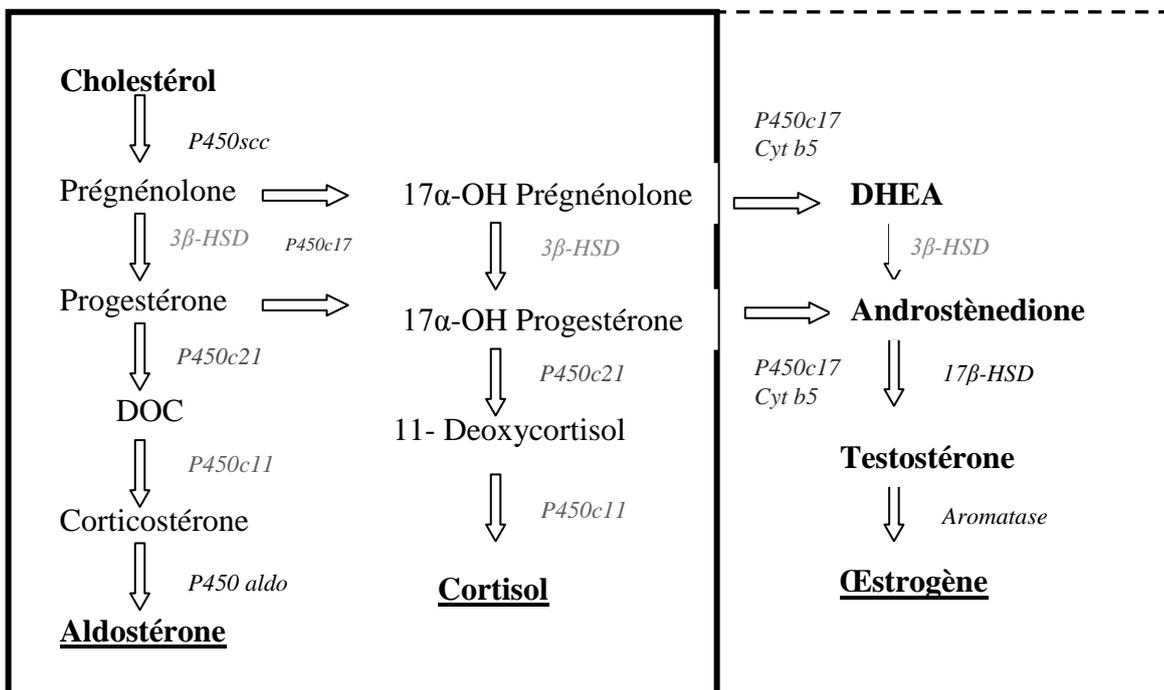
Le répertoire d'enzymes situées après le tronc commun détermine la capacité stéroïdogénique d'une cellule donnée.

Selon: Bielinska et al., 2006

Souris:



Furet:



Chez la souris adulte, les cellules surrénaliennes ne possèdent pas de cytochrome P450 17 α -hydroxylase/C17–C20 lyase (P450c17), une enzyme bi-fonctionnelle nécessaire pour la synthèse de cortisol et de stéroïde sexuel. C'est pour cette raison que la corticostérone est le principal glucocorticoïde sécrété par le cortex surrénalien de la souris et normalement aucun stéroïde androgène n'est produit dans ce tissu (voir Figure 28, Figure 29 et Tableau 5) (Bielinska *et al.*, 2006).

La zone fasciculée et la zone glomérulée ne sont pas impliquées dans la maladie surrénalienne du furet. La zone réticulée produit des œstrogènes à partir de la 17 α -OH prégnénolone et de la 17 α -OH progestérone via des enzymes comme la P450c17, la 3 β -HSD, 17 β -HSD et l'aromatase qui transforme la testostérone en œstrogène. Chez la souris la même production d'œstrogènes a lieu lors de l'équivalent de la maladie surrénalienne du furet, mais cette fois ci à partir de la prégnénolone et de la progestérone.

Tableau 6 : Anatomie comparative et physiologie des cortex surrénaliens de souris, furet et Homme

Anatomie comparative et physiologie du cortex surrénalien			
	Souris	Furet	Homme
Morphologie des zones distinctes	Zone glomérulée Zone fasciculée Zone -X	Zone glomérulée Zone intermédiaire Zone fasciculée Zone réticulée Zone juxta-médullaire	Zone glomérulée Zone fasciculée Zone réticulée Zone fœtale
P450c17 17α-hydroxylase	-	++	++
Production de glucocorticoïdes majoritaire	Corticostérone	Cortisol	Cortisol
P450c17 17,20 lyase	-	+/-	++
Production de stéroïdes androgènes	-	Minimale	++

Selon : Bielinska *et al.*, 2006

Figure 25: Surrénales de souris DBA/2J non stérilisées

Légende :

- ligne pointillée : la capsule.

On remarque que P450c11, une enzyme requise pour la synthèse de corticoïdes est exprimée dans tout le cortex

Coloration à HE à gauche, hybridation in situ de P450c11 à droite

Barre = 5,6 mm

Tiré de: Bielinska et al., 2006

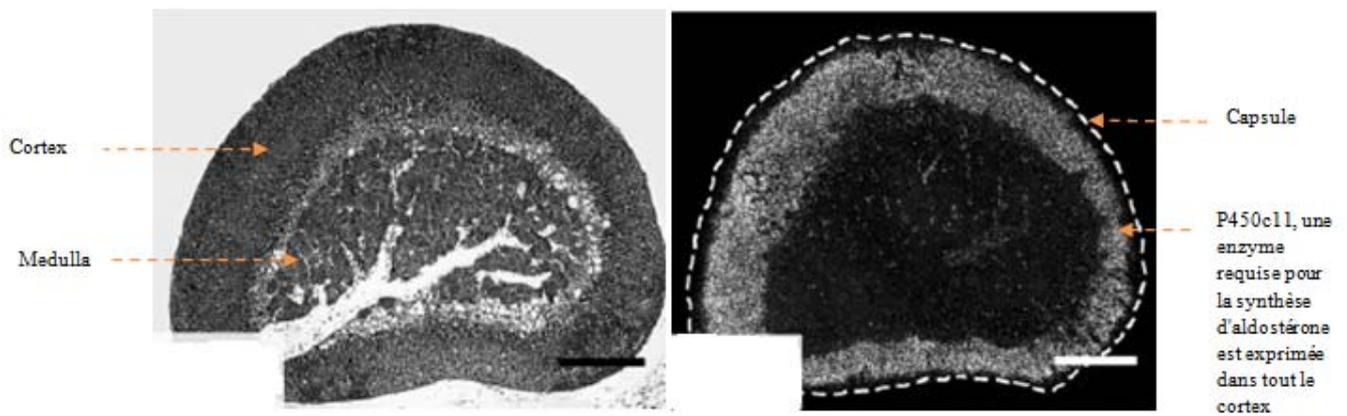


Figure 26 : Adénome surrénalien de souris DBA/2J ovariectomisée

Légende :

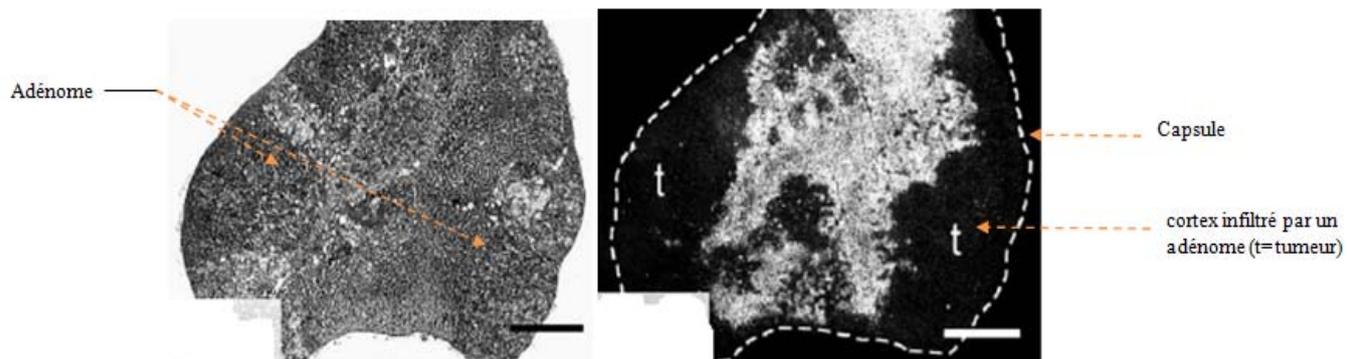
La ligne pointillée marque la capsule, le cortex est infiltré par la tumeur qui diminue ainsi la capacité de la glande à produire des corticoïdes.

À gauche coloration HE, à droite P450c11 avec hybridation in situ

T: tumeur

Tiré de: Bielinska et al., 2006

Durant le développement embryonnaire, les cellules du cortex surrénalien et des



gonades sont issues de cellules souches du pont urogénital. La différenciation du primordium surrénalo-gonadique est sous l'influence de facteurs de croissance sécrétés par le mésonephros sous-jacent. Les cellules souches corticosurréaliennes migrent médialement et rostralement, et peuvent éventuellement s'associer avec des cellules dérivées de la crête neurale qui donneront naissance à la médulla surrénalienne, tandis que les cellules destinées à devenir du stroma gonadique migrent latéralement et s'associent avec les cellules germinatives primaires (voir Figure 31 et Figure 30). Des gènes comme Wilms'tumor1 (Wt-1), Wnt4, et Sf1 interviennent dans ce développement (Bielinska *et al.*, 2006).

Le cortex surrénalien et les gonades sont des sites majeurs de production de stéroïdes. Les cellules stéroïdogéniques du cortex surrénalien et les gonades semblent provenir d'un même ensemble de cellules souches dans la crête urogénitale (Bielinska *et al.*, 2009 ; Keegan et Hammer, 2002). La différenciation, la croissance et la survie des cellules stéroïdogéniques de la surrénale sont contrôlées par diverses hormones comme l'ACTH, l'angiotensine II, l'endothéline 1, la vasopressine et l'insuline growth factor (IGF). Dans certains cas, des facteurs paracrines et endocrines traditionnellement associés avec la fonction des cellules stéroïdogéniques gonadiques peuvent influencer la différenciation, la prolifération et la fonction des cellules précurseur de la corticosurréale, comme LH, l'inhibine, et les activines (Bielinska *et al.*, 2006 ; Bielinska *et al.*, 2009 ; Romero *et al.*, 2007). Nous verrons par la suite que ces facteurs ont un intérêt dans la tumorigénèse induite par gonadectomie.

Figure 27 : Mise en place des gonades et des surrénales

La mise en place des gonades et des surrénales se fait à partir du pont uro-génital. Les gènes régulateurs clés intervenant au moment des différentes étapes de ce développement sont indiqués dans les encadrés.

Selon : Bielinska et al., 2006

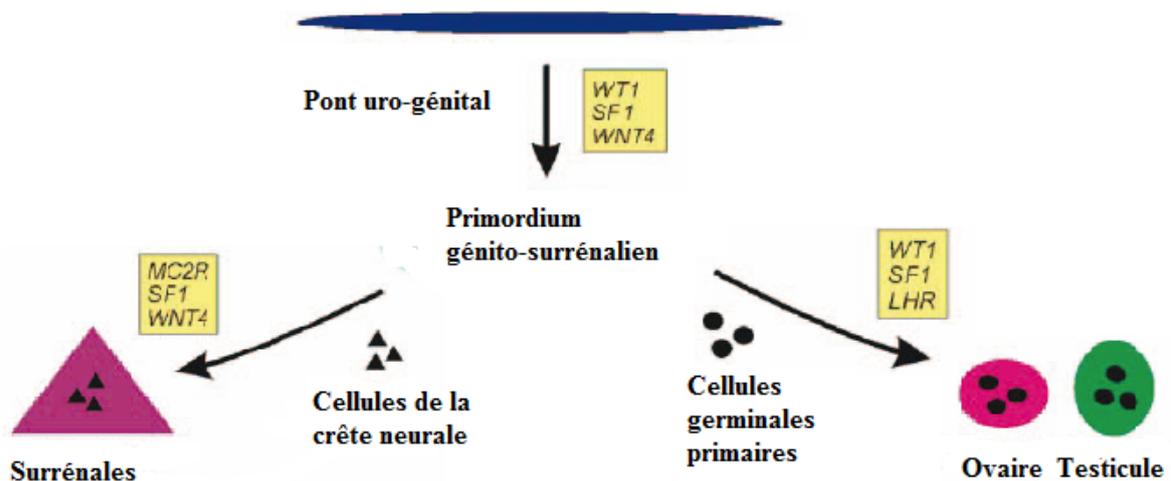


Figure 28 : Coupe histologique d'un embryon de souris DBA/2J au 13ème jour de gestation

Légende :

Les flèches désignent l'épithélium délimitant la zone cœlomique médiale.

ao = aorte dorsale

cv= veine cardinale

g= gonades

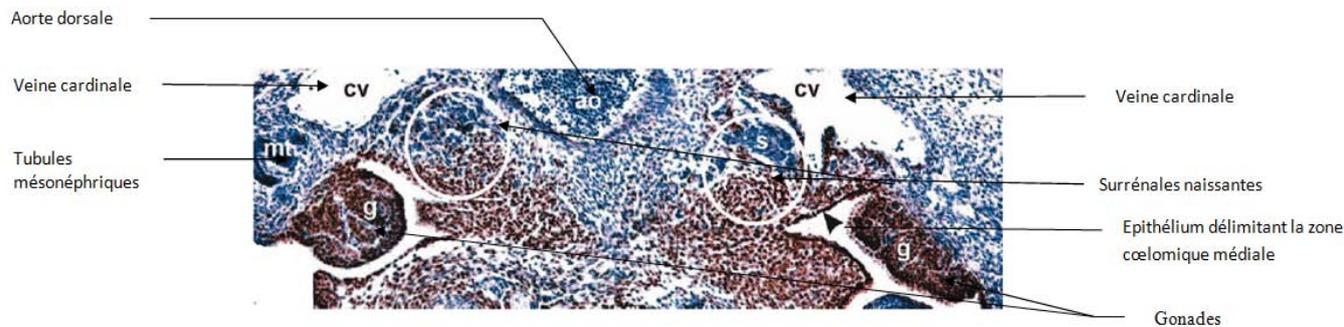
mt= tubules mésonéphriques

s= sympathoblastes

les cercles indiquent les surrénales naissantes

barre = 100 μm , méthode complexe peroxydase avidine-biotin, GATA-4

Tiré de: Bielinska et al., 2006



Durant l'embryogénèse des mammifères, les cellules souches destinées à devenir des cellules corticosurrénales s'associent avec des cellules dérivées de la crête neurale, ce qui engendre la médulla surrénale. Les cellules destinées à devenir du stroma gonadique s'associent avec des cellules germinales primordiales.

Une mutation dans le facteur 1 stéroïdogénique (Sf1) et Wilms tumor-1 (Wt1), deux facteurs de transcription de gènes exprimés dans la crête urogénitale, perturbent le développement des cellules stéroïdogéniques dans les gonades mais aussi dans les surrénales, soulignant la relation étroite entre ces lignées de cellules (Bielinska et al., 2009).

Au début de la gestation chez l'Homme, le cortex de la surrénale consiste en une large couche interne appelée la « zone fœtale », et un fin anneau externe de cellules immatures, connues comme étant la zone définitive. La principale fonction de la zone fœtale est de produire des androgènes surrénaux, dehydroépiandrostérone (DHEA) et sulfate de DHEA (DHEA-S), qui sont métabolisés par le placenta en œstrogènes permettant de maintenir la gestation. Par conséquent, la zone fœtale exprime des enzymes et des régulateurs allostériques requis pour la production d'androgènes, ceci incluant le cytochrome P450 side chain cleavage (P450 scc), le cytochrome P450 17 α -hydroxylase 17,20-lyase (P450c17), le cytochrome b5 (cyt b5), la sulfotransférase stéroïde SULT2A1, la 3 β -Hydroxysteroid déshydrogénase type 2 (HSD3b2), une enzyme requise pour la synthèse de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes. Ces enzymes sont transitoirement exprimées dans la zone fœtale pendant

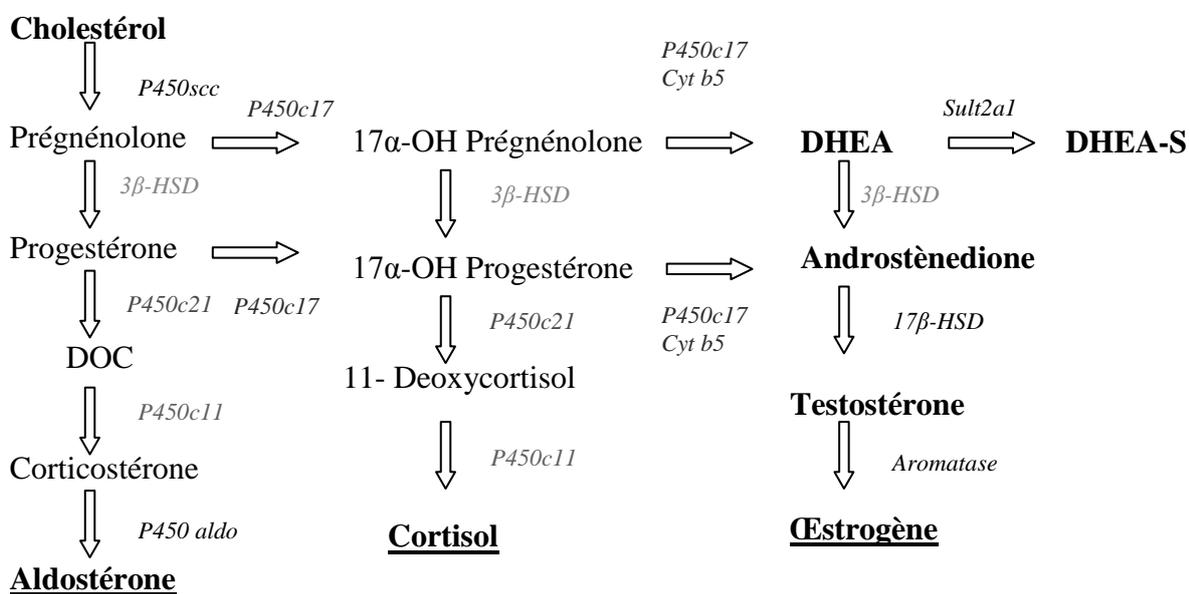
les semaines sept à douze de la gestation et servent de garant contre la virilisation des cellules souches génitales femelles (Bielinska *et al.*, 2009).

On peut voir dans la Figure 32 un schéma des voies de synthèse des stéroïdes chez le furet.

Figure 29 : Voies de synthèse des stéroïdes

Toutes les cellules stéroïdogéniques ont en commun la capacité de mobiliser et cliver le cholestérol. Le répertoire d'enzymes disponibles après le P450_{scc} détermine la capacité stéroïdogénique d'une cellule donnée. Noter que le P450_{c17} possède une activité 17-hydroxylase et 17,20-lyase.

Selon: Bielinska *et al.*, 2009



Après la naissance, la zone fœtale régresse et les productions de DHEA et de DHEA-S cessent. La zone définitive du cortex surrénalien commence à se diviser en compartiments anatomiquement et fonctionnellement distincts: la zone glomérulée (ZG) la zone fasciculée (ZF), et la zone réticulée (ZR). L'enzyme P450_{c17} requise dans la production de stéroïdes sexuels au niveau des gonades n'est normalement pas exprimée dans le cortex surrénalien en dehors de la période fœtale (Bielinska *et al.*, 2005).

Les cellules présentes dans la ZG expriment HSD3β2 mais n'ont pas d'activité P450_{c17} et par conséquent produisent des minéralocorticoïdes.

Les cellules de la ZF expriment HSD3β2 et possèdent une activité P450_{c17}, 17-α hydrolase mais pas d'activité P450_{c17} 17-20 lyase et c'est pourquoi elles produisent du cortisol. Cette absence d'activité P450_{c17} 17-20 lyase dans la ZF a été attribuée en partie à un manque d'expression de ses régulateurs allostériques, cytochrome b5 (Wagner *et al.*, 2008). La production de DHEA et DHEA-S est localisée à la ZR. L'enzyme 21-OHase, est requise dans la production de glucocorticoïdes (Bielinska *et al.*, 2005).

2.5. Régénération corticosurrénaliennent et cellules souches surréналиennes

La régénération possible corticosurrénaliennent suggère l'existence de cellules apparentées à des cellules souches dans le compartiment externe de la surrénale.

Le cortex surrénalien est organisé en lignées radiales de cellules s'étendant de la zone glomérulée à la zone fasciculée. Le cortex surrénalien adulte subit un renouvellement continu: les cellules souches situées près de la jonction entre la zone glomérulée et la zone fasciculée donne naissance à des cellules filles qui migrent de manière centripète puis subissent une apoptose (Bielinska *et al.*, 2003).

Le fait que le cortex définitif soit capable de proliférer et des observations de renouvellement cellulaire centripète au sein même du cortex sont en faveur d'un modèle de repopulation centripète corticosurrénaliennent et suggèrent la possible existence de cellules apparentées à des cellules souches dans le compartiment externe de la glande (Mesiano et Jaffe, 1997 ; Kima et Hammer, 2007). En effet, il est intéressant de remarquer que lors d'énucléation surrénalienne chez des souris, (expérience lors de laquelle on ne laisse que la capsule et les cellules sous capsulaires intactes, le reste étant retiré) le cortex rentre dans un processus dynamique de régénération et dans les huit jours suivant cette énucléation des foyers de nouvelles cellules se forment et prolifèrent à partir de la capsule pour s'étendre vers le centre de la glande. Cette régénération prend environ trente jours après lesquels la glande présenterait une apparence histologique normale, avec une zonation corticale propre et une fonction stéroïdogénique normale pour le cortex surrénalien. Cette expérience suggère que le maintien de la population cellulaire ne serait pas possible individuellement pour chaque zone surrénalienne (Kima et Hammer, 2007).

De même, des transplantations de cellules primaires issues de tissus corticosurréналиens ont donné lieu à la formation d'un tissu corticosurrénaliennent normal chez l'animal hôte, le tissu résultant de ces transplantations présentant une architecture corticosurrénaliennent normale.

Ces études montreraient que le cortex surrénalien aurait la capacité de se régénérer et posséderait des cellules capables de le coloniser tout au long de la vie de l'organisme. Ces cellules seraient situées dans la zone externe du cortex (Kima et Hammer, 2007).

2.6. Origine de la population de cellules périphériques capables de régénérer la surrénale

Il existe trois hypothèses sur l'origine précise des cellules périphériques régénérant la surrénale (Kima et Hammer, 2007).

- La première hypothèse, soutient que chaque zone de la glande surrénale adulte maintiendrait sa propre population cellulaire via une prolifération cellulaire limitée à chaque zone distincte. Cette théorie est controversée en raison de la prédominance de mitoses et de proliférations cellulaires dans la région subcapsulaire mais aussi par le fait que la grande majorité des apoptoses surviennent au niveau de la limite entre la zone réticulée et la médulla (Kima et Hammer, 2007).

- La seconde hypothèse soutient que la population de cellules repeuplantes serait issue de la capsule mésenchymateuse. Le concept de cellules capsulaires similaires à des fibroblastes, assimilables à un ensemble de cellules indifférenciées repeuplant la glande est soutenu sur la base d'une série d'études cytologiques menées par Zwemer et ses collègues. Ces derniers ont mené une étude de traçage de lignées cellulaires en utilisant un traçage au bleu trypan (« trypan blue pulse chase paradigme ») pour suivre le renouvellement de lignées

de cellules corticosurréaliennes. Des cellules bleues ont été retrouvées dans la ZG après coloration exclusive de cellules capsulaires (Kima et Hammer, 2007).

De plus des études histologiques (Baker, 1952) ont placé l'origine des cellules corticosurréaliennes à proximité des colonnes cellulaires, des cellules émergeant de la capsule.

D'autres preuves histologiques (Bielinska *et al.*, 2003) indiquent que des cellules stéroïdogéniques Sf1 positives se différencieraient dans une zone d'hyperplasie de cellules fusiformes Sf1 négatives de la capsule pour s'étendre dans le parenchyme externe de la zone glomérulée (Beuschlein *et al.*, 2002). Enfin, une dernière observation corroborant cette hypothèse se situe lors de la prolifération du cortex surréalien induite par de l'ACTH, où des cellules prolifératrices marquées par immuno-histochimie PCNA sont observées dans la capsule puis repeuplent de façon centripète la glande (Kima et Hammer, 2007).

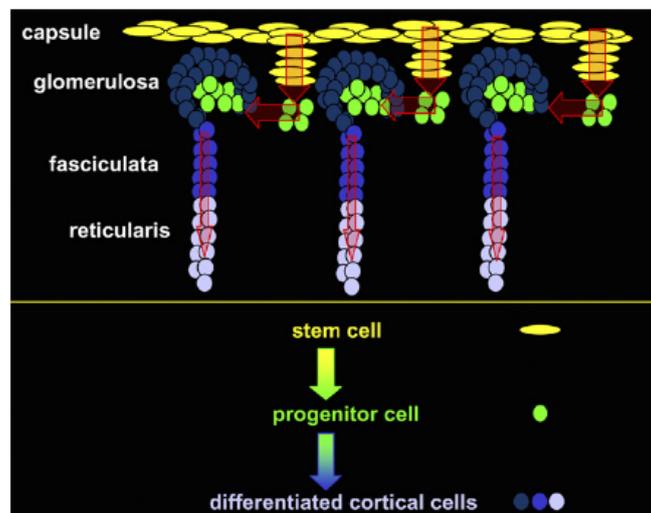
- La troisième hypothèse, compatible avec la seconde, maintient que les cellules indifférenciées sous-capsulaires donnent naissance au reste du cortex surréalien. En plus du fait de constater une prédominance des mitoses au niveau de la région subcapsulaire, des expériences de suivi pulsé, impliquant de la thymidine radioactive ou BrdU ont révélé une prédominance de marquage des cellules subcapsulaires. Il a été constaté que ces cellules étaient de plus en plus centripètes et exclusivement dans la zone interne du cortex. De plus récentes études par marquage moléculaire sont en faveur d'un processus de repopulation centripète (Kima et Hammer, 2007).

Toutes ces données soutiennent un modèle selon lequel les cellules indifférenciées périphériques se différencient en cellules de la zone glomérulée suivies par une différenciation successive en cellules fasciculées et réticulées avant de "mourir" au niveau de la limite corticomédullaire (voir Figure 33).

Figure 30 : Modèle hypothétique de migration et différenciation des cellules corticosurréaliennes

Ce modèle propose une migration centripète de cellules souches et germinales et leur différenciation en cellules corticosurréaliennes compétentes pour la stéroïdogénèse

Tiré de: Kima et Hammer, 2007



2.7. Existence de cellules indifférenciées sous-capsulaire maintenues dans un état indifférencié

Il existe des cellules indifférenciées sous-capsulaires maintenues dans un état indifférencié (voir Figure 34). Il est tentant de penser que des cellules capables de repeupler les zones stéroïdogéniques corticosurréaliennes sont, à la base, indifférenciées et pluripotentes. La présence de telles cellules périphériques est bien documentée dans plusieurs espèces animales, chaque espèce ayant des particularités (Kima et Hammer, 2007).

Des chercheurs ont mis en évidence une population de cellules SF-1 positives situées entre la zone glomérulée et la zone fasciculée chez des rats, cette zone étant un lieu de réplifications cellulaires, les cellules migrant ensuite dans d'autres régions. Ils ont ainsi supposé que cette zone constituait un réservoir de cellules souches dans le cortex surréalien adulte de rats (Mitani *et al.*, 2003).

Une population de cellules sous-capsulaires Sf1 positives mais stéroïdogéniquement négatives est proposée par Kima et Hammer comme constituant les réservoirs de cellules mères.

Ces auteurs ont supposé que ces cellules Sf1 positives restent stéroïdogéniquement inactives sous l'inhibition de la transactivation de Sf1 par le récepteur nucléaire orphelin Dax 1 (Dosage sensitive sex-reversal, locus d'hypoplasie surréalienne congénitale sur le gène 1 du chromosome X). La protéine Dax 1 fonctionnerait comme une protéine co-régulatrice pour inhiber l'activité transcriptionnelle des autres récepteurs nucléaires, comme Sf1. Il a aussi été reporté comme inhibant la transcription en se liant à l'ADN au niveau des régions « promoteur de gènes stéroïdogéniques » (StAR) (Kima et Hammer, 2007). Dax 1 participerait aussi à la « décision » du devenir de cellules à travers une régulation dynamique des facteurs de transcription Gata4/Gata6 au niveau des surrénales et des gonades (Tremblay et Viger, 2001 ; Jimenez *et al.*, 2003). Après stimulation du cortex surréalien, Dax-1 serait régulé négativement, peut être pour permettre l'expression de gènes stéroïdogéniques.

Dans de récentes études, il a été montré que Sf1 et Nr3c1 (récepteurs de glucocorticoïdes, GR) activaient de façon synergique le promoteur de Dax1 en réponse à une stimulation par des glucocorticoïdes, tandis que Sf1 et GR se dissociaient du promoteur de Dax1 en réponse à une stimulation par de l'ACTH (Kima et Hammer, 2007).

Il a donc été proposé une hypothèse selon laquelle *Dax 1* maintiendrait le statut indifférencié et la capacité proliférative des cellules souches sous-capsulaires corticosurréaliennes. Trois observations soutiennent cette hypothèse :

- L'expression de Dax 1 est restreinte à la région sous-capsulaire corticosurréaliennes chez les mâles;
- Dax1 inhibe la transcription des gènes stéroïdogéniques médiée par SF1 dans des cellules en culture ;
- Il a été récemment montré que Dax1 facilitait le maintien de l'état indifférencié des cellules souches embryonnaires.

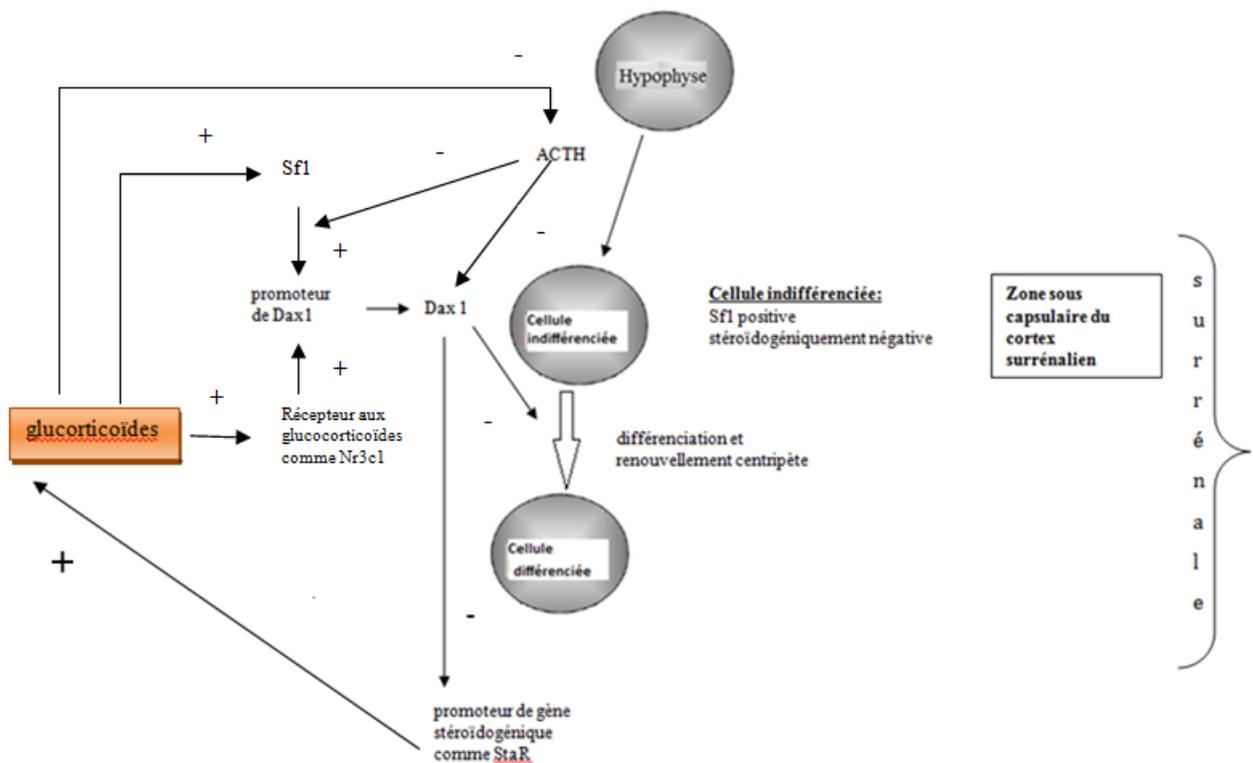
Comme il était connu que l'expression de Dax1 est observée au niveau des cortex différenciés de surrénales de femelles, Kima et Hammer ont émis l'hypothèse que Dax 1 pourrait avoir un rôle supplémentaire chez les femelles, comme le maintien de la zone X/zone fœtale (Kima et Hammer, 2007).

Pour ces différentes raisons, un modèle a été présenté, selon lequel des cellules sous-capsulaires seraient maintenues dans un état indifférencié par un rétrocontrôle endocrine intra-surréalien effectué par des glucocorticoïdes. Une stimulation par de l'ACTH résulterait en une inhibition de l'expression de Dax1, ce qui induirait la différenciation et un renouvellement centripète des cellules souches dans les compartiments du cortex surréalien

(Kima et Hammer, 2007). En effet, le travail de Kima et Hammer a montré que les souris déficientes en gène Dax 1 (Dax 1 null mice) produisaient une quantité augmentée de stéroïdes aux dépens d'une perte de prolifération cellulaire sous-capsulaire. Ces observations expliquent en partie la variabilité dans le temps des manifestations d'insuffisance surrénalienne chez les patients ayant une mutation de DAX1 (hypoplasie surrénalienne liée à l'X) (Kima et Hammer, 2007).

La Figure 34 ci-dessous schématise les mécanismes supposés de maintien de l'état indifférencié des cellules présentes au niveau sous-capsulaire du cortex surrénalien. On peut y voir que les glucocorticoïdes participent au maintien de l'état indifférencié de ces cellules sous-capsulaires tandis que l'ACTH induirait la différenciation et un renouvellement centripète des cellules souches dans les compartiments du cortex surrénalien.

Figure 31 : Schéma global résumant les mécanismes du maintien de l'état indifférencié des cellules indifférenciées présentes au niveau sous-capsulaire du cortex surrénalien



Kima et Hammer proposent le modèle suivant : le destin corticosurrénalien de la capsule serait réprimé par Pod1/capsuline/tcf21 sous l'inhibition directe de Sfl. Lors de la présence d'un signal motogénique (qui stimule la capacité migratoire nonorientée) ou lors de signaux extrinsèques, la cellule capsulaire subirait une division asymétrique, ce qui aurait pour résultat la production d'une autre cellule capsulaire et une cellule souche sous-capsulaire. Ces cellules sous-capsulaires deviendraient Sfl positives, mais seraient limitées dans leur activité stéroïdogénique à cause de l'expression de Dax 1, Sfl dépendante.

Ces cellules prolifèrent continuellement, comme cela a été mis en évidence par PCNA et BrDU, en maintenant l'homéostasie corticosurrénalienne. En réponse à l'ACTH, Dax 1 est réprimé, les cellules migrent de façon centripète à partir de la zone subcapsulaire. Les cellules

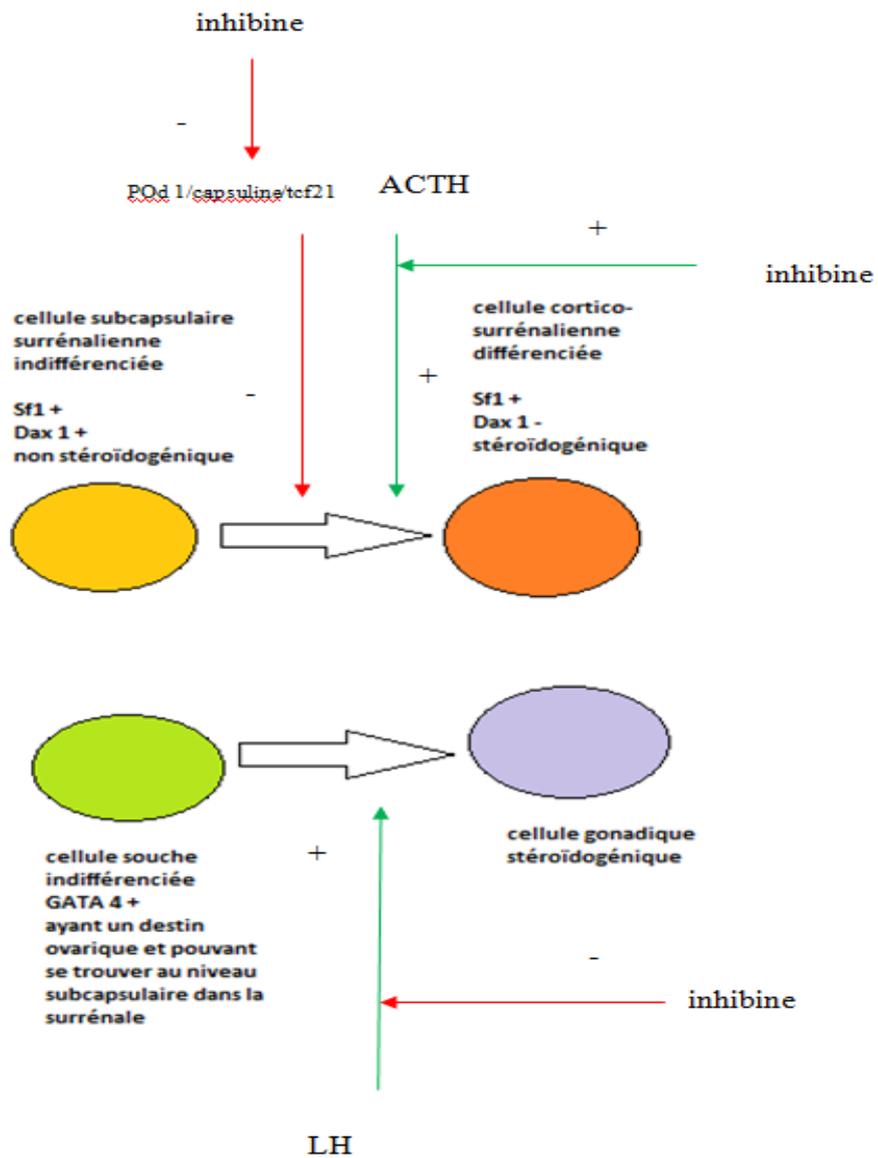
commencent à exprimer leur activité stéroïdogénique et fonctionnent comme des cellules corticosurréaliennes différenciées.

La spécificité de cette différenciation dans le cortex surréalien est en partie maintenue par les actions de l'inhibine qui inhibe l'expansion des cellules souches GATA 4 positives sensibles à LH ayant un destin ovarique. Ces évènements sont résumés dans la Figure 35.

Figure 32 : Évènements moléculaires contribuant au maintien de l'état indifférencié de cellules germinales corticosurréaliennes et rôle de l'inhibine

*Les cellules germinales corticosurréaliennes sont SF1 positives et Dax 1 positives.
L'inhibine joue un rôle de gardien de la différenciation corticosurréaliennne spécifique*

Selon Kima et Hammer, 2007



3. Différenciation de cellules germinales corticosurréaliennes sous-capsulaires pluripotentes en cellules produisant des corticoïdes ou en cellules semblables à des cellules gonadiques

Chez tous les mammifères, le cortex surréalien est un organe dynamique dans lequel les cellules stéroïdogéniques sont en constant renouvellement (Bielinska *et al.*, 2009).

Les cellules de chaque zone du cortex surréalien sont théoriquement issues du même lot de cellules souches/ germinales de la région sous-capsulaire. Ces cellules germinales se divisent et donnent naissance à des cellules souches qui se différencient, migrent de manière centripète, gagnent des zones avec des caractéristiques spécifiques et remplacent les cellules sénescents (voir Figure 36 et Figure 37) (Bielinska *et al.*, 2009 ; Kima et Hammer, 2007).

Il en résulte que le cortex surréalien est structuré en rangées radiales de cellules clonales qui s'étendent de la zone glomérulée à la zone réticulée (Bielinska *et al.*, 2009 ; Morley *et al.*, 1996). Ce modèle de migration cellulaire est soutenu par des preuves expérimentales bien qu'il existe des théories alternatives, comme l'existence de cellules souches indifférenciées se situant dans chaque zone, ayant été proposées pour expliquer le constant renouvellement et la spécification zonale du cortex surréalien (Bielinska *et al.*, 2009 ; Kempna et Fluck, 2008)

Les hormones endocrines et les facteurs paracrines traditionnellement associés avec la fonction des cellules gonadiques stéroïdogéniques, comme l'hormone lutéinisante (LH) et des membres de la super-famille des « transforming growth factor β » (TGF β) (comme le TGF β , l'activine, l'inhibine) interviennent aussi dans la différenciation, la prolifération et la fonction des cellules du cortex surréalien, aussi bien dans les stades physiologiques que patho-physiologiques (Bielinska *et al.*, 2009 ; Beuschlein *et al.*, 2003 ; Beuschlein *et al.*, 2004)

Les caractéristiques moléculaires des cellules souches subcapsulaires quiescentes restent inconnues à ce jour. Cependant, des marqueurs de différenciation caractéristiques ont été identifiés (Bielinska *et al.*, 2009 ; Bielinska *et al.*, 2006 ; Kempna et Fluck, 2008).

Figure 33 : Schéma de différenciation de cellules germinales corticosurréaliennes sous-capsulaires pluripotentes en cellules produisant des corticoïdes ou en cellules semblables à des cellules gonadiques

Légende :

ACTH= hormone adrénocorticotrope

GDX= Gonadectomie

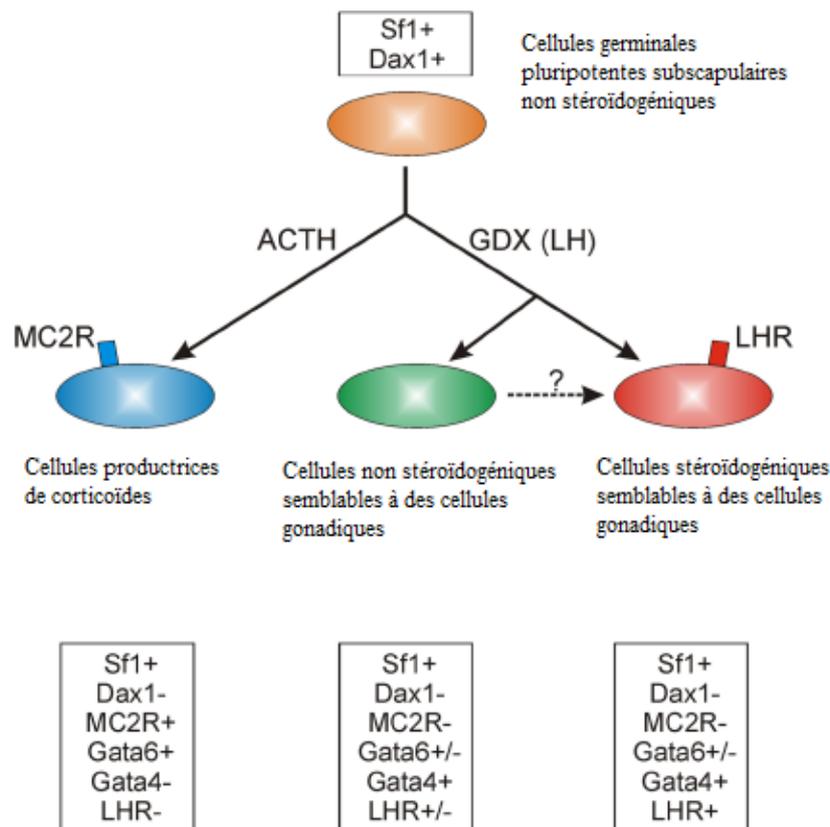
Lh= hormone lutéinisante

LHR= récepteur à LH

MC2R= récepteur 2 à la mélanocortine (récepteur à ACTH)

Sf1= facteur stéroïdogéniques 1

Tiré de : Bielinska et al., 2009



Les premières cellules germinales prolifératives expriment **SF1**, un facteur de transcription qui promeut la croissance cellulaire, limite l'apoptose, et active une large gamme de gènes impliqués dans la stéroïdogénèse surrénalienne mais aussi gonadique (Bielinska et al., 2009).

3.1. La protéine Wt1

La protéine Wt1 (Wilm's tumor 1) est une protéine à doigt de zinc. Le gène *Wt1* a été identifié comme un gène suppresseur de tumeur, muté dans un nombre significatif de cas de tumeur de Wilm (Wilm's tumor). Son importance dans le développement du pont uro-génital a ensuite été mise en évidence par des études sur des souris. Les souris homozygotes pour un allèle déficient pour le gène *Wt1* ("null Wt1") mourraient en milieu de gestation, avec une aplasie des reins et des gonades. Il a donc été conclu que *Wt1* était crucial pour la

spécification des lignées cellulaires gonadiques et rénales. Le gène *Wt1* joue aussi un rôle dans le développement surrénalien, en effet des souris *Wt-1-knockout* avaient des surrénales plus petites que le type sauvage et montraient une expression réduite de CYP11A dans le primordium surrénalien. Ces études (menées par Moore et al., en 1999 et Vidal et Schedl en 2000) ont montré que *Wt1* était un des premiers gènes connus à intervenir dans le développement des lignées cellulaires constituant les reins, les gonades et les surrénales (Keegan et Hammer, 2002 ; Hammer *et al.*, 2005).

3.2. La protéine *Wnt4*

Les protéines *Wnt4* sont des glycoprotéines jouant un rôle important dans le développement de plusieurs structures embryonnaires. Elles agissent via la famille de récepteurs "frizzled" en initiant une cascade de signaux intra-cellulaires menant à une accumulation de β -caténine et une activation transcriptionnelle de gènes cibles. Le gène *Wnt4* est exprimé dans les tubules rénaux en développement et les souris déficientes pour le gène *Wnt4* ("Wnt-4-knockout") ont un développement rénal aberrant et meurent peu après leur naissance d'insuffisance rénale. Ces souris ont aussi un défaut non identifié au niveau des surrénales et les femelles XX sont masculinisées, avec une absence de conduit Müllérien et un développement continu des conduits de Wolf. Cette masculinisation serait le résultat d'une activation ectopique de la synthèse de testostérone causée par l'expression du gène codant pour la 17-hydroxylase (*Cyp17*) dans les gonades des femelles *Wnt-4-knockout*.

Le fait que le gène *Wnt-1* s'exprime normalement chez les souris mutantes au niveau de *Wnt-4* suggère que **l'expression de *Wt-1* précède celle de *Wnt-4* dans la cascade du développement, ou que ces deux molécules agissent en parallèle** (Vainio *et al.*, 1999). Un autre gène *Wnt* : *Wnt11*, est aussi exprimé dans le développement du cortex surrénalien, des reins et des gonades, chez l'Homme (Keegan et Hammer, 2002, Hammer *et al.*, 2005).

3.3. Le facteur stéroïdogénique 1

Plusieurs molécules sont très importantes dans le développement du primordium surrénalo-gonadique, en particulier deux facteurs de transcription: le facteur stéroïdogénique 1 (SF1) et DAX-1. La présence d'un précurseur embryonique commun (le primordium surrénalo-gonadique) a été démontré par immuno-histochimie traçant SF-1, ce qui a révélé une population unique de cellules SF-1 positives localisées au niveau du pont uro-génital. Ces cellules se différencient en deux populations distinctes de cellules qui deviennent les surrénales et le primordium gonadique.

Le facteur SF-1 a d'abord été identifié comme un facteur de transcription régulant l'expression de gènes à hydroxylases variés responsables de la production de stéroïdes. SF-1 est un membre de la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Il contient une protéine en doigts de zinc classique se liant à l'ADN. SF-1 est appelé un récepteur orphelin car il n'a pas de ligand connu.

En plus du cortex surrénalien et des gonades, *Sf1* est exprimé dans les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure où il est important pour la spécification des lignages de cellules gonadotropes et au niveau du noyau ventro-médial de l'hypothalamus où il régulerait la satiété et la prise de nourriture (Keegan et Hammer, 2002, Schoemaker *et al.*, 2002 b). Les souris *Sf-1* null sont dépourvues de surrénales et de gonades (Keegan et Hammer, 2002). Le facteur SF-1 coopère avec GATA-4 dans l'activation transcriptionnelle de l'hormone anti-Müllérienne (AMH) (Tremblay et Viger, 2001).

3.4. Le facteur de transcription *Dax-1*

Le facteur DAX-1 est aussi un membre de la famille des récepteurs orphelins supposé se lier au promoteur de la protéine StAR et/ou fonctionner comme une protéine de liant à l'ARN.

Les souris déficientes pour le gène *Dax1* ("Dax-1 knockout") ne présentent pas d'insuffisance surrénalienne, mais la zone-X ne régresse pas et les mâles sont infertiles tandis que les femelles ont un développement gonadique normal et sont fertiles. De récentes études suggèrent que DAX-1 serait exprimé à un niveau plus élevé chez les femelles, un phénomène supposé être médié par les androgènes, qui peuvent inhiber la transcription de DAX-1. De plus, il a été montré que DAX-1 interagissait avec les récepteurs à androgènes et ceux à œstrogènes.

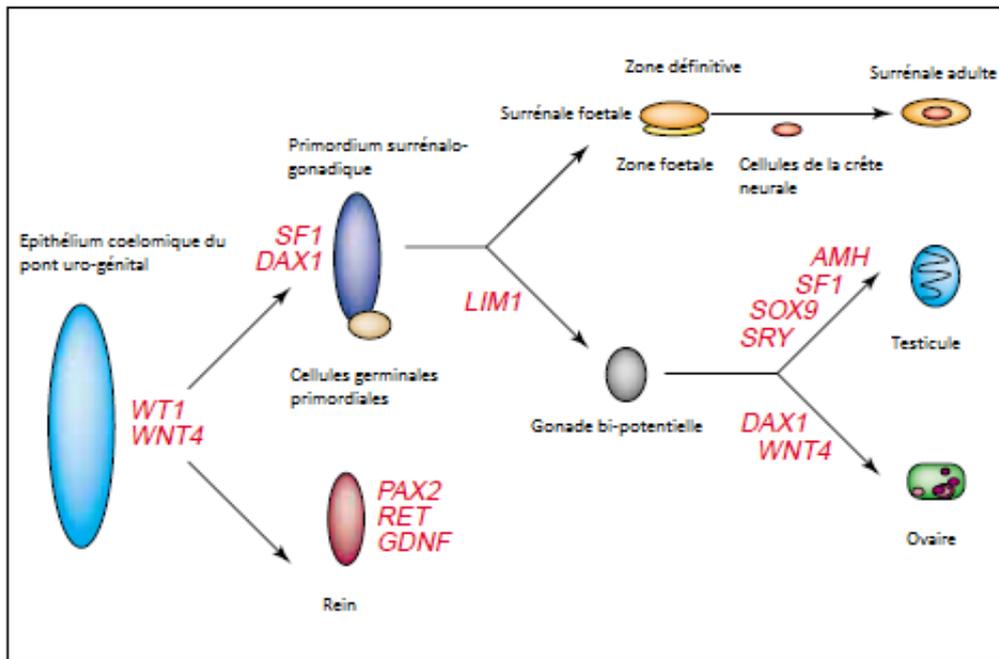
Il est possible que *SF-1* et *DAX-1* activent, en coopération, le développement spécifique aux surrénales. SF-1 peut se lier au promoteur de *Dax-1* et active la transcription du gène *Dax-1*. Cependant, des preuves s'accumuleraient en faveur du fait que *DAX-1* inhiberait la transcription médiée par *SF-1* dans les lignées cellulaires en culture dans les surrénales de souris adultes, probablement en recrutant des co-répresseurs au complexe transcriptionnel. L'expression de *Dax-1* est maintenue chez les animaux déficientes en *Sf-1* (*Sf-1* knockout) et l'expression de *Sf-1* est maintenue dans les surrénales de mâles adultes *Dax-1* knockout (Keegan et Hammer, 2002 ; Wood et Hammer, 2011).

La Figure 37 ci-dessous rassemble sur un schéma l'expression des différents éléments cités précédemment au cours du développement surréno-gonadique chez l'Homme, sensiblement identique à celui du furet.

Figure 34 : Le pont urogénital et le primordium surrénalo-gonadique chez l'Homme.

Le développement du pont uro-génital résulte en la formation des reins, des gonades et du cortex surrénalien. La spécification méthanéphrique des reins et du primordium surrénalo-gonadique intervient en premier lieu. Après contact avec les cellules germinales primordiales, les surrénales fœtales et les gonades bi-potentielles se séparent. Les gonades bi-potentielles se différencient en testicules ou en ovaires tandis que les glandes surrénales continuent à se développer tout comme les cellules de la crête neurale qui deviendront finalement la médulla surrénalienne, qui migrent au centre de la glande. Le processus de zonation corticale est initié. L'importance de la régulation génétique à chaque étape est soulignée par le rouge

Selon: Keegan et Hammer, 2002



3.5. Spécificité de la différenciation des cellules sous-capsulaires surrénaliennes

L'origine partagée de la surrénale et des gonades, l'existence de cellules souches pluripotentes pour la lignée stéroïdogéniques dans ces deux tissus et la présence :

- d'une part, de restes surrénaliens contrôlés par de l'ACTH chez les patients humains présentant une hyperplasie surrénalienne congénitale non traitée évoluant sur le long terme,
 - d'autre part, d'une métaplasie thécale contrôlée par des hormones gonadotropes chez les femmes ménopausées sans traitement œstrogénique,
- prédisent l'existence d'un mécanisme permettant aux cellules souches de chaque tissu (gonadique et surrénalien) de se différencier sélectivement en réponse à la seule hormone peptidique appropriée et non une autre (FSH/LH versus ACTH) (Kima et Hammer, 2007).

L'existence de tumeurs surrénaliennes se développant chez des souris déficientes en *inhibine-α* ("null inhibin-α" ou « inhibine-α KO ») fournit une opportunité de tester cette hypothèse. Il a été montré que ces souris développaient un blastome corticosurrénalien (une

tumeur dérivée du tissu du blastème: amas de cellules provenant du mésoblaste, pas encore différenciées, à l'origine des cellules composant un organe ou une partie du corps) qui exprimerait uniquement Cyp19a1, Cyp17a1, et la Lhcgr, en réponse à une administration chronique de LH (Beuschlein *et al.*, 2003 ; Kima et Hammer, 2007).

De plus un travail récent a montré que LH et FSH stimulaient les cellules souches sous-capsulaires surrénaliennes indifférenciées, qui ne se développent normalement exclusivement que dans un tissu ovarique fonctionnel ou dans le cortex surrénalien, mais ceci seulement quand l'inhibine est absente (Looyenga et Hammer, 2006 ; Kima et Hammer, 2007).

Il semble que les cellules souches de cortex surrénalien des souris de type sauvage auraient, en fait, la capacité innée de répondre aux signaux de différenciation gonadique spécifique (FSH/LH), ce qui serait cohérent avec l'hypothèse d'une origine commune du cortex surrénalien et des gonades (Kima et Hammer, 2007). Plus spécifiquement, LH induirait l'expression de GATA 4, normalement restreint aux gonades, au niveau des cellules souches de la surrénale, qui perdraient concomitamment le GATA 6, normalement restreint à la surrénale. Ces deux modifications étant nécessaires mais non suffisantes pour mener les cellules souches surrénaliennes vers un destin de cellule ovarique.

Ce serait la perte de l'inhibine et par conséquent la non opposition à l'activation de Smad3, qui permettrait l'expansion de ces cellules GATA 4 positives et ainsi la mise en place d'un tissu ovarique dans le cortex surrénalien (Kima et Hammer, 2007).

La protéine Smad3 serait un médiateur intracellulaire du signal TGF β . Il est présent dans les cellules B et dans quelques cellules au niveau de la capsule, dans une étude de Bielinska. Dans cette étude, Smad3 n'a pas été détecté dans les cellules A (Bielinska *et al.*, 2005).

Il a été montré que chez les souris déficientes en *inhibine α* et en *Smad 3* (chez les souris *inhibin-null/Smad3-null*), les cellules GATA 4 positives résidant toujours dans la région des cellules souches subcapsulaires (en réponse à LH), il n'y avait pas d'expansion cellulaire. Ceci indiquerait l'importance de l'inhibine comme un gardien du destin surrénalien des cellules (Kima et Hammer, 2007).

3.6. Interactions moléculaires

Des études ont montré que *WT-1* et *SF-1* interagissaient physiquement pour activer, en synergie, le promoteur de l'*AMH*. *DAX-1* réprime cette activation en inhibant la voie spécifique mâle.

Les preuves selon lesquelles *SF-1* et *DAX-1* seraient intimement impliqués dans la voie de signalisation *WNT* seraient de plus en plus nombreuses, la β -caténine activant les programmes de transcription de *SF-1* dans les surrénales (Keegan et Hammer, 2002).

4. Processus tumoral dans la maladie surrénalienne

Comme nous le verrons par la suite, chez l'Homme, les cellules A et B sont des cellules néoplasiques corticosurrénaliennes. Les cellules B ressemblent à des cellules de la thèque folliculaire des femmes ayant des ovaires polykystiques tandis que les cellules A ressemblent aux cellules stromales d'un ovaire post-ménopause, qui peuvent métaboliser le

cholestérol en oxystérols mais ont une capacité limitée de synthèse d'hormones stéroïdes, plus particulièrement d'hormones stéroïdes sexuelles.

Deux études parues en 1993 et 1997 (Rosenthal *et al.*, 1993 a ; Weiss et Scott 1997) portant sur des furets atteints de maladie surrénalienne indiquent une prévalence de 26 à 56% d'hyperplasie nodulaire, 64 à 16% d'adénomes et 10 à 26% de carcinomes. Une autre étude parue en 1997 (Brown, 1997) a, quant-à elle, constaté que la prévalence des carcinomes était deux fois supérieure à celle des adénomes. Enfin, dans une étude parue en 2005 sur 18 surrénales Wagner *et al.*, ont constaté une prévalence de 6% d'hyperplasie, 39% d'adénomes et 55% de carcinomes après un traitement à la désloréline (Wagner *et al.*, 2005).

Les adénomes et carcinomes sécrétant des stéroïdes sexuels surviennent fréquemment chez les furets stérilisés et sont la cause d'une morbidité conséquente. Une hypothèse a été proposée selon laquelle des cellules compétentes situées dans le cortex surrénalien des furets subissaient une transformation néoplasique et adoptaient les caractéristiques de cellules stéroïdogéniques en réponse à des changements hormonaux à la suite d'une gonadectomie (Bielinska *et al.*, 2006).

La pathologie moléculaire de ces tumeurs surrénaliennes est peu comprise. Il est intéressant de noter que les tumeurs surrénaliennes se développent souvent après un défaut gonadique ou une élévation chronique de gonadotropine (comme chez les femmes ménopausées) chez l'Homme (Bernichtein *et al.*, 2008, Fidler 1977).

4.1 Le processus tumoral surrénalien induit par gonadectomie est similaire chez les furets et les souris

Chez les furets aussi bien que chez les souris, la gonadectomie mène à une élévation du taux circulant de LH, une expression ectopique de LHR , et une différenciation vers un phénotype gonadique. Chez les furets la production ectopique de stéroïdes sexuels contribue à une alopecie et d'autres signes caractéristiques d'AAE (Adrenal Associated Endocrinopathy). Chez les souris les effets sont plus subtils mais sont présents dans les tissus reproducteurs comme la muqueuse vaginale, l'épithélium utérin, les vésicules séminales et les tissus non reproducteurs qui acquièrent un dimorphisme sexuel. De plus, le processus tumoral semble suivre le même chemin physiopathologique dans ces deux espèces (Bielinska *et al.*, 2006).

Comme on peut le voir dans le Tableau 6, après gonadectomie, les lignées de souris sensibles à une tumorigénèse surrénalienne induite par gonadectomie (souris DBA/2J et CE) développent des tumeurs sous-capsulaires après castration chirurgicale, tandis que les furets développent des tumeurs surrénaliennes à localisation variable mais le plus souvent situées au niveau de la jonction cortico-médullaire: au niveau de la zone réticulée. Dans tous les cas, des œstrogènes sont produits, et les récepteurs à LH (LHR) et GATA-4 (normalement présents seulement au niveau des gonades) représentent des marqueurs moléculaires récurrents de ces tumeurs (Bielinska *et al.*, 2006).

Tableau 7: Comparaison des tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie chez le furet et trois modèles murins

Comparaison des tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie chez le furet et trois modèles murins				
	Furet	Lignées de souris, par exemple DBA/2J ou CE	Souris transgéniques Inhibin-α Promoter-SV40 T-antigen	Souris inhibine-α null
Localisation tumorale dans la surrénale	Variable, souvent près de la jonction cortico-médullaire	Subcapsulaire	Subcapsulaire et zone X	Subcapsulaire et zone X
Examen histologique	Hyperplasie nodulaire, adénomes et carcinomes, des cellules fusiformes ou une différenciation myxoïde peuvent être présentes	Adénomes nodulaires et carcinomes, composés des cellules A fusiformes et de cellules B productrices de stéroïdes sexuels	Carcinomes, cellules A fusiformes et cellules B productrices de stéroïdes sexuels	Carcinomes, cellules A fusiformes et cellules B productrices de stéroïdes sexuels
Latence	3 ans ½	1-6 mois	5-7 mois	5-7 mois
Incidence ou pénétrance	Incidence varie entre 0,5 et 20%	Pénétrance de 40 à 100% dépendant de la lignée	Pénétrance proche de 100%	Pénétrance proche de 100%
Stéroïdes sexuels produits	Œstrogènes, andostènedione, 17- α hydroxyprogestérone, DHEA-S	Œstrogènes - DBA/2J, CE,NU/J) ou androgènes (CE)	Œstrogènes	Œstrogènes
Marqueurs moléculaires	LHR, GATA-4, inhibine α , ER- α , vimentine	LHR, GATA-4, inhibine α , P450c17	LHR, GATA-4, inhibine α	LHR, P450c17, aromatase

Selon: Bielinska et al., 2006

4.2. Modèles conceptuels de la pathogénie des tumeurs surréaliennes spontanées

Basés sur les données génétiques et épigénétique récentes, deux concepts ont été mis en avant pour expliquer l'origine et l'évolution des tumeurs surréaliennes: le « multistep » ou modèle clonal, génétique et le modèle épigénétique des cellules germinales. Ces modèles sont plus complémentaires que s'excluant mutuellement.

- Le modèle génétique « multistep »

Des études sur l'inactivation du chromosome X ont montré que l'hyperplasie du tissu surrénalien consiste habituellement en une population polyclonale de cellules, tandis que nombre d'adénomes corticosurrénaux et tous les carcinomes consistent en une population monoclonale de cellules (Bielinska *et al.* 2009, Beuschlein *et al.*, 1994, Kjellman *et al.*, 2001).

Sur la base de ces observations, il a été proposé que la tumorigénèse surrénalienne était un processus comprenant plusieurs étapes dans lequel l'événement initial était la croissance d'une tumeur poly-clonale en réponse à l'activation de chemins de signalisation paracrines et endocrines.

Des études d'hybridations génomiques comparatives ont montré une corrélation positive entre la taille des tumeurs surrénaliennes et le nombre d'altérations chromosomiques, soutenant l'idée que les changements chromosomiques s'accumulent durant le processus tumoral (Bielinska *et al.*, 2009 ; Libe *et al.*, 2005). Des anomalies chromosomiques comme des amplifications et/ ou des délétions ont été détectées dans le cas d'hyperplasies surrénaliennes et d'adénomes corticosurrénaux (par exemple gain du chromosome 17q), suggérant que des lésions hyperplasiques pourraient évoluer en adénomes (Bielinska *et al.*, 2009 ; van Nederveen *et de Krijger*, 2007 ; Zhao *et al.*, 1999). Contrairement aux amplifications/délétions chromosomiques limitées vues lors de tumeurs bénignes corticosurrénaliennes, des altérations chromosomiques étendues sont évidentes dans presque tous les adénomes corticosurrénaux (Bielinska *et al.*, 2009 ; van Nederveen *et de Krijger*, 2007).

- Le modèle épigénétique

Des altérations épigénétiques apparaissent dans des cellules cancéreuses aussi communément que les mutations génétiques et peuvent mimer les effets de ces dernières (Bielinska *et al.*, 2009). Le terme épigénétique renvoie à des modifications de bases non séquencées de l'ADN ou de ses facteurs associés (comme les histones) qui sont maintenues pendant la division cellulaire.

Des altérations épigénétiques des cellules germinales surrénaliennes sont suivies par des mutations de gènes suppresseurs de tumeurs (comme le gène p53), ce qui augmenterait l'instabilité génétique et la probabilité de survenue de mutations additionnelles. Si ces changements progressaient, ils pourraient aboutir à un phénotype malin.

Pour résumer, ce modèle propose que des changements épigénétiques pourraient contribuer à une tumorigénèse corticosurrénalienne en modulant la taille de la population de cellules souches/germinales, en altérant la plasticité du phénotype et en augmentant la sensibilité aux mutations ultérieures (Bielinska *et al.*, 2009).

Il y a environ soixante ans, des chercheurs ont remarqué que la gonadectomie induisait la transformation de cellules de la région subcapsulaire du cortex surrénalien de souris en cellules productrices de stéroïdes sexuels histologiquement et fonctionnellement similaires à du tissu gonadique (Bielinska *et al.*, 2009 ; Fekete *et al.*, 1941).

Des expériences suivantes ont établi que la tumorigénèse surrénalienne induite par gonadectomie était hautement pression-dépendante. **En effet, des chercheurs ont constaté que la lignée de souris la plus sensible, CE/J, développait des carcinomes corticosurrénaux, tandis que les souris DBA/2J, C3H développaient des adénomes.**

D'autres lots incluant les lignées murines C57BL/6J et FVB/N sont résistants aux tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie (Bielinska et al., 2009).

Ce processus est connu comme représentant la métaplasie des cellules du cortex surrénalien, qui, sous l'influence d'une stimulation continue de gonadotropine se transforment en tissu ressemblant à du stroma gonadique. Cette transformation est accompagnée de l'expression atypique de GATA-4, un facteur de transcription de stéroïdes sexuels normalement absent du cortex surrénalien des souris adultes.

Comme d'autres exemples classiques de métaplasie (comme l'œsophage de Barrett) les lésions corticosurréaliennes induites par gonadectomie surviennent dans un épithélium se renouvelant seul (ce qui est le cas du cortex surrénalien, car comme nous l'avons vu précédemment il possède la capacité de se régénérer lui-même). Elles seraient induites par des stimulations hormonales chroniques ou des lésions tissulaires, et auraient le potentiel d'évoluer en franche néoplasie (Bielinska et al., 2009 ; Tosh et Slack, 2002).

Si l'on considère que les tumeurs corticosurréaliennes sont un modèle de tumorigénèse induite par gonadectomie, des altérations épigénétiques pré-existantes pourraient avoir un impact sur la plasticité phénotypique des cellules souches/germinales, leur permettant de répondre aux changements hormonaux associés à la gonadectomie. Ceci pourrait expliquer pourquoi la gonadectomie mène à une discrète prolifération de cordons cellulaires dans le cortex surrénalien (Bielinska et al., 2009).

Une hypothèse est que, après la gonadectomie et l'augmentation du taux de LH, une expression de *LHR* soit induite dans les cellules souches, en même temps que le facteur de transcription *GATA-4*. L'activation de gènes normalement exprimés dans les gonades serait alors à son tour stimulée, menant à une dérégulation surrénalienne. Ceci pouvant être combiné avec le fait que des facteurs génétiques ou des gènes suppresseurs de tumeur comme *Sfrp1* ou *p53* puissent être affectés, mènerait à une prolifération cellulaire excessive et à une tumeur corticosurrénalienne (Bielinska et al., 2009).

Comme discuté ci-dessous et résumé dans le Tableau 7, de nombreux cas de tumeurs surrénaliennes reflètent une combinaison de changements génétiques clonaux et d'altérations épigénétiques (voir Figure 38) (Bielinska et al., 2009).

Tableau 8: Arguments en faveur des deux concepts sur l'origine et l'évolution des tumeurs surrenaliennes

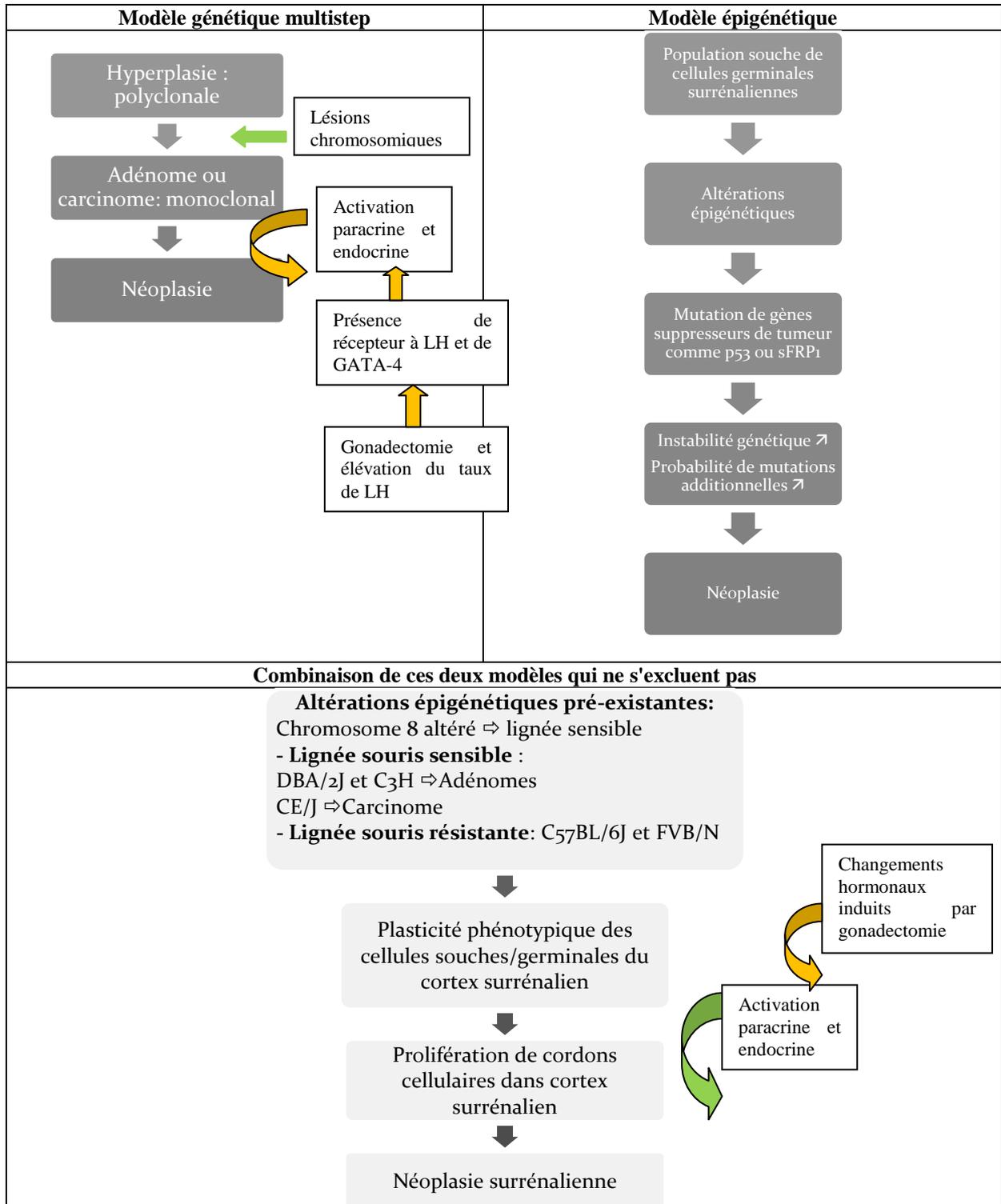
Les arguments en faveur des modèles « multistep » ou modèle clonal, génétique et le modèle épigénétique des cellules germinales sont listé ci-dessous.

Modèle génétique clonal
<ul style="list-style-type: none"> - Le tissu surrenalien hyperplasique est poly-clonal tandis que la plupart des adénomes corticosurréaliens et tous les carcinomes sont monoclonaux. - Il existe une corrélation entre la taille de la tumeur corticosurréaliennne et le nombre d'altérations chromosomiques
Modèle épigénétique des cellules germinales
<ul style="list-style-type: none"> - Les cellules souches/germinales normales du cortex surrenalien sont l'objet d'altérations épigénétiques - IGF2, un gène promoteur de tumeur, est le gène le plus souvent surexprimé dans les carcinomes corticosurréaliens humains - Le syndrome de Beckwith-Wiedmann, un syndrome de prédisposition tumorale lié à des changements épigénétiques, mène à une hyperplasie et un carcinome corticosurréalienn - En cas de néoplasie induite par gonadectomie, des altérations épigénétiques pré-existantes pourraient avoir une influence sur la capacité des cellules souches/germinales à répondre aux changements hormonaux liés à la gonadectomie. -

Selon: Bielinska et al., 2009

Figure 35: Concepts des deux modèles de pathogénie globale des néoplasies surrénaliennes et mise en commun pour aboutir à un modèle mixte

À partir de : *Bielinska et al., 2009*



4.3.. Implications des gènes et facteurs de transcription dans la pathogénie de la maladie surrénalienne

De nombreux gènes et facteurs de transcription interviennent lors de la mise en place de tumeurs surrénaliennes productrices de stéroïdes sexuels après gonadectomie, comme nous allons le détailler par la suite. Ces facteurs interagissent entre eux et le déséquilibre créé par la gonadectomie modifient ces interactions. Le mécanisme de mise en place de la maladie surrénalienne semble donc plus compliqué qu'une simple stimulation des cellules surrénaliennes par la LH comme on le pensait précédemment.

Les cellules germinales sous-capsulaires exprimant *Sfl* ont des capacités stéroïdogéniques limités dues à l'expression *Sfl*-dépendante de *Dax 1*, un gène lié au chromosome X qui code pour un répresseur de l'expression de gènes stéroïdogéniques (Bielinska *et al.*, 2009).

En réponse à l'ACTH, les cellules germinales exercent un rétrocontrôle négatif sur *Dax 1*, et les cellules se différencient en cellules productrices de corticostéroïdes qui expriment GATA-6, un facteur de transcription qui agit en synergie avec *Sfl* entre autres pour augmenter l'expression de gènes impliqués dans la biosynthèse de corticoïdes (Bielinska *et al.*, 2009).

Une déficience en *Dax 1* chez les Hommes et les souris mène à une différenciation excessive des cellules germinales subcapsulaires et à long terme à une déplétion de la population de cellules germinales (Bielinska *et al.*, 2009 ; Achermann *et al.*, 2001). Histologiquement, les surrénales d'individus ayant une déficience en *Dax 1* sont caractérisées par un cortex stéroïdogéniques désorganisé contenant des cellules géantes.

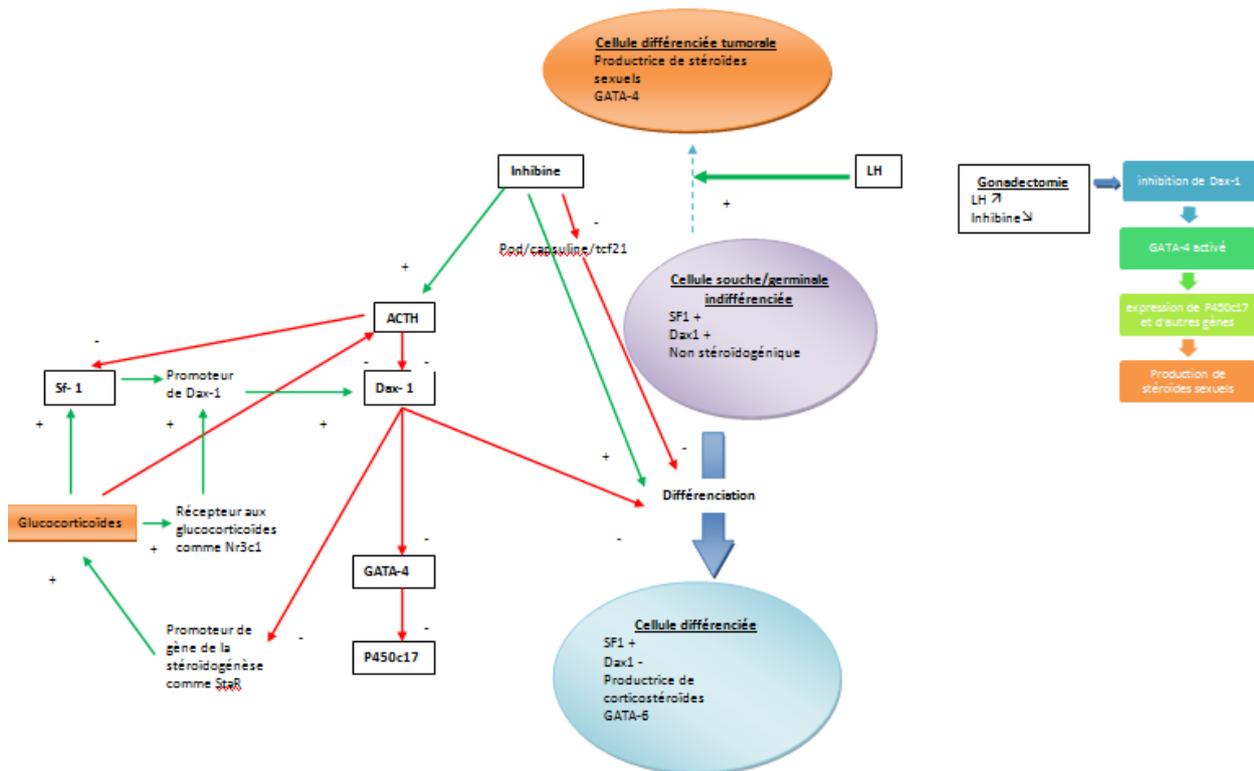
Dans un micro-environnement hormonal normal, les cellules souches/germinales pluripotentes de la région subcapsulaire de la surrénale peuvent se différencier en cellules stéroïdogéniques qui ressemblent aux cellules gonadiques (Bielinska *et al.*, 2009).

En réponse aux changements hormonaux accompagnant la gonadectomie (augmentation de LH, diminution d'inhibine...) les cellules germinales subcapsulaires *Sfl* positives inhibent *Dax 1* et activent GATA-4, un facteur de transcription qui conduit à l'expression de *P450c17* et d'autres gènes impliqués dans la stéroïdogénèse sexuelle (Bielinska *et al.*, 2009).

Figure 36: Schéma bilan de l'implication des gènes et facteurs de transcription et du rôle possible de la gonadectomie dans le développement de la maladie surrénalienne du furet

Légende :

→ + = Active
 → - = Inhibe



4.4. Rôle de la photopériode

Comme nous l'avons précisé précédemment, la photopériode semble jouer un rôle dans la mise en place de la maladie surrénalienne. En effet, les furets de chasse élevés en extérieur ne semblent pas touchés par la maladie (Boussarie, 2008). De longs cycles de lumière, supérieurs à huit heures, stimuleraient la synthèse de GnRH et de LH et diminueraient le taux de mélatonine circulante, hormone anti-gonadotropes, et seraient un facteur favorisant de maladie surrénalienne chez le furet. Ainsi, le fait de garder des furets à l'intérieur serait associé à des photopériodes augmentées (avec l'éclairage artificiel) et pourrait contribuer à la pathogénie de la maladie.

Chez le furet mature, les niveaux de LH peuvent être régulés par des stimulations photopériodiques. Chez le furet stérilisé ayant une tumeur corticosurrénalienne, les stéroïdes sexuels plasmatiques sont à un niveau plus élevé durant la saison de reproduction, quand les journées augmentent la sécrétion de LH par l'hypophyse (Bielinska *et al.*, 2009). De plus, Jallageas et Mas expliquent que le taux de GnRH sécrété par l'hypothalamus augmenterait durant la recrudescence sexuelle automnale et après des jours à lumière restreinte, des variations saisonnières dans la sécrétion de LH par l'hypophyse ayant été démontrées (Jallageas et Mas, 1996).

Chez les Visons la testostérone modulerait les effets de la mélatonine sur l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Jallageas et Mas ont effectué une étude sur 22 visons mâles adultes élevés en conditions naturelles en France, tous ceux de deux ans étant exposés à des jours longs (vingt heures de lumière par jour) en mai, puis divisés en deux groupes, un groupe étant exposé à des jours longs puis ce groupe a été divisé en deux groupes: certains animaux étant castrés (groupe Rest LD) les autres restant intacts (Groupe intact LD).

Un deuxième groupe étant exposé à des jours courts (quatre heures de lumière par jour et 20h de nuit), des furets ont été stérilisés au début de la croissance gonadique (Increase SD) et les autres intacts ont été étudiés pendant la phase de croissance maximale (Intact SD). Pour suivre les sécrétions pulsatiles de LH des échantillons sanguins ont été prélevés à l'aide d'un cathéter.

Comme on peut le voir sur la Figure 40, dans cette étude, les effets stimulateurs des jours courts sur l'activité gonadique étaient évidents, aussi bien au niveau du volume testiculaire, qu'au niveau de la concentration en testostérone, la corrélation entre ces deux paramètres étant significativement positive.

Figure 37: Volume testiculaire et taux de testostérone

Volume testiculaire (a) et concentration plasmatique en testostérone (b) de furets dans l'expérience de Jallageas et Mas

Légende :

Testes volume = volume testiculaire

Before castration = avant castration

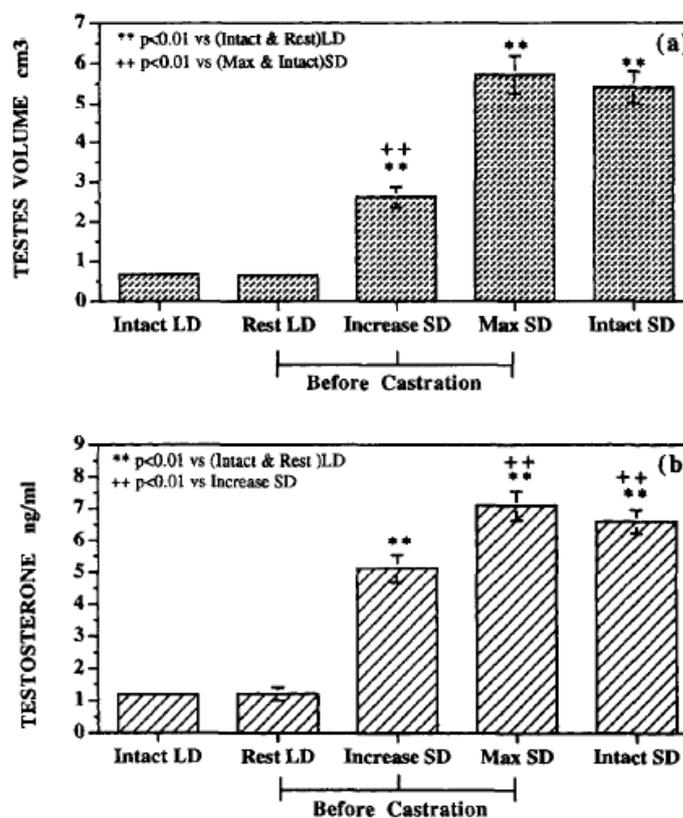
Rest LD= animaux castrés

Intact LD = animaux non castrés

Increase SD = animaux stérilisés au début de la croissance gonadique

Intact SD = animaux intacts étudiés pendant la phase de croissance gonadique maximale

Tiré de : Jallageas et Mas, 1996



Les effets stimulants des jours courts sur l'activité hypophysaire a été caractérisée chez les furets (Intact SD) par une augmentation de la fréquence des pulsativité de LH, corrélée avec une augmentation de la concentration plasmatique moyenne de LH, sans changement significatif de l'amplitude des pulses de LH.

Dans cette étude, l'effet de la castration différait selon que la gonadectomie a été effectuée durant une période d'inhibition ou de stimulation des gonades par la longueur de l'éclairage journalier. Les castrations faites pendant les jours longs (groupe « Rest LD ») n'ont pas affecté l'activité minimum de l'hypophyse, les auteurs en ont donc conclu que le rétrocontrôle des stéroïdes sexuels en période de jours longs ne supprimait pas la sécrétion de LH, qui semblerait être inhibée par la photopériode seule.

Au contraire, les castrations faites pendant les jours courts (groupes « Increase » et « Max SD ») ont mené à une augmentation de la sécrétion de LH supérieure à celle des furets

intacts exposés aux jours courts (groupe « Intact SD »). Ces données suggèreraient que le rétrocontrôle opéré par les stéroïdes sexuels diminuerait l'amplitude des pulses de LH mais pas leur fréquence. Les auteurs ajoutent que ces résultats croisés avec d'autres études suggèrent que l'influence des gonades sur l'axe hypothalamo-hypophysaire du vison pourrait dépendre d'un seuil de réactivité de l'hypophyse à un rétrocontrôle des stéroïdes sexuels, ce seuil étant atteint au moment des jours courts. De tels résultats ont été démontrés chez les femelles par Karsh et al (sur des brebis).

En conclusion, la photopériode agirait sur la régulation de la sécrétion de LH, le mécanisme exact n'étant pas encore connu (Jallageas et Mas, 1996).

4.5. Molécules signal et protéines impliquées dans la régulation des cycles cellulaires dans les tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie

De nombreuses molécules « signal » et protéines sont impliquées dans la régulation des cycles cellulaires au niveau des tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie (voir Tableau 8). Nous nous pencherons sur le rôle de l'hormone lutéinisante (LH), de la prolactine, de facteurs produits par les glandes surréaliennes tumorales comme l'activine, l'inhibine, ou l'hormone anti-Müllerienne (AMH), de facteurs de transcription comme GATA, SF-1 et DAX-1, mais aussi sur l'importance possible de facteurs génétiques, dans la pathogénie de la maladie surréalienne du furet.

Tableau 9: Molécules signal et protéines impliquées dans la régulation des cycles cellulaires dans les néoplasies corticosurréaliennes induites pas gonadectomie

Molécules signal et protéines impliquées dans la régulation des cycles cellulaires dans les néoplasies corticosurréaliennes induites par gonadectomie
Facteurs endocrines et paracrines
LH Prolactine Activines Inhibines MIS Wnts Stéroïdes sexuels
Facteurs de transcription
GATA-4 and -6 SF-1 FOG-2 DAX-1 CBP C/EBPb SMADs ER α
Protéines régulatrices de cycles cellulaires
Cycline D2 p27Kip1 p21Cip1

Selon : Bielinska et al., 2006

4.5.1. L'hormone lutéinisante

L'hormone lutéinisante LH est une hormone glycoprotéique dimérique composée d'une sous unité gonadotrope et d'une sous unité spécifique à cette hormone : la sous-unité β . L'hormone LH est sécrétée de façon pulsatile par l'hypophyse en réponse à une sécrétion pulsatile de GnRH. La LH se lie à un récepteur à LH (LHR) et par différents mécanismes a pour effet d'augmenter la production de stéroïdes sexuels, qui ont un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et diminuent en retour la sécrétion de LH (voir Figure 41) (Bielinska *et al.*, 2006).

Des niveaux élevés d'hormone lutéinisante (LH) semblent être impliqués dans la pathologie de la mise en place de la maladie surrénalienne, mais les événements moléculaires mis en jeu dans cette tumorigénèse demeurent peu caractérisés (Bielinska *et al.*, 2006 ; Peterson *et al.*, 2003 ; Wagner *et al.*, 2005).

Diverses études faites depuis une dizaine d'années ont clairement montré la présence de récepteurs à LH/hCG au niveau du cortex surrénalien humain normal et tumoral aussi bien dans le tissu adulte que fœtal (Carlson, 2007). Chez l'Homme, une réponse hormonale surrénalienne à LH ou hCG aurait souvent été associée à l'expression de récepteurs surrénaliens aberrants comme des récepteurs à sérotonine ou polypeptide inhibiteur gastrique, suggérant la possibilité d'altérations des facteurs de transcription régulant différents gènes de récepteurs (Carlson, 2007).

De récentes études ont apporté des preuves par hybridation *in situ* et immuno-histochimie que des récepteurs à LH/hCG étaient impliqués dans des cas de syndrome de Cushing dus à une hyperplasie macronodulaire et dans des carcinomes corticosurréaliens associés à la grossesse chez l'Homme (Carlson, 2007).

La gonadectomie perturbe le rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire et mène à une augmentation d'hormones gonadotropes dans la pars distalis de l'adénohypophyse et à des taux chroniquement élevés de LH plasmatique (Bielinska *et al.*, 2006 ; Ramer *et al.*, 2006).

Des études pharmacologiques et génétiques chez les souris soutiennent le fait que la LH aurait un rôle central dans la mise en place des tumeurs corticosurrénaliennes, suite à une gonadectomie.

L'élévation chronique du taux de gonadotropines serait un pré-requis au développement de tumeurs dans les trois modèles murins utilisés (Bielinska *et al.*, 2006).

Pour que LH ait un effet direct sur ces cellules, il faut qu'il se lie à un récepteur présent sur la cellule. En temps normal, le LHR est exprimé sur les cellules thécales de l'ovaire, la granulosa et les cellules lutéales et au niveau des cellules de Leydig. Des études menées sur les souris ont montré que des niveaux élevés de LH induits par ovariectomie ou par surexpression transgénique de LH, menaient à une expression ectopique de LHR au niveau de la glande surrénale, ceci étant suivi par une tumorigénèse ou une hyperplasie corticosurrénalienne (Bielinska *et al.*, 2003 ; Rahman *et al.*, 2004 ; Bernichtein *et al.*, 2008a ; Apaja *et al.*, 2005). Une élévation sérique chronique de LH, corrélée à une augmentation de la prolactine, induirait l'expression de récepteurs fonctionnels à LH au niveau de cortex surrénaliens de souris (Kero *et al.*, 2000). Une autre théorie existe, selon laquelle une libération initiale et non persistante de LH après la castration suffirait pour la progression de la maladie surrénalienne (Wagner *et al.*, 2009).

Carlson rapporte qu'une addition de LH ou de hCG *in vitro* à des cultures de cellules provenant d'adénomes ou de carcinomes surrénaliens humains mènerait à une augmentation

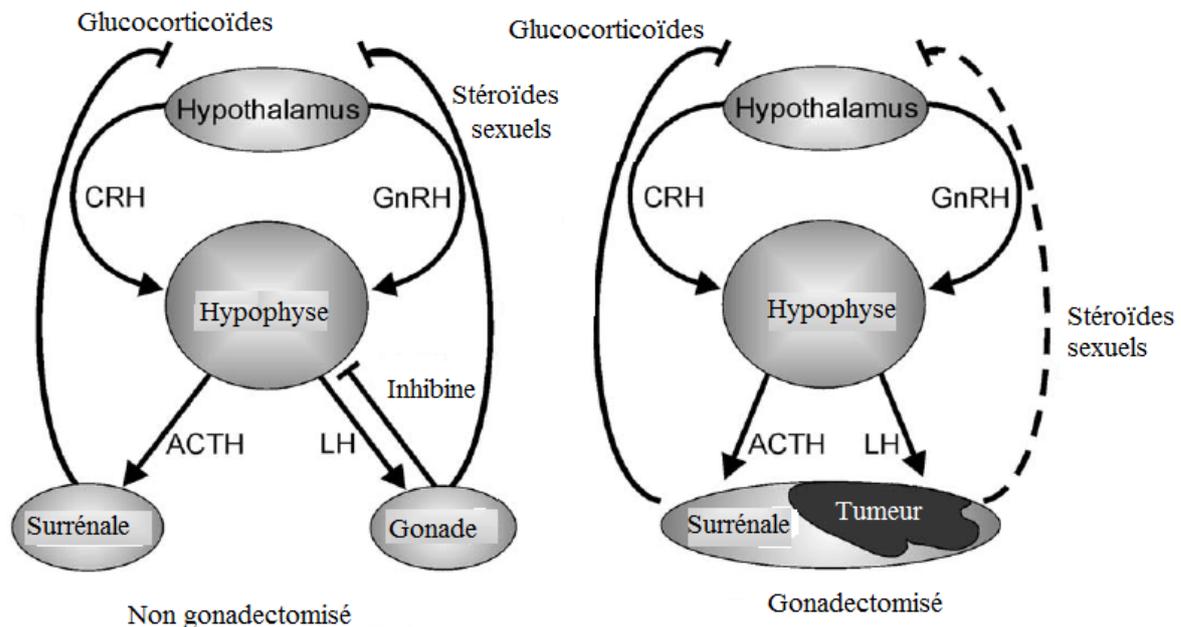
de la production d'AMP cyclique, et à une sécrétion de cortisol et d'androgènes. Des études de Millington et al en 1976 ont été les premières montrant un effet direct de la stimulation de la fonction corticosurrénalienne par LH ou hCG (Carlson, 2007).

Figure 38 : Sécrétions hormonales et schémas de régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des animaux ayant ou non subi une gonadectomie

Légende :

→ et ⇐ indiquent respectivement une régulation positive et négative. Après la gonadectomie, le rétrocontrôle négatif exercé par les stéroïdes sexuels sur l'hypothalamus est réduit et est indiqué par des lignes pointillées.

Selon Bielinska et al., 2006



Dans une de leurs études (2005) sur les concentrations plasmatiques hormonales de souris, Bielinska et al., ont constaté que :

- concernant l'hormone lutéinisante LH, les souris gonadectomisées NU/J (lignée sensible) étaient comparables à celles des souris DBA/2J ou FVB/N (lignées non sensibles). En effet, ces lignées murines voient significativement ($p < 0,05$) augmenter leur concentration plasmatique de LH chez les souris gonadectomisées deux mois après les gonadectomies. La présence de récepteurs à LH (LHR) au niveau des cellules B leur permettrait de répondre à cette augmentation de LH (Bielinska et al., 2005).

- chez les souris gonadectomisées NU/J, la concentration plasmatique en œstradiol augmente elle aussi après gonadectomie. En effet, leur taux d'œstradiol était significativement plus élevé (taux multiplié par plus de six) que celui des souris témoins ($p < 0,05$).

Ces deux résultats confirment la capacité des cellules néoplasiques du cortex surrénalien à devenir une source d'hormones gonadiques après gonadectomie (Bielinska et al., 2005).

- Le taux plasmatique de corticostérone était significativement plus élevée chez les souris témoins que chez les souris gonadectomisées, suggérant une capacité réduite à produire des glucocorticoïdes, et supposant le remplacement d'une partie importante du cortex surrénalien

par des cellules néoplasiques sans compensation de croissance ou augmentation d'activité du tissu néoplasique restant.

Cela suggère aussi, couplé au fait qu'il n'y ait pas de LHR au niveau des cellules surrénaliennes rémanentes, que LH ne supplante pas l'ACTH dans la stimulation de la production de glucocorticoïdes au niveau de ces cellules.

Bielinska et al., ont ensuite greffé des cellules produisant hCG, analogue de LH chez des souris intactes et gonadectomisées. Les souris intactes traitées à hCG ont développé des tumeurs corticosurréaliennes exprimant les mêmes marqueurs que les tumeurs induites par gonadectomie, mais ces souris exprimaient une capacité de production des stéroïdes sexuels réduite par rapport aux souris gonadectomisées.

Cela suggère que l'élévation chronique de gonadotropines serait le principal signal responsable du processus néoplasique au niveau des surrénales.

L'hormone hCG stimule la production gonadique d'œstradiol et de testostérone, et un taux élevé de ces hormones gonadiques pourrait inhiber directement la stéroïdogénèse dans les cellules néoplasiques corticosurréaliennes. Il a été démontré que les stéroïdes sexuels inhibaient directement P450c17 (Johnson et Crane, 1995 ; Bielinska et al., 2005).

Les effets de la gonadectomie et de hCG ne seraient cependant pas cumulatifs après trois à sept semaines de traitement, hCG atténuant même les effets de la gonadectomie sur la production surrénalienne de stéroïdes sexuels (Bielinska et al., 2005).

Après ovariectomie, les souris DBA/2J (lignée sensible) connaissent des taux sériques élevés de LH, avec un développement de tumeurs corticosurréaliennes qui surexpriment des LHR et le facteur de transcription GATA-4. De plus des études menées sur les souris NU/J (lignée sensible), une lignée capable de développer des tumeurs corticosurréaliennes induites par gonadectomie, une élévation chronique de LH peut induire une tumorigénèse corticosurrénalienne en absence de gonadectomie (voir Figure 42) (Bielinska et al., 2006).

Figure 39 : Concentrations hormonales après gonadectomie chez des souris

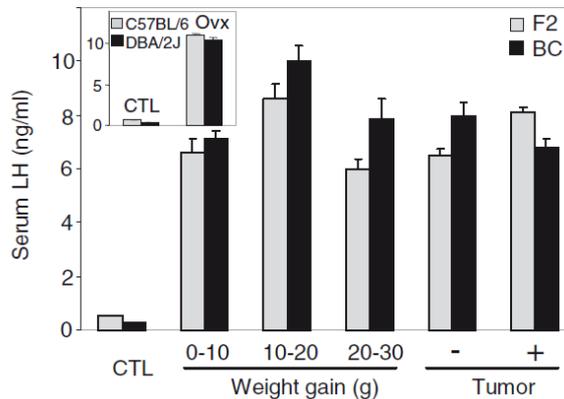
Concentrations hormonales six mois après une gonadectomie (ovx) pré-pubère chez des souris F2 (croisement F1xC57BL/6J) et BC (croisement F1xF1) (F1 étant issue du croisement C57BL/6J x DBA/2J).

Comme on peut le voir, la gonadectomie induit des taux élevés de LH chez les souris F2 (8-10 animaux par groupe) et BC (8-10 animaux par groupe) ceci sans relation avec leur prise de poids (WG) et leur stade tumoral.

Légende :

CTL = Souris témoins

Tiré de : Bernichtein et al., 2008b



Bernichtein et al., ont développé un nouveau modèle de néoplasie corticosurrénalienne pour évaluer la contribution de la gonadectomie et de l'élévation de gonadotropines dans l'induction et dans la progression de la néoplasie corticosurrénalienne en augmentant les taux sériques de gonadotropines et en développant des tumeurs sécrétant des stéroïdes sexuels au niveau du cortex surrénalien, des changements néoplasiques survenant aussi dans des souris nues intactes après une stimulation chronique aux gonadotropines.. Dans ce modèle, ils ont utilisé des souris NU/J ayant une mutation perte de fonction récessive au niveau du gène *Foxn1*, associée à une athymie. Des études sur des souris thymectomisées démontrent une déficience dans les fonctions de reproduction, incluant une fertilité en baisse et une diminution dans la production de stéroïdes sexuels (Rebar et al., 1981 ; Rebar et al., 1982 ; Bielinska et al., 2005).

Les souris femelles NU/J (lignée sensible) développaient des cellules tumorales dans la région de la capsule surrénalienne s'étendant par la suite dans le cortex quelques semaines après leur gonadectomie. En deux mois, des régions de cellules néoplasiques contenant des cellules A fusiformes et des cellules B riches en lipides étaient évidentes dans les surrénales, et en quatre mois les tumeurs occupaient une large partie du cortex surrénalien. De plus, on peut constater une infiltration de mastocytes dans le tissu néoplasique, ce qui est un phénomène connu pour accompagner la tumorigénèse induite par gonadectomie dans les lignées de souris sensibles (Bielinska et al., 2005). Ces changements morphologiques étaient identiques à ceux se produisant chez les souris DBA/2J gonadectomisées, dans des intervalles de temps comparables (Bielinska et al., 2005).

L'administration de GnRH augmente les taux plasmatiques de stéroïdes sexuels chez les furets ayant une tumeur corticosurrénalienne, tandis que l'inhibition de la sécrétion de gonadotropes avec l'utilisation de molécules comme l'acétate de leuprolide ou de désloréline

peut diminuer la production de stéroïdes sexuels par la tumeur et améliorer temporairement les signes cliniques de maladie surrénalienne (Bielinska *et al.*, 2006). De plus, une hypophysectomie supprime la tumorigénèse corticosurrénalienne induite par gonadectomie chez les lignées de souris consanguines (Bielinska *et al.*, 2006). Cette tumorigénèse est aussi prévenue par l'introduction d'une mutation *hpg* (GnRH null) chez les souris transgéniques pour l'inhibine α (inhibin- α promoter-SV40 T-antigen transgenic mice) ou chez les souris KO pour le gène de l'inhibine α (inhibin- α null mice) (Bielinska *et al.*, 2006).

Des niveaux peu élevés d'ARNm et de protéines de LHR peuvent être détectés au niveau du cortex surrénalien de furets intacts mais ces récepteurs semblent être non-fonctionnels. Il est important de noter que la tumorigénèse corticosurrénalienne chez les souris et les furets est accompagnée par une élévation très importante et soutenue du niveau de protéines et ARNm de LHR (Bielinska *et al.*, 2006 ; Bernichtein *et al.*, 2008a). En effet, Bernichtein et ses confrères ont montré par RT-PCR que des glandes de souris gonadectomisées exprimaient clairement de l'ARNm de LHR au niveau de leurs surrénales, cette expression augmentant clairement trois mois après gonadectomie chez des souris F1 (issues du croisement DBA/2J x C57BL/6J) et DBA2J (sensibles) et dans les lignées non sensibles comme C57BL/6J, alors que les souris non gonadectomisées n'exprimaient pas de niveau détectable de LHR au niveau de leurs surrénales (Bernichtein *et al.*, 2008a ; Bernichtein *et al.*, 2009). Cette expression de LHR a été confirmée par immuno-histochimie (voir Figure 44). La région corticale des souris C57BL/6J (lignée non sensible) gonadectomisées était clairement colorée, indiquant que les glandes surrénales non tumorales exprimaient elles-aussi des récepteurs LHR ectopiques après gonadectomie (Bernichtein *et al.*, 2008a ; Bernichtein *et al.*, 2009).

Schoemaker et al (Schoemaker *et al.*, 2002) ont étudié le rôle de la LH dans la pathogénèse de la maladie surrénalienne du furet : ils ont pour cela stimulé des furets castrés, avec de la GnRH. L'augmentation de la concentration en androstènedione plasmatique après injection de GnRH chez les deux furets atteints de maladie surrénalienne était significative par rapport à la normale. Ils ont pu observer la présence de récepteurs à LH au niveau de surrénales de furets malades (voir Figure 43). Les cellules thécales des ovaires et les cellules de Leydig des furets témoins étaient positives aux LHR. La concentration plasmatique basale en androstènedione et 17-OH progestérone des furets atteints de maladie surrénalienne était supérieure à celle des furets sains, et augmentait significativement 30 min après injection de GnRH, puis revenait à une concentration basale en 60-90 min (Schoemaker *et al.*, 2002b). Cependant, la concentration en cortisol restait inchangée chez furets sains et malades après stimulation à la GnRH. Le cortex surrénalien de jeunes furets non stérilisés était positif aux récepteurs à LH, mais l'anticorps anti-LH utilisé dans cette étude réagissant avec les récepteurs de LH entiers comme avec ses fragments protéiques, on ne peut pas exclure que ce ne soit juste des fragments non fonctionnels (Schoemaker *et al.*, 2002b).

La stimulation avec LH et GnRH des furets sains n'entraînait aucune réponse, ce qui amène à penser que la protéine LH-R trouvée chez les furets sains ne serait pas fonctionnelle. Selon Peterson et Rosenthal, il n'y aurait pas d'augmentation de concentration plasmatique en androstènedione chez environ 25% des furets atteints d'hyperadrénocorticisme (Schoemaker *et al.*, 2002).

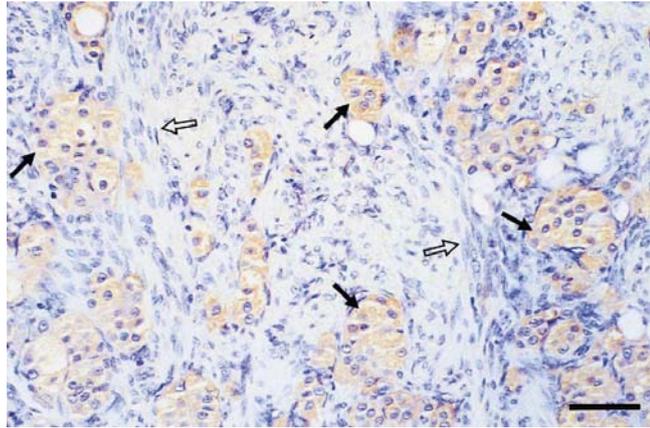
Figure 40: Adénome surrénalien d'un furet stérilisé chirurgicalement

Réaction immuno-histochimique mettant en évidence les LH-R.

Beaucoup de cellules sont positives aux LH-R (cellules brunes), les flèches blanches désignant les cellules fusiformes

Barre = 25 nm

Tiré de: Schoemaker et al., 2002b



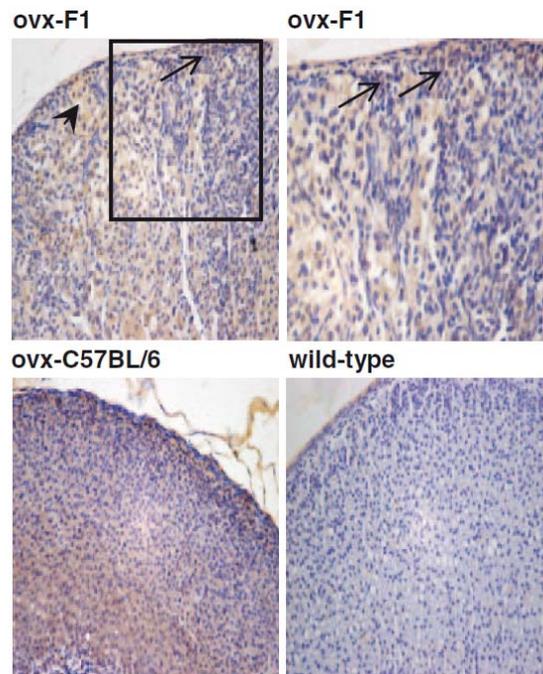
Il semble évident que l'expression de récepteur à LH ne soit pas la cause directe de la tumorigénération et que des différences génétiques sous-jacentes influencent de manière différente les événements se produisant en deçà de l'activation des LHR menant à l'induction d'un phénotype néoplasique (Bernichtein et al., 2009).

Figure 41 : Coupes de surrénales de souris avec suivi de l'expression de LHR

Réaction immuno-histochimique en utilisant des anticorps anti-LHR poly-clonaux se colorant par immunoperoxidase chez les souris ovariectomisées (ovx) F1 et C47BL/6J, six mois après leur opération.

La région tumorale est colorée chez les souris F1 ovariectomisées au niveau des cellules A (flèches) et B (têtes de flèche) comme on peut le voir dans les deux images du haut.

Tiré de : Bernichtein et al., 2008b



Ceci diffère de la situation qui existe dans la plupart des cellules sensibles à LH, où une exposition chronique à de la LH résulte en une désensibilisation ou une baisse du nombre de LHR. Les mécanismes responsables de ce paradoxe ne sont pas encore connus (Bielinska *et al.*, 2006). Il existe des hypothèses non prouvées selon lesquelles les régions sous-capsulaire ou juxta-médullaires contiennent de rares cellules qui expriment des LHR fonctionnels et se transforment ou prolifèrent en réponse à une stimulation gonadotrope chronique. Une autre possibilité consiste en la formation de tumeur corticosurrénaliennne, accompagnée d'une augmentation de l'expression de GATA-4, qui activerait la transcription de LHR selon une boucle d'auto amplification (Bielinska *et al.*, 2006).

De façon concomitante à l'augmentation de LHR dans les tumeurs corticosurrénaliennne, le nombre de récepteurs à ACTH, les MC2R, diminue. Un changement accompagne la tumorigénèse corticosurrénaliennne, le tissu néoplasique ne répond plus à ACTH mais répond à LH (Bielinska *et al.*, 2006). Le récepteur MC2R se lie à l'ACTH et promeut la prolifération et la différenciation des cellules corticosurrénaliennnes (Bielinska *et al.*, 2005).

Pour conclure, une élévation chronique de gonadotropines serait le principal signal responsable du processus néoplasique au niveau des surrénales en induisant la présence de récepteurs à LH (LHR) fonctionnels au niveau des surrénales. Ceci diffère de la situation qui existe dans la plupart des cellules sensibles à LH, où une exposition chronique à de la LH résulte en une désensibilisation ou une baisse du nombre de

récepteurs à LH. Les mécanismes responsables de ce paradoxe ne sont pas encore connus.

Cependant, des récepteurs à LH apparemment non fonctionnels peuvent être détectés au niveau du cortex surrénalien de furets intacts et sains. La région corticale surrénalienne non tumorale de souris C57BL/6J (lignée non sensible) gonadectomisées exprime elle aussi des récepteurs LHR. Ainsi, l'expression de récepteur à LH ne serait pas la cause directe de la tumorigénèse surrénalienne induite par gonadectomie et des différences génétiques sous-jacentes influenceraient de manière différente les événements se produisant en deçà de l'activation des LHR menant à l'induction d'un phénotype néoplasique. Il existe des hypothèses non prouvées selon lesquelles les régions sous-capsulaires ou juxta-médullaires contiendraient de rares cellules exprimant des LHR fonctionnels et se transformant ou proliférant en réponse à une stimulation gonadotrope chronique. Une autre possibilité consiste en la formation de tumeur corticosurrénalienne, accompagnée d'une augmentation de l'expression de GATA-4, qui activerait la transcription de LHR selon une boucle d'auto amplification.

4.5.2. La prolactine, autre hormone hypophysaire

Une autre hormone hypophysaire, la prolactine, peut affecter la stéroïdogénèse des gonades et des cellules corticosurréaliennes de quelques espèces en modulant l'expression de LHR.

Chez les souris bLH β -CTP, la prolactine semble augmenter l'expression de LHR dans les cellules corticosurréaliennes normales, menant à l'expansion de la zone fasciculée et à un excès de production de corticostérone, qui est à son tour associé à un dépôt de graisse rétro-péritonéale et une augmentation du taux de leptine sérique.

La prolactine peut potentialiser la production d'androgènes induite par LH dans les cellules ovariennes interstitielles (Bielinska *et al.*, 2006). Comme la LH, la sécrétion de prolactine chez le furet est contrôlée par un complexe hormonal et des signaux physiques comme la photopériode, et est perturbée par la gonadectomie (Bielinska *et al.*, 2006). **Après stérilisation chirurgicale, 30 à 40% des cellules adénohypophysaires de furets montrent une immuno- réactivité positive à la prolactine** (Bielinska *et al.*, 2006). Chez des furets femelles, il a été montré que la prolactine était un médiateur de l'induction de la puberté avec l'allongement des jours. Il n'y a pas de lien direct prouvé entre les changements induits par la gonadectomie concernant la prolactine et la formation des tumeurs corticosurréaliennes chez les furets (Bielinska *et al.*, 2006).

4.5.3. Facteurs produits par les glandes surrénales et le tissu corticosurrénalien tumoral

L'activine

L'activine et l'inhibine sont des glycoprotéines dimériques appartenant à la superfamille des TGF β . Elles fonctionnent comme des hormones endocrines ou des facteurs paracrines qui agissent au niveau de l'hypophyse, des gonades et d'autres tissus, dont les surrénales. L'activine utilise le chemin de signalisation de TGF β , ce qui inclut les récepteurs kinases transmembranaires et leurs médiateurs, les protéines Smad. Une variété de cellules gonadiques et extra-gonadiques produisent de l'activine (Bielinska *et al.*, 2006).

Ces molécules « signal » peuvent avoir divers effets sur la croissance et la fonction de cellules stéroïdogéniques. Leur activité dépend du type de cellule, du stade de développement, des récepteurs présents et du milieu hormonal (Bielinska *et al.*, 2006).

L'activine promeut la différenciation des cellules de la granulosa, mais dans les cellules thécales elle inhibe la production d'androgènes dépendante de LH.

Chez la plupart des mammifères, le niveau sérique d'activine ne chute pas significativement après gonadectomie, suggérant que le niveau sérique reflète principalement la sécrétion extra gonadique.

Néanmoins, après gonadectomie, les concentrations locales d'activine changent (Bielinska *et al.*, 2006).

Les récepteurs à activine sont exprimés dans les surrénales murines et il a été montré que l'activine inhibait la croissance et la production de stéroïdes par les cellules corticosurréaliennes et augmentait l'apoptose des cellules de la zone X. L'activine sécrétée par les tumeurs surréaliennes des souris déficientes en inhibine α , après gonadectomie, inhibe la formation de carcinomes dans la glande controlatérale (Bielinska *et al.*, 2006).

Chez des souris intactes déficientes en inhibine, un supresseur de tumeur caractéristique, on voit le développement de tumeurs gonadiques qui produisent de hauts niveaux d'activine.

L'activine exerce un fort effet anti-apoptotique sur le cortex surrénalien.

Quand les souris sont gonadectomisées, l'abolition simultanée de la production d'activine ovarienne et l'élévation des taux de LH, ajoutée au fait qu'il n'y ait pas d'effet anti-proliférateur de l'inhibine mène à une réponse de croissance pathologique de la corticosurrénale. Les tumeurs des souris Inha/Tag surviendraient apparemment avec l'effet combiné de Tag (un oncogène viral activant p53) et des hauts niveaux de LH post-gonadectomie. Les souris Inha/Tag étaient au départ élevées pour produire des tumeurs gonadiques mais il a été constaté qu'elles étaient plutôt sujettes à développer des tumeurs corticosurréaliennes quand elles avaient subi des gonadectomies pré-pubères. Quand une gonadectomie fonctionnelle a été induite chez ces souris par un traitement aux antagonistes de la GnRH ou en les croisant avec des souris hypogonadotropiques hpg (souris ayant une mutation inactivant le gène de la GnRH), aucune tumeur gonadique ni surrénalienne n'est apparue. Cette découverte serait en faveur de l'hypothèse d'un développement tumoral lié à une sécrétion de gonadotropines élevée, pouvant avoir dérégulé l'expression de LHR (Bernichtein *et al.*, 2008a).

Les inhibines

Les inhibines sont principalement produites par les cellules somatiques gonadiques, c'est pourquoi une gonadectomie entraîne une chute rapide et importante des taux d'inhibine circulants. L'inhibine n'a pas d'effet direct sur la stéroïdogénèse ou la survie cellulaire mais peut antagoniser le signal de l'activine par compétition de ses récepteurs. La synthèse des inhibines limite aussi la disponibilité des sous unités β -A et β -B pour la synthèse d'activine (Bielinska *et al.*, 2006).

Bien que des études sur les souris inhibine- α déficientes aient montré que ce gène pouvait fonctionner comme un gène suppresseur de tumeur, l'inactivation de son locus n'est pas essentielle pour la tumorigénèse corticosurrénalienne. En effet, une forte expression de l'inhibine- α a été constatée dans les tumeurs corticosurréaliennes de souris, furets et humains (Bielinska *et al.*, 2006).

Bernichtein rapporte que des études menées sur des souris génétiquement modifiées (par exemple le modèle inhibine alpha KO de Looyenga et Hammer en 2006, ou le modèle inhibine α / Tag TG de Kananen et al en 1996) qui développaient des tumeurs

corticosurréaliennes après gonadectomie, ont permis de proposer une hypothèse selon laquelle, en plus des taux modifiés d'inhibine ou d'activine, l'élévation de LH induite par la gonadectomie permettrait d'orienter la croissance des cellules corticosurréaliennes vers une réponse pathologique (Bernichtein *et al.*, 2009).

L' hormone anti-Müllerienne ou Müllerian inhibiting substance: AMH ou MIS

L'hormone anti-Müllerienne (AMH) est un membre connu de la superfamille des TGF- β , n'agissant qu'au niveau des organes reproducteurs. Cette substance est produite au niveau des cellules somatiques gonadiques mais pas par les cellules corticosurréaliennes normales. Dans les testicules elle est produite au niveau des cellules de Sertoli, tandis que dans les ovaires c'est au niveau des cellules de la granulosa (Bielinska *et al.*, 2006). L'hormone anti-Müllerienne se lie aux récepteurs MIS de type 2 : MIS2R, ce qui engendre un signal *via* les protéines Smad, de façon analogue à la voie de signalisation de l'activine. L'AMH diminue l'expression de P450c17 dans les cellules de Leydig et de l'aromatase dans les cellules de la granulosa (Bielinska *et al.*, 2006).

L'hormone AMH ou MIS, se liant à MIS2R, est exprimée dans les cellules gonadiques mâles et femelles et peut être utilisée comme un marqueur tumoral pour les tumeurs dérivées de la corde sexuelle et les carcinomes dérivés de l'épithélium germinale (Rey *et al.*, 2000 ; Bielinska *et al.*, 2005) Le gène de l'AMH est une cible connue de l'activation transcriptionnelle de GATA-4 dans les gonades (Tevosian *et al.*, 2002 ; Tremblay et Viger, 2001). L'expression du gène de l'AMH requiert l'action concomitante de facteurs de transcriptions comme Sox9, SF-1, WT-1, GATA-4, et Dax-1. Le facteur SF-1 contribue à l'expression du gène de l'AMH en coopérant avec des facteurs comme GATA-4 et WT-1 (Tremblay et Viger, 2001).

Une immuno-réactivité positive à l'AMH a été observée dans des tumeurs corticosurréaliennes de furets, ce qui suggère un rôle de cette substance dans les néoplasies corticosurréaliennes induites par gonadectomie.

L'AMH a été détectée dans les cellules B et des sous-ensembles des cellules A. En effet, ce type de tumeurs, chez des souris, une immuno-réactivité à l'AMH a été observée dans les cellules A et B, tandis que les témoins de transcription de MIS2R n'ont été constatés que dans les cellules A (Bielinska *et al.*, 2006) .

Il a donc été émise une hypothèse selon laquelle l'AMH agirait comme un facteur autocrine ou paracrine, et pourrait inhiber la prolifération ou la stéroïdogénèse dans les cellules A, ou faciliter leur migration centripète, ou les deux (Bielinska *et al.*, 2006)

Cela permet de penser que l'AMH serait produite par les cellules B et agirait comme un facteur paracrine sur les cellules A ou vice versa, influençant peut-être la conversion phénotypique des cellules surréaliennes en cellules gonadiques. L'AMH pourrait inhiber la prolifération ou la stéroïdogénèse dans les cellules A ou faciliter leur migration centripète. L'expression de l'AMH aurait été démontrée au niveau des tumeurs gonadiques et des études génétiques suggéreraient que l'inhibine- α et l'AMH agiraient en synergie sur la tumorigénèse des gonades, mais le rôle de l'AMH dans les tumeurs corticosurréaliennes n'a pas encore été établi (Bielinska *et al.*, 2006 ; Bielinska *et al.*, 2005).

La protéine Wnt

La protéine Wnt a été impliquée dans une variété de développements physiologiques et pathologiques, ceci incluant les néoplasies.

La protéine Wnt-2b est exprimée dans les cellules sous-capsulaires de la surrénales et Wnt-4 dans la zone glomérulée. Une mutation de Wnt-4 mène à un développement aberrant du cortex surrénalien et des gonades. Les souris déficientes en Wnt-4 ont une expression diminuée de P450ald dans les surrénales et une expression ectopique du marqueur surrénalien spécifique P450c11 dans les gonades.

La protéine Wnt agirait en stabilisant la β -caténine qui active l'expression de gènes via des facteurs de transcriptions variés. L'expression de β -caténine a été constatée dans les noyaux des cellules B de souris NU/J gonadectomisées, ceci suggérant une implication possible de Wnt dans la tumorigénèse corticosurrénalienne.

La β -caténine agit en synergie avec SF-1 dans l'activation transcriptionnelle de l'inhibine α dans les cellules stéroïdogéniques, ce qui pourrait expliquer son expression importante dans les cellules de type B (Bielinska *et al.*, 2006).

Le cytochrome b5

Le cytochrome b5 est un régulateur allostérique qui augmente l'activité 17-20-lyase du cytochrome P450c17. L'immunoréactivité du cytochrome b5 est évidente dans 96% des adénomes ou carcinomes corticosurrénaux des furets présentant des signes de production ectopique de stéroïdes, dans une étude de Wagner *et al.*, . Les cellules corticosurrénales normales, de furets castrés ou non, ne présentent pas de cytochrome b5, ce qui pourrait être lié à la faible production d'androgènes au niveau surrénalien chez les furets sains. Une immunoréactivité négligeable au cytochrome b5 a été constatée dans les cellules fusiformes présentes au niveau des tumeurs corticosurrénales. Sur la Figure 45, on peut voir que les cellules saines présentes dans la zone réticulée n'expriment ni le cytochrome b5 ni GATA-4, tandis que les cellules carcinomateuses (acc) expriment ces deux marqueurs de différenciation gonadique.

Chez les primates, comme chez les furets, l'expression de cytochrome b5 dans les tissus corticosurrénaux sains et tumoraux est corrélée à une capacité à produire des androgènes. La présence de l'expression de cytochrome b5 dans le cortex surrénalien adulte de l'Homme coïncide avec une augmentation d'androgènes circulants durant la période adrénarchie.

L'expression du cytochrome b5 est augmentée dans les tumeurs corticosurrénales de furet induites par gonadectomie, et en fait un marqueur du potentiel de synthèse d'androgènes dans ces tumeurs.

Les cellules exprimant le cytochrome b5 sont de taille importante, riches en lipide et clairsemées à travers le tissu tumoral corticosurrénalien. La présence de cytochrome b5 ne diffère pas entre les cellules malignes et bénignes.

Le cytochrome b5 prendrait part à l'orientation des cellules tumorales corticosurrénales vers une production de stéroïdes sexuels (Wagner *et al.*, 2008).

Figure 42: Carcinome corticosurrénalien de furet mettant en évidence le cytochrome b5

2a : Coloration HE

2b : coloration mettant en évidence le cytochrome b

2c : coloration mettant en évidence GATA-4

Barre = 100 μ m

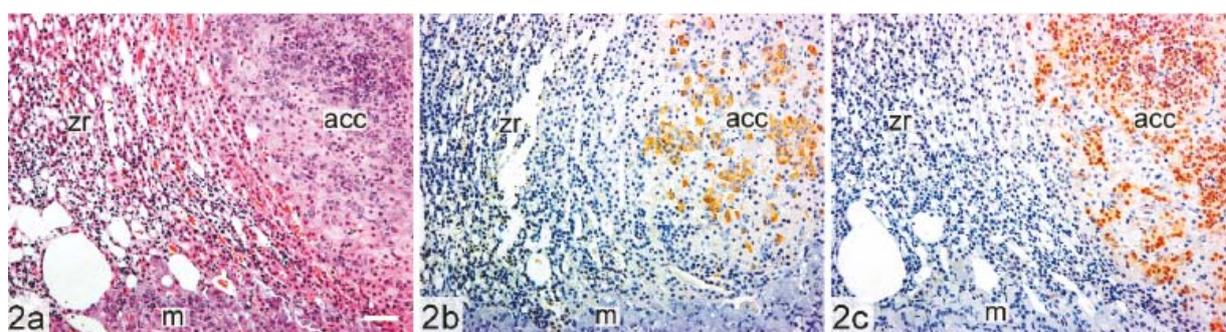
Légende :

ZR= zone réticulée

m= médulla

acc= carcinome corticosurrénalien

Tiré de: Wagner et al., 2008



Les stéroïdes sexuels

Dans les modèles murins de tumeur corticosurrénalienne induite par gonadectomie, l'administration de stéroïdes sexuels peut inhiber la formation de tumeur ou la production ectopique de stéroïdes sexuels.

En plus de diminuer le nombre de gonadotrophes hypophysaires, et la sécrétion de gonadotropines hypophysaires, ils peuvent directement inhiber la production de stéroïdes par les cellules corticosurrénaliennes normales ou néoplasiques.

Des études menées sur les souris NU/J (lignée sensible) subissant des niveaux élevés de LH/hCG et de testostérone ont montré que des cellules néoplasiques s'accumulaient dans le cortex surrénalien mais que ces cellules n'exprimaient qu'un niveau faible de P450c17, suggérant qu'elles n'avaient qu'une faible capacité de production de stéroïdes sexuels.

L'expression de ER α dans les tumeurs corticosurrénaliennes des furets et des souris est en faveur de l'hypothèse selon laquelle les cellules néoplasiques pourraient répondre directement aux œstrogènes (voir Figure 46). ER- α est surtout observé au niveau des noyaux des cellules B (Bielinska et al., 2005 ; Bielinska et al., 2006).

Figure 43: Carcinome corticosurrénalien exprimant ER α

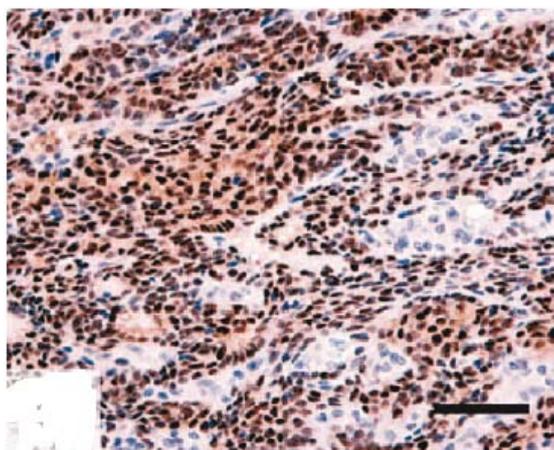
Carcinome corticosurrénalien d'un furet stérilisé chirurgicalement, exprimant des récepteurs aux œstrogènes ER α dans le noyau des cellules tumorales

Méthode de peroxydase complexe avidine-biotine mettant en évidence ER α

Les cellules positives à ER α apparaissent brunes

Barre = 250 μ m

Tiré de: Bielinska et al., 2006



4.5.4. Les Facteurs de transcription

4.5.4.1. Les Facteurs de transcription GATA

Les facteurs GATA sont un groupe de protéines se liant à l'ADN reconnaissant le motif consensus (A/T)GATA(A/G). Les facteurs GATA-4 et GATA-6 appartiennent à la famille des facteurs de transcription à doigt de zinc GATA, régulant l'expression génique, la différenciation et la prolifération cellulaire dans une variété de tissus, mais aussi l'apoptose dans de nombreux tissus dérivés du mésoderme et de l'ectoderme, dont le cœur, les gonades et le cortex surrénalien. Des mutations supprimant les gènes *Gata*, à l'exception de *Gata5*, sont létales au niveau embryonnaire, soulignant leur rôle clé dans le développement (Kiiveri et al., 1999 ; Parviainen et al., 2007 ; Bielinska et al., 2006).

Bien que les gonades et le cortex surrénalien aient une origine commune, l'expression des facteurs GATA diffère entre ces organes. Le pont uro-génital exprime GATA-4 au niveau de sa partie génitale, et cette expression persiste dans les cellules somatiques gonadiques pendant tout le développement. Au niveau des gonades de souris adulte, l'expression de GATA-4 est plus marquée pendant les périodes de prolifération active, au niveau de la granulosa et des cellules de Sertoli. Le facteur GATA-6 est lui aussi exprimé pendant le développement gonadique et se trouve en quantité supérieure à GATA-4 au niveau des cellules de la thèque et des cellules de Leydig. Dans les ovaires, GATA-4 est exprimé au niveau des cellules de la granulosa des follicules primaires, tandis que GATA-6 se trouve au niveau des cellules folliculaires tardives et des cellules lutéales.

Ces différences spatio-temporelles suggèrent des rôles différents pour chaque facteur (Parviainen et al., 2007 ; Kiiveri et al., 1999). Chez l'homme, la protéine GATA joue un rôle au niveau de plusieurs organes endocrines, incluant la GnRH, l'AMH, l'inhibine α , et la protéine de régulation stéroïdogénique StAR (Kiiveri et al., 2005 ; Bielinska et al., 2006).

GATA-4

Le facteur GATA-4 est un membre de la famille GATA, exprimé dans le pont urogénital et dans les cellules somatiques gonadiques fœtales et adultes des mammifères. Ce facteur de transcription et sa cible supposée : le gène P450c17, sont aussi exprimés transitoirement dans les surrénales fœtales de souris mais sont absents du cortex surrénalien des animaux après la naissance.

Dans les cellules stéroïdogéniques de rongeurs, GATA-4 est exprimé pendant les périodes de prolifération active et son expression est stimulée par des hormones gonadotropes exogènes dans des lignées de cellules gonadiques de culture, contrairement à GATA-6 (Kiiveri *et al.*, 1999 ; Bielinska *et al.*, 2006). Les deux facteurs GATA exprimés au niveau des surrénales sont les facteurs GATA-4 et GATA-6. Le facteur GATA-4 est exprimé au niveau des cellules corticosurrénales fœtales de souris en proportion élevée, avec une diminution nette après la naissance. GATA-4 peut aussi être détecté au niveau des surrénales fœtales mais non chez les adultes, chez l'Homme.

Les cellules germinales de Leydig de rat expriment GATA-4 mais pas de LHR ou d'enzyme stéroïdogénique, et sont capables de coloniser, se propager et se différencier quand elles sont transplantées dans des interstitium de rat. Ceci montre l'importance de GATA-4 dans la différenciation des cellules stéroïdogéniques.

Bien qu'il semble que GATA-4 joue un rôle important dans l'ontogénèse des cellules stéroïdogéniques testiculaires au niveau fœtal, ce facteur de transcription n'est pas requis pour la stéroïdogénèse surrénalienne. GATA-4 n'est ainsi pas exprimé dans les surrénales de souris adultes (Bielinska *et al.*, 2007).

GATA-4 n'est pas un facteur essentiel pour la différenciation précoce corticosurrénalienne. Il a cependant été montré qu'il agissait en synergie avec SF-1, facteur important dans le développement et la fonction corticosurrénalienne.

Des expériences de co-transfection ont mis en évidence le fait que GATA-4 pouvait favoriser l'expression de nombreux gènes impliqués dans la fonction de cellules somatiques gonadiques, comme l'AMH, StAR, P450c17, l'aromatase, les sous-unités α et β de l'inhibine, les LHR, et HSD3 β 2 (Bielinska *et al.*, 2007). ainsi que celle de l'inhibine- α , et CYP17. Les gènes de l'Hormone anti-Müllerienne (AMH) et de l'aromatase (CYP19) sont des cibles de GATA-4 et des régulateurs clés spécifiques du développement et de la fonction gonadique (Parviainen *et al.*, 2007).

Il semblerait que l'expression ectopique de GATA-4 dans la surrénale soit annonciateur de l'apparition de cellules néoplasiques (Peterson *et al.*, 2003).

Sur la Figure 47 on peut voir que la présence de GATA-4 est évidente dans la région sous-capsulaire des surrénales de souris sensible DBA/2J non gonadectomisées (A et C) mais que ces cellules positives n'envahissent pas le cortex surrénalien. D'autre part, de grandes plages de cellules A fusiformes tumorales GATA-4 positives sont présentes au niveau du cortex surrénalien de souris DBA/2J gonadectomisées (B et D). Ces cellules pénètrent profondément dans la ZF. La présence de cellules GATA-4-positives n'est pas évidente chez les souris intactes ou gonadectomisées non sensibles FVB/N. On peut penser que GATA-4 est un marqueur de cellule tumorale ou potentiellement tumorale et que sa présence au niveau du cortex surrénalien serait soumise à des facteurs génétiques.

Au niveau des surrénales de furets, une immuno-réactivité à GATA-4 peut être observée dans des cellules tumorales. Cela semblerait être corrélé avec le degré d'atypie

cytoplasmique. GATA-4 est particulièrement abondant au niveau des carcinomes et carcinomes myxoïdes corticosurrénaux mais est absent des cellules fusiformes des tumeurs corticosurrénales et sa présence est réduite au niveau des lésions d'hyperplasies simples corticosurrénales (voir Figure 44 à Figure 53) (Peterson *et al.*, 2004).

Dans le modèle murin de tumeur surrénalienne induite par gonadectomie, GATA-4 est exprimé dans les cellules A et B et dans les cellules juxta-médullaires carcinomateuses (voir Figure 52) (Belinska *et al.*, 2003 ; Bielinska *et al.*, 2006).

Il semblerait que les facteurs TGF β , Smad3 et GATA-4 agissent selon un processus commun en promouvant la tumorigénèse surrénalienne chez l'Homme. En effet, les signaux TGF β - Smad3 ont été reliés à l'expression de GATA-4 au niveau des surrénales (Vuorenoja *et al.*, 2007).

Figure 44: Coupes de surrénales de souris avec expression de GATA-4

La protéine GATA-4 est exprimée dans le cortex surrénalien de souris DBA/2J et FVB/N intactes ou ayant subi une gonadectomie 0,5 et 1 mois après la chirurgie.

Immuno-histochimie mettant en évidence GATA-4.

Les cellules exprimant GATA-4 apparaissent colorées en brun foncé.

Coloration hematoxyline

Barre= 100 μ m

Tiré de: Bielinska et al., 2003

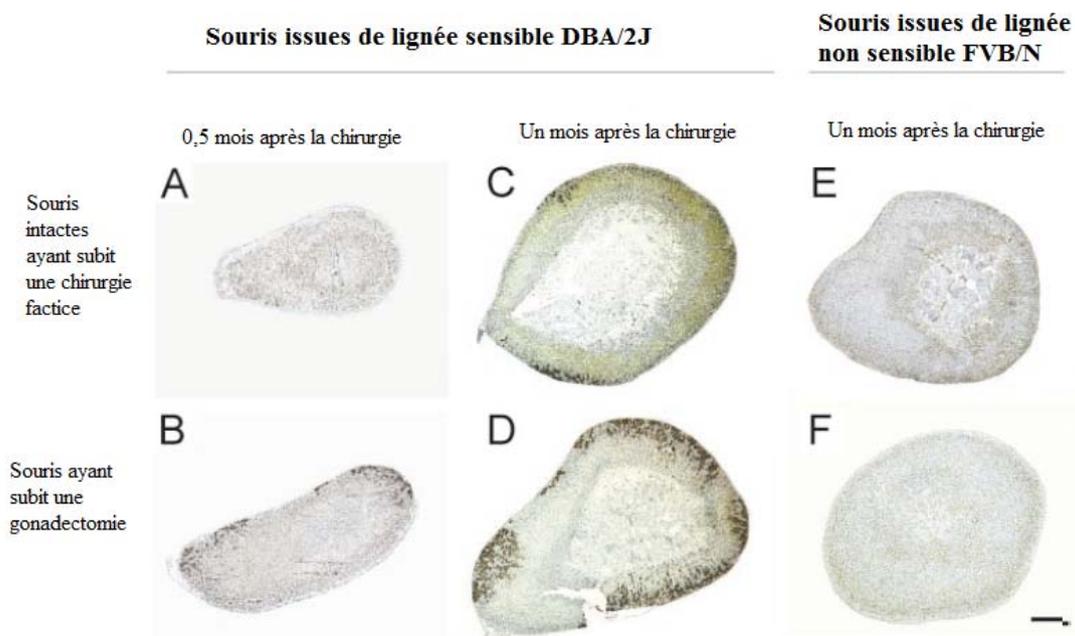


Figure 45: Carcinome corticosurrénalien de furet avec des cellules tumorales exprimant GATA-4

L'expression de GATA-4 dans le noyau est mise en évidence dans les cellules tumorales.

*Coloration mettant en évidence GATA-4 : GATA-4 avidin-biotine-peroxidase complexe
Barre = 100µm*

Tiré de : Peterson et al., 2004

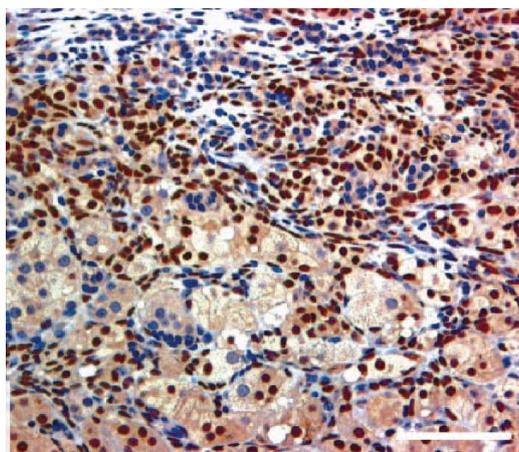


Figure 46: Carcinome corticosurrénalien de furet, avec expression forte de GATA-4

Coloration mettant en évidence GATA-4, qui apparait alors en brun : GATA-4 avidin-biotine-peroxidase complexe

Une barre = 50µm

Tiré de: Peterson et al., 2004

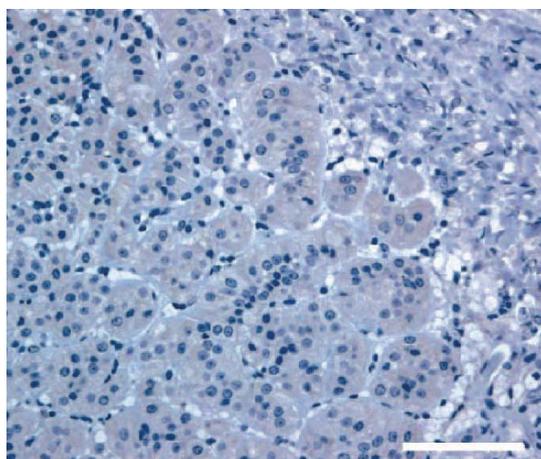


Figure 47 : Hyperplasie nodulaire corticosurrénalienne de furet sans immunoréactivité à GATA-4

*Coloration mettant en évidence GATA-4 : GATA-4 avidin-biotine-peroxidase complexe
Une barre = 100µm*

Tiré de: Peterson et al., 2004

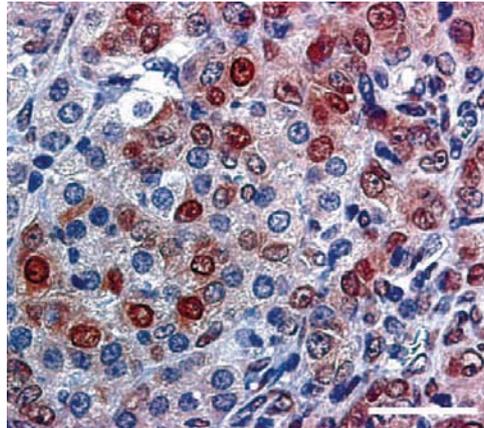


Figure 48: Adénome surrénalien de souris transgénique inhibin- α promoter-SV40 T-antigen gonadectomisée

Légende :

B est un grossissement de la région encadrée en A

Les cellules A subcapsulaires (flèche) et les cellules carcinomateuses juxta-médullaires (cercles) expriment GATA-4 mais peu de GATA-6

a et b = coloration HE

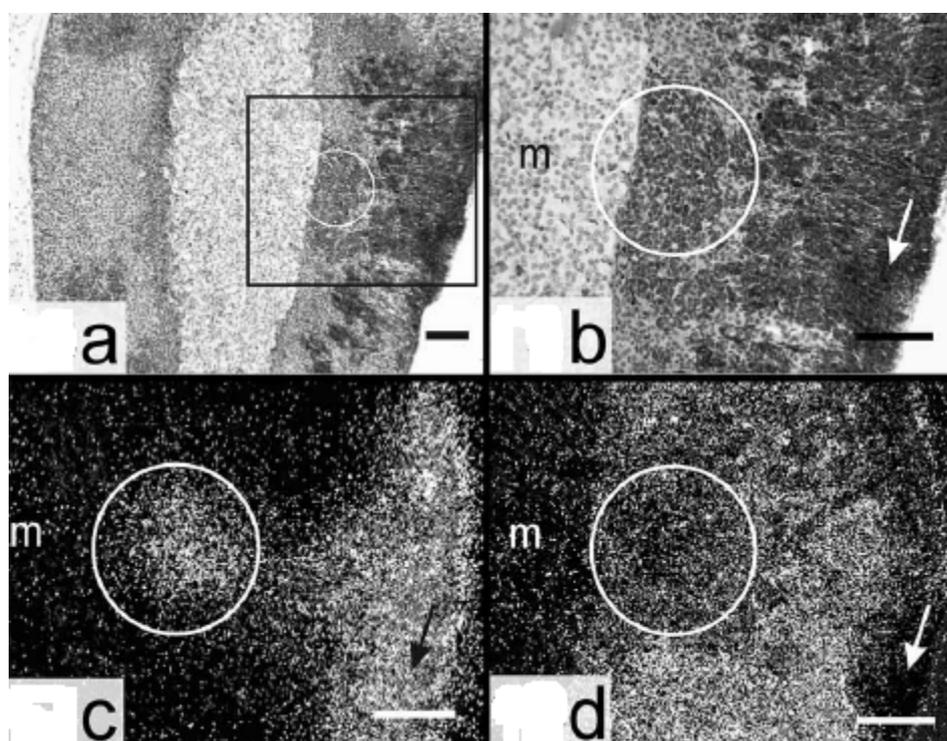
c : hybridation in situ de GATA-4

d : hybridation in situ de GATA-6

m= medulla

Barre = 5,6 mm

Tiré de: Bielinska et al., 2006



Peterson et al., suggèrent qu'une immunoréactivité à GATA-4 au niveau des cellules tumorales surrénaliennes serait un facteur discriminant révélant une malignité et une agressivité de la tumeur. En effet, ils ont pu constater qu'une immunoréactivité à GATA-4 était présente en majorité dans les carcinomes corticosurréaliens, 86% des carcinomes étant positifs à GATA-4.

Le facteur GATA-4 serait souvent associé à la présence de récepteurs à LH et d'inhibine- α (Peterson et al., 2004).

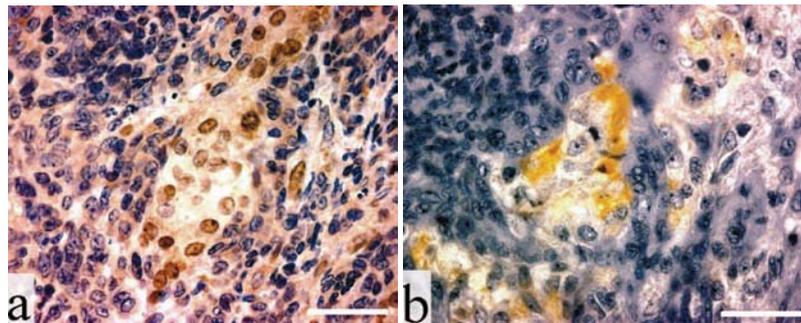
Figure 49: Carcinome corticosurrénalien de furet exprimant GATA-4 et l'inhibine α

Mise en évidence de l'expression de GATA-4 au niveau nucléaire et de l'inhibine- α au niveau cytoplasmique dans un carcinome corticosurrénalien de furet.

Figure a : Coloration mettant en évidence GATA-4, qui est alors coloré en brun: GATA-4 avidin-biotine-peroxidase complexe

Figure b : coloration mettant en évidence de l'inhibine α , colorée en brun clair

Une barre = 50 μ m



L'expression de GATA-4 au niveau des tumeurs corticosurrénaliennes est visible dans les trois mois suivant la gonadectomie de souris issues de lignées sensibles. Il est intéressant de noter que l'expression de GATA-6 est en contre-partie très diminuée voir absente de ces tumeurs (voir Tableau 9) (Parviainen *et al.*, 2007).

Tableau 10: Expression de gènes dans des corticales surrénaliennes murines tumorales et saines

Expression de gènes dans les tumeurs corticosurrénaliennes de souris sensibles gonadectomisées et les cortex surrénalien normal de souris adulte.

Légende :

LHR= récepteur à LH

AMH= hormone anti-Müllerienne

CYP17= Cytochrome P450c17

CYP19= aromatasase

nc= inconnu

Inha/Tag= souris transgéniques sensibles : Simian virus T-antigen driven by inhibine alpha promoter

Inh-/- : souris déficientes en inhibine- alpha

NU/J nude= lignée de souris sensibles

DBA = lignée de souris sensibles

Le « + » signe la présence de l'élément de la colonne de gauche, le « - » son absence

Tiré de : Parviainen et al., 2007

	Cortex surrénalien normal	Souris sensible DBA	Souris sensible NU/J nude	Inha/Tag	Inh-/-
GATA-4	-	+	+	+	+
GATA-6	+	-	-	-	-
LHR	-	+	+	+	+
Inhibine-α	+	+	+	+	-
AMH	-	nc	+	nc	+
CYP 17	-	+	+	nc	+
CYP19: aromatasase	-	nc	+	nc	+

Le facteur GATA-4 est un activateur de transcription de gènes impliqués dans la biosynthèse de stéroïdes sexuels, tout comme la protéine stéroïdogénique régulatrice STAR, le P450c17 et l'aromatasase. De plus, il a été montré que GATA-4 prenait part à l'expression des gènes des sous unités α et β de l'inhibine, tout comme LHR.

Des études génétiques suggèrent que GATA-4 serait requis pour une différenciation correcte des cellules stéroïdogéniques dans les testicules fœtaux.

Il existe par ailleurs des preuves de l'action de GATA-4 en tant que facteur anti-apoptotique dans de nombreuses cellules dont les cellules gonadiques stéroïdogéniques. Dans les cellules néoplasiques, une augmentation de ce facteur pourrait mener à une augmentation de l'expression de gènes « gonado-spécifiques » disposant de sites de liaison pour GATA-4 au niveau de leurs promoteurs.

Parmi ces gènes, LHR pourrait jouer un rôle important dans le changement phénotypique de la réponse en production de stéroïdes sexuels, cette production passant d'ACTH dépendante à LH dépendante. De plus, des chercheurs soupçonnent GATA-4 de jouer un rôle dans l'induction, le maintien ou les deux du phénotype néoplasique (Bielinska et al., 2006).

Peterson et al., ont remarqué une association fréquente au niveau des carcinomes corticosurrénaux entre la présence de GATA-4 et LHR, dans une de leurs études sur 39 furets (Peterson *et al.*, 2004). L'expression de LHR au niveau des tumeurs corticosurrénales a la même distribution spatio-temporelle que GATA-4 et des études in vitro ont montré que GATA-4 induisait l'expression de LHR (Parviainen *et al.*, 2007).

GATA-6

Le facteur GATA-6, un autre membre de la famille GATA est exprimé dans les cellules stéroïdogéniques des testicules, ovaires, surrénales fœtales et adultes (voir Figure 54).

Il semblerait que GATA-6 soit un régulateur de stéroïdogénèse dans les gonades mais aussi dans les surrénales, contrairement à GATA-4 (Bielinska *et al.*, 2006).

GATA-6 est particulièrement exprimé dans le tissu surrénalien humain adulte, au niveau de la zone réticulée, lieu de synthèse de la DHEA-S. Il semblerait ainsi que GATA-6 joue un rôle clé dans la régulation de l'expression des enzymes impliquées dans la synthèse de DHEA-S. Ces enzymes comprennent le facteur Star, CYP11A, CYP17 (Jimenez *et al.*, 2003).

GATA-6 active des gènes importants pour la différenciation et la fonction des cellules stéroïdogéniques mais pourrait aussi limiter la prolifération cellulaire en modulant l'expression de protéines régulatrices de cycles cellulaires. Une augmentation de GATA-6 serait corrélée à un arrêt de croissance cellulaire et une augmentation de p21Cip1, un inhibiteur de cycle cellulaire, dans de nombreux types cellulaires non stéroïdogéniques (Bielinska *et al.*, 2006).

Kiiveri *et al.*, ont analysé l'expression de GATA-6 chez quatre enfants, 35 adultes dont 24 femmes et 15 hommes, avec 22 adénomes corticosurrénaux et 17 carcinomes. Huit surrénales normales ont aussi été prélevées chez des patients sains (Kiiveri *et al.*, 2005). Les différents types de tumeurs ont été classés en quatre catégories : les tumeurs non-fonctionnelles (Nf), les tumeurs de Conn : produisant de l'aldostérone, les Cushing : produisant du cortisol, et les tumeurs virilisantes (produisant des androgènes). Ils ont remarqué que la présence de l'ARNm de GATA-6 et son expression protéique étaient significativement ($p < 0,05$) diminuées au niveau des carcinomes corticosurrénaux par rapport aux cortex surrénaux normaux et aux adénomes. Cela pourrait s'expliquer par une fonction de maintien des cellules différenciées surrénales en cellules normales quiescentes de la part de GATA-6 (voir Figure 55) (Kiiveri *et al.*, 2005).

Le facteur stéroïdogénique-1 (SF-1) a été fonctionnellement lié à GATA-6. L'expression de ces deux facteurs serait corrélée au développement des tumeurs corticosurrénales. La présence de GATA-6 serait liée à l'expression de P450c17 elle-même significativement corrélée, tout comme la présence de GATA-6 avec SF-1 (Kiiveri *et al.*, 2005 ; Jimenez *et al.*, 2003). Le facteur GATA-6 régule P450c17 dans les cellules corticosurrénales humaines (Kiiveri *et al.*, 2005).

Figure 50: Coupe de glande surrénale humaine saine mettant en évidence GATA-6

Coloration Hematoxyline et immuno-histochimie mettant en évidence GATA-6.

GATA-6 apparait coloré en brun

Grossissement X100

Tiré de : Kiiveri et al., 2005

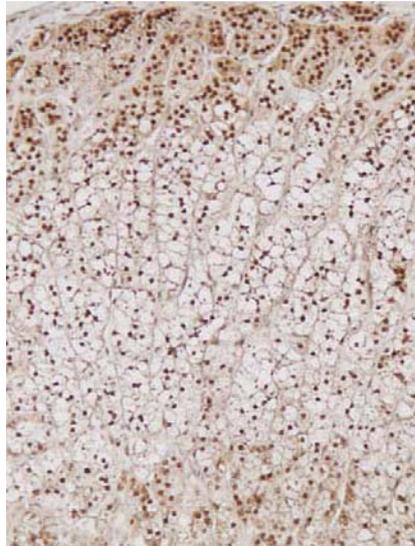


Figure 51: Coupes de tumeurs corticosurréaliennes mettant en évidence GATA-6 et SF-1

Immuno-histochimie ciblant GATA-6 à gauche et SF-1 à droite au niveau de tumeurs corticosurréaliennes, avec des échantillons représentatifs d'adénomes et carcinomes non fonctionnels (Nonf : A, B, C), de Conn (D et E), de Cushing (F et G) et virilisants.

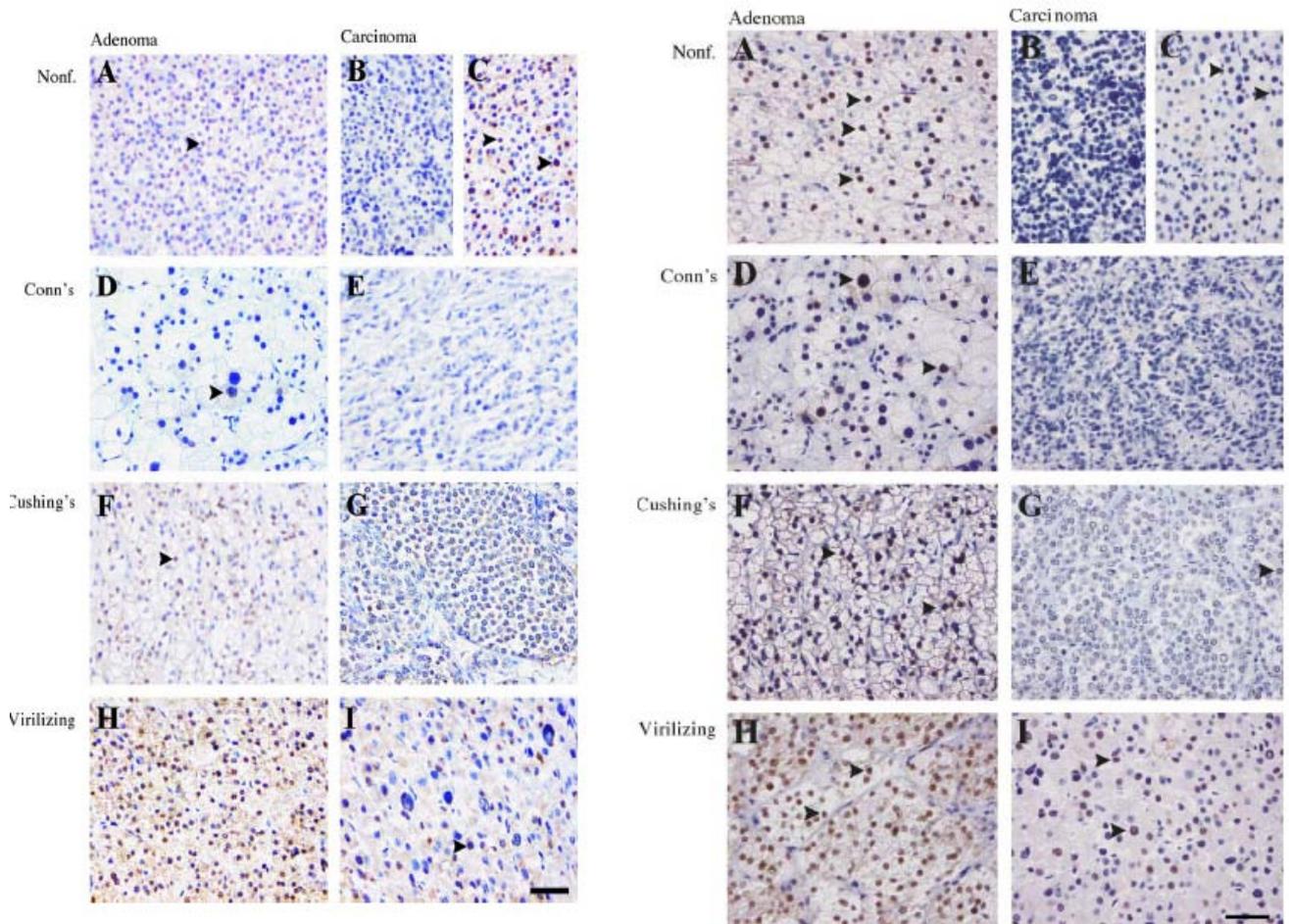
Les cellules positives (têtes de flèches) ont leur noyau coloré en brun.

Section colorée à l'hématoxyline

Grossissement X200

Barre= 50 µm

Tiré de : Kiiveri et al., 2005



Dans le cortex surréalien humain adulte, GATA-6 est exprimé au niveau de la zone réticulée, source majeure de la production d'androgènes au niveau de la surrénale. Il a été montré que GATA-6 agissait en synergie avec SF-1 pour maximiser l'expression de protéines

nécessaires à la production surrénalienne d'androgènes (tout comme StAR) (Kiiveri *et al.*, 2005).

Le développement de tumeurs corticosurréaliennes chez les souris est accompagné d'une diminution de GATA-6 dans les cellules A subcapsulaires (voir Figure 56) et une augmentation concomitante de l'expression de GATA-4 dans ces mêmes cellules (Kiiveri *et al.*, 1999 ; Bielinska *et al.*, 2006). **L'expression de GATA-6 persiste dans les cellules B**, soulignant l'importance de la production de stéroïdes sexuels. GATA-6 augmenterait la transcription de gènes impliqués dans la stéroïdogénèse en synergie avec SF-1 (Jimenez *et al.*, 2003). En effet, en synergie avec SF-1, il favoriserait la transactivation des gènes codant pour StAR, CYP11A1 (P450_{scc}), CYP17, et SULT2A1 (déhydroepiandrosterone-sulfotransférase), tous nécessaires pour la biosynthèse de stéroïdes surréaliens. Il aurait aussi été proposé le fait qu'il favorise la transactivation de l'AMH et de l'aromatase, mais plus faiblement que GATA-4 (Parviainen *et al.*, 2007). Les mécanismes concernant les changements de GATA-4 et GATA-6 dans les cellules A ne sont pas encore bien connus, mais des études sur des souris génétiquement modifiées suggèrent que GATA-4 pourrait inhiber directement ou non l'expression de GATA-6 (Bielinska *et al.*, 2006).

Pour conclure, on peut dire que la compréhension des rôles de GATA-4 et GATA-6 et de leurs associations à diverses molécules au cours du développement et de la tumorigénèse corticosurrénalienne pourrait contribuer au développement d'outils diagnostiques et à de futures thérapies anti-tumorales (Parviainen *et al.*, 2007).

4.5.4.2. Le facteur SF-1

Le facteur SF-1 est un récepteur nucléaire exprimé dans les cellules stéroïdogéniques des gonades et du cortex surrénalien et active un large spectre de gènes impliqués dans la stéroïdogénèse. Les souris déficientes en SF-1 ont un développement gonadique et surrénalien aberrant. Ce facteur de transcription agit en coopération avec GATA-4 et GATA-6 dans l'activation de gènes exprimés dans les gonades, ceci incluant le gène *Mis* et les gènes codant pour la synthèse d'enzymes stéroïdogéniques. Le facteur SF-1 est exprimé aussi bien dans les cellules surréaliennes néoplasiques que saines et n'est donc pas un marqueur spécifique de tumeur induite par gonadectomie, mais il est certainement un facteur essentiel de la production ectopique de stéroïdes sexuels par les tumeurs corticosurréaliennes. L'absence de SF-1 dans les cellules de type A suggère que ce facteur de transcription ne soit pas essentiel dans l'induction de la tumorigénèse mais soit plutôt essentiel dans le maintien du phénotype cellulaire stéroïdogénique (Bielinska *et al.*, 2006).

4.5.4.3. Le facteur DAX-1

Le facteur DAX-1 est lui aussi un récepteur nucléaire se liant à SF-1 *in vitro* et ayant pour fonction la répression de la stéroïdogénèse, réprimant généralement les gènes que SF-1 active.

Chez les souris déficientes en *Dax1*, le cortex surrénalien se développe normalement et produit des hormones stéroïdes. Bielinska et ses confrères ont mis en évidence le fait que l'expression de *Dax-1* était diminuée dans les cellules néoplasiques qui s'accumulent dans le cortex surrénalien de souris gonadectomisées (Bielinska *et al.*, 2004).

Un niveau adéquat de *Dax-1* est requis pour une fonction testiculaire normale mais il semblerait que trop de *Dax-1* ait un effet anti-testiculaire: *Dax-1* inhibe la stéroïdogénèse à de

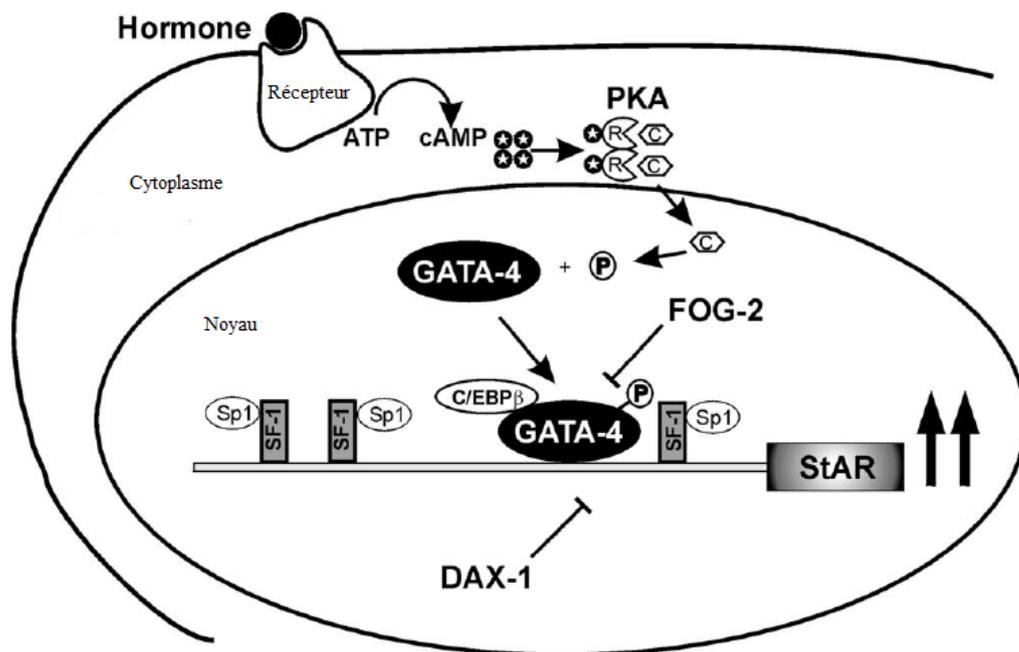
nombreux niveaux. Dax-1 interagit avec la région N-terminale avec le récepteur SF-1 en le réprimant (Tremblay et Viger, 2001). Dax-1 inhibe la transcription dépendante de SF-1 et peut inhiber la transcription de l'AMH dans les cellules de Sertoli en interférant dans la synergie entre GATA-4 et SF-1 (Tremblay et Viger, 2001).

Pour illustrer les interactions existantes entre les GATA, SF-1, LH et d'autres facteurs, on peut voir sur la Figure 56 un schéma des mécanismes moléculaires se produisant au niveau de la cellule corticosurrénaliennne. Sur ce schéma, LH se lie à son récepteur, ce qui mène à une augmentation d'AMP cyclique (cAMP : le cercle noir avec l'étoile blanche) qui se lie à une sous unité régulatrice de PKA (R), ce qui permet la dissociation de la sous unité catalytique © et sa translocation au noyau, où les facteurs de transcription cibles sont phosphorylés, incluant GATA-4. SF-1 est essentiel pour l'expression basale de StAR et se lie à un autre facteur de transcription largement exprimé : Sp1.

Figure 52 : Schéma de régulation de l'expression de StAR

C/EBP β (CCAAT-enhancer binding protein) agit en synergie avec GATA-4. DAX-1 et FOG-2 en fonctionnant comme répresseurs.

Tiré de : Bielinska et al., 2006



4.5.5. Les facteurs génétiques

Des facteurs génétiques semblent jouer un rôle important dans les tumeurs corticosurrénaliennes et dans leur potentiel bénin ou malin (Kjellman et al., 1996). Les tumeurs corticosurrénaliennes ne se développent que chez une minorité de furets stérilisés, suggérant des différences génétiques, peut-être involontairement sélectionnées par l'élevage, influençant la susceptibilité du tissu surrénalien à subir des transformations néoplasiques

(Bielinska *et al.*, 2006). Il en est de même pour les souris. En effet, des études sur les souris transgéniques inhibin- α promoter-SV40 T antigen ont démontré qu'une expression forcée d'un oncogène dans la surrénale pouvait diminuer la probabilité de formation de tumeur induite par gonadectomie (Bielinska *et al.*, 2006 ; Bernichtein *et al.*, 2008).

De même, des expériences de transplantation d'organes entre lignées de souris ont suggéré la possibilité que la prédisposition à développer une tumeur surrénalienne induite par gonadectomie réside dans le tissu surrénalien lui-même. En effet, des surrénales pré-pubères transplantées d'une lignée murine sensible à une lignée non sensible développaient des tumeurs (Huseby *et al.*, 1951 ; Tullos *et al.*, 1960 ; Bielinska *et al.*, 2006 ; Bernichtein *et al.*, 2008).

Il est, de plus, intéressant de constater qu'en général, les lignées de souris produisant peu de stéroïdes comme CE et DBA/2J, présentant de même une faible fertilité, sont sensibles à la tumorigénèse induite par gonadectomie alors que les lignées de souris comme C57BL/6 produisant beaucoup de stéroïdes et ayant des performances reproductrices supérieures sont résistantes à la tumorigénèse induite par gonadectomie. On peut voir sur la Figure 57 des coupes de surrénales de souris de lignée sensible (DBA/2J) et non sensible (FVB/N) deux et six mois après gonadectomie, que les souris sensibles développent des cellules anormales A et B qui s'accumulent dans la région sous-capsulaire de la surrénale (Bielinska *et al.*, 2003 ; Bielinska *et al.*, 2006).

Figure 53: Modifications morphologiques de surrénales de souris après gonadectomie

Modifications morphologiques de surrénales de souris DBA/2J (lignée sensible) et FVB/N (lignée non sensible) gonadectomisées, deux et six mois après la gonadectomie.

Colonne de gauche : lignée de souris sensibles DBA/2J

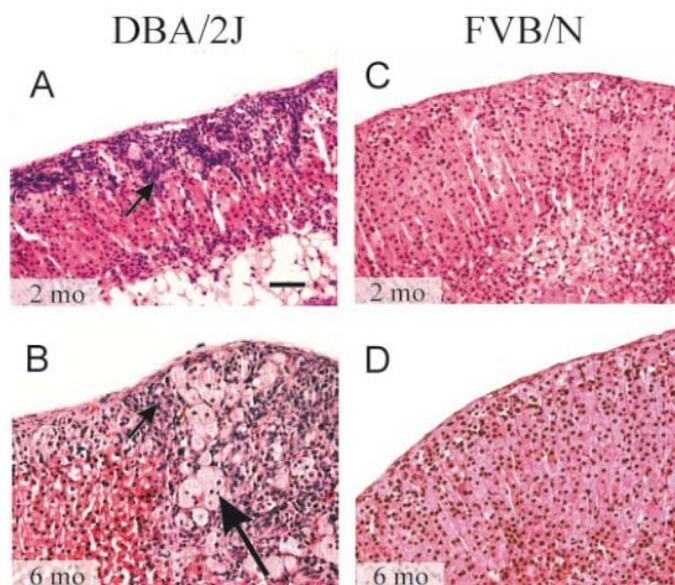
Colonne de droite : lignée de souris non sensibles FVB/N

Légende :

Petite flèche : cellules A fusiformes

Large flèche : Cellule B riches en lipides

Tiré de : Bielinska et al., 2003



Il semblerait que ce soit un polymorphisme dans la séquence codante pour SF-1 qui soit discriminante entre ces deux lignées sensibles ou non. Bien que les conséquences de ce polymorphisme ne soient pas encore connues, une telle mutation pourrait altérer la capacité de SF-1 à réguler la spécification de la lignée surrénalienne et non gonadique, soit directement, soit via des interactions avec d'autres facteurs de transcription (Bielinska *et al.*, 2006). Il est possible que des données génétiques puissent jouer sur la sensibilité du tissu surrénalien à des facteurs paracrines ou à des hormones de la reproduction comme LH et l'activine. De tels changements pourraient favoriser la prolifération ou la survie cellulaire et prédisposer des cellules à acquérir des mutations activant des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeur (Bielinska *et al.*, 2006).

Dans une étude rapportée par Bernichtein et al (Bernichtein *et al.* 2008 ; Fekete *et al.*, 1941) il a été montré que des souris DBA/2J (au nombre de treize dans l'étude) développaient des tumeurs corticosurrénales six mois après l'ovariectomie (faite au stade pré-pubère) avec une pénétrance de 100% tandis que des souris non sensibles C57BL/6J (au nombre de onze dans l'étude) ne développaient jamais de tumeur corticosurrénalienne après ovariectomie et conservaient une organisation corticale normale (voir Figure 58 et Figure 58). L'auteur en a conclu que ces différences entre lignées de souris suggéreraient une composante génétique

prépondérante prédisposant les souris à une réponse surrénalienne à la gonadectomie (Bernichtein *et al.*, 2008 et 2009).

Figure 54: Développement d'une tumeur corticosurrénalienne

Coupe d'un cortex surrénalien d'une souris DBA/2J (lignée sensible) ayant subi une ovariectomie avant la puberté, six mois après la chirurgie

Les flèches désignent une accumulation de cellules A et les têtes de flèche des cellules B riches en lipides, ces cellules étant des signes de tumorigénération du cortex.

Coloration HE

Tiré de : BBernichtein et al., 2008b

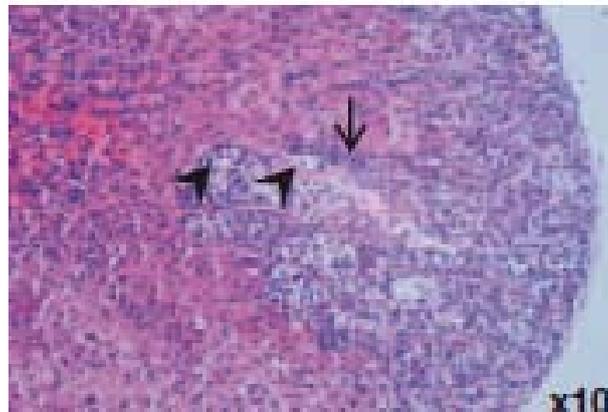


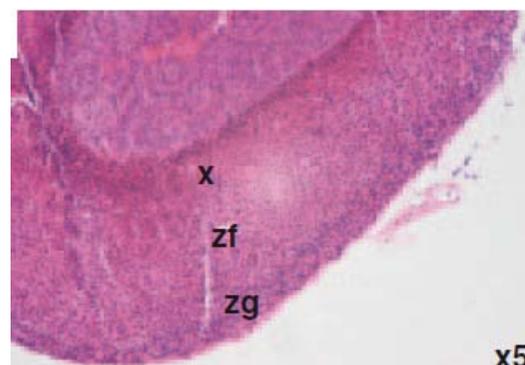
Figure 55: Cortex surrénalien d'une souris C57BL/6J gonadectomisée

Cortex surrénalien d'une souris C57BL/6J ayant subi une ovariectomie avant la puberté, six mois après la chirurgie.

Organisation normale du cortex surrénalien avec conservation des zones glomérulée (ZG), fasciculée (ZF) et zone X (x).

Coloration HE

Tiré de Bernichtein et al., 2008b



Une étude de Bernichtein et al., montrerait que, chez les souris, le stade tumoral relèverait d'une hérédité monogénique et suggérerait un contrôle génétique tumoral par un seul gène (Bernichtein et al., 2008). Cependant, une étude en deux dimensions du génome a révélé que la tumorigenèse corticosurrénale impliquerait une composante poly-génétique. Cette étude suggère que le gène principal se situerait au niveau du chromosome 8, et serait modulé par un autre gène situé sur le chromosome 18 par épistaxie (Bernichtein et al., 2008 ; Bernichtein 2009). Parmi les gènes candidats sur ce chromosome 8, le gène *Sfrp1* serait, selon Bernichtein, un bon candidat car ce gène suppresseur de tumeur est impliqué dans la chaîne de signalisation de Wnt qui a déjà été suggéré comme un candidat potentiel à la tumorigenèse corticosurrénale chez les souris (Bernichtein et al., 2008). Bernichtein a fait des analyses d'associations ayant permis de mettre en évidence un QTL LOD score de 5,6, hautement significatif sur le chromosome 8 pour la tumorigenèse, sans preuve de lien pour les gènes de LHR (*Lhcgr* sur le chromosome 17) ou GATA-4 (*Gata-4* sur le chromosome 14) (Bernichtein et al., 2008).

La rapide expansion de données sur le génome chez les souris a donné un moyen de caractériser les allèles et les modificateurs génétiques influençant la néoplasie corticosurrénale induite par gonadectomie (c'est-à-dire les gènes promoteurs de tumeur qui provoquent des perturbations épigénétiques dans les cellules souches/germinales). Un suivi d'analyses croisées entre des lots de souris sensibles (DBA/2J) et non sensibles (C57BL/6J) a montré que la tumorigenèse post-gonadectomie chez les souris DBA/2J constituait un trait dominant et que le locus principal pour cette tumorigenèse était sur le chromosome 8 (Bielinska et al., 2009).

Un des gènes candidats permet la production de Frizzled-related Protein 1: sFRP1 (Bielinska et al., 2006) un suppresseur de tumeur qui inhibe la cascade de signalisation Wnt/ β -caténine. Mais bien que *Sfrp 1* soit un gène candidat attractif pour la tumorigenèse, aucune mutation causale n'a été identifiée dans les régions codantes ou non codantes du gène chez les souris DBA/2J. Une proportion significative de souris F2 non affectées portait l'allèle DBA/2J sur le chromosome 8, et des analyses d'épistaxie ont suggéré que de multiples interactions entre les loci des gènes contribuaient au phénotype. Plus de 30% des souris F2 ayant développé des tumeurs étaient homozygotes pour l'allèle C57BL/6J sur le chromosome 8, indiquant que d'autres gènes étaient impliqués dans la tumorigenèse (Bielinska et al., 2006 ; Bernichtein et al., 2007).

La protéine *Sfrp1* est exprimée dans le cortex surrénal normal tandis que son expression est clairement supprimée dans les aires néoplasiques. Il a été mis en évidence une expression différentielle de *Sfrp1* au niveau des zones tumorales : en effet les cellules A ne l'expriment pas tandis que les cellules B l'expriment. Cette découverte peut être significative si l'on considère l'hypothèse de Looyenga et Hammer selon laquelle les cellules A dérivent de la même zone corticale à partir de cellules souches pluripotentes et que la tumorigenèse corticosurrénale pourrait être un exemple de métaplasie de cellules souches (Bernichtein et al., 2009).

4.6. Observations concernant l'Homme

A l'autopsie, des anomalies corticosurrénales sont découvertes dans environ 4% de la population et 5% des hommes et femmes âgés. Des adénomes et carcinomes corticosurrénaux surviennent dans le monde à un taux de trois à quatre millions par an, étant plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Comme chez les souris, quelques cellules néoplasiques humaines sont issues de la région subcapsulaire du cortex surrénal sous une influence de taux de gonadotrophine élevés. De telles tumeurs ont été appelées

« métaplasie thécale » à cause de leur similarité histologique avec les cellules interstitielles de la thèque ovarienne et leur occasionnelle production de stéroïdes sexuels (Bernichtein *et al* 2008 ; Libé et Bertherat 2005).

Comme chez les furets et les souris, des tumeurs corticosurréaliennes humaines semblent être influencées par le milieu hormonal et les sensibilités inhérentes à la surrénale elle-même. Des tumeurs corticosurréaliennes sous-capsulaires contenant des figures histologiques similaires à du stroma ovarien lutéinisé ont été rapportées chez des femmes ménopausées et chez des hommes ayant une atrophie testiculaire acquise. Ceci suggère que des changements hormonaux associés avec une déficience gonadique (par exemple, un taux élevé de LH ou une diminution de stéroïdes sexuels) pourraient contribuer au développement de tumeur chez l'Homme (Bielinska *et al.*, 2006 ; Mijnhout *et al.*, 2004)

Des maladies de Cushing LH-dépendantes et des tumeurs surréaliennes LH-dépendants sécrétant des androgènes ont été décrites chez l'Homme. Des patients ayant un syndrome de Cushing LH-dépendant avaient des hyperplasies surréaliennes macronodulaires avec des concentrations en cortisol plasmatiques élevées et une suppression des concentrations avec l'ACTH (Schoemaker *et al.*, 2002b ; Christopoulos *et al.*, 2005).

Des expériences ont mis en évidence l'expression de LH-R dans le cortex surréalien et que des taux élevés de LH pouvaient stimuler la croissance et la stéroïdogénèse du cortex surréalien. Des niveaux bas de LH-R peuvent être détectés dans un cortex surréalien humain normal. Quelques personnes présentaient des tumeurs surréaliennes exprimant ectopiquement une protéine G couplée à des récepteurs (ceci incluant les LH-R) et répondant excessivement à une stimulation gonadotrope. De telles tumeurs se développent souvent quand le taux d'hormones gonadotrophes est chroniquement élevé, comme chez les femmes ménopausées. De manière intéressante, les syndromes de Cushing ACTH-indépendants associés à la grossesse et un excès de cortisol présentent aussi des effets directs de LH sur le cortex surréalien (Bernichtein *et al.*, 2008 ; Feelders *et al.*, 2003).

Des analyses sur l'hérédité ou la spontanéité de tumeurs corticosurréaliennes chez l'Homme ont mis en évidence des altérations au niveau des récepteurs de surfaces cellulaires ou de leurs effecteurs sous jacents, ce qui rendrait le tissu corticosurréalien plus susceptible de subir des transformations néoplasiques associées à une sécrétion hormonale.

Dans la majorité des cas, ces altérations génétiques mènent à des tumeurs corticosurréaliennes produisant un excès de glucocorticoïdes, mais dans quelques cas, notamment des cas impliquant de jeunes enfants, les tumeurs corticosurréaliennes produisent une quantité importante de stéroïdes sexuels et d'inhibine α , tout comme les tumeurs des furets et souris gonadectomisées.

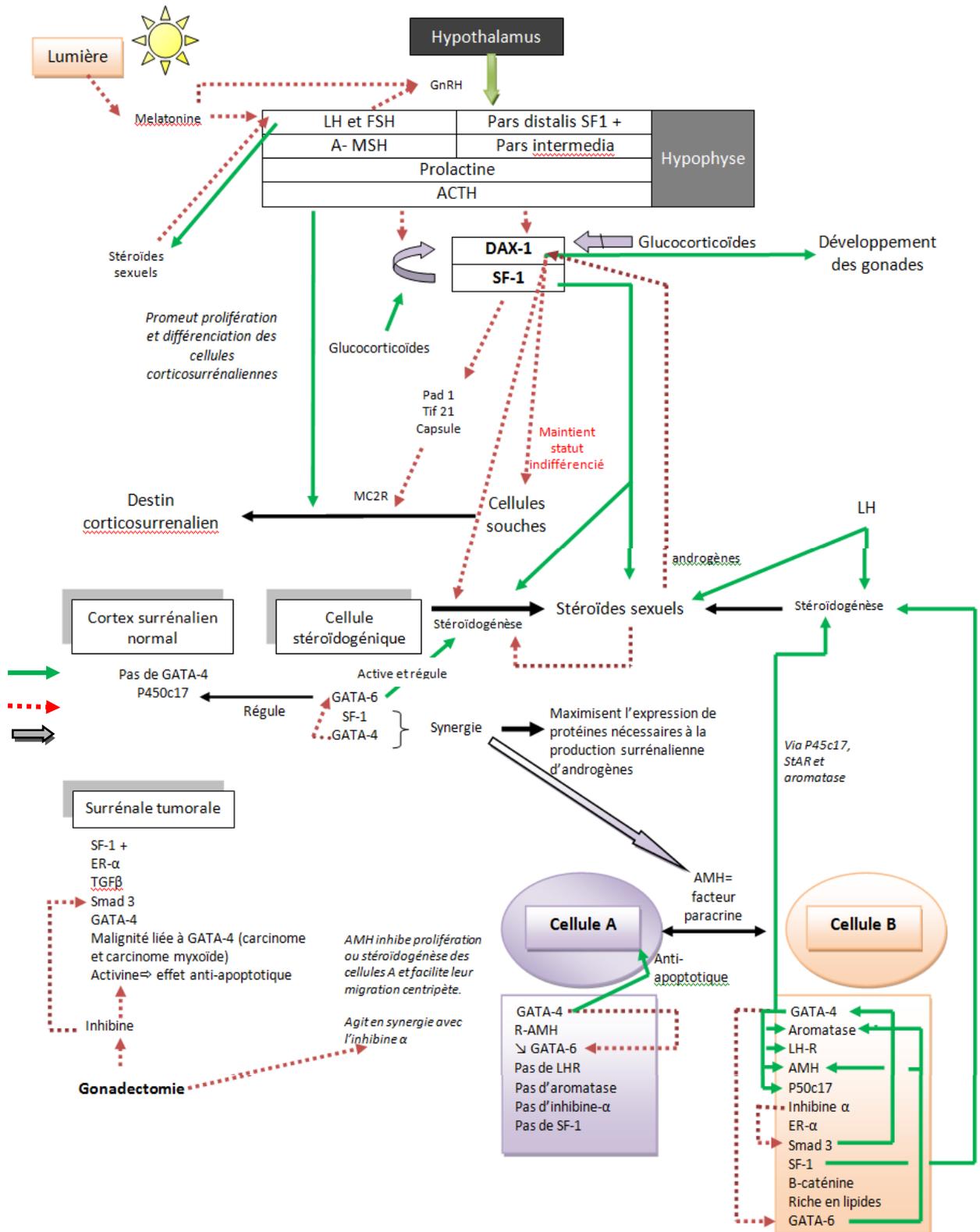
Les modèles murins, couplés à une rapide expansion des données génomiques sur les séquences ADN et les polymorphismes nucléotidiques dans de nombreuses lignées, constituent un moyen de caractériser les allèles et les modifications génétiques influençant les néoplasies corticosurréaliennes induites par gonadectomie. De plus, ces modèles vont faciliter les études sur les chemins de signalisations qui contrôlent la décision du destin cellulaire dans les lignées de cellules stéroïdogéniques normales et néoplasiques (Bielinska *et al.*, 2006).

La Figure 56 expose un récapitulatif des interactions moléculaires intervenant dans la mise en place de la maladie surréalienne.

Figure 56 : Schéma bilan des interactions moléculaires surrénaliennes intervenant dans la maladie surrénalienne

Légende :

- Active
- Inhibe
- ⇒ Active la transcription



5. Modifications cytologiques et histologiques lors de maladie surrénalienne du furet

Bernichtein rapporte dans ses études sur des souris génétiquement modifiées par rapport à la production de gonadotropines et stéroïdes gonadiques, qu'une hyperplasie surrénalienne se développait à la jonction péri-médullaire et apparaissait comme une zone avec de larges cellules pigmentées, floconneuses et souvent multi-nucléées, ressemblant à des macrophages. Ce type de réponse était trouvé avec les souris transgéniques sur-exprimant LH (Kero *et al.*, 2000), hCG et l'aromatase, mais aussi chez les souris exprimant une mutation activante de Fshr (gène codant pour le récepteur à FSH). Des réponses surrénaliennes équivalentes auraient été décrites plus anciennement chez des souris comme des réponses à un stress oxydatif ou à un traitement aux œstrogènes (Bernichtein *et al.*, 2009).

5.1. Néoplasies corticosurréaliennes induites par gonadectomie chez les furets

Les cellules néoplasiques qui s'accumulent dans la surrénale du furet après sa gonadectomie ressemblent fonctionnellement à des cellules stéroïdogéniques. La production ectopique de stéroïdes sexuels par ces cellules tumorales est à l'origine d'un syndrome appelé AAE pour adrenal associated endocrinopathy ou hyperadrénocorticisme (Bielinska *et al.*, 2006).

Les signes cliniques de ce syndrome imputables à ces stéroïdes sexuels incluent des signes cutanés comme une alopecie symétrique bilatérale, ou des signes génito-urinaires comme une vulve qui augmente de volume, une métaplasie squameuse de l'épithélium prostatique et une réapparition d'un comportement de chaleur (Bielinska *et al.*, 2006).

Chez environ 85% des furets atteints de maladie surrénalienne, seulement une seule des deux surrénales est touchée. Des examens histologiques peuvent révéler une hyperplasie nodulaire, un adénome ou un carcinome du cortex surrénalien.

Une hyperplasie est une augmentation de volume d'un tissu ou d'un organe due à une augmentation du nombre de ses cellules (par opposition à l'hypertrophie cellulaire dans laquelle c'est le volume des cellules qui augmente). Un adénome est une tumeur bénigne dont le développement s'opère au niveau d'une glande et qui a pour caractéristique de reproduire la structure de cette glande. Quand ils deviennent malins ils sont appelés adénocarcinomes. Un carcinome est une tumeur développée à partir des cellules d'un épithélium.

Lors de tumeur corticosurrénalienne, on peut observer une désorganisation complète de l'organisation en zones du cortex surrénalien (voir Figure 60) (Bernichtein *et al.*, 2008).

Figure 57: Développement d'une tumeur corticosurrénalienne chez une souris sensible

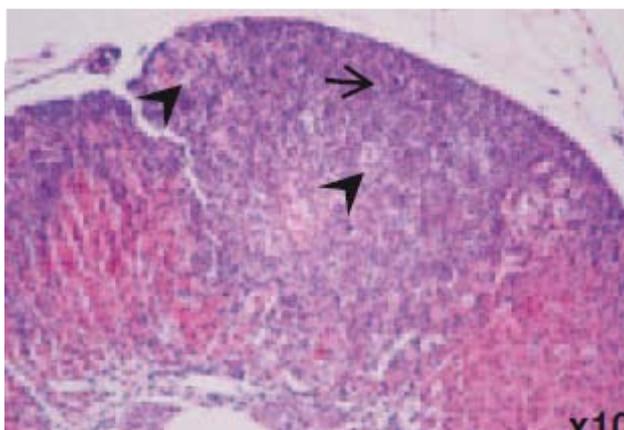
Coupe d'un cortex surrénalien d'une souris issue d'une lignée sensible ayant subi une ovariectomie avant la puberté, six mois après la chirurgie.

Les flèches désignent une accumulation de cellules A et les têtes de flèche des cellules B riches en lipides, ces cellules étant des signes de tumorigénération du cortex.

Coloration HE

Grossissement X10

Tiré de : Bernichtein et al., 2008b



Miwa et al., ont effectué une étude allant de janvier 2000 à décembre 2005 sur des furets au Japon, dont le but était d'obtenir des informations épidémiologiques sur la maladie surrénalienne du furet en envoyant des questionnaires aux vétérinaires et en comparant les résultats à ceux des USA. Les furets sont fréquemment stérilisés chirurgicalement entre quatre et six semaines d'âge au Japon, comme aux États-Unis.

Concernant le type de tumeur affectant les furets, parmi les 521 cas de maladie surrénalienne confirmée, environ 59% étaient des carcinomes, 23% des adénomes (plus de deux fois moins que les carcinomes) et 17% des hyperplasies corticosurréniennes. D'autres diagnostics histologiques ont permis de mettre en évidence des carcinomes anaplastiques (3 cas), des tumeurs médullaires supra-rénales (2 cas), un léiomyosarcome (2 cas), une hémorragie et inflammation (2 cas) et une hyperplasie médullaire (1 cas). Besso *et al.*, ont aussi trouvé que les carcinomes étaient les plus fréquents (Besso *et al.*, 2000), mais d'autres études (Rosenthal 1997 ; Rosenthal *et al.*, 1993a ; Weiss et Scott 1997) ont trouvé que l'incidence des hyperplasies et adénomes était plus importante que celle des carcinomes (Miwa *et al.*, 2008)

Chez les furets de moins de deux ans (12 cas), Miwa et al., ont constaté une incidence moindre des carcinomes (41,7%) que chez les furets de plus de sept ans (20 cas) où elle est de 65%.

Sur les 521 furets étudiés, la surrénale gauche était atteinte dans 76,5% des cas, la droite dans seulement 9,1% des cas et dans 14,4% l'atteinte était bilatérale. Le fait que la surrénale gauche soit plus atteinte que la droite est retrouvé dans d'autres publications comme celles de Besso en 2000, Rosenthal et al en 1993, Weiss et Scott en 1997 et Weiss et al en 1999. Les causes de cette incidence plus élevée à gauche ne sont pas connues mais des données anatomo-physiologiques pourraient avoir leur importance. Un biais est cependant possible, les chirurgiens étant souvent plus réticents à opérer les surrénales droites, il n'y a pas

de données histologiques sur elles et elles ne sont donc pas comprises dans cette étude, un diagnostic précis n'étant pas disponible (Miwa *et al.*, 2008).

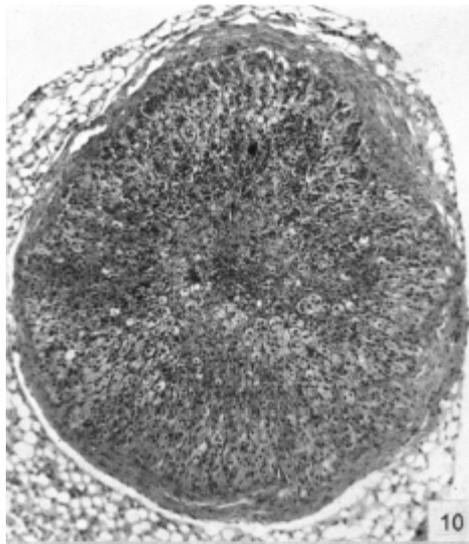
5.2. Existence de nodules surrénaliens accessoires

Après examen des surrénales de 135 furets, Holmes a constaté que onze d'entre eux présentaient un ou plusieurs nodules de tissu surrénalien accessoire, de plus, des petits nodules se trouvent parfois compris dans la graisse péri-rénale et échappent ainsi souvent à la vigilance de l'observateur. Ces nodules accessoires consistent en du tissu surrénalien et en contiennent tous les niveaux typiques bien qu'ils soient moins clairement différenciés que dans le cortex surrénalien (voir Figure 61 à Figure 63) (Holmes, 1961).

Figure 58 : Section d'un nodule de tissu accessoire surrénalien

Grossissement X88

Tiré de: Holmes, 1961

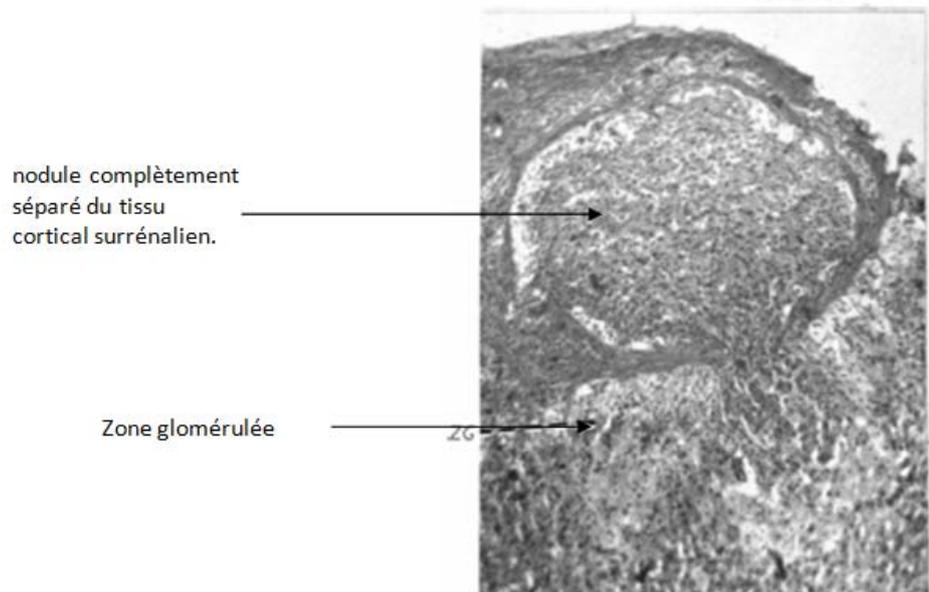


Quelques-uns de ces nodules, les plus gros, étaient eux-mêmes nodulés et divisés en une extension incomplète par la pénétration de travées de tissus conjonctif capsulaire. Les nodules se situant superficiellement à la surrénale étaient totalement ou partiellement fermés avec une capsule de tissu conjonctif et contenaient le plus souvent tous les niveaux typiques du cortex surrénalien dans le bon ordre (voir Figure 62) (Holmes, 1961).

Figure 59: Nodule séparé du tissu cortical surrénalien

Grossissement X88

Tiré de: Holmes, 1961



Holmes a aussi parfois observé des nodules (voir Figure 63) se situant profondément dans le cortex surrénalien ou empiétant sur la médulla. Ces nodules étaient associés avec des travées de tissu conjonctif pénétrant la surrénale à partir de la capsule et continu avec un cœur de tissu conjonctif au sein du nodule. Dans ces types de nodules, l'ordre des zones était inversé, la zone glomérulée se trouvant centralement autour du cœur conjonctif et la zone réticulée constituant la dernière couche du nodule. Dans aucun de ces nodules il n'a été trouvé de tissu médullaire (Holmes, 1961).

Figure 60 : Nodule intra-médullaire de tissu cortical

On voit l'inversion des couches corticales autour d'un cœur central de tissu conjonctif, pénétrant depuis la capsule. La zone glomérulée du nodule et celle de la glande principale sont en continuité.

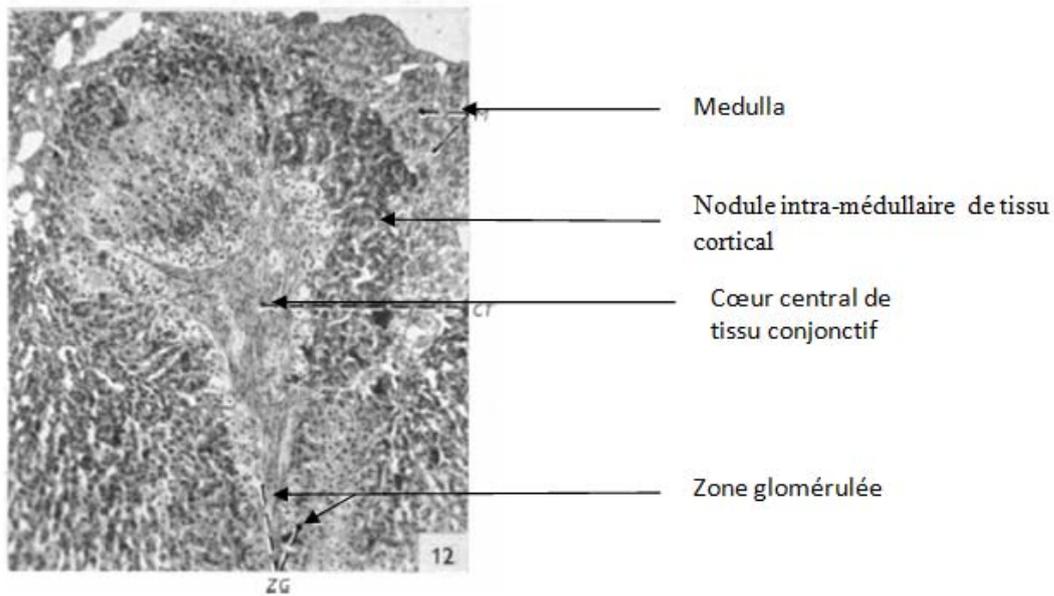
Légende :

M= medulla

CT= tissu conjonctif

Grossissement x 88

Tiré de: Holmes, 1961



5.3. Aspect des adénomes surrénaliens

Les adénomes sont des lésions bien délimitées composées principalement de cellules polyédriques avec un noyau petit et hyperchromatique (voir Figure 64) (Bielinska *et al.*, 2006).

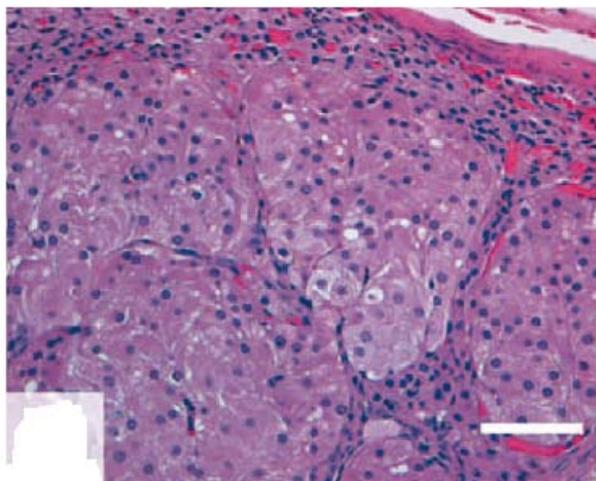
Figure 61: Adénome surrénalien d'un furet

Coupe d'une surrénale de furet stérilisé chirurgicalement, avec un adénome présentant des cellules polyédriques possédant un noyau hyperchromatique.

Coloration HE

Une barre = 100µm

Tiré de: Bielinska et al., 2006



5.4. Aspect des carcinomes surrénaliens

Au niveau des carcinomes corticosurrénaliens, on retrouve souvent des lésions étendues et prolifératives qui vont au-delà de la capsule surrénalienne. Les carcinomes contiennent souvent un mélange de petites cellules ovoïdes basophiles, de cellules larges et polyédriques, et des cellules larges et claires possédant un noyau petit et dense et un cytoplasme vacuolisé (voir Figure 65) (Bielinska *et al.*, 2006).

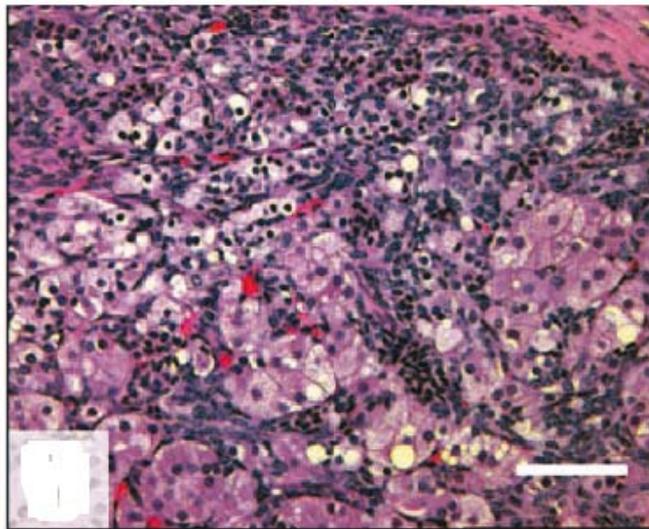
Figure 62: Carcinome corticosurrénalien d'un furet stérilisé chirurgicalement

Coupe d'un carcinome corticosurrénalien d'un furet, comportant de petites cellules ovoïdes basophiles parmi de larges cellules polyédriques, et des cellules plus claires possédant un petit noyau dense et un cytoplasme vacuolisé.

Coloration HE

Barre = 100µm

Tiré de: Bielinska et al., 2006



5.5. Cellules fusiformes présentes dans les tumeurs corticosurréaliennes

On peut remarquer la présence d'une population cellulaire fusiforme distincte (voir Figure 66) associée à des cellules tumorales corticales de la surrénale (Peterson *et al.*, 2003). Il a été montré par histochimie que ces cellules contenaient de l'actine présente dans les cellules musculaires lisses (Smooth Muscle Actine : SMA) et étaient issues soit de cellules musculaires lisses présentes au niveau de la capsule, soit étaient un type distinct de cellules corticosurréaliennes (Peterson *et al.*, 2003). On peut voir des cellules fusiformes dans les tumeurs bénignes ou malignes : leur importance pronostique n'est pas bien déterminée (Bielinska *et al.*, 2006).

Un débat est en cours pour savoir si cette population cellulaire est néoplasique, métaplasique ou est issue d'une hyperplasie réactionnelle (Peterson *et al.*, 2003). Ces cellules fusiformes peuvent être invasives dans le tissu surrénalien et ont souvent été diagnostiquées à tort comme étant un leiomyosarcome.

On retrouve ces cellules dans les hyperplasies corticales surrénaliennes de souris (Peterson *et al.*, 2003).

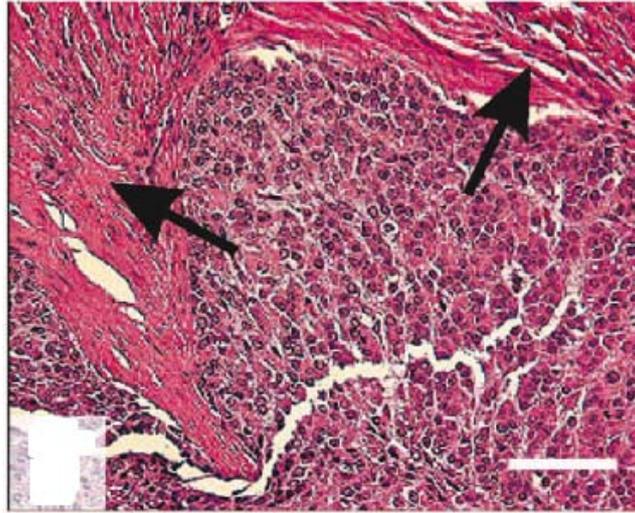
Figure 63: Carcinome corticosurrénalien d'un furet stérilisé chirurgicalement

Les flèches désignent des cellules fusiformes.

Coloration HE

Barre = 100µm

Tiré de: Bielinska et al., 2006



Gliatto et al., ont examiné vingt-et-une tumeurs surrénaliennes de furets, douze ayant une composante de cellules en fusiformes, ils semblent être dans les premiers à remarquer la présence de ces cellules fusiformes (voir Figure 67 à Figure 69) (Gliatto *et al.*, 1995). Les tumeurs étaient composées d'ensembles de cellules séparées par du tissu fibrovasculaire. Les cellules présentaient un noyau ovale, rond ou irrégulier, central ou excentré, avec un cytoplasme éosinophile clair en quantité modérée présentant parfois une vacuolisation nette. Des ensembles de cellules corticosurrénaliennes présentant un noyau plus petit, rond ou allongé et un faible cytoplasme basophile étaient aussi présents. Des cellules fusiformes aux noyaux ovales à allongés, parfois fusiformes et au cytoplasme modérément amphophile étaient présentes en faible nombre, tendant à former un tissu emprisonnant les ensembles de cellules corticosurrénaliennes. Quelques rares figures mitotiques peuvent être observées dans ces cellules.

Quand ces cellules fusiformes occupent plus de 50% de la tumeur, elles sont mêlées à des cellules corticosurrénaliennes formant une structure en forme de dôme s'étendant depuis la capsule de la surrénale. Gliatto et al., ont montré la présence d'actine, de vimentine et de desmine au niveau de ces cellules fusiformes, supposant leur origine musculaire, mais leur faible proportion et le fait qu'elles soient mêlées aux cellules surrénaliennes éloigne l'hypothèse d'un léiomyome.

L'origine possible de ces cellules au sein des tumeurs corticosurrénaliennes inclue le tissu conjonctif de la capsule, les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins et celles des travées de tissu conjonctif s'étendant de la capsule et accompagnant les vaisseaux sanguins pénétrant dans le parenchyme glandulaire. Etant donné que des cellules musculaires lisses forment le tissu stromal médullaire des ovaires, il est possible que du tissu gonadique ectopique se soit différencié en cellules musculaires lisses (Gliatto *et al.*, 1995).

Des nodules de cellules stromales fusiformes ectopiques ressemblant à des éléments de la thèque auraient été rapportés dans les surrénales de femmes ménopausées ou

ovariectomisées, ce qui a conduit à l'hypothèse d'une activité hypophysaire stimulant les cellules mésenchymateuses compétentes du cortex surrénalien à se différencier en cellules stromales ovariennes. Un processus similaire pourrait avoir lieu chez le furet.

Il existe une différence notable entre les furets et les souris: la prolifération de cellules fusiformes semblerait être limitée aux nodules tumoraux surrénaliens chez le furet tandis qu'elle impliquerait de multiples sites chez la souris (Gliatto *et al.*, 1995).

Figure 64: Lésion corticosurrénalienne de furet comportant principalement des cellules fusiformes

Coupe d'une lésion corticosurrénalienne de furet bien délimitée avec une composante de cellules fusiformes prédominante.

La flèche désigne les marges de la tumeur

Coloration HE

Grossissement x100

*Tiré de: Gliatto *et al.*, 1995*

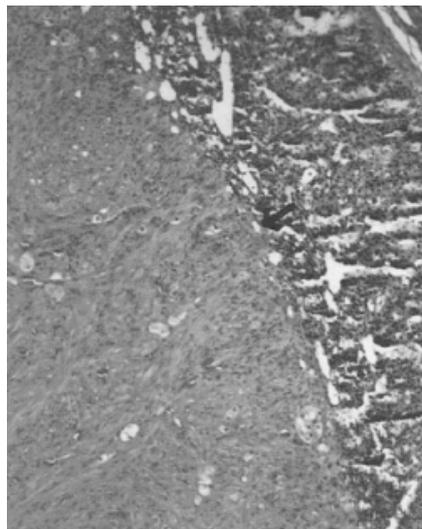


Figure 65: Tumeur corticosurrénaliennne de furet avec cellules fusiformes

Coupe d'une tumeur corticosurrénaliennne de furet bien délimitée avec une composante de cellules fusiformes.

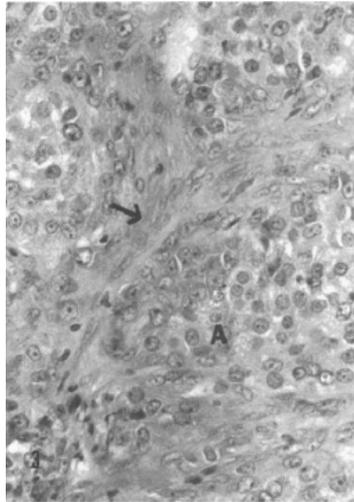
La population de cellules fusiformes (flèches) sépare les cellules surrénales (A) en îlots.

La flèche désigne les marges de la tumeur

Coloration HE

Grossissement x400

Tiré de: Gliatto et al., 1995



5.6. Variantes anaplasiques de carcinomes corticosurrénales avec différenciation myxoïde

Il existe des variantes anaplasiques des carcinomes corticosurrénales possédant une différenciation myxoïde (Bielinska et al., 2006). On retrouve ces carcinomes surrénales à différenciation myxoïde chez l'Homme. Les cellules tumorales corticosurrénales à différenciation myxoïde sont similaires histo-morphologiquement aux cellules carcinomateuses corticosurrénales myxoïdes des humains (Peterson *et al.*, 2003).

Figure 66 : Cytoplasme d'une cellule fusiforme au sein d'une tumeur corticosurrénaliennne

Coupe démontrant la présence de fins filaments contractiles (flèches) et des vésicules (têtes de flèches), au microscope électronique

Coloration HE

Grossissement x17 600



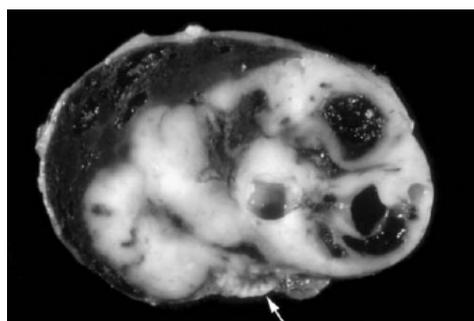
Peterson et ses associés ont décrit en 2003 dans une de leur parution, des carcinomes corticosurréaliens de furets à différenciation myxoïde (voir Figure 70) chez quinze furets parmi une population de 33 furets atteints de tumeurs corticosurréaliennes (58% soit dix-neuf avaient un carcinome et parmi eux quinze un carcinome myxoïde, dix soit 30% avaient un adénome et trois soit 9% une hyperplasie nodulaire corticosurréaliennne, et seulement un (3%) un phéochromocytome malin). L'âge moyen de ces furets était de 5,38 +/- 1,50 ans, sept étaient des femelles stérilisées et six des mâles castrés, deux n'ayant pas d'anamnèse disponible. Tous les furets présentant des signes cliniques avaient été stérilisés avant l'âge de six mois. Des masses surréaliennes étaient présentes chez ces quinze furets et variaient de 0,75 cm à 5,50 cm. Des métastases hépatiques étaient présentes chez trois furets sur six ayant subi une nécropsie. Les métastases variant de 1 à 5 cm de diamètre. Dans ce groupe, il n'y avait apparemment pas de prédisposition à une tumorigénèse de la surréaliennne gauche ou droite (Peterson *et al.*, 2003).

Figure 67: Carcinome corticosurréaliennne de furet avec différenciation myxoïde

La flèche blanche désigne le cortex surréaliennne normal résiduel, noter l'importance des kystes dans la tumeur.

Barre = 1 cm

Tiré de: Peterson et al., 2003



Chez les furets étudiés par Peterson et al., les tumeurs à différenciation myxoïde étaient plus extensives que les autres (50 à 90% de la tumeur). **Le fait que ces tumeurs soient très invasives et que les métastases chez quatre autres furets soient myxoïdes suggèrent que ce composant des carcinomes corticosurrénalien puisse avoir un comportement malin (Peterson et al, 2003).** La différenciation myxoïde est caractérisée par des travées et des cordons de cellules cuboïdes possédant un abondant cytoplasme granuleux et éosinophile à amphophile (se colorant à la fois par des colorants basiques et acides) et un noyau central rond avec une légère atypie cellulaire ou nucléaire. Des figures mitotiques sont rares. Ces cellules forment fréquemment des espaces ou des structures semblables à une lumière avec un tissu stromal fibrovasculaire (Peterson et al, 2003). Ces structures semblables à des lumières contiennent une substance mucinique formant des « lacs » entre les couches de cellules. Ces cellules sont souvent intimement associées avec des aires de cellules néoplasiques typiques corticosurréniennes (par exemple des cellules cuboïdes possédant un abondant cytoplasme éosinophile avec un noyau central présentant peu d'atypie). Dans les masses surréniennes très importantes, Peterson a constaté une nécrose et une hémorragie centrales modérées (Peterson et al., 2003).

La matrice mucinique des structures semblables à des lumières, situées dans les aires de différenciation myxoïde, était positive au bleu alcian (mettant en évidence les mucosubstances acides et mucines acétiques) (pH= 2,5) dans tous les carcinomes corticosurréniens. De plus, les cellules tumorales situées dans les zones myxoïdes n'avaient pas d'origine neuro-endocrine (non positives à la coloration Churukian-Schenk argentaffine) et produisaient un produit mucinique composé de mucopolysaccharides acides (Peterson et al., 2003).

Une évaluation histochimique des carcinomes corticosurréniens a montré une coloration cytoplasmique fortement positive aux anticorps anti-vimentine (la vimentine étant un filament intermédiaire important dans la structure des cellules eucaryotes, typique des cellules mésenchymateuses et de leur dérivés tumoraux comme les mélanomes et d'autres tumeurs non-épithéliales, et prenant part au cytosquelette (Antinoff et Hahn, 2004)), anti-inhibine- α au niveau des composants myxoïdes. **Cela suggérerait, selon Peterson et al., , une origine tumorale située au niveau de la zone réticulée.** En effet, la vimentine est primordialement exprimée dans les cellules d'origines mésenchymateuses, mais les cellules épithéliales des carcinomes corticosurréniens humains sont cependant elles-aussi positives à la vimentine (voir Figure 71 et Figure 72) (Peterson et al., 2003).

Figure 68: Vimentine présente dans les cellules tumorales corticosurréaliennes d'un furet.

Masse surrénalienne d'un furet avec coloration immuno-histochimique mettant en évidence la présence de vimentine dans les cellules tumorales

L'expression de la vimentine dans les composants myxoides des carcinomes corticosurréaliens est indiquée par une coloration cytoplasmique diffuse des cellules néoplasiques.

Coloration à l'aide d'anticorps anti-vimentine

Barre = 50 μ m

Tiré de : Peterson et al., 2003

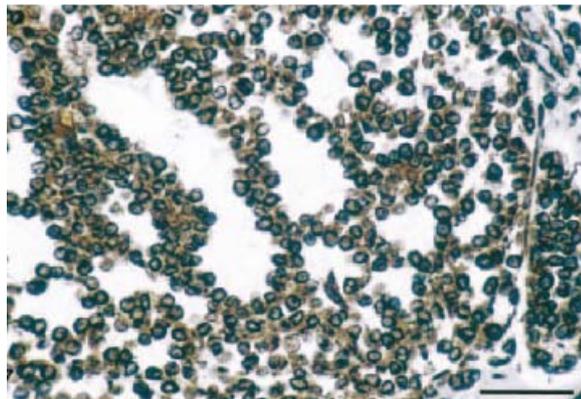


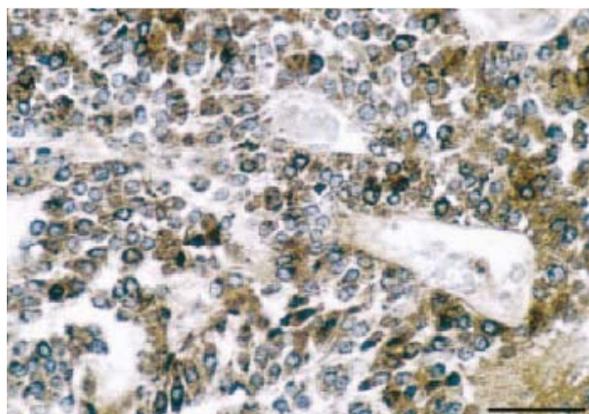
Figure 69: Mise en évidence de la présence d'inhibine α dans une tumeur surrénalienne de furet

Masse surrénalienne d'un furet avec coloration immuno-histochimique mettant en évidence la présence d'inhibine- α

Expression d'inhibine- α intracytoplasmique dans un carcinome corticosurréalien avec différenciation myxoïde.

Barre = 50 μ m

Tiré de: Peterson et al., 2003



Le cytoplasme de ces cellules positives à la vimentine est aussi positif aux anticorps anti-synaptophysine (un marqueur des cellules neuro-endocrines exprimé primitivement dans les cellules médullaires surrénaliennes). Cependant, les cellules carcinomateuses corticosurréaliennes peuvent aussi exprimer cette protéine mais elles sont négatives aux anticorps anti-CK (cytokeratine), anti-CGA (chromogranine-A), et anti-AFP(α -1-foetoprotéine) (Peterson *et al.*, 2003).

Les cellules fusiformes des carcinomes corticosurréaliens étaient très fortement positives aux anticorps anti-SMA mais il n'y avait aucune coloration correspondant à cet anticorps dans les zones myxoïdes des tumeurs (voir Figure 73 à Figure 77) (Peterson *et al.*, 2003).

Figure 70: Prolifération de PCNA (prolifératin celle nuclear antigen) dans le noyau d'un carcinome corticosurréalien de furet avec différenciation myxoïde.

Coloration immuno-histochimique mettant en évidence PCNA.

Barre = 50 μ m

Tiré de: Peterson et al., 2003

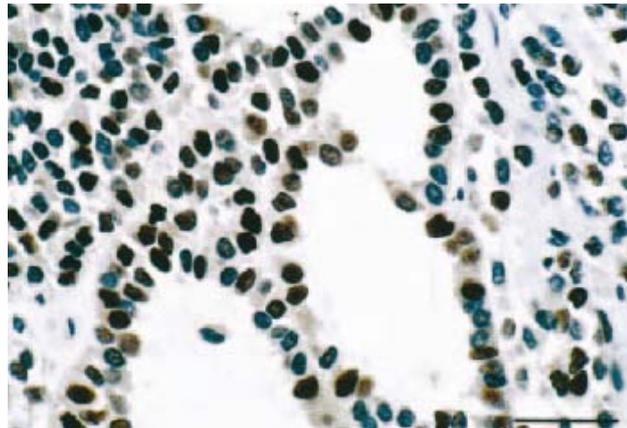


Figure 71 : Différenciation myxoïde dans un carcinome corticosurrénalien

Masse surrénalienne d'un furet : carcinome corticosurrénalien (AC) au niveau de la zone glomérulée et fasciculée avec différenciation myxoïde.

On remarque des espaces kystiques bordés par des cellules tumorales et contenant un abondant produit mucinique (M) et un cortex surrénalien excessivement important.

Coloration HE

Barre = 50 μ m

Tiré de: Peterson et al., 2003

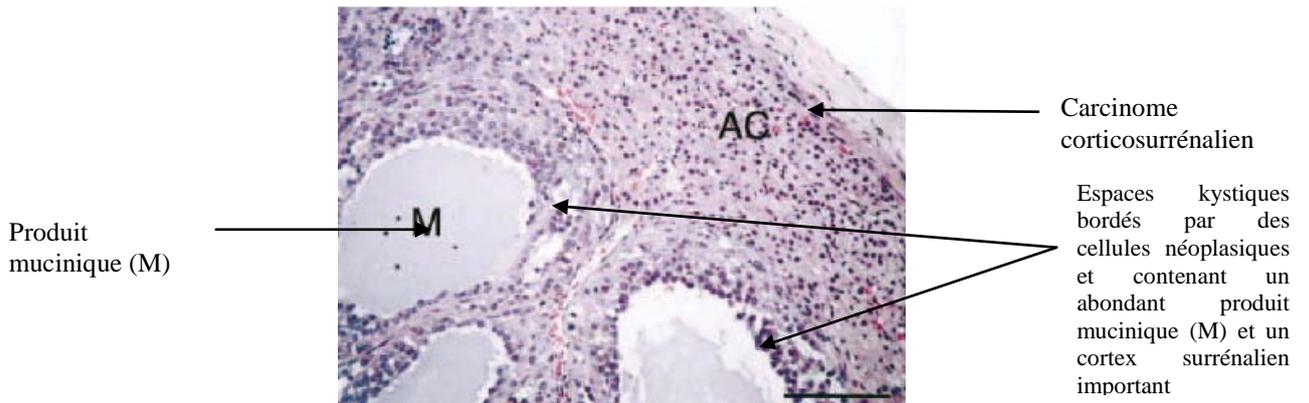


Figure 72: Différenciation myxoïde d'un carcinome corticosurrénalien avec produit mucinique

Masse surrénalienne d'un furet : carcinome corticosurrénalien avec différenciation myxoïde, illustrant l'aspect cellulaire typique avec un stroma fibro-vasculaire et un abondant produit mucinique (M).

Coloration HE

Une barre = 50 μ m

Tiré de: Peterson et al., 2003

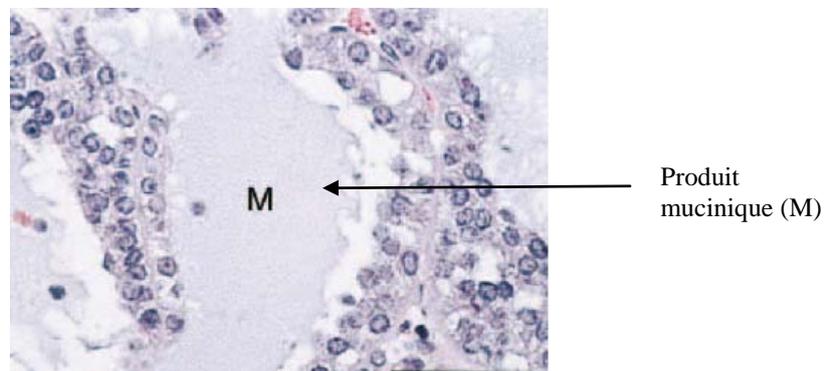


Figure 73: Carcinome corticosurrénalien d'un furet avec différenciation myxoïde
Noter la coloration alcian blue du produit mucinique (M)

Coloration HE
 Une barre = 50 μ m

Tiré de: Peterson et al., 2003

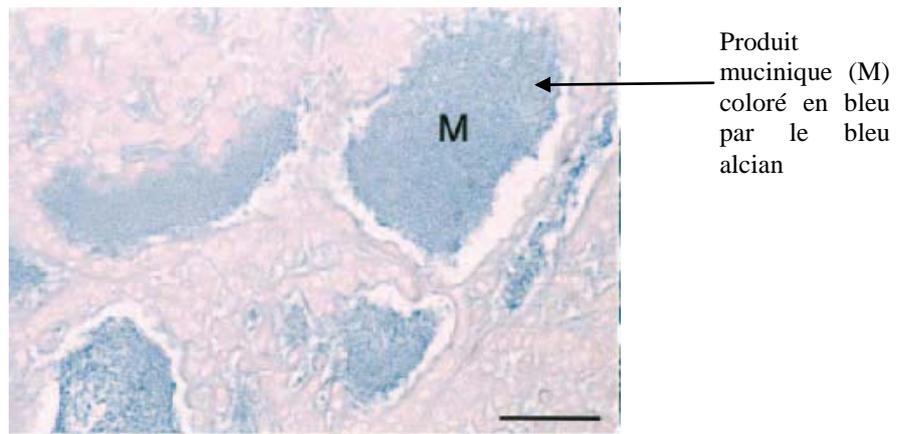
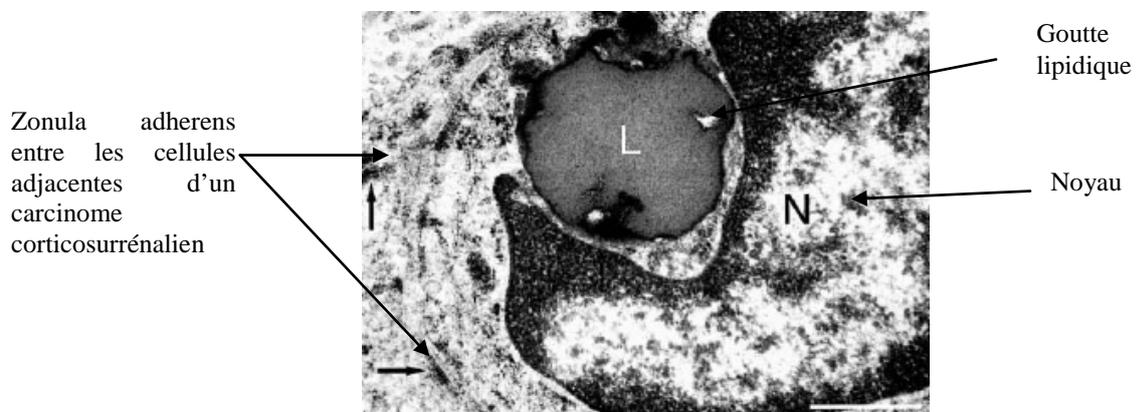


Figure 74: Différenciation myxoïde et gouttelette lipidique en microscope électronique dans une masse surrénalienne de furet

Les flèches désignent la zonula adherens entre les cellules adjacentes d'un carcinome corticosurrénalien avec différenciation myxoïde. Une goutte lipidique (L) est présente, adjacente au noyau (N).

Barre = 900 nm

Tiré de: Peterson et al., 2003



L'origine des cellules à différenciation myxoïdes dans les carcinomes corticosurrénaux de furet est inconnue (Peterson et al., 2003). Une explication possible

serait la différenciation de cellules néoplasiques de la zone réticulée en cellules capable de produire de la mucine. Une autre explication consiste en une dégénérescence des cellules néoplasiques et du stroma mais il n'y a aucune preuve de dégénérescence des cellules néoplasiques ou d'un stroma fibrovasculaire anormal dans les composants non myxoïdes de ces tumeurs. Enfin, l'origine la moins probable selon Peterson et al., serait celle de restes ectopiques de stroma gonadique de précurseurs de cellules de le granulosa ou de Sertoli (Peterson et al., 2003)

Une différenciation myxoïde, accompagnant souvent les carcinomes corticosurrénaux, serait indicative d'une lésion hautement maligne, cette hypothèse étant basée sur le taux d'invasion des tissus adjacents et la propension à métastaser. Dans une de leurs études, Peterson et ses collègues ont remarqué la présence prépondérante du marqueur GATA-4 au niveau des cellules à différenciation myxoïde et des carcinomes corticosurrénaux (voir Figure 78). La présence de GATA-4 étant souvent corréliée à la présence de récepteur à LH, comme on peut le voir sur la Figure 79 (Peterson et al., 2004).

Figure 75: Métastase hépatique myxoïde de carcinome corticosurrénalien de furet avec expression marquée de GATA-4

Métastase hépatique myxoïde de carcinome corticosurrénalien de furet avec expression marquée de GATA-4 au niveau des cellules anaplasiques à différenciation myxoïde.

Les cellules exprimant GATA-4 sont colorées en brun.

Coloration avidine-biotine-peroxidase complex

Barre = 100µm

Tiré de: Peterson et al., 2003

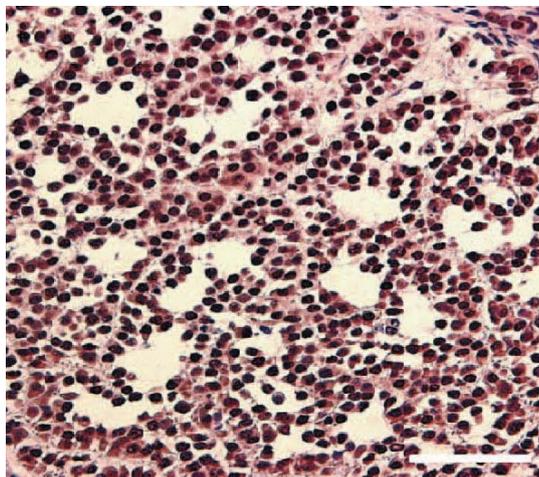


Figure 76: Carcinome corticosurrénalien myxoïde de furet

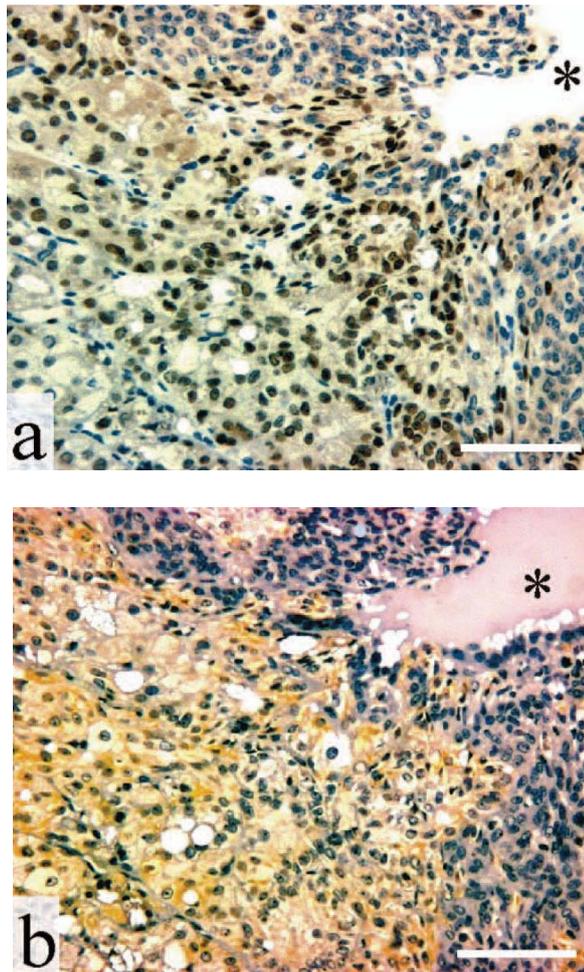
L'expression de GATA-4 (figure a) et des récepteurs à LH (LHR) (figure b) est très marquée. L'astérisque met en évidence un pôle mucinique.

Figure a : Coloration avidine-biotine-peroxidase complex

Figure b : immuno-réactivité à LHR

Barre = 100µm

Tiré de: Peterson et al., 2004



5.7. Présence de cellules A et B dans les tumeurs corticosurréaliennes

Les cellules tumorales corticosurréaliennes produisent elles-aussi des androgènes et des œstrogènes. Une récente étude (Looyenga et Hammer, 2006) a identifié deux types cellulaires dans l'aire tumorale: l'un ressemblant à des cellules thécales et l'autre à des cellules de la granulosa, les auteurs ont rapporté que ces cellules n'expriment pas typiquement de gènes corticosurréaliens typiques comme Mc2r, Cyp11b1 ou Cyp21 (Bernichtein et al., 2008).

Dans les modèles murins pour les tumeurs induites par gonadectomie, les souris issues de lignées CE développent des carcinomes et les lignées C3H et DBA/2J développent des adénomes.

Ces tumeurs se développent dans la région sous-capsulaire et envahissent les niveaux sous jacents du cortex, déplaçant le tissu surrénalien normal (Bielinska *et al.*, 2006).

Les tumeurs sont composées de deux populations de cellules (voir Figure 82 , Figure 83 et Figure 84) : de petites cellules basophiles appelées cellules A, et de larges cellules lipidiques appelées cellules B.

Les cellules A expriment deux marqueurs de stroma gonadique : GATA-4 et le récepteur pour l'AMH, mais on remarque un manque d'expression de marqueurs stéroïdogéniques.

L'expression du facteur de transcription : GATA-6, trouvé dans les cellules stéroïdogéniques du cortex surrénalien normal est diminué dans les cellules A néoplasiques

Fonctionnellement, ces cellules A ressemblent aux cellules stromales d'un ovaire post-ménopause, qui peuvent métaboliser le cholestérol en oxystérols (intermédiaires de la biosynthèse des stéroïdes et des acides biliaires) mais ont une capacité limitée de synthèse d'hormones stéroïdes, plus particulièrement d'hormones stéroïdes sexuelles. Elles sont souvent placées au niveau du cortex sous-capsulaire et avec le temps prolifèrent et s'étendent vers la zone fasciculée (Bielinska *et al.*, 2006 ; Bernichtein *et al.*, 2009).

Les cellules B expriment des marqueurs de cellules stéroïdogéniques gonadiques comme GATA-4, SF-1, des récepteurs à LH (LHR), l'inhibine- α , l'AMH, ER α , P450c17 et un exon 1 variant de l'aromatase spécifique ovarien. Ces cellules produisent soit des œstrogènes, soit des androgènes, soit les deux (Bielinska *et al.*, 2006 ; Bernichtein *et al.*, 2009).

Les cellules B sont riches en lipides et répondent à LH, elles apparaissent à proximité des foyers de cellules A (Bernichtein *et al.*, 2009). Ces cellules B ressemblent à des cellules de la thèque folliculaire des femmes ayant des ovaires polykystiques, ce qui est caractérisé par une élévation chronique de LH chez ces femmes (Bielinska *et al.*, 2006 ; Bernichtein *et al.*, 2009).

Dans une des expériences de Bielinska sur des souris issues de lignées sensibles, GATA-4 était exprimée dans le noyau des cellules A et B, tandis que le récepteur à LH: LHR, l'aromatase (P40c19) et l'inhibine- α n'étaient exprimée que dans les cellules B (et non dans les cellules A), soulignant leur capacité à produire des œstrogènes.

La présence de SF-1, Smad3 et de β -caténine au niveau des cellules B suggèrerait que les chemins de signalisation de TGF β et Wnt opèrent, surtout au niveau de la conversion phénotypique. L'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA) a lui aussi été détecté dans les régions néoplasiques et non néoplasiques mais était exprimé de manière plus importante au niveau des cellules B (Bielinska *et al.*, 2005).

On peut voir sur la Figure 80 et que GATA-4 est présent dans les noyaux des cellules A et B mais pas dans les cellules corticales normales tandis que GATA-6 est présent au niveau des cellules normales de la ZF et des cellules B, mais pas au niveau des cellules A.

Figure 77: Coupes de surrénales tumorales de souris exprimant GATA-4 et GATA-6

Surrénales tumorales de souris DBA/2J sensibles gonadectomisées quatre mois après la chirurgie mettant en évidence par marquage immuno-histochimique GATA-4 et GATA-6.

Barre = 50 μ m

A, H et E: coloration Hemalun-éosine

B: marquage de GATA-4

C: marquage de GATA-6, les cellules positives sont brunes et les negatives bleues

Légende :

ZF: zone fasciculée

flèches jaunes : cellules A

flèche rouge: cellules B

Tire de: Bielinska et al., 2003

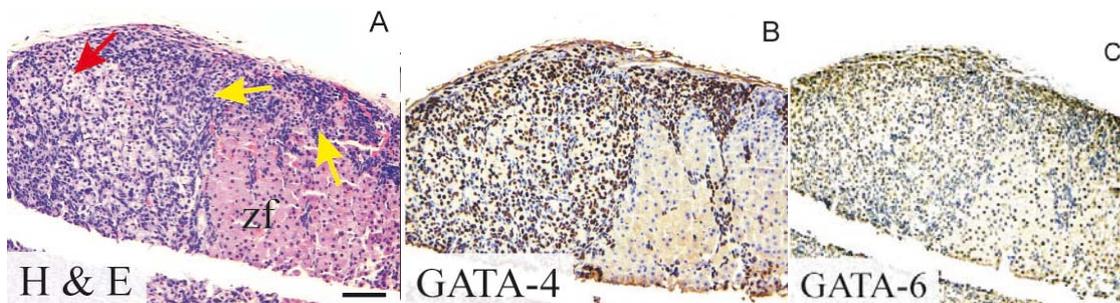


Figure 78: Mise en évidence de GATA-4 dans les cellules A et B de surrénales tumorales de souris

Coupes de surrénales tumorales de souris DBA/2J sensibles gonadectomisées un mois après la chirurgie mettant en évidence par marquage immuno-histochimique GATA-4 dans les cellules A et B.

Une barre = 20 μ m

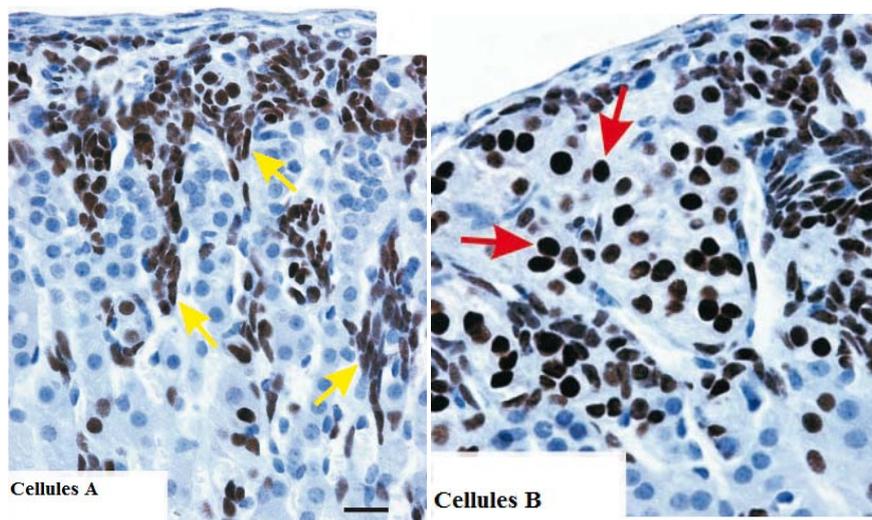
*Coloration Hematoxyline, marquage immuno-histochimique de GATA-4
Les cellules positives sont brunes et les negatives bleues*

Légende :

flèches jaunes : cellules A

flèches rouges: cellules B

Tire de: Bielinska et al., 2003



Bien que ces termes de cellules A et cellules B semblent désuets et vagues, cela fait 60 ans qu'ils sont utilisés et n'ont pas été supplantés par des termes plus spécifiques.

Figure 79 : Cellules A et B dans une tumeur corticosurrénalienne de souris

Développement d'une tumeur corticosurrénalienne: cortex surrénalien d'une souris sensible ayant subi une ovariectomie avant la puberté, six mois après la chirurgie.

Les flèches désignent une accumulation de cellules A et les têtes de flèche des cellules B riches en lipides, ces cellules étant des signes de tumorigénération du cortex.

Coloration HE

Grossissement x20

Tire de: Bernichtein et al 2008b

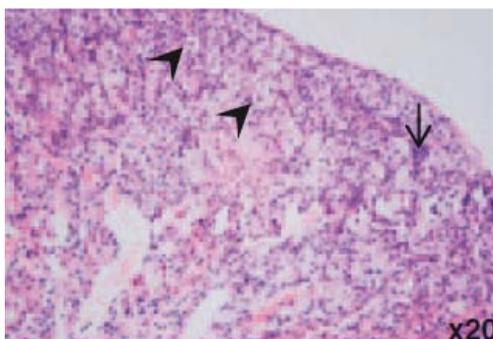


Figure 80: Cellules A et B dans une surrénale tumorale de souris gonadectomisée

Glande surrénale d'une souris F2 (DBA/2J x C57BL/6J), gonadectomisée avant la puberté, tuée à six mois.

La tumeur apparaît comme des îlots de cellules A basophiles (A) avec un noyau fusiforme et un cytoplasme réduit, puis ces cellules commencent à migrer de manière centripète tandis que de pâles cellules de grande taille: les cellules B (B) apparaissent au niveau des cellules A.

Légende :

N= tissu surrénalien normal

A= cellules A

B= cellules B

Coloration HE

Tiré de: Bernichtein et al., 2009

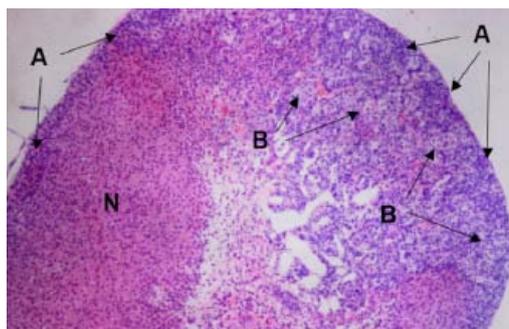


Figure 81: Coupes histologiques d'une surrénale de souris gonadectomisée

Coupes histologiques d'une surrénale de souris gonadectomisée de 6 mois gonadectomisées F1 (DBA/2J - C57BL/6J)

a) Après gonadectomie la tumeur a commencé en îlots de cellules basophiles A sous-corticales (ronds pointillés) avec des noyaux fuselés et un cytoplasme rudimentaire. De larges cellules B (cercle en ligne pleine) apparaissent parmi les cellules A et migrent de manière centripète.

b) Souris de 6 mois : femelle intacte FVB/N exprimant le promoteur ubiquitin-C

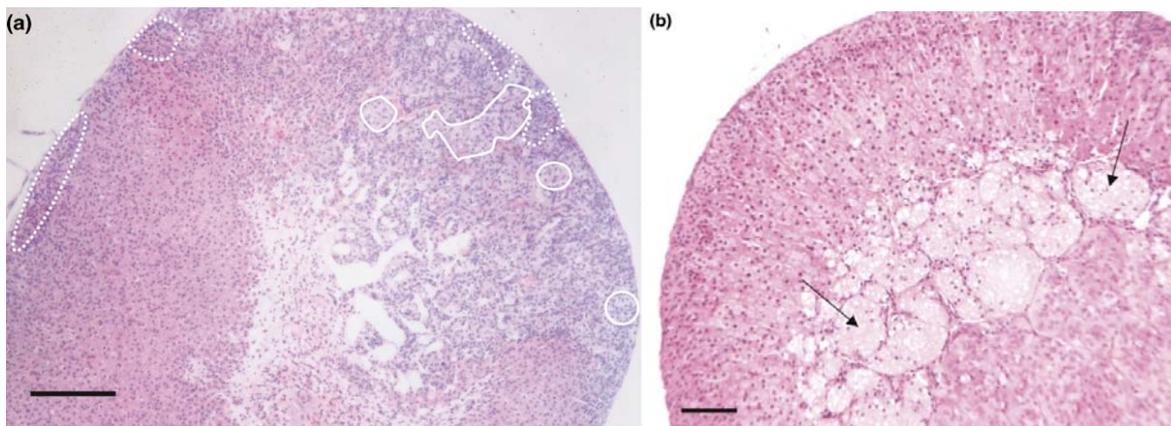
Agrégats de larges cellules vacuolisées (flèches), beaucoup d'entre-elles ressemblent à des macrophages, polynucléées, cellules géantes, au niveau de la jonction cortico-médullaire. Bien que ces souris aient un niveau élevé de LH, la glande surrénale n'exprime pas de récepteur à LH.

N= tissu corticosurrénalien normal

Coloration HES

Une barre = 30 mm

Tiré de: bernichtein et al., 2008a



Dans des stades tumoraux avancés, les cellules A s'étendent de la zone glomérulée à la zone fasciculée, tandis que les cellules B sont clairement visibles entre les cellules A (Bernichtein *et al.*, 2008 ; Bernichtein *et al.*, 2009). Des chercheurs ont très tôt pensé que les cellules B pouvaient être issues des cellules A mais il manque des preuves de cela (Bernichtein *et al.*, 2009 ; Bielinska *et al.*, 2006). Il est aussi possible que les cellules A et B proviennent de cellules souches différentes. Leur apparition dans le temps évoque la possibilité que les cellules A produisent des facteurs qui promeuvent la différenciation des cellules B (Bielinska *et al.*, 2006).

Les cellules stromales des ovaires post-ménopause de la Femme synthétisent des protéines liant des facteurs de croissance. Si on prend comme hypothèse que les cellules A sont les équivalents fonctionnels des cellules stromales post-ménopause, ces cellules néoplasiques pourraient isoler la production de stéroïdes sexuels des cellules B des effets des facteurs de croissance qui promeuvent la différenciation en cellules productrices de corticostéroïdes (Bielinska *et al.*, 2006). Les cellules B pourraient affecter la prolifération ou

la survie des cellules A via une sécrétion de facteurs paracrine. Il faudrait un traçage de lignées cellulaires pour une meilleure compréhension (Bielinska *et al.*, 2006).

Des marqueurs traditionnels de cellules surrénaliennes comme les récepteurs hormonaux de surface (comme le récepteur à ACTH ou MRC2 : récepteur à mélanocortine 2) ou des enzymes dédiées à la synthèse de corticostérone ou d'aldostérone (comme le P450c21 : stéroïde 21 hydroxylase, le P450c11, l'aldostérone synthétase : P450aldo) sont exclus du tissu néoplasique (Bielinska *et al.*, 2006).

5.8. Cas des neuroblastomes surrénaliens

Dans une étude de Miwa *et al.*, , la plupart des atteintes surrénaliennes du furet se situent au niveau cortical, et seulement 0,6% se situent au niveau de la médulla, surviennent aussi des tumeurs médullaires supra-rénales (0,4%) et des hyperplasies médullaires (0,2%) (Miwa *et al.*, 2010).

Des phéochromocytomes, neuroblastomes et ganglio-neuroblastomes sont rapportés comme étant des tumeurs surrénaliennes chez d'autres espèces animales, mais seuls les phéochromocytomes ont été rapportés chez les furets (Miwa *et al.*, 2010).

Miwa *et al.*, ont rapporté le cas d'un furet mâle de cinq ans présenté à un vétérinaire pour parésie aiguë des membres postérieurs, faiblesse et anorexie. L'échographie a confirmé une masse hypoéchogène solide apparemment non vascularisée, palpable en région abdominale lombaire. La tomographie sous sédation a révélé une déformation vertébrale. Une large masse s'étendant de l'abdomen en région sous-cutanée a été confirmée et une protrusion partielle d'un disque intervertébral a été suspectée (voir Figure 85) (Miwa *et al.*, 2010).

Figure 82: Coupe transversale de furet (tomographie) avec neuroblastome

On peut voir la déformation d'une vertèbre et protrusion d'un disque intervertébral (tête de flèche) au niveau de L2-3.

La masse s'étend dans la cavité abdominale (têtes de flèche)

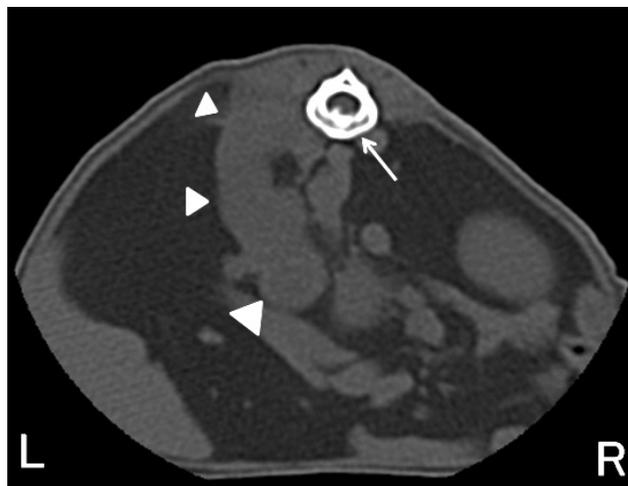
Légende :

Flèche = masse

L= gauche

R= droite

*Tiré de : Miwa *et al.*, 2010*



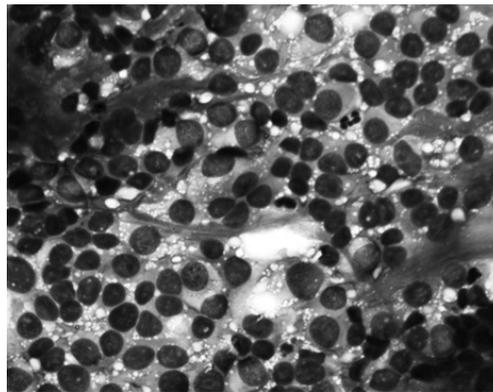
Une cytologie de cette masse a révélé de nombreuses cellules polygonales avec un cytoplasme enrichi et un noyau ovale à rond (voir Figure 86). Une tumeur maligne épithéliale a alors été suspectée.

Figure 83: Cytologie de masse

Cette cytologie révèle de nombreuses cellules polygonales avec un cytoplasme enrichi et un noyau ovale à rond.

Coloration HE

Tiré de : Miwa et al., 2010



Une laparotomie exploratrice a révélé une masse crâniale au rein gauche s'étendant dorsalement à la vertèbre, la veine cave caudale étant prise dans cette masse.

Un examen histologique de cette masse a révélé une prolifération de petites cellules tumorales organisées en cordons cellulaires (voir Figure 87). La masse tumorale était divisée en plusieurs lobules par du tissu conjonctif. Les cellules tumorales étaient fusiformes ou polygonales avec un cytoplasme éosinophile et des noyaux ovales contenant beaucoup de chromatine (Miwa et al., 2010). Bien que la structure anatomique originale de la glande soit presque totalement remplacée par la tumeur, plusieurs îlots de cellules corticales persistaient suggérant que la tumeur serait issue de la surrénale (Miwa et al., 2010).

Pour confirmer la nature de ces cellules néoplasiques une immuno-histochimie a été faite. Plus de 90% des cellules néoplasiques étaient intensément positives à l'énolase (NSE) (spécifique des neurones), à la chromogranine A et S-100, et quelques cellules étaient positives à la bêta-tubuline, à la doublecortine (DXC) et aux neurofilaments (NF) : il a été conclu que la tumeur était un neuroblastome issu de la médulla de la surrénale.

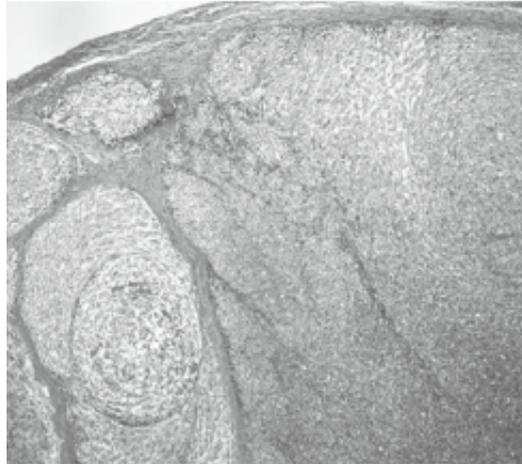
En général les neuroblastomes et les phéochromocytomes sont rapportés comme étant des tumeurs médullo-surrénales, et il est difficile de les différencier l'un de l'autre par une cytologie ou une histologie classique (Miwa et al., 2010). C'est le seul article évoquant un neuroblastome surrénalien chez le furet. Un neuroblastome est une tumeur neuro-endocrine qui peut se développer à partir de cellules issues de la crête neurale, comme celles de la médulla surrénale ou d'un ganglion sympathique. Cette tumeur est relativement rare en médecine vétérinaire (Miwa et al., 2010).

Figure 84: Coupe histologique de surrénale de furet avec neuroblastome

Coloration HE

Grossissement x100

Tiré de :Miwa et al., 2010



Dans un autre article, Payne-Johnson et Brockman (1992) expliqueraient que dans des cas de neuroblastome canin, les tumeurs montrent une infiltration et une invasion de la corde spinale et causent des déficits neuronaux, comme c'est le cas ici.

Les neuroblastomes doivent faire partie du diagnostic différentiel de la maladie surrénalienne du furet (Miwa et al., 2010).

5.9. Métastases

Des métastases de tumeurs corticosurréaliennes sont possibles bien qu'elles soient rares, contrairement aux chats et chiens. Les tumeurs touchant la surrénale droite peuvent aisément se propager par l'intermédiaire de la veine cave-crâniale située à proximité de cette surrénale. Les métastases se situent principalement au niveau du foie (voir Figure 88 à Figure 90) (Quesenberry et Carpenter, 2004).

Figure 85 : Métastase hépatique de carcinome corticosurrénalien chez un furet
L'astérisque indique un pôle mucinique.

Coloration HE
Barre = 100µm

Tiré de Bielinska et al., 2006

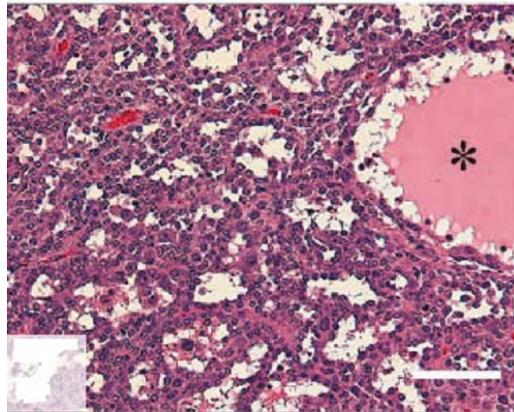


Figure 86: Photographie d'un carcinome métastatique
Cavité péritonéale de furet avec carcinome métastatique multilobulaire corticosurrénalien impliquant le foie (L).

Une barre = 1 cm

Légende :
L= foie

Tiré de: Peterson et al., 2003

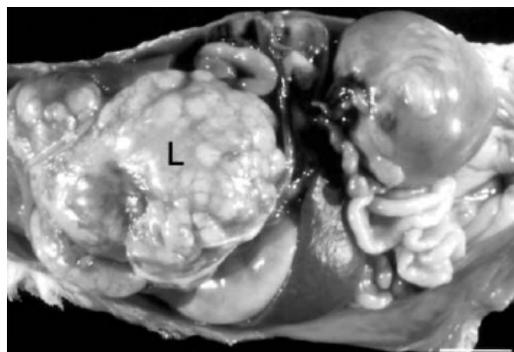


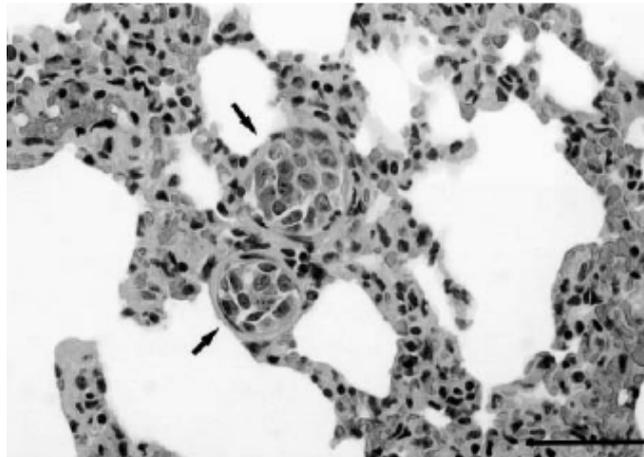
Figure 87: Emboles pulmonaires de carcinome corticosurrénalien de furet

Coupe d'un poumon de furet avec emboles pulmonaires (flèches) dans les vaisseaux pulmonaires d'un furet avec un carcinome corticosurrénalien.

Coloration HE

Une barre = 50 μ m

Tiré de: Peterson et al., 2003



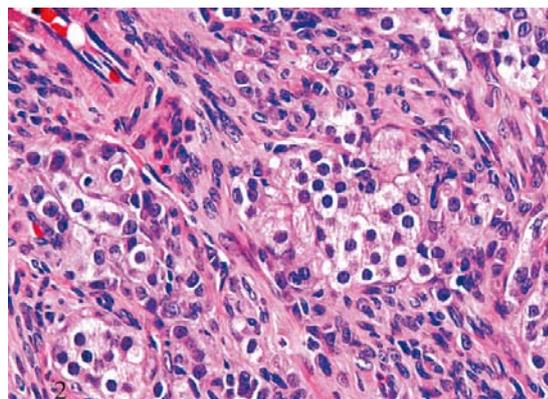
Smith et Schulman rapportent en 2007 deux cas de furets présentant des tumeurs sous-cutanées (voir Figure 91) au niveau abdominal ventral ressemblant à des tumeurs corticosurréaliennes avec une prolifération de cellules musculaires lisses (Smith et Schulman, 2007). Ces furets présentaient une tumeur composée d'îlots de deux à vingt cellules polygonales à bords distincts et à cytoplasme micro vacuolisé avec un noyau central rond, séparées par des travées de cellules fusiformes. L'indice mitotique était bas.

Figure 88: Tumeur sous-cutanée de furet semblable à une tumeur corticosurrénalienne

Ilôts de cellules polygonales séparées par de stravées de cellules fusiformes.

Coloration HE

Tiré de: Smith et Schulman 2007



Les cellules polygonales présentent une forte réaction positive cytoplasmique à l'inhibine et une faible réaction à la kératine. Les cellules fusiformes présentent une forte réaction positive à la SMA, comme celles rencontrées dans les tumeurs corticosurréaliennes, mais aussi à la desmine, actine, et GFAP (glial fibrillary acidic protein). Smith et Schulman ont comparé ces cellules à des tumeurs corticosurréaliennes possédant une prolifération de cellules fusiformes semblables à des cellules musculaires lisses des deux autres furets. Leurs cellules tumorales corticales exprimaient une forte réactivité cytoplasmique positive à l'inhibine et à la kératine (Smith et Schulman, 2007). Il semblerait donc que les tumeurs corticosurréaliennes de furet soient capables de métastaser au niveau sous-cutané.

5.10. Aspect pronostique de l'aspect histologique et cytologique des tumeurs corticosurréaliennes

Une des préoccupations premières du praticien et du propriétaire, après avoir l'excision d'une tumeur corticosurréaliennne de furet est sa nature maligne ou bénigne et le pronostic de survie de l'animal en fonction de la lésion surréaliennne constatée. De nombreuses études ont eu lieu, pour trouver des éléments fiables permettant de statuer du caractère agressif ou non de la lésion.

Beeber rapporte qu'une étude rétrospective de l'American Medical Center (AMC) de 1987 à 1991, il s'est avéré que 90% des tumeurs étaient bénignes (64% d'adénomes corticosurréaliens et 26% d'hyperplasies corticosurréaliennes) et seulement 10% étaient des carcinomes (malins).

Chez les furets présentant des carcinomes corticosurréaliens, aucune masse ou signe de métastase n'était identifié. Beeber rapporte qu'une autre étude rétrospective de 130 furets menée en 2008 rapportait que 53,4% des cas étaient malins et 46,6% étaient bénins (Rosenthal *et al.*, 1993a). Bien que ces chiffres varient de beaucoup, il semble que les tumeurs corticosurréaliennes de furet soient en majorité bénignes.

Peterson *et al.*, après une étude sur 39 furets, suggèrent qu'une immunoréactivité à GATA-4 au niveau des cellules tumorales surréaliennes serait un facteur discriminant révélant une malignité et une agressivité de la tumeur. En effet, dans leur étude, ils ont pu constater qu'une immunoréactivité à GATA-4 était présente en majorité dans les carcinomes corticosurréaliens, 86% des carcinomes étant positifs à GATA-4 (Peterson *et al.*, 2004). Comme nous l'avons dit précédemment, une différenciation myxoïde serait de mauvais pronostic et signerait un caractère hautement agressif de la tumeur.

Swiderski a fait une étude en 2008, sur 141 chirurgies effectuées sur 130 furets atteints de maladie surréaliennne, ayant tous subi une surrénalectomie complète ou partielle, de 1995 à 2004.

L'âge moyen à l'évaluation initiale était de 4,1 +/- 1,3 ans. Dans cette étude, 55% des furets étaient des femelles (dont 69 stérilisées et 3 intacts) et 45% de mâles (54 stérilisés et 4 intacts) (Swiderski *et al.*, 2008). Ces surrénalectomies ont révélé 70 masses bénignes dont cinquante adénomes, quinze hyperplasies, deux kystes, une vacuolisation corticale, et un tératome

Soixante-et-une masses étaient malignes dont 53 carcinomes, cinq phéochromocytomes, deux léiomyosarcomes, et un fibrosarcome. Swiderski a constaté que la nature histologique de la masse n'avait pas d'effet significatif sur le temps de survie ($p=0,843$).

Dans la même étude, Swiderski n'a pas constaté de différence significative entre une localisation gauche ou droite pour la malignité de la masse. Il a aussi constaté que l'âge n'était pas un facteur de risque significatif pour la malignité de la masse ($p=0,12$) et que la surrenale affectée (gauche ou droite) n'avait pas d'influence significative sur la survie ($p=0,749$) des furets (Swiderski *et al.*, 2008).

5.11. Modifications hypophysaires lors de maladie surrenalienne du furet

L'hyperadrénocorticisme survient chez beaucoup de mammifères, dont l'homme, le chien et le chat, mais dans ces espèces l'excès de glucocorticoïdes mène à un état catabolique caractérisé par une faiblesse musculaire, une atrophie de la peau et une obésité centripète. Cet excès de glucocorticoïdes peut être dû à des tumeurs surrenaliennes ou à une stimulation du cortex surrenalien par l'hypophyse. L'hyperadrénocorticisme peut cependant parfois être associé à un excès de production de stéroïdes sexuels chez le chien (Greco 2007, Syme *et al.*, 2001).

Chez l'Homme, 60 à 80% des cas d'hyperadrénocorticismes sont hypophyso-dépendants tandis que chez les chiens et chats environ 80% des cas sont secondaires à une tumeur hypophysaire (Boscaro *et al.*, 2001). Chez les furets atteints d'hyperadrénocorticisme, seule une des surrenales est de taille augmentée dans 85% des cas, sans atrophie de la surrenale controlatérale. Comme nous l'avons déjà précisé, le terme hyperadrénocorticisme est impropre chez le furet car il est souvent utilisé pour désigner la maladie surrenalienne, qui consiste en une production excessive de stéroïdes sexuels et non de cortisol. Le Cushing n'existe pas chez le furet (Rosenthal *et al.*, 1993a ; Weiss et Scott 1997 ; Schoemaker *et al.*, 2004b)

Comme les hormones gonadotrophes hypophysaires jouent un rôle majeur dans la maladie surrenalienne du furet, Schoemaker *et al.*, se sont intéressés aux changements morphologiques de l'hypophyse chez dix furets castrés chirurgicalement atteints de maladie surrenalienne, en les comparant à quatre furets sains témoins. Des rapports précédents, dont celui de Rosenthal en 1997 (Rosenthal *et al.*, 1997) indiquent qu'il n'y aurait pas de changements macroscopiques visibles au niveau de l'hypophyse des furets atteints de maladie surrenalienne.

Les surrenales des furets atteints de maladie surrenaliennes ont toutes été analysées après la chirurgie ou post-mortem: sur les vingt glandes, on constatait quatre adénomes, neuf carcinomes et sept hyperplasies.

Les tissus hypophysaires ont été fixés dans du formalin tamponné au phosphate 4% pendant au moins vingt-quatre heures, puis mis en inclusions de paraffine, et colorés à l'hématoxyline et éosine (HE). Un marquage a ensuite été effectuée, ciblé sur l'ACTH (réactions croisées avec l' α -MSH), α -MSH, TSH, Prolactine (croisant avec d'autres protéines), GH, FSH et LH.

Il n'y a quasiment pas de *pars tuberalis* adéno-hypophysaire chez les furets, et cette zone n'a été positive à aucun marquage des hormones pituitaires.

Chez le furet, comme chez le chien, les cellules mélanotrophes (sécrétant l' α -MSH) sont le type cellulaire le plus important de la *pars intermedia* de l'adéno-hypophyse.

Les cellules gonadotrophes (sécrétant LH et FSH) sont bien représentées au niveau de la *pars distalis* de l'adéno-hypophyse chez six des dix furets castrés atteints de maladie surrenalienne, tandis que seules quelques cellules de ce type étaient détectées chez les furets mâles intacts (Schoemaker *et al.*, 2004a) Cette augmentation serait due au manque de rétrocontrôle négatif de la part des hormones sexuelles sécrétées par les gonades. Chez les quatre autres furets castrés malades le nombre de cellules gonadotropes était similaire aux

furets témoins, peut-être parce que les hormones sexuelles sécrétées par les surrénales exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse. Il faudrait un échantillon plus élevé de furets pour que les interprétations soient moins approximatives (Schoemaker *et al.*, 2004a)

Parmi les furets atteints de maladie surrénalienne, deux présentaient une tumeur hypophysaire (deux adénomes gonadotropes non capsulés) (voir Figure 92). Ces tumeurs pourraient avoir été initiées par un manque de rétrocontrôle négatif sur la production hypothalamique de GnRH après la castration, ce qui concorderait avec l'hypothèse selon laquelle la stimulation persistante des surrénales par les hormones gonadotropes pourrait jouer un rôle important dans la mise en place de la maladie surrénalienne (Schoemaker *et al.*, 2004a).

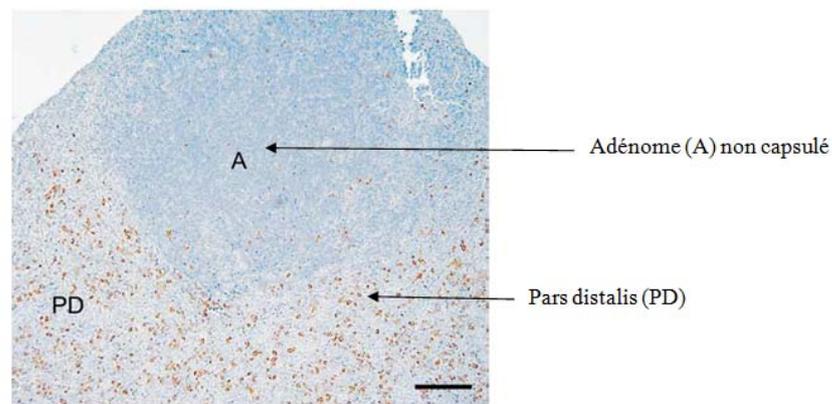
Figure 89: Adénome hypophysaire chez un furet atteint de maladie surrénalienne

Section horizontale d'une hypophyse de furet mâle de cinq ans atteint de maladie surrénalienne montrant un adénome hypophysaire chromophobe de 1,2 mm de diamètre

Marquage immuno-histochimique de la GH

Une barre = 0,2 mm

Tiré de : Schoemaker et al., 2004a



Chez les mammifères, les récepteurs de la mélatonine (Mella et Mellb) ont été retrouvés dans le système nerveux central et la pars tubéris de l'adénohypophyse, suggérant le contrôle photopériodique de certaines fonctions saisonnières, notamment de la prolactine, mais les connaissances sur ce sujet restent fragmentaires.

Pour conclure, nous avons vu que l'étude de la mise en place embryologique du cortex surrénalien, et des facteurs intervenant dans cette mise en place, permettait une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie surrénalienne du furet. La cytologie et l'histologie des surrénales permettent un diagnostic de certitude mais contribuent à mieux saisir l'origine, la fonction et la malignité des cellules tumorales surrénaliennes. De nombreuses avancées ont récemment permis d'appréhender plus précisément la mise en place de la maladie surrénalienne du furet, permettant la mise en place de traitements préventifs ou curatifs efficaces. Nous allons maintenant aborder les différents traitements de la maladie surrénalienne existant actuellement, leur mode d'action et leur efficacité.

III) Traitement de la maladie surrénalienne, leur action et sur la surrénale, et efficacité

1. Traitement des troubles surrénaliens

Un traitement médical palliatif de la maladie surrénalienne est possible. Il s'agit d'un traitement alternatif à la surrénalectomie lorsque celle-ci s'avère impossible à réaliser.

Des anti-œstrogènes comme l'anastrozole, ou le tamoxifène, des anti-androgènes comme le Flutamide, le Finastéride, ou le Bicalutamide, la mélatonine et le kétoconazole ont été proposés comme traitement de la maladie surrénalienne, tout comme le mitotane au temps où l'on confondait la maladie avec un syndrome de Cushing. Des analogues synthétiques à longue action de la GnRH comme l'acétate de Leuprolide ou l'acétate de Desloréline sont désormais utilisés.

Le traitement médical apporte une amélioration des signes cliniques mais n'empêchera pas le développement des tumeurs surrénaliennes.

1.1. Traitement médical

Nous allons faire ici une revue des différents traitements médicaux possibles de la maladie surrénalienne du furet en précisant leur modalité d'action et la posologie utilisée. Le Tableau 10 ci-dessous synthétise les différentes molécules abordées par la suite.

Tableau 11: Molécules utilisées lors de traitement médical de la maladie surrénalienne

Molécule	Posologie	Commentaires
Acétate de Leuprolide (Lupron®)	100 µg/kg IM toutes les 4 à 6 semaines pour les animaux de moins de 1 kg et 200 µg/kg pour les animaux de plus de 1 kg	Analogue de la GnRH
Acétate de Désloréline (Suuprelorin®)	Implants de 9,4mg et 4,7 mg	Analogue synthétique de la GnRH Diminue l'odeur musquée des furets mâles Diminue très fortement les taux circulants de testostérone et de FSH et supprime la spermatogénèse
Goserelin (Zoladex®)	- 3,6 mg : durée 1 mois - 10,8 mg : durée 3 mois	Analogue de la GnRH
Kétoconazole	10-30 mg/kg PO q12-24h	Médicament antifongique, qui à forte dose inhibe aussi la stéroïdogénèse
Mélatonine	5-10 mg/j 8 heures après le coucher du soleil	Peu d'efficacité Pas de standardisation Effet principal : suppression de la prolactine donc croissance du poil favorisée : effet cosmétique Symptomatique court terme
Mitotane	50 mg/kg PO q24h 1-2	Cytotoxique pour les cellules corticosurréaliennes Utilisé lors de maladie de cushing : inapproprié pour maladie surrénalienne du furet exacerbe les symptômes d'insulinome
Agents anti-œstrogènes		
Anastrozole (ARIMIDEX ND)	0,1 mg/kg PO q24h	Inhibiteur de l'aromatase convertissant l'androstènedione et la testostérone en œstrone et œstradiol Peut être utile avec du Lupron® chez les furets ayant un taux élevé d'œstradiol lors de maladie prostatique Peu utilisé chez les furets Pas d'étude de toxicité chez le furet
Tamoxifène (Nolvadex)		Bloquant des récepteurs œstrogéniques Peu efficace chez les furets Forte toxicité

Les agents anti-androgènes		
Flutamide (Eulexin)	10 mg/kg q12- 24h	Agent compétitif de la testostérone Réduit l'élargissement péri-urétral au niveau prostatique chez les mâles Pas d'essai ou d'étude de toxicité chez le furet
Finastéride (Proscar)	5mg/furet PO q24h	Inhibiteur de l'enzyme 5-alpha-réductase, donc de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone
Bicalutamide (Casodex)	5mg/kg PO q24h	Bloquant des récepteurs aux androgènes
Diphenhydramine		Antihistaminique Aucun effet sur la maladie surrénalienne Diminuerait le prurit
Aminoglutéthimide (Cytraden)		Agent surrénalo-suppresseur Un inhibiteur de la conversion du cholestérol en prégnénolone et de la synthèse de stéroïdes dans le cortex surrénalien Effets non connus chez le furet Pas d'intérêt sur la maladie surrénalienne

Selon: Johnson-Delaney, 2004 et Gamble et Morrissey 2005

1.1.1 Molécules anciennement utilisées

Des molécules ont anciennement été utilisées. Certaines de ces molécules se sont avérées peu adaptées ou inefficaces et de nombreux progrès ont été faits en matière de traitement, au fur et à mesure de l'avancée des connaissances sur la nature de l'affection.

Le kétoconazole

Le kétoconazole est un agent antifongique imidazolé. Il possède aussi des effets endocrines car la synthèse de stéroïdes est inhibée par son action anti-P450. Il inhibe ainsi la production de stéroïdes par les gonades et les surrénales par un effet dose-dépendant. Cet effet ne serait que transitoire.

Un traitement au kétoconazole diminue la concentration sanguine de testostérone et de cortisol, et est utilisé dans le traitement de carcinomes prostatiques ou d'hyperadrénocorticisme chez les chiens. Il aurait en revanche un effet négligeable sur la production de minéralocorticoïdes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser ensemble le Mitotane et le kétoconazole pour traiter l'hyperadrénocorticisme car le kétoconazole inhiberait les effets lytiques sur la surrénale du Mitotane (Plumb, 2008).

Son inefficacité est confirmée chez le furet lors de maladie surrénalienne (Boussarie, 2008).

Anti-histaminiques

Un des symptômes de la maladie surrénalienne du furet est le prurit, qui est supposé être provoqué par l'histamine. Des antihistaminiques tels que la diphenhydramine sont très largement utilisés chez le furet aux USA, cependant cette molécule n'a aucun effet sur la maladie surrénalienne (Johnson-Delaney, 2004).

1.1.2. Traitements surrenalo-suppresseurs

- Le Deprenyl (Anipryl): une molécule peu efficace lors de maladie surrenalienne

Cette molécule diminue le taux d'ACTH et aurait été essayée pour le traitement de la maladie surrenalienne du furet.

Cependant, elle est inefficace chez les furets atteints de maladie surrenalienne, car, comme Schoemaker et al., l'ont montré, ces furets n'ont pas d'anomalie détectable concernant les concentrations plasmatiques d'ACTH ou d' α -MSH (Johnson-Delaney, 2004 ; Schoemaker *et al.*, 2002a).

- L'Aminoglutéthimide (Cytadren) : un inhibiteur de la conversion du cholestérol en pregnenolone et de la synthèse de stéroïdes dans le cortex surrealien.

Cette molécule inhibe les enzymes intervenant dans la synthèse de stéroïdes au niveau corticosurrealien, et inhibe la conversion de cholestérol en pregnenolone. Cependant, cette molécule supprime aussi la synthèse d'hormones thyroïdiennes et de cortisol. La diminution du taux de cortisol mène à une augmentation du taux d'ACTH, ce qui diminue les effets du médicament. Ce produit devrait alors être utilisé avec une complémentation concomitante en cortisol. Les effets sur le furet ne sont pas connus.

Cette molécule ne serait pas utilisée dans le traitement de la maladie surrenalienne (Johnson-Delaney, 2004).

1.1.3. Un ancien traitement lorsque la maladie surrenalienne était confondue avec un Cushing: l' Op'DDD (MITOTANE ®)

Le Mitotane est réputé pour être un agent cytotoxique des cellules surrenales, mais il semblerait qu'il puisse aussi inhiber les fonctions corticosurrealienne sans causer de destruction cellulaire.

Chez les chiens souffrants d'hyperadrénocorticisme d'origine hypophysaire, il a été démontré que le mitotane provoquait une nécrose progressive et sévère des zones fasciculée et réticulée des surrenales en ne touchant pas, la plupart du temps, la zone glomérulée, et n'affecterait donc pas la production d'aldostérone. Il interférerait aussi avec la stéroïdogénèse selon un mécanisme encore inconnu.

Le Mitotane est ainsi utilisé principalement dans le traitement la maladie de Cushing (hyperadrénocorticisme avec production en excès de cortisol) chez le chien, mais aussi en tant que traitement palliatif de carcinomes surrenaliens de chiens et d'humains (Plumb, 2008 ; Reine 2007).

Cette molécule pourrait être utile pour détruire chimiquement les masses surrenales chez les furets, le dosage efficace et la posologie utilisée restant largement anecdotique, le tissu responsable de la production de cortisol n'étant pas responsable de la maladie surrenalienne du furet. De plus, de nombreux furets ont comme maladie concomitante un insulinome et peuvent être sujets à l'hypoglycémie. Le fait de diminuer le taux de cortisol endogène, même en faible quantité, peut exacerber les symptômes de cette maladie (Johnson-Delaney, 2004).

Les améliorations obtenues sous mitotane ne sont que transitoires et il semble provoquer de nombreux effets secondaires chez le furet tels que des hypoglycémies, vomissements et diarrhées. Il est utilisé à la dose de 50 mg/kg pendant 7 jours puis 25 à 50 mg/kg deux fois par semaine (Boussarie, 2008).

Selon Johnson-Delaney, des auteurs auraient eu des résultats satisfaisants en faisant diminuer des masses de tissu surrénalien de furets en utilisant du Mitotane à des doses de 50 mg/kg PO par 24 heures données une à deux fois par semaine. Une thérapie pulsatile semblerait être mieux tolérée par les furets et donnerait moins lieu à des épisodes d'hypoglycémie. Cependant, des études pharmacologiques devraient être faites chez le furet, les posologies étant basées sur des recommandations canines (Johnson-Delaney, 2004).

1.1.4. Immunisations et thérapie génique

Immunisations contre la GnRH

Plusieurs parutions rapportent l'utilisation de vaccins contre la GnRH chez les mammifères. Ces vaccins visent une contraception, et les cancers hormono-dépendants, comme le cancer de la prostate.

Une immunisation active contre la GnRH crée une barrière immunologique entre l'hypophyse et l'hypophyse antérieure. Les anticorps se lient à la GnRH au niveau de la circulation portale hypothalamo-hypophysaire, ce qui empêche la liaison de la GnRH avec des récepteurs hypophysaires. Ceci résulte en une suppression de la sécrétion d'hormones gonadotrope, inhibant le développement folliculaire et l'ovulation, aussi bien que les comportements sexuels. Cependant, la GnRH est un antigène faible (ceci étant dû à son poids moléculaire faible) et nécessite d'être conjuguée avec un transporteur pour provoquer une réponse immunitaire. Des transporteurs communs du type ovalbumine sont utilisés.

Une immunisation contre la GnRH a en premier lieu été utilisée pour une meilleure compréhension du rôle de la GnRH dans la reproduction des mammifères, mais les scientifiques ont rapidement réalisé le potentiel thérapeutique de ces études pour la médecine humaine et vétérinaire. De telles immunisations ont l'avantage de ne pas provoquer de stimulation initiale comme les agonistes de la GnRH, et évitent ainsi d'avoir à traiter une ovulation ou un œstrus induit par un pic de LH.

Cependant, les immuno-contractions présentent quelques inconvénients. Le premier problème consiste en une variabilité importante de la réponse entre individus. Il semblerait que les variations de la réponse immunitaire entre individus soient liées à des variations génétiques, et si cela est héréditaire le nombre de sujets ne répondant pas positivement à cette contraception irait en augmentant à cause de la pression de sélection. Par ailleurs, les animaux présentant une réponse immunitaire faible ou déficiente seraient moins sensibles que les autres animaux au traitement et seraient ainsi artificiellement sélectionnés alors qu'ils sont moins susceptibles de pouvoir faire face à diverses maladies.

De plus, il semblerait que la plupart des immunisations demandent des immunisations secondaires répétées pour permettre le maintien et la production d'un titre en anticorps anti-GnRH élevé. Ces injections répétées peuvent être coûteuses et rendent pour l'instant inutilisable une telle méthode de contraception pour une population sauvage.

En outre, un adjuvant est nécessaire pour obtenir une immunogénicité suffisante pour inhiber la fonction de reproduction. Ces adjuvants, tels que le diéthylaminoéthyl peuvent causer des réactions locales pouvant aller de l'inflammation, à une alopecie, un érythème, une nécrose ou des lésions purulentes.

Enfin, il ne faut pas négliger le risque d'auto-inoculation avec de tels vaccins, actifs aussi chez l'Homme. Ce risque est bien plus élevé qu'avec un implant d'agoniste de la GnRH.

Le premier vaccin anti-GnRH commercialisé pour la prévention de gestations animales (Vaxstrate®, Peptech Animal Health Pty Limited, North Ryde) n'est plus sur le marché à cause de la nécessité de procéder à deux injections.

De récentes avancées dans la technologie vaccinale anti-GnRH ont permis le développement de vaccins recombinants. Un tel vaccin a inhibé avec succès la reproduction chez dix chattes pré-pubères pendant une période de deux ans (Herbert et Trigg, 2005).

Chez les furets, un vaccin contre la GnRH viserait à inactiver les gonades aussi bien chez les mâles que les femelles, et maintiendrait des concentrations plasmatiques en hormones gonadotropes basses. Des inoculations ont ainsi été faites par voies intranasale, intramusculaire et sous-cutanée. Elles ont eu pour effet de diminuer les concentrations plasmatiques en hormones gonadotropes chez les mâles, avec une diminution nette des concentrations en testostérone chez des taureaux, sangliers, rats et chiens, ainsi qu'une diminution de la taille des testicules, tandis que les femelles étaient stérilisées par ce moyen.

Une étude pilote a été menée à l'université d'Utrecht sur douze furets dont huit ont dû être euthanasiés. Un examen post-mortem a révélé une infiltration lymphoplasmocytaire dans de nombreux organes (foie, reins, poumons et intestins), suggérant une réaction auto-immune. Ce traitement ne peut donc pas encore être utilisé chez les furets (Schoemaker *et al.*, 2003a).

Immunsation contre les récepteurs à LH

Une étude a porté sur l'immunsation de chiennes avec des récepteurs à LH bovins encapsulés dans un implant sous-cutané. Cette immunsation a mené à une suppression de progestérone sérique pendant environ un an, sans affecter la concentration sérique en oestradiol. Les chiennes immunisées n'ovulaient pas et ne produisaient pas de corps lutéal actif. Il est peu probable que ceci soit utilisable chez les furettes, pouvant empêcher leur ovulation et provoquer une aplasie médullaire par oestrus prolongé. Les anticorps anti-LH ont un effet agoniste chez les souris, résultant en un hyperoestrogénisme. Des études nécessitent encore d'être menées sur le sujet (Schoemaker *et al.*, 2003a).

Thérapie génique

Des études sur la mise en place de tumeurs gonadiques et corticosurréaliennes chez les souris ont permis la mise en place de nouvelles hypothèses de traitement pour ces tumeurs. En effet, dans les années futures, il semblerait que la thérapie génique soit une voie de traitement possible pour les patients humains atteints de tumeur surrénalienne. Un gène codant pour la thymidine-kinase d'un herpès virus simplex (HSV-TK) non cytotoxique seule mais induisant la mort de cellules en division, si elles ont été exposées à une prodrogue, semblerait être une voie possible de traitement. Ce gène a déjà été utilisé comme un gène provoquant l'apoptose de cellules tumorales, et a été utilisé avec succès sur des souris transgéniques possédant des tumeurs gonadiques.

L'expression de HSV-TK étant ciblée, des chercheurs ont émis l'hypothèse selon laquelle les récepteurs à LH (LHR) et GATA-4 pourraient être ciblés *in vivo* chez des souris présentant des tumeurs corticosurréaliennes. Ils ont ainsi créé une molécule induisant sélectivement la destruction de cellules cancéreuses exprimant LHR, les effets cytotoxiques étant fortement corrélés avec le nombre de LHR. De nombreuses études auraient été faites avec le conjugué Hecate et auraient des effets positifs comme traitement du cancer de la prostate, du cancer mammaire, et de tumeurs gonadiques. En se basant sur ces résultats, Vuorenoja *et al.*, pensent que dans les années futures il sera possible de se servir de l'expression de GATA-4, en association avec des marqueurs comme LHR comme des

facteurs pronostiques pour la prise en charge de tumeurs corticosurréaliennes (Vuorenoja *et al.*, 2007).

On peut ainsi constater que la compréhension de la mise en place de tumeurs telles que les tumeurs corticosurréaliennes a permis la mise en place de programmes de recherches pour leur traitement, basés notamment sur la thérapie génique. Ces recherches sont utiles aussi bien pour la médecine humaine que vétérinaire et pourront peut-être dans le futur servir pour le traitement des tumeurs corticosurréaliennes de furet.

1.1.5. Les analogues de synthèse de la GnRH

Une administration exogène d'analogues de la GnRH cause une brusque augmentation de la sécrétion de LH et FSH, et une manifestation accrue des symptômes, mais un traitement à long terme inhibe l'expression de récepteurs à la GnRH au niveau de la partie antérieure de l'hypophyse, diminuant ainsi la sécrétion de LH et FSH et réduisant par conséquent potentiellement la stimulation de la surrénale par ces hormones et la production d'œstrogènes et d'androgènes.

Actuellement en médecine humaine, deux types de produits sont disponibles: les agonistes et les antagonistes de la GnRH. En pratique, ce sont les agonistes qui sont les plus utilisés (Boussarie, 2007-2008 ; Herbert et Trigg, 2005).

1.1.5.1. L'Acétate de leuprolide (LUPRON®)

L'acétate de leuprolide est un analogue synthétique de la GnRH à longue action, pouvant faire disparaître les signes cliniques de la maladie surrénalienne en deux à huit mois chez les furets quand il est injecté en intramusculaire (Ramer *et al.*, 2006). Il inhibe la synthèse de LH et de FSH via un rétrocontrôle négatif. La production d'œstrogènes et d'androgènes est donc ainsi réduite (Mitchell, 2005).

Ce composant a été formulé en dépôt de un, trois et quatre mois pour procurer un traitement à long terme pour les maladies de la reproduction chez l'Homme, incluant les cancers de la prostate et mammaire, endométriose et puberté précoce. Dans ces formulations l'acétate de leuprolide hydrophile est dans un polymère biodégradable de microsphères synthétiques hautement lipophiles. Ce dépôt est libéré sur une période de temps définie dépendant du polymère. Chez l'Homme, la concentration plasmatique maximale apparaît rapidement dans les une à trois heures suivant l'injection sous-cutanée et les microsphères aident à maintenir la concentration plasmatique (pour le dépôt d'un mois) à une concentration entre 0,4 et 1,4 µg/L pendant environ un mois (Mitchell, 2005).

L'utilisation de cette molécule sur le long terme a révélé une désensibilisation de l'hypophyse chez l'Homme (Mitchell, 2005).

L'acétate de leuprolide est contre-indiqué lors des grossesses car il est source d'anomalies fœtales (Mitchell, 2005). Il a d'abord été utilisé pour traiter la maladie surrénalienne du furet et la rétention d'œuf en médecine vétérinaire des animaux « exotiques ». Il a cependant aussi été utilisé pour supprimer la spermatogénèse des rats et comme contraception chez les wapitis. Il aurait aussi servi comme une méthode permettant de réduire l'agressivité chez les iguanes verts mâles non castrés (Kher et Kalla 1996 ; Udagawa *et al.*, 2001 ; Mitchell, 2005).

Des auteurs (Wagner, Bailey, Schneider et al, 2001) ont trouvé qu'une simple injection intramusculaire d'acétate de leuprolide (110-150 µg/kg) était efficace pour diminuer les signes associés à une maladie surrénalienne du furet. Dans la majorité des traitements administrés aux furets, le prurit, la vulve oedématiée et les kystes prostatiques s'étaient résolus en deux semaines de traitement, tandis que la repousse du poil n'était évidente qu'après quatre semaines. Ces auteurs ont trouvé qu'une seule injection d'acétate de leuprolide (100µg/kg) du dépôt de 3,75 mg toutes les six semaines était suffisante pour prévenir la récurrence des signes cliniques chez les furets. Les clients doivent tout de même être avertis que ce traitement n'est que palliatif et que si des tumeurs malignes sont présentes elles peuvent continuer à se développer et à métastaser (Mitchell, 2005).

Une administration exogène d'analogues de la GnRH cause une brusque augmentation de la sécrétion de LH et FSH, après une injection seule d'acétate de leuprolide, mais un traitement à long terme inhibe l'expression de récepteurs à la GnRH au niveau de la partie antérieure de l'hypophyse, diminuant ainsi la sécrétion de LH et FSH et réduisant par conséquent potentiellement la stimulation de la surrénale par ces hormones (Ramer *et al.*, 2006 ; Johnson-Delaney, 2004).

Ce traitement est utilisé en médecine humaine pour induire un hypo-oestrogénisme lors d'ovaires polykystiques, d'endométriose, et d'hyperplasie endométriale, mais aussi en tant qu'agent test pour induire un pic de LH chez les Hommes atteints d'hyperplasie surrénalienne congénitale. Il est aussi utilisé pour réguler les ovaires en préparation d'une stimulation ovarienne, et pour des thérapies salvatrices lors de cancer des ovaires ou de la prostate. Il est aussi utilisé chez les hommes comme un moyen de castration chimique (Johnson-Delaney, 2004) Un traitement au leuprolide inclue des injections IM tous les mois voire tous les quatre mois, ceci dépendant de la formule utilisée (Ramer *et al.*, 2006)

Lacroix et al., ont décrit des cas d'hyperplasies macronodulaires surrénaliennes et de syndromes de Cushing ACTH-indépendants et LH/hcg dépendants se mettant en place, notamment chez des femmes ménoposées, avec une expression de récepteurs à LH au niveau du cortex surrénalien. Cette découverte leur a permis de penser à réduire le taux de LH endogène grâce à de l'acétate de leuprolide longue-action et donc de ne pas recourir à une surrénalectomie bilatérale. Lacroix et al., ont décrit le cas d'une femme atteinte d'hyperplasie corticosurrénalienne bilatérale et d'un syndrome de Cushing non ACTH-dépendant se manifestant transitoirement pendant sa grossesse et qui est devenu permanent après sa ménopause. La sécrétion de cortisol de cette patiente était stimulée par la LH et hCG (la concentration plasmatique de cortisol augmentant dans les 90 minutes après une injection de GnRH tandis que les concentrations de LH et de FSH augmentaient elles-aussi beaucoup). Après administration d'un implant de 3,75 mg d'acétate de leuprolide, les concentrations plasmatique de LH, de FSH du cortisol ont augmenté. L'excrétion urinaire de cortisol a d'abord augmenté puis a graduellement diminué pour atteindre une valeur normale en une semaine. **Une administration d'acétate de Leuprolide toutes les 4 semaines a mené à une suppression sur le long terme de la sécrétion de LH et à une suppression complète du syndrome de Cushing chez cette patiente.** Après six mois de traitement, l'excrétion urinaire de cortisol était normale et elle avait une hypoglycémie normale induite par l'insuline, la patiente a perdu du poids, et sa pression sanguine était normale. Chez cette patiente ce traitement a rendu inutile la surrénalectomie bilatérale (Lacroix *et al.*, 1999 ; Lacroix *et al.*, 2004).

Des études ont été faites sur l'efficacité du leuprolide sur la production de stéroïdes sexuels chez les furets. L'acétate de leuprolide sous sa formulation de trente jours (Lupron®

30 day Depot, TAP Pharmaceuticals, Deer Park, IL) induit une suppression des stéroïdes sexuels (œstradiol, 17-OH progestérone et androstènedione) pendant 30 jours chez des furets intacts, les mâles ayant reçu 200 µg IM et les femelles 100 µg IM.

La formulation de trois mois à 0,6 mg par furet IM (Lupron® 3 month Depot, TAP Pharmaceuticals, Deer Park, IL) induit la même suppression chez la plupart des furets pendant 60 à 90 jours, bien qu'à l'évaluation à 90 jours, deux femelles avaient à nouveau des vulves turgescentes et des valeurs élevées d'androstènedione.

Des cliniciens de l'Université de Géorgie ont essayé la formulation de 4 mois administrant 2 mg, mais ils auraient rapporté une perte de poils récidivant entre 90 et 120 jours. Cependant ils n'ont pas évalué d'autres paramètres que la perte de poils (Johnson-Delaney, 2004).

1.1.5.2. L'Acétate de Désloréline

La mise en place d'un implant sous-cutané d'acétate de désloréline (un autre analogue synthétique de la GnRH) se libérant lentement serait susceptible d'éliminer les signes cliniques de la maladie et de diminuer les concentrations plasmatiques d'hormones stéroïdes mais ne diminuerait pas la croissance de la tumeur surrénalienne (Ramer *et al.*, 2006).

L'acétate de désloréline est un nonapeptide synthétique analogue du décapeptide hypothalamique GnHR. La séquence de ses acides aminés varie de celle de la GnRH par une D-Tryptophane en position six à la place d'un Glycine et se termine en position neuf par un pro-éthylamine à la place d'un Glycine-NH₂. Tout comme la GnRH, la désloréline stimule la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse. A doses élevées, elle cause une diminution du nombre de récepteurs à la GnRH au niveau de l'hypophyse et par ce fait inhibe la production et la sécrétion d'hormones gonadotropes : la LH et la FSH. La désloréline est environ 30 fois plus puissante que la GnRH (Wagner *et al.*, 2005).

Des essais ont été faits premièrement sur les chiens avec l'acétate de désloréline, puis des études de contrôle sur les chats et quelques autres études ont été faites sur les animaux exotiques.

Chez les chattes par exemple, la pose d'implants de 6 et 12 milligrammes de désloréline supprimaient la sécrétion d'oestradiol pendant au moins quatorze mois chez 80% des animaux, et des implants de douze milligrammes de désloréline inhibaient la fonction de reproduction sur plus de 300 jours chez 100% des animaux, des résultats équivalents ayant été constatés sur des chiennes. Ces essais n'ont détecté aucun effet secondaire indésirable, bien qu'un gain de poids ait été observé occasionnellement, comme c'est souvent le cas après une castration ou une ovariectomie. Dans tous les cas, la réversibilité du traitement a été testée et la fonction de reproduction était complètement restaurée (Wagner *et al.*, 2009 ; Herbert et Trigg, 2005).

Les furets sont principalement stérilisés pour prévenir la reproduction, les agressions et l'odeur musquée produite par les glandes sébacées des furets.

- Effets de l'implant d'acétate de désloréline sur la spermatogénèse et l'odeur des furets

Chez les chiens et les guépards, une administration continue d'analogues de la GnRH supprime la spermatogénèse (Vickery *et al.*, 1985).

Schoemaker *et al.*, ont effectué une étude parue en 2008 étudiant les effets de la pose d'un implant de désloréline **de 9,4 mg** (Peptech Animal Health, North Ryde, New South Wales, Australia) sur la spermatogénèse et l'odeur des furets ainsi stérilisés (Schoemaker *et al.*, 2008b). Cette étude de Schoemaker *et al.*, a porté sur vingt-et-un furets mâles de un à deux ans séparés en trois lots de sept animaux: le groupe 1 étant castré chirurgicalement, le

groupe 2 recevant l'implant de désloréline (à 5,5 à 7,2 mg/kg) et le groupe 3 un implant placebo, l'étude débutant le 10 mars 2005 et les implants étant posés le même jour que la castration. Cette étude a duré de mars à septembre 2005, pendant la saison de reproduction des furets. Les furets étaient mis dans des boxes en extérieur et n'étaient pas soumis à lumière artificielle. Le testicule gauche des furets appartenant aux groupes 2 et 3 a été excisé chirurgicalement quinze semaines après la première prise de sang pour une évaluation histologique. La spermatogénèse dans les tubes séminifères a été évaluée en utilisant la méthode de Johnsen décrite ci-dessous (Tableau 11).

Tableau 12: Méthode Johnsen : critères de quantification du niveau de spermatogénèse chez l'Homme, modifiée pour utilisation chez les chiens.

Stade de spermatogénèse	Critère de quantification de la spermatogénèse
1	Pas de cellules dans les tubules sur la coupe
2	Pas de cellules germinales mais seulement des cellules de Sertoli présentes
3	Les spermatogonies sont les seules cellules germinales présentes
4	Seulement quelques spermatocytes (<5) mais pas de spermatides ou de spermatozoïdes présents dans les tubules
5	Pas de spermatozoïdes ni de spermatides mais plusieurs ou beaucoup de spermatocytes présents dans les tubules
6	Pas de spermatozoïdes et seulement quelques spermatides (<5-10) présents dans les tubules
7	Pas de spermatozoïdes mais beaucoup de spermatides présents dans les tubules
8	Seulement quelques spermatozoïdes (<5-10) présents dans une section tubulaire
9	Beaucoup de spermatozoïdes présents mais un épithélium germinale désorganisé, avec une oblitération de la lumière
10	Spermatogénèse complète avec de nombreux spermatozoïdes. Un épithélium germinale complet organisé en lignes régulières avec une lumière ouverte, ou stade V du cycle séminifère, avec un renouvellement suffisant de spermatides.

Tiré de : Schoemaker et al 2008b

Concernant l'étude sur l'odeur des furets, des vêtements en cotons étaient placés dans les boxes de nuit de tous les furets 14 semaines après la castration et la pose des implants. Après deux nuits ces tissus étaient collectés et placés individuellement dans des sacs scellés sous vide et chaque sac portait un nombre attribué au hasard. Un panel de 83 volontaires a évalué l'odeur de chaque vêtement. Les sacs étaient ouverts selon un ordre défini au hasard et avaient une note entre un et cinq, un indiquant une absence d'odeur et cinq une odeur très forte. Un test de Chi 2 a été effectué entre les trois groupes et une différence significative a été établie pour un $p < 0,05$.

Concernant la testostérone, (voir Figure 93 ci-après) il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes de furets au début de l'expérience, puis un mois plus tard les furets témoins ont présenté un taux de testostérone significativement plus élevé que les furets castrés ($p < 0,01$) et que les furets ayant la désloréline ($p < 0,05$). Cette différence a

ensuite été vérifiée tout le temps à partir du mois d'avril. Les furets stérilisés chimiquement ou chirurgicalement n'ont différé significativement à aucun moment de l'expérience. On remarque une augmentation du taux plasmatique de testostérone chez les furets témoins pendant la période de reproduction des furets: de mars à juillet.

L'implant de désloréline semble donc avoir les mêmes conséquences que la castration chirurgicale sur le taux plasmatique de testostérone chez les furets mâles en maintenant des concentrations inférieures à 0,05 nmol/L de testostérone (contre 41 +/- 29 nmol/L pour les furets témoins)

Figure 90: Concentrations plasmatiques en testostérone de furets

Concentrations plasmatiques en testostérone de furets (valeur moyenne +/- écart-type) chez des furets mâles castrés chirurgicalement, castrés chimiquement par implant de désloréline, et ayant reçu un implant placebo

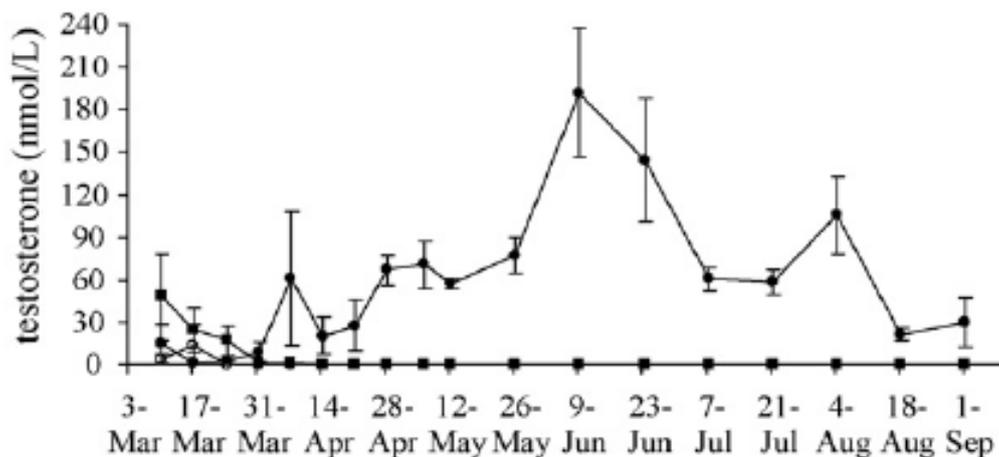
Légende :

(○; n = 7) furets castrés chirurgicalement

(●; n = 6) furets ayant reçu un implant placebo

(■; n = 7) furets ayant l'implant de 9,4 mg d'acétate de désloréline le 17 mars

Tiré de : Schoemaker et al., 2008b



Concernant la FSH, (voir Figure 94 ci-dessous), en mars les concentrations étaient similaires dans les trois groupes de furets. Dès lors à septembre, les furets ayant l'implant de désloréline avaient des concentrations plasmatiques de FSH plus faibles que les furets ayant reçu un implant placebo et significativement plus faibles que les groupes placebo et castrés chirurgicalement. De mars à septembre, les furets castrés chirurgicalement avaient des taux de FSH plasmatiques plus élevés que ceux ayant un implant placebo.

Le fait que les furets ayant reçu l'implant de désloréline aient des concentrations en FSH et en testostérone diminuées indique que cet agoniste de la GnRH serait capable de supprimer la stimulation gonadotrope chez les furets. On remarque que les concentrations plasmatiques en FSH des furets castrés chirurgicalement augmentent directement après la castration et restent significativement plus élevée que celle des furets ayant l'implant placebo et celui de désloréline. Cette situation est similaire à ce qui a précédemment été décrit

concernant les concentrations plasmatiques de LH chez des furets mâles castré (Sisk et Desjardins, 1986). Ceci montrerait que cette augmentation de la concentration en hormones gonadotropes ne serait pas qu'un effet temporaire de la castration.

Si la maladie surrénalienne est causée par une augmentation plasmatique de LH après la castration, l'implant de désloréline pourrait diminuer l'incidence de cette maladie chez les furets.

Figure 91: Concentrations plasmatiques en FSH chez des furets

Concentrations plasmatiques en FSH (valeur moyenne +/- écart-type) chez des furets mâles castrés chirurgicalement, chimiquement et ayant reçu un implant placebo

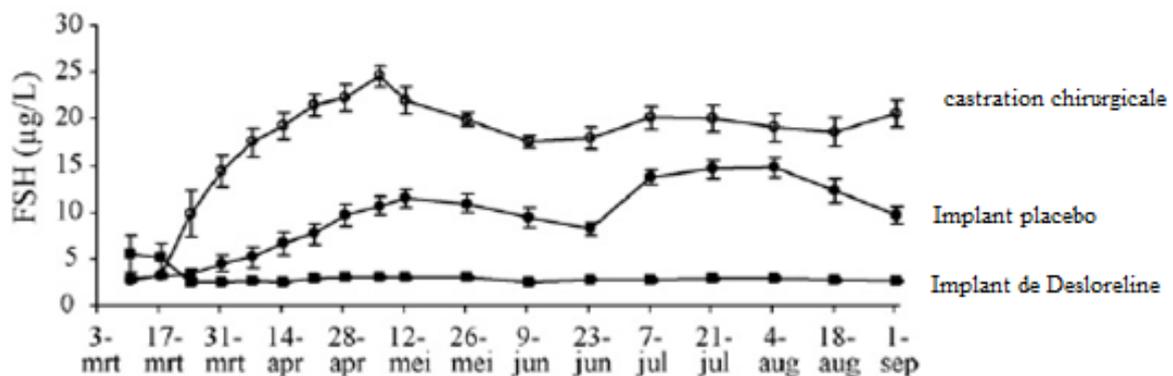
Légende :

(○; n = 7) furets castrés chirurgicalement

(●; n = 6) furets ayant reçu un implant placebo

(■; n = 7) furets ayant l'implant de 9,4 mg d'acétate de désloréline le 17 mars

Tiré de : Schoemaker et al., 2008b



Concernant les testicules des furets, leur volume a été étudié, tout comme des coupes histologiques. En mars, les volumes testiculaires (voir Figure 95 ci-dessous) étaient similaires dans les trois groupes. Cinq semaines après la pose des implants, le volume testiculaire des furets ayant l'implant de désloréline était significativement plus faible que celui des furets témoins ($p < 0,01$).

Il existe une corrélation significative entre le volume testiculaire et la concentration plasmatique en testostérone ($p < 0,05$). Ceci pourrait être utile en clinique, en effet si le propriétaire de l'animal constate une augmentation du volume testiculaire de son animal il peut supposer qu'il est temps de renouveler l'implant.

Figure 92: Volume testiculaire moyen de furets

Volume testiculaire moyen chez des furets mâles castrés chirurgicalement, chimiquement et ayant reçu un implant placebo

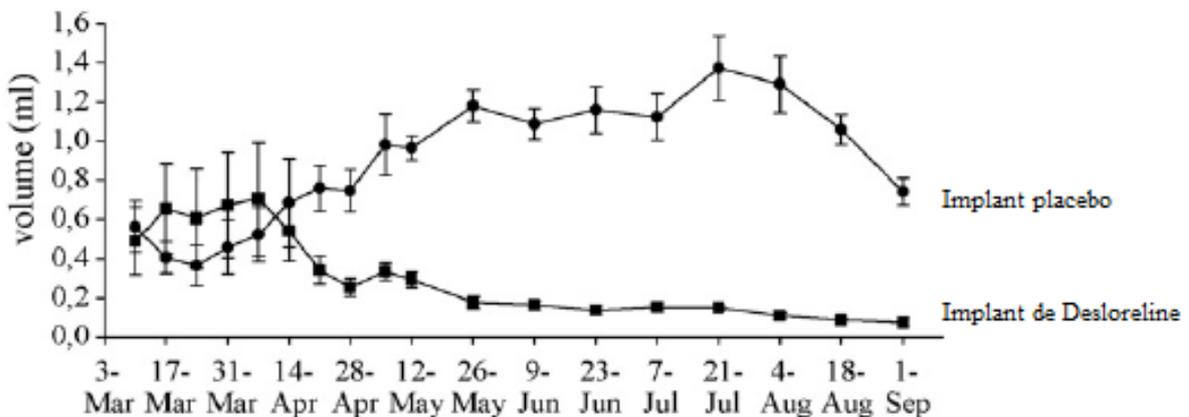
Légende :

(●; n = 6) furets ayant reçu un implant placebo

(■; n = 7) furets ayant l'implant de 9,4 mg d'acétate de désloréline le 17 mars

Le volume a été calculé en multipliant la largeur au carré x la longueur x 0,524 en cm comme dans des études précédentes

Tiré de : Schoemaker et al., 2008b



Le score de Johnsen moyen pour le groupe placebo était de $8,8 \pm 0,3$ tandis que celui des furets ayant l'implant de désloréline était seulement de 2 : ceci rend compte de la diminution de la spermatogénèse avec cet implant. Les diamètres des tubes séminifères des testicules du groupe ayant reçu l'implant de désloréline étaient beaucoup plus petits que ceux du groupe placebo (voir Figure 96 et Figure 97). Le nombre de cellules de Sertoli était comparable entre les groupes, mais **aucune cellule germinale normale ne pouvait être trouvée dans le groupe ayant l'implant de désloréline**. On peut par conséquent considérer ces furets comme infertiles. Ces résultats sont plus importants que ceux rapportés précédemment avec des utilisations d'agonistes de la GnRH chez les souris et les chiens.

Il est important de noter que sur les quatre coupes fournies les coupes a et c puis b et d sont à la même échelle, on se rend bien compte de la diminution de la taille des tubes séminifères, du nombre de cellules germinales et de la disparition des spermatozoïdes chez les animaux ayant reçu l'implant de désloréline à 9,4 mg par rapport aux furets ayant un implant placebo, en comparant les images c et d de la Figure 94

Figure 93 : Coupes histologiques de testicules de furets ayant reçu un implant de 9,4 mg de désloréline et un implant placebo.

(a, b) testicules de furets ayant reçu un implant de 9,4 mg de désloréline

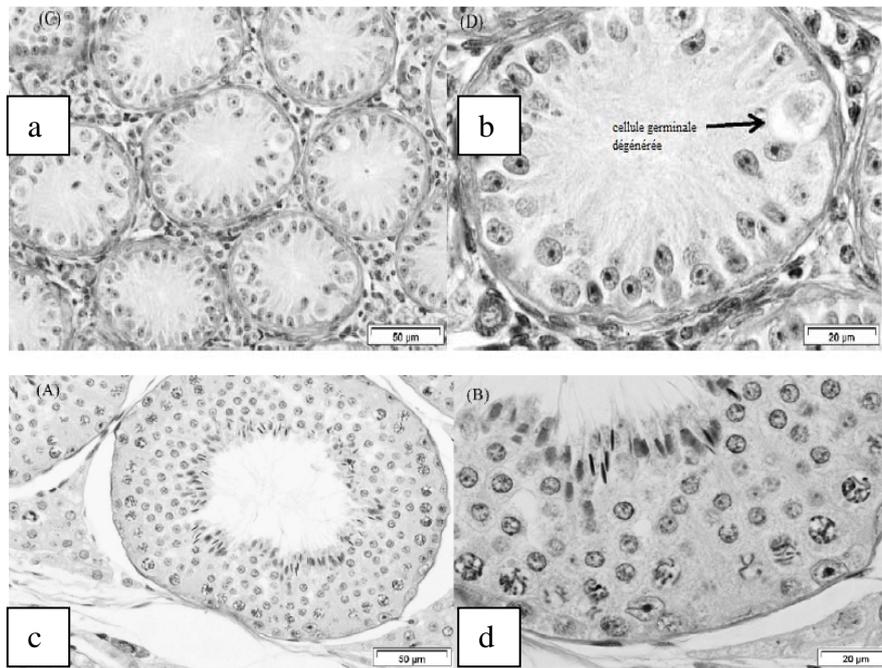
(c, d) testicules de furets ayant reçu un implant placebo

Les tubes séminifères des furets ayant reçu l'implant de désloréline sont beaucoup plus étroits que ceux des furets ayant reçu un implant placebo et ne contiennent aucune cellule germinale fonctionnelle.

(a),(c) : une barre= 50 μ m

(b), (d) : une barre = 20 μ m

Tiré de : Schoemaker et al., 2008b



Concernant l'odeur dégagée par les furets, l'odeur la plus forte était constatée avec les vêtements placés dans les boîtes des furets témoin ayant l'implant placebo. L'odeur des furets castrés chirurgicalement était légèrement moins forte, les furets ayant l'odeur la moins forte étant ceux ayant reçu les implants de désloréline. Les différences entre ces 3 groupes étant toutes significatives (test de chi 2).

On peut conclure de cette étude que l'implant de 9,4 mg de désloréline préviendrait l'odeur musquée des furets mâles et peut ainsi être une alternative à la castration chirurgicale de ces animaux, puisqu'il inhibe aussi la fonction de reproduction.

Cette étude menée par Schoemaker nécessiterait cependant d'être menée sur du plus long terme pour évaluer plus précisément les conséquences d'un implant de désloréline.

- Effets de l'implant d'acétate de désloréline 9,4 mg sur le comportement des furets

Aux Pays-Bas, les furets mâles sont souvent castrés avant l'âge de un an pour réduire les agressions intra et inter-spécifiques et leur odeur musquée.

Peu de données existent sur les effets de la castration sur l'agressivité des furets. La seule étude disponible est celle de Staton et Crowell-Davis en 2003 (Staton et Crowell-Davis, 2003) qui ne rapporte pas de différence entre les furets castrés chirurgicalement et les furets mâles intacts. Cependant, ils mentionnent que le faible nombre de sujets dans leur étude soit possiblement la cause de ce manque de significativité (Vinke *et al.*, 2008).

Après la pose d'un implant de désloréline (Suprelorin®), deux phases seraient présentes. Pendant la phase initiale, on constaterait une augmentation de la concentration plasmatique de LH ainsi qu'une augmentation initiale du taux de testostérone plasmatique. La seconde phase dépend des espèces et de la dose administrée d'agoniste de la GnRH. Chez l'étalon, l'implantation de désloréline mènerait à une première élévation de LH et de testostérone, puis à une diminution de celles-ci en dessous des valeurs des animaux témoins environ treize jours après l'implantation (Vinke *et al.*, 2008). Il a été émis l'idée que les concentrations plasmatiques de LH et de testostérone allaient elles-aussi décroître après la pose de l'implant de désloréline, résultant en une diminution des agressions entre mâles et de leurs comportements sexuels. De plus, il a été supposé que cela résulterait en un environnement moins stressant et en une augmentation des comportements de jeux, qui indiqueraient un bien-être (Vinke *et al.*, 2008).

Vinke *et al.*, ont étudié vingt-et-un furets mâles ayant entre un et deux ans et logeant à l'extérieur, à la lumière naturelle, ils en ont fait trois groupes de sept. Le premier groupe était un groupe placebo : implant placebo. Le deuxième groupe avait un implant de désloréline de 9,4 mg. Ces implants étaient administrés en sous-cutané au niveau de l'espace inter-scapulaire. Le troisième groupe était castré chirurgicalement. Tout cela étant fait le même jour (Vinke *et al.*, 2008).

Des tests de confrontation ont ensuite été effectués pour évaluer leur agressivité, jeux et comportement sexuel, chaque mâle étant confronté à un mâle du même groupe que lui en présence (test 1) puis en l'absence de femelle (test2) puis un test 3 mettait en confrontation un mâle et une femelle pour tester le comportement sexuel du mâle. Chaque confrontation durait dix minutes, les furets étant dans des cages voisines n'étant pas confrontés pour éviter tout biais de familiarité.

Les vidéos étaient analysées en aveugle, avec une liste de comportements définis à évaluer selon une échelle de scores (voir Figure 94 à Figure 96 et Tableau 13)

Pour les confrontations mâle-mâle sans femelle, le groupe implanté de désloréline a montré significativement moins de comportements offensifs et défensifs que les deux autres groupes. Cependant il n'y avait pas de différence entre le groupe placebo et le groupe castré. Cette différence se creusant encore plus en présence d'une femelle réceptive, le groupe à l'implant de désloréline étant toujours celui montrant le moins de comportements offensifs-défensifs (Vinke *et al.*, 2008).

Pour les confrontations mâle-mâle sans femelle, le groupe implanté à la désloréline a montré significativement moins de comportement offensifs que le groupe castré (Vinke *et al.*, 2008).

Figure 94: Comportements offensifs et défensifs de furets

Total des comportements offensifs et défensifs : mâle-mâle sans femelle, avec implant de désloréline, après castration ou avec un implant placebo

Tiré de: Vinke et al., 2008

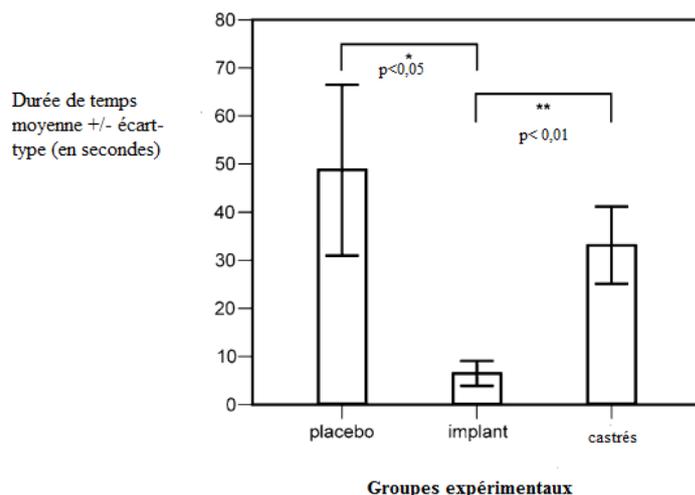
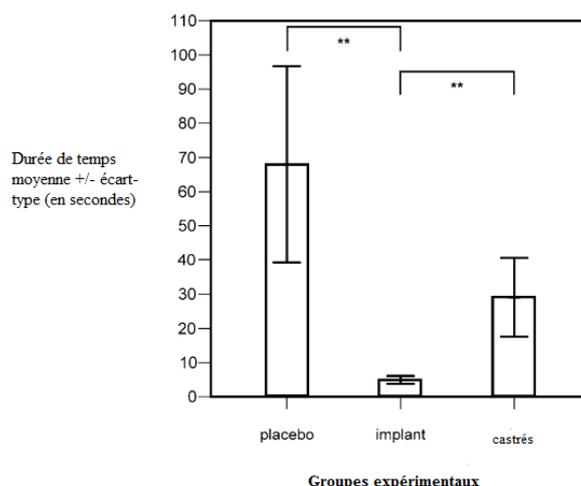


Figure 95: Comportements offensifs et défensifs de furets en présence d'une femelle réceptive

Total des comportements offensifs et défensifs : mâle-mâle en présence d'une femelle réceptive, avec implant de désloréline, après castration ou avec un implant placebo

Tiré de: Vinke et al., 2008



Cette diminution de l'agressivité chez les furets castrés et surtout implantés est sûrement due à la diminution du taux de testostérone circulant car la testostérone et des composants dérivés (comme l'œstradiol ou la dihydrotestostérone) sont importants dans la régulation de l'agressivité (confirmé par Schoemaker et al., en 2008). Cela montre aussi que la diminution des taux de testostérone à un niveau presque nul comme c'est le cas chez les furets castrés, n'est pas suffisante pour réduire significativement l'agressivité chez les furets. Cette théorie avait déjà été émise par Pinxte et al., en 2003 pour les oiseaux et par Demas et

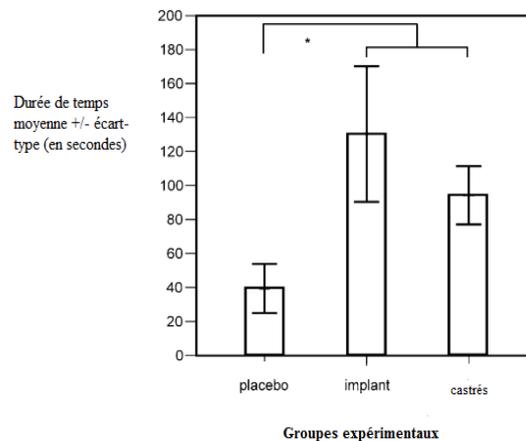
al., en 1999 pour les mammifères. Une des explications les plus plausibles selon Vinke et al., serait le fait que l'agoniste de la GnRH diminuerait les taux d'oestradiol, impliqué dans la régulation de l'agression (Trainor *et al.*, 2006). De plus, la castration chirurgicale mènerait à des taux sanguins élevés de GnRH et de LH, ce qui pourrait mener à une production ectopique de testostérone ou autres hormones reliées (comme au niveau de la surrénale par exemple). Il est rapporté que les furets atteints de maladie surrénalienne seraient plus agressifs et que cela diminuerait avec l'usage d'un agoniste de la GnRH (Wagner *et al.*, 2005 ; Vinke *et al.*, 2008). Chez d'autres espèces que le furet, comme le hamster, l'androstènedione est aussi considérée comme pouvant augmenter les comportements agressifs (Vinke *et al.*, 2008).

Concernant le jeu, le groupe placebo joue significativement moins longtemps que les deux autres groupes (durée de jeu). Ce résultat pourrait être expliqué par des taux plasmatiques de testostérone plus bas chez les groupes implantés et castrés : moins de testostérone mènerait à moins de comportement dominant, ce qui diminuerait les interactions agonistes et diminuerait le jeu à cause de cet environnement moins stressant et moins compétitif. Ainsi, le jeu apparaît dans des situations de calme et sans stress et serait un bon indicateur de bien-être.

Figure 96: Durée de jeu de furets mâles en présence d'une femelle

Durée totale de jeu : mâle-mâle en présence d'une femelle réceptive, avec implant de désloréline, après castration ou avec un implant placebo

Tiré de : Vinke et al., 2008



En présence d'une femelle réceptive, le groupe à l'implant de désloréline a montré significativement moins d'investigations sociales que les groupes placebo et castrés.

Lors de confrontations mâle-femelle, le groupe placebo a montré plus de montes de manière significative des femelles que les groupes implantés et castrés.

Les résultats de l'étude de Vinke et al., sur les conséquences de l'implant de désloréline sont rassemblés dans le Tableau 12 ci-dessous.

Tableau 13: Synthèse des résultats de l'étude de Vinke et al.,

Comportement	Placébo versus implant	Placébo versus castré	Implant versus castré
Mâle-mâle sans femelle			
Offensif seul	NS	NS	Implant : moins ++
Offensif-défensif	Implant : moins	NS	Implant : moins
Temps de morsure de la nuque	NS	NS	Implant : moins
Jeu	Placébo : moins	Placébo moins	NS
Mâle-mâle avec femelle réceptive			
Offensif-défensif	Implant : moins	NS	Implant : moins
Temps de morsure de la nuque	NS	NS	Implant : moins
Jeu	Implant : plus	NS	
Investigations sociales	Implant : moins	-	Implant : moins
Mâle-femelle			
Nombre de montes	Placébo : plus	Placébo : plus	-
Jeu	-	-	NS
Offensif-défensif	NS	NS	NS
Investigations sociales	NS	NS	NS

Légende :

NS = différence non significative

Selon Vinke et al., 2008

En conclusion on peut dire que la castration chimique avec un implant de désloréline décroît le nombre d'interactions agressives entre mâles en présence et en absence de femelle réceptive, ayant plus d'effet qu'une castration chirurgicale à ce niveau. Les furets stérilisés chirurgicalement et chimiquement montraient plus de comportements de jeux et moins de comportements sexuels que les furets témoins (Vinke et al., 2008).

- Effets d'implants de 3 mg et 4,7 mg d'acétate de désloréline sur les symptômes et les taux hormonaux lors de maladie surrénalienne du furet

Dans une de leurs études, publiée en 2005, Wagner et al., se sont penchés sur la réponse clinique et endocrine de quinze furets (neuf femelles et six mâles) atteints de maladie surrénalienne, ayant tous été stérilisés avant l'âge de deux mois. Après administration de l'implant **de 3mg d'acétate de désloréline** en sous-cutané avec une seringue à usage unique au niveau de la base de la nuque, des échantillons de sang étaient prélevés tous les mois et un examen clinique était fait. L'implant de désloréline utilisé dans cette étude correspondait à une dose **de 3 à 4,4 mg/kg d'acétate de désloréline**. L'implant utilisé libérait des dose

supérieures à 1 µg /jour de désloréline pendant une période supérieure à un an. Selon Wagner et al., aucun effet secondaire n'a été observé chez les furets traités pendant l'étude. De plus, cet implant présente l'intérêt de pouvoir être retiré chirurgicalement en cas de problème.

Cette étude de 2005 n'ayant pas satisfait ses auteurs, Wagner et al., ont refait la même étude mais avec un implant de désloréline de dose plus élevée : **4,7 mg**, ce qui correspondait à une dose **de 3,05 à 7,46 mg/kg**, sur trente furets atteints de maladie surrénalienne (quatorze femelles et seize mâles, tous stérilisés avant l'âge de deux mois), dans les mêmes conditions que l'étude de 2005. Des examens étaient pratiqués tous les trois à quatre mois. Cette deuxième étude mesurait l'efficacité et la sécurité d'une thérapie à long terme de la maladie surrénalienne.

Wagner et al ont comparé les mesures hormonales plasmatiques obtenues chez les furets avec des valeurs normales de 30 à 180 pmol/L d'œstradiol, 1 à 15 nmol/L d'androstènedione et 0,05 à 0,8 nmol/L de 17-hydroxyprogestérone (voir Tableau 13).

Tableau 14 : Valeurs normales de concentrations hormonales plasmatiques chez le furet

Valeurs normales de concentrations hormonales plasmatiques chez le furet selon Wagner et al., et le nombre de furets ayant des valeurs comprises dans ces normes avant implantation de l'implant de 3 mg d'acétate de désloréline.

Valeurs normales retenues par Wagner et al., de concentrations hormonales plasmatiques chez le furet		Nombre de furets au dessus des valeurs normales avant traitement en 2005 : implant de 3 mg
Œstradiol	30 - 180 pmol/L	7/15
Androstènedione	1 - 15 nmol/L	12/15
17-hydroxyprogestérone.	0,05 - 0,8 nmol/L	9/15

À partir de: Wagner et al., 2009 et Wagner et al., 2005

Aucun furet ne présentait de surrénale de taille augmentée palpable au moment de la pose des implants.

Les résultats de l'étude concernant les signes cliniques sont regroupés dans le Tableau 14 ci-après.

Tableau 15: Résultats des études sur les signes cliniques présentés par les furets, selon les études de 2005 et 2009 de Wagner et al.,

Résultats des études concernant les signes cliniques présentés par les furets, avant et après traitement et le temps d'évolution de ces symptômes selon deux études de Wagner et al, en 2005 avec l'implant de 3mg de désloréline et en 2009 avec l'implant de 4,7 mg de désloréline, rassemblés dans un tableau

Symptômes	Nombre de furets atteints avant traitement dans l'étude de 2005 et celle de 2009	Évolution après traitement	Temps nécessaire pour cette évolution après mise en place de l'implant d'acétate de désloréline
Furets présentant un prurit dans l'étude de 2005	15/15	Diminution du prurit chez 10 furets sur les 15 touchés et disparition du prurit chez 5 des 15 furets touchés	3 semaines
Furets présentant un prurit dans l'étude de 2009	12/30	Prurit énormément diminué chez les 12 furets	2 semaines
Furets montrant un comportement sexuel ou agressions dans l'étude de 2005	5/15	Disparition des symptômes	3 semaines
Furets montrant un comportement sexuel ou agressions dans l'étude de 2009	8/30	Manifestation d'un comportement sexuel ou d'agressions énormément diminuée ou disparue chez les 8 furets	2 semaines
Furets présentant une vulve turgescente dans l'étude de 2005	8 sur les 9 femelles	Diminution de la taille de la vulve des 8 furets	10 à 14 jours
		Vulve normale	6 semaines
Furets présentant une vulve turgescente dans l'étude de 2009	14/14	Diminution de la taille de la vulve des 14 furets	10 à 14 jours
		Vulve normale	6 semaines
Furets dont il ne persiste que 40% à 60% du pelage seulement dans l'étude de 2005	13/15	Tous les furets ont retrouvé 90 à 100% de leur pelage	8 semaines
Furets dont il ne persiste que 40% à 60% du pelage dans l'étude de 2009	28/30	Tous les furets ont retrouvé 90 à 100% de leur pelage	8 semaines
Furets dont il ne persiste que 40% à 50% du pelage seulement dans l'étude de 2005	2/15	Tous les furets ont retrouvé 70 à 80% de leur pelage	12 semaines
Furets dont il ne persiste que 40% à 50% du pelage dans l'étude de 2009	2/30	Tous les furets ont retrouvé 70 à 80% de leur pelage	12 semaines

À partir de: Wagner et al., 2009 et Wagner et al., 2005

On peut remarquer dans ce tableau que le prurit semble diminuer plus vite, tout comme le comportement sexuel ou les agressions (deux semaines au lieu de trois) avec l'implant de 4,7 mg qu'avec celui de 3 mg. Cependant, la diminution et la remise à la normale de la taille de la vulve et la reprise d'un pelage plus fourni semble mettre le même temps avec l'implant de 3 mg et celui de 4 mg.

Néanmoins, tous les furets ont connu une recrudescence des signes cliniques après le traitement à la désloréline: le temps moyen de récurrence des signes cliniques étant de 13,7 +/- 3,5 mois (ce qui correspond à une période entre 8,5 et 20,5 mois) avec l'implant de 3mg et cela concernait 25 furets sur 30 avec l'implant de 4,7 mg de désloréline, le temps moyen de récurrence étant alors de 17,6 +/- 5,0 mois (ce qui correspond à une période entre 8 et 30 mois). Le temps nécessaire à une récurrence serait donc plus long avec un implant de 4,7 mg qu'avec un implant de 3 mg.

De telles variations entre individus dans la durée de l'activité des implants de désloréline et d'autres GnRH agonistes ont aussi été rapportées chez les chiens, les chats et bovins, la cause de ces variations étant inconnues.

On peut toutefois noter une différence significative, avec l'implant de 3 mg, ($p < 0,05$) dans le temps de récurrence entre les cinq furets de l'étude ayant auparavant subi une surrénalectomie gauche (16,3 +/- 2,8 mois) et les autres (12,4 +/- 3,1 mois), ceci pourrait être dû à une plus faible masse surrénalienne totale impliquée dans la production hormonale.

De plus, en 2005 avec l'implant de 3 mg, des masses surrénaliennes ont été détectées par échographies, confirmées histologiquement comme étant des tumeurs chez cinq furets sur quinze, dans les deux mois après la récurrence des signes cliniques. **Ceci suggère que la désloréline n'a pas de contrôle sur la croissance tumorale**, ou si c'est le cas que son effet est nul après un court intervalle de temps chez des furets. On peut toutefois émettre la réserve qu'une application sur le long terme et ses conséquences sur la croissance tumorale dans les surrénales n'ont pas été étudiées.

Néanmoins, des mesures effectuées sur les surrénales des trente furets de l'étude avec l'implant de désloréline à 4,7 mg, en 2009, par échographie, n'ont pas montré de différence significative entre les surrénales droite ($p=0,63$) et gauche ($p=0,83$) avant et après traitement. De plus, seulement deux des trente furets implantés ont développé de larges tumeurs surrénaliennes avant récurrence des signes cliniques. Avec l'implant de 4,7 mg de désloréline, il n'y a pas eu de croissance ou d'augmentation significatives de la taille des surrénales, ceci suggérant que de manière directe ou indirecte l'acétate de désloréline contrôlerait la masse ou la croissance surrénalienne tout comme l'activité hormonale surrénalienne. Cependant, la désloréline n'a pas contrôlé la croissance surrénalienne chez tous les furets de l'étude, ceci suggérant que l'effet est perdu après quelques temps chez certains furets.

Après pose de l'implant de désloréline de 3 mg, les concentrations plasmatiques en œstradiol sont restées dans les valeurs de référence pour tous les animaux jusqu'à 8,5 mois après traitement, moment à partir duquel les concentrations ont commencé à augmenter chez certains furets. Dans les 4 mois après pose de l'implant de 4,7 mg, la concentration plasmatique moyenne en œstradiol a diminué de 32%.

Les concentrations plasmatiques en 17-hydroxyprogestérone ont commencé à diminuer significativement après le début du traitement avec l'implant de 3 mg chez tous les furets sauf un chez qui la concentration a été au dessus de la valeur normale haute pendant toute la durée de l'étude. Tandis que dans les quatre mois après pose de l'implant de 4,7 mg, la concentration plasmatique moyenne en 17-hydroxyprogestérone a diminué de 91 %.

Les résultats des deux études ont été rassemblés dans le Tableau 15 ci-dessous, on peut y voir que les valeurs moyennes après pose de l'implant de 3 mg , de l'œstradiol, de l'androstènedione et de la 17-hydroxyprogestérone étaient toutes les trois significativement : $p < 0,05$ plus faible que la valeur avant traitement, mais aussi de la valeur après récidence et de la valeur normale haute alors que sept furets sur quinze, douze sur quinze et neuf sur quinze étaient au-dessus des valeurs normales hautes respectivement pour ces trois hormones avant traitement. De même, les valeurs moyennes après traitement de ces trois hormones étaient significativement diminuées par rapport aux valeurs moyennes avant traitement avec l'implant de 4,7 mg.

Tableau 16: Valeurs hormonales chez des furets avec différents implants de désloréline

Résultats hormonaux avant et après pose d'un implant d'acétate de désloréline dans les deux études de Wagner et al., menées en 2005 (pose d'implant de 3 mg d'acétate de désloréline) et en 2009 (pose d'implant de 4,7 mg d'acétate de désloréline), sur des furets, rassemblés dans un tableau

Hormone	Valeur moyenne avant traitement de la concentration plasmatique hormonale chez les furets de chaque étude	Valeur moyenne après traitement de la concentration plasmatique hormonale chez les furets de chaque étude	Valeur moyenne après récurrence clinique de la concentration plasmatique hormonale chez les furets de chaque étude	Valeurs normales retenues par Wagner et al., des concentrations hormonales plasmatiques chez les furets
Estradiol Implant de 3 mg Dans l'étude de 2005	141 +/- 0,435 pmol/L	110 +/- 0,435 pmol/L (significativement : p< 0,05 plus faible que la valeur avant traitement, mais aussi de la valeur après récurrence et de la valeur normale haute)	160 +/- 0,462 pmol/L	30 - 180 pmol/L
Estradiol Implant de 4,7 mg Dans l'étude de 2009	179,54 +/- 1,12 pmol/L	130,35 +/- 1,07 (significativement : p< 0,016 plus faible que la valeur avant traitement)		
Androstènedione Implant de 3 mg Dans l'étude de 2005	30,11 +/- 0,812 nmol/L	9,13 +/- 0,812 nmol/L (significativement : p< 0,05 plus faible que la valeur avant traitement, mais aussi de la valeur après récurrence et de la valeur normale haute)	15,22 +/- 0,861 nmol/L	1 - 15 nmol/L
Androstènedione Implant de 4,7 mg Dans l'étude de 2009	41,68 +/- 1,07 nmol/L	4,81 +/- 1,19 (significativement : p< 0,001 plus faible que la valeur avant traitement)		
17-hydroxyprogestérone Implant de 3 mg Dans l'étude de 2005	1,87 +/- 1,083 nmol/L	0,34 +/- 1,148 nmol/L (significativement : p< 0,05 plus faible que la valeur avant traitement, mais aussi de la valeur après récurrence et de la valeur normale haute)	1,74 +/- 1,083 nmol/L	0,05 - 0,8 nmol/L
17-hydroxyprogestérone Implant de 4,7 mg Dans l'étude de 2009	2,27 +/- 1,31 nmol/L	0,24 +/- 1,15 (significativement : p< 0,001 plus faible que la valeur avant traitement)		

À partir de Wagner et al., 2009 et Wagner et al., 2005

Néanmoins, les baisses de concentrations plasmatiques hormonales n'étaient que temporaires et rappelons-le, les signes cliniques ont récidivé en moyenne 13,7 +/- 3,5 mois après début du

traitement pour l'implant de 3 mg et en moyenne de 17,6 +/- 5,0 mois pour l'implant de 4,7mg.

En conclusion de ces études on peut dire que des implants d'acétate de désloréline à diffusion lente peuvent être utilisés de façon temporaire pour réduire les concentrations plasmatiques en hormones stéroïdes et éliminer ou réduire les signes cliniques de la maladie surrénalienne chez le furet, mais que ce traitement n'est pas curatif et il est toujours préférable de traiter chirurgicalement comme nous le verrons par la suite. Contrairement à l'implant de 3 mg, l'implant de 4,7 mg semblerait influencer la croissance des surrénales, causant une diminution de la taille des surrénales chez quelques furets et une très légère augmentation de taille chez la plupart des furets. La désloréline peut être utilisée dans le traitement des furets âgés ou ne pouvant subir une anesthésie ou une chirurgie (Schoemaker *et al.*, 2008b).

Il existe des analogues supplémentaires de la GnRH sur le marché (Zoladex® (Astra-Zeneca); Synarel Nasal solution® pour endométriose (Searle)). Aucun de ces analogues n'a été évalué en 2004 mais ces médicaments ne semblent pas présenter un avantage par rapport à l'implant d'acétate de leuprolide. Le Zoladex® 10,8 mg (implant d'Acétate de Goserelin) serait intéressant car il a été désigné comme étant efficace pendant trois mois chez l'Homme (Johnson-Delaney, 2004).

La pose d'un implant de Suprelorin® 4,7 mg (acétate de Desloréline, Virbac®) est aujourd'hui répandue chez les furets, en France. Cette implantation ne nécessite pas l'anesthésie de l'animal, contrairement à la castration chirurgicale, même si une anesthésie à l'isoflurane est possible, pour le confort du praticien. Une simple distraction par un aliment de convalescence appétant est suffisante dans la plupart des cas. La région scapulaire est rasée et désinfectée minutieusement et l'implant est posé en sous-cutané grâce à l'applicateur prévu à cet effet. Les jours suivant l'implantation, les signes cliniques de maladie surrénalienne peuvent être plus prononcés, à cause de l'augmentation de LH et FSH qui en résulte, mais sur le long terme on peut voir une diminution voire une disparition des symptômes dans les trois semaines suivant la pose de l'implant. L'implant de 4,7 mg aurait une durée d'action de un à deux ans chez le furet, cette durée pouvant être fonction de la période d'implantation (la période d'activité sexuelle étant saisonnière). L'implant de 9,4 mg n'est pas disponible actuellement en France, il aurait une durée d'action de plus de deux ans.

Une fois que l'implant ne fait plus effet, il est inutile de le retirer, car étant biocompatible, il ne laisse aucun matériel sous la peau. Ainsi le furet peut être implanté de nouveau dès la fin d'activité de l'implant précédent (Piazza, 2009).

Cet implant stérilisant le furet, inhibant sa libido, diminuant son odeur corporelle et ses taux plasmatiques en hormones sexuelles est une alternative à la castration chirurgicale préconisée de nos jours chez le furet.

1.1.6. Les progestagènes

Les progestagènes sont des hormones stéroïdiennes d'effet semblable à celui de la progestérogène. Bien que leur action ne soit pas entièrement comprise, les progestagènes inhiberaient la sécrétion de gonatotropine. Plusieurs progestagènes sont utilisés en médecine vétérinaire : l'acétate de medroxyprogestérogène, l'acétate de megestrol et la proligestone.

L'acétate de Megestrol (Ovaban®; Schering Plough) peut être donné par voie orale, l'acétate de medroxyprogestérogène (Depo-provera®; Pharmacia) peut être donné par voie orale ou en injections, et la proligestone (14 α , 17 α propylidene-dioxy progestérogène; Delvosteron®; Intervet) est formulé en injectable. Cette dernière est recommandée au

Royaume-Uni pour la prévention des oestrus chez les furets à la dose de 100 mg/kg en sous-cutané avant la saison de reproduction.

Un retour en oestrus serait rapporté chez environ 8% des furets dans les deux à cinq mois suivant l'injection initiale de proligestone, une seconde injection est alors nécessaire pour le reste de la saison de reproduction.

L'acétate de megestrol a été utilisé chez les furets mais n'est pas recommandé à cause des risques de pyomètre, bien que des pyomètres n'aient pas été décrits chez les furets après utilisation de ce produit.

Les effets secondaires liés à l'utilisation de progestagènes chez les chats et les chiens sont le développement d'une hyperplasie kystique endométriale, des grossesses prolongées (pour la proligestone), une hypersécrétion d'hormone de croissance, un diabète sucré et un risque augmenté de tumeurs mammaires.

Les progestagènes sont utilisés chez les Hommes. Ils diminuent alors la libido et suppriment la spermatogénèse. Pour augmenter la libido, ils sont alors utilisés en combinaison avec des androgènes.

L'acétate de delmadinone supprime l'odeur musquée des furets.

Il serait intéressant d'étudier l'effet des progestagènes sur les femelles, l'expression de l'hormone de croissance mammaire induite par l'utilisation de progestagènes a été prouvée chez les chats, les chiens et les humains (Schoemaker *et al.*, 2003a).

1.1.7. Les antagonistes des œstrogènes

- L'anastrozole

L'anastrozole (Arimidex®) est un inhibiteur de l'aromatase convertissant l'androstènedione et la testostérone en œstrone et œstradiol

Les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés en médecine humaine pour le traitement du cancer du sein. Une propriétaire enceinte doit éviter de manipuler ces produits.

Cette molécule bloque la conversion de l'androstènedione généré au niveau de la surrénale en œstrone puis en œstradiol dans les tissus périphériques.

Des essais cliniques ont été faits sur les furets à une posologie de 0,1 mg/kg per os par 24 heures. Aucune étude de toxicité n'a été faite. Cette molécule pourrait être utile en complément du Lupron® dans les maladies prostatiques étant liées à un excès en œstrogènes. Cependant, si l'hormone élevée en premier lieu est l'androstènedione, cette molécule pourrait exacerber les signes cliniques, les auteurs ayant noté une corrélation entre un taux élevé d'androstènedione et l'agressivité (Johnson-Delaney, 2004).

Utilisé à la dose de 0,1 mg/kg/24h PO par cures de sept jours espacées de sept jours, il n'a pas ou peu d'effets sur le système nerveux central, le système nerveux autonome et le système neuro-musculaire (Boussarie, 2007-2008).

-Le tamoxifène

Le tamoxifène (Nolvadex®) est un bloquant des récepteurs oestrogéniques. Cette molécule aurait un effet minimal chez le furet et le chien. De très faibles dosages seraient associés à des effets secondaires toxiques chez les furets (Johnson-Delaney, 2004).

1.1.8. Les agents anti-androgènes

Ces agents sont utilisés pour limiter les affections prostatiques chez les furets traités initialement avec de l'acétate de leuprolide et/ou en combinaison avec la chirurgie (Johnson-Delaney, 2004).

- Le flutamide

Le flutamide (Eulexine®) est un agent compétitif de la testostérone. Cette molécule a été utilisée en combinaison avec l'acétate de leuprolide chez les Hommes en stade D2 de carcinome prostatique, en plus de la thérapie augmentant la durée de survie. Elle bloque l'action de la testostérone en étant un compétiteur de celle-ci. Une attention toute particulière doit être portée aux personnes souffrant de problèmes hépatiques, car elle peut causer une augmentation du taux plasmatique de testostérone et d'œstradiol, une surveillance de ces taux d'hormones est donc recommandée.

Chez les rats, des doses de 5 à 10 mg/kg per os toutes les 24 heures auraient été citées comme étant hormono-suppressives sans effet toxique. Cependant, ceci aurait mené à une augmentation du taux de tumeurs mammaires. Des études supplémentaires seraient nécessaires avant de donner cette molécule à des furets affectés (Johnson-Delaney, 2004)

Cette molécule à la dose de 10 mg/kg toutes les 12 à 24 heures per os est efficace chez le furet mâle atteint de maladie surrénalienne pour réduire l'hypertrophie prostatique péri-urétrale (Boussarie, 2007-2008).

- Le finastéride

Le finastéride (Proscar®, tablettes de 5 mg) est un inhibiteur de l'enzyme 5-alpha-réductase, donc de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone

Le Finastéride est une molécule de synthèse inhibant l'enzyme 5- α -dihydroréductase, responsable de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) au niveau de la prostate, du foie et de la peau. La dihydrotestostérone étant un androgène, elle est une des hormones responsables du développement de la prostate (Plumb, 2008).

La posologie chez le chien est d'une tablette de 5 mg par chien PO par jour. L'usage de cette molécule est anecdotique chez le furet et a été bien toléré (Johnson-Delaney, 2004).

- Le bicalutamide

Le bicalutamide (Casodex®) est un inhibiteur compétitif des récepteurs aux androgènes. Cet inhibiteur compétitif de l'action des androgènes mène à une augmentation des taux de testostérone et d'œstradiol quand il est utilisé seul. C'est pourquoi une combinaison en antigonadotropes est nécessaire. Une dose de 5 mg/kg per os toutes les 24 heures a été utilisée dans des études cliniques non contrôlées chez les furets. Il n'y a pas d'études de toxicité sur cette molécule (Johnson-Delaney, 2004). Il s'utilise à la posologie de 5 mg/kg/24h PO par cures de sept jours jusqu'à résolution des signes cliniques de la maladie surrénalienne (Boussarie 2007-2008).

1.1.9 La mélatonine

Une attention toute particulière a été prêté à la mélatonine comme thérapie potentielle de la maladie surrénalienne. Un nombre important d'études ont été publiées dans les années 1970 et 1980 sur la physiologie de la glande pinéale et des effets de la mélatonine sur la période de reproduction. Ces études ont montré que la mélatonine supprimait la production de prolactine et de stéroïdes sexuels chez les furets intacts (Johnson-Delaney, 2004).

La mélatonine endogène est un indoléamine, (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) qui agit au niveau des noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus et promeut le sommeil. Elle est sécrétée par l'épiphyse, et ses concentrations circulantes suivent un rythme circadien. La synthèse de mélatonine implique l'hydroxylation et la décarboxylation du tryptophane pour former de la sérotonine à partir de laquelle la mélatonine est faite grâce à deux enzymes catalisantes confinées dans l'hypophyse (Ramer *et al.*, 2006).

La synthèse de mélatonine est contrôlée par le cycle jour-nuit et augmente durant la phase nocturne de chaque jour. Elle entre dans la circulation sanguine par diffusion passive. Le mécanisme exact de son action n'est pas vraiment connu mais des hypothèses suggèrent son implication dans la régulation de la GnRH et la possible sécrétion de prolactine via un récepteur spécifique à la mélatonine situé au niveau de l'hypophyse (Ramer *et al.*, 2006)

Il existe deux récepteurs principaux membranaires de la mélatonine : Mel 1a et Mel 1b maintenant renommées MT1 et MT2, situés dans le système nerveux central, et périphérique.

Il existe différents analogues de la mélatonine :

- La mélatonine halogénée, utilisée dans le traitement de l'insomnie primaire .
- L'agomélatine : agoniste MT1 et MT2 oral et antagoniste des récepteurs 2c de la sérotonine : elle a des effets antidépresseurs et anxiolytiques non addictifs.
La posologie utilisée en humaine est de 25 mg/soir.
- Le ramelteon : utilisé dans le traitement de l'insomnie et surtout de la phase de l'endormissement.

La posologie utilisée en humaine est de 8 mg/soir (4-64 mg)

Le Tasimelteon (VEC-162) agoniste de la mélatonine, a les mêmes effets que la mélatonine mais moins d'effets vasoconstricteurs (Arendt et Rajaratnam, 2008).

De la mélatonine exogène a été donnée à des furets d'élevage, pour stimuler la pousse du poil et la mise en place d'un pelage d'hiver et ceci a été utilisé dans des études sur les signes saisonniers du pelage des furets. Les visons sont des espèces ayant une activité reproductrice élevée en automne et en hiver (jours courts). Chez ces animaux, les concentrations de mélatonine circulante augmentent en automne avec mise en place d'un pelage d'hiver et une augmentation de la concentration de prolactine circulante au printemps avec la mise en place du poil d'été (Ramer *et al.*, 2006).

Chez les visons, l'administration de mélatonine exogène durant les mois estivaux (journées longues) initie la pousse du poil et d'une fourrure d'hiver plus épaisse et diminue la concentration de prolactine circulante. Des récepteurs de prolactine ayant été identifiés au niveau des glandes surrénales et de la peau des visons (Ramer *et al.*, 2006 ; Johnson-Delaney, 2004).

Cependant, l'utilisation de mélatonine augmenterait significativement la taille des surrénales et augmenterait la concentration de stéroïdes sexuels, cela ajouté à une récurrence de l'alopecie sur une période de douze mois. Le traitement n'est donc que

palliatif et temporaire et n'empêcherait pas l'augmentation de la taille des tumeurs (Boussarie, 2008).

Deux études récentes de Murray et Johnson-Delaney ont montré que l'utilisation d'implants de mélatonine de 5,4 mg à diffusion constante chez des furets atteints de maladie surrénalienne présumée diminuait la gravité des signes cliniques après trois à quatre mois de traitement (Ramer *et al.*, 2006). Ramer *et al.*, ont été les premiers à effectuer une étude sur le long terme (Ramer *et al.*, 2006 ; Johnson-Delaney, 2004) portant sur les conséquences de l'administration de mélatonine sur la maladie surrénalienne du furet. Dans cette étude portant sur neuf furets atteints de maladie surrénalienne, 0,5 mg de mélatonine étaient administrés per os par jour (solution à 1,0 mg/mL de mélatonine obtenue en diluant des tablettes de 2,5mg de mélatonine dans de l'eau stérile et du sirop), l'étude commençant au printemps. Les furets étaient examinés tous les quatre mois pendant un an et anesthésiés à l'isoflurane pour une échographie et une prise de sang de 3-4 millilitres à la veine cave. Avant la mise en place du traitement, tous les furets avaient une maladie surrénalienne diagnostiquée et au moins une concentration hormonale parmi la 17-OHP, l'androstènedione, la DHEAS et le cortisol au dessus des valeurs normales. En conséquence de ce traitement à la mélatonine, la concentration sanguine de cortisol moyenne n'a pas beaucoup varié au cours du traitement.

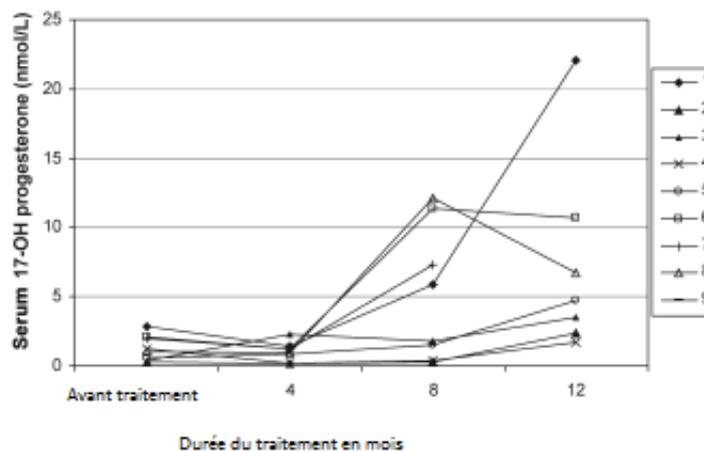
Les concentrations moyennes de DHEAS et d'androstènedione ont diminué chez sept des neuf furets après quatre mois de traitement puis ont augmenté de nouveau progressivement, les variations n'étant pas significatives statistiquement.

La concentration moyenne de 17-OHP a elle aussi diminué chez sept des neuf furets après quatre mois de traitement, cette variation n'étant pas significative, puis ces concentrations étaient significativement augmentées par rapport à la valeur des quatre mois, à huit et douze mois et après douze mois de traitement cette concentration était nettement supérieure à celle mesurée avant mise en place du traitement, comme on peut le voir sur la Figure 108.

Figure 97: Concentration plasmatiques en 17-OH progestérone chez des furets sous mélatonine

Concentration plasmatique en 17-OH progestérone chez neuf furets atteints de maladie surrénalienne avant, et durant un traitement à 0,5 mg de mélatonine une fois par jour pendant un an.

Tiré de: Ramer et al., 2006



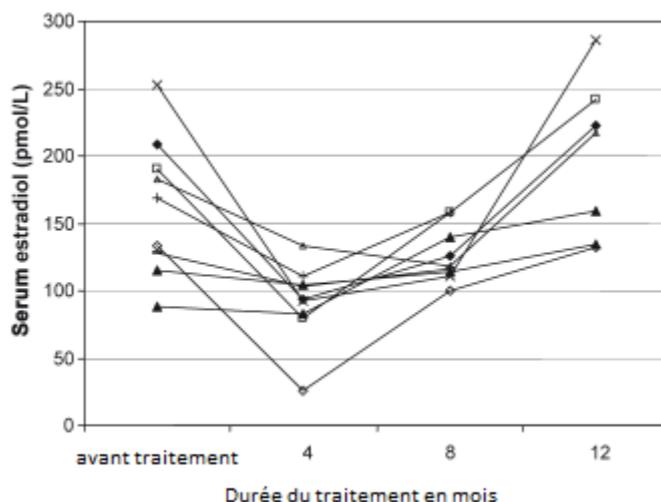
La concentration moyenne sérique de prolactine a diminué chez tous les furets sauf un, en étant de 0,3 +/-0,6 ng/mL après 12 mois de traitement (contre 1,2+/- 0,1 ng/mL avant). Cette différence étant significative après douze mois de traitement mais pas après quatre mois.

La concentration sérique moyenne en œstradiol avait significativement diminué après quatre mois de traitement, mais augmentait par la suite sans être significativement plus élevée que les valeurs obtenues avant traitement, comme on peut le voir sur la Figure 109.

Figure 98 : Concentration en œstradiol chez des furets sous mélatonine

Concentration en œstradiol chez neuf furets atteints de maladie surrénalienne avant, et durant un traitement à 0,5 mg de mélatonine une fois par jour pendant un an.

Tiré de: Ramer et al., 2006



Des échographies ont montré une augmentation significative de la taille des surrénales après le traitement ou avant la mort par rapport aux mesures effectuées avant mise en place du traitement (augmentation de 47 % environ de la largeur). Ceci suggère que la maladie surrénalienne avait continué d'évoluer et la tumeur avait continué de progresser malgré le traitement en mélatonine.

Dans cette étude de Ramer et al., , une administration de 0,5 mg/jour de mélatonine a permis une réduction temporaire des signes cliniques dont une repousse des poils, une diminution de la taille de la prostate (ce qui n'est pas étonnant, la mélatonine réduisant le nombre et la taille des cellules épithéliales prostatiques chez l'Homme et les rats) ou de la vulve et une augmentation de la vigueur des furets traités et aucun effet secondaire dû à la mélatonine n'a été observé et aucune lésion associée au traitement n'a été observée histopathologiquement chez trois furets autopsiés.

Ramer et al., rapportent qu'un traitement oral de mélatonine a été mis en place avec succès chez les chiens présentant une alopecie des flancs récurrente et une baisse du taux

d'hormones impliquées dans la reproduction. Chez les chiens, la mélatonine inhiberait la sécrétion endogène de GnRH et induirait ainsi une baisse de la sécrétion de LH et FSH et donc des hormones sexuelles. Cette théorie est appuyée par la baisse significative des concentrations sériques en œstradiol chez les furets après quatre mois de traitement par rapport aux valeurs avant traitement, mais l'on peut émettre une réserve à cause de l'augmentation de la concentration sérique moyenne en œstradiol après quatre mois de traitement. Dans la même optique, on peut constater que la concentration en 17-OHP moyenne avait augmenté significativement après douze mois de traitement, par rapport aux valeurs obtenues avant traitement, bien qu'il n'y ait pas de changement significatif concernant les concentrations en DHEAS et en androstènedione.

Ceci suggère, selon Ramer et al., , que les doses de mélatonine administrées dans cette étude étaient insuffisantes pour maintenir une inhibition sur la sécrétion de GnRH ou que les récepteurs cibles de la mélatonine devenaient insensibles avec le temps.

La mélatonine aurait un autre effet positif selon Johnson-Delaney : elle augmenterait les taux de Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) et l'interleukine-1 (IL-1), et aurait des propriétés anti-oxydantes (Johnson-Delaney, 2004).

La période d'administration de la mélatonine chez les furets influencerait aussi son efficacité, le moment optimal d'administration se situant huit heures après le coucher du soleil, ce qui demanderait une certaine compliance des propriétaires.

Un problème potentiel des formulations orales serait le manque de standardisation, les produits étant vendus aux USA étant appelés compléments alimentaires et non produits pharmaceutiques (Johnson-Delaney, 2004).

1.1.10. Phytothérapie

Les graines de gattilier (*Vitex agnuscastux*) ont une action inhibitrice sur l'antéropophysse et stimulent les récepteurs dopaminergiques. La posologie est de 0,2 mL/kg de poids vif par jour. Boussarie pense que cette molécule mérite d'être essayée dans le traitement de la maladie surrénalienne du furet (Boussarie 2007-2008)

1.1.11. Injections sclérosantes d'éthanol

L'éthanol est aujourd'hui utilisé en médecine humaine pour traiter des tumeurs malignes, comme des tumeurs hépatiques. Il est injecté in situ, sous contrôle échoguidé, la posologie étant fonction de la taille de la masse tumorale évaluée par échographie. Boussarie pense aussi qu'il mériterait d'être étudié, aussi bien dans le traitement de la maladie surrénalienne que dans celui des nodules tumoraux pancréatiques (Boussarie, 2008).

1.2. Traitement hygiénique

Un traitement hygiénique est vivement conseillé. Ainsi il est recommandé de diminuer la photopériode à 8-11 heures par jour (Boussarie, 2008).

1.3. Traitement chirurgical de la maladie surrénalienne : la surrénalectomie est le traitement de choix.

Le traitement de choix chez un furet atteint de maladie surrénalienne par tumeur ou hyperplasie surrénalienne est la surrénalectomie de la glande affectée (Bartlett 2002 ; Ramer *et al.*, 2006 ; Wagner *et al.*, 2005).

1.3.1. Les soins pré-opératoires à prodiguer au furet

Les tumeurs surrénaliennes n'engagent souvent pas immédiatement le pronostic vital de l'animal : les candidats à la chirurgie peuvent donc présenter un bon état général et se nourrir correctement, il est donc important de mettre en évidence et traiter les éventuelles affections concomitantes avant d'entreprendre la surrénalectomie (Bartlett, 2002).

Les furets ne doivent pas être mis à jeun plus de six heures, ce temps pouvant être trop long pour des animaux souffrant d'un insulinome (Bartlett, 2002). Le tractus intestinal du furet est relativement court, ce qui résulte en un temps de vidange gastrique d'environ trois heures, et un temps de transit gastro-intestinal de quatre heures. C'est pourquoi, les furets ne sont mis à jeun que quatre à cinq heures avant la chirurgie, à l'exception de furets chez lesquels un insulinome a été diagnostiqué, chez qui un jeûne de deux à trois heures seulement est recommandé pour diminuer le risque d'une crise d'hypoglycémie. Ces patients doivent aussi bénéficier de dextrose par voie intraveineuse pour diminuer les risques d'hypoglycémie pendant le temps chirurgical (Beeber, 2011).

Une évaluation du taux de glucose sanguin doit être faite avant la chirurgie pour détecter une éventuelle tumeur pancréatique insulino-sécrétrice (Bartlett, 2002). Le furet étant placé en position dorsale, la zone abdominale s'étendant du processus xiphoïde au pubis est préparée chirurgicalement (Bartlett, 2002).

1.3.2. L'anesthésie du furet : une étape importante à maîtriser

Une source de chaleur est nécessaire pour prévenir une éventuelle hypothermie durant l'anesthésie et la chirurgie (Bartlett, 2002).

Les furets sont similaires aux chats pour leur taille, la facilité d'intubation, les équipements respiratoires et les choix de protocoles anesthésiques. Il est parfois une pratique commune et efficace d'emprunter les principes anesthésiques établis pour les chats.

Pour faire une prise de sang au furet, un à deux mL de sang peut être tirés de la veine médiale de la queue en insérant une aiguille de 25G à un angle de 45° à environ $\frac{3}{4}$ de la base de la queue sous isoflurane (voir Figure 110), ou à la veine cave (Evans et Springsteen, 1998).

Figure 99: Prise de sang chez un furet à veine cave craniale.

Tiré de: Pollock, 2007



Pose d'un cathéter intraveineux

Un cathéter intraveineux de taille 24 doit être mis en place pour toutes les procédures chirurgicales. La veine céphalique est le site le plus commun pour cela, mais la veine saphène latérale ou la veine jugulaire peuvent aussi être utilisées. Quand un cathéter jugulaire est requis, un cathéter taille 24 est recommandé chez les furets. Un cathéter intra-osseux peut être utilisé, en alternative (Beeber, 2011).

La sélection du type de fluide à utiliser pendant la chirurgie va dépendre du type de tumeur visée par la chirurgie. En cas de doute sur la présence d'un insulinome, le glucose ou dextrose 5% est le fluide de choix (Beeber, 2011). Le Ringer Lactate, serait le fluide le plus administrer, à 10 mL/kg/h (Evans et Springsteen, 1998).

Prémédication et induction

La kétamine et le diazépam ainsi que d'autres combinaisons incluant la kétamine peuvent être utilisées pour la prémédication avant une intubation ou pour des procédures chirurgicales très courtes chez les furets (Beeber, 2011).

La kétamine est un anesthésique dose-dépendant, qui procure sédation et immobilisation, mais une analgésie minimale.

La xylazine ou le diazépam ajouté à la kétamine augmentent la sédation, la relaxation musculaire et l'analgésie, bien que le diazépam n'ajoute pas d'analgésie.

La kétamine a été utilisée en combinaison avec la xylazine, ce qui éviterait le pédalage pendant la phase de réveil (Evans et Springsteen, 1998). Evans et Springsteen trouvent que la kétamine et le midazolam produisait une bonne sédation pour la pose d'un cathéter IV, et a été proposé pour un protocole de prémédication (Evans et Springsteen, 1998).

La combinaison de l'acépromazine et du butorphanol produirait une sédation, relaxerait le patient qui accepterait plus la pose d'un masque (Evans et Springsteen, 1998). Le Tiletamine-zolazepam produirait une excellente immobilisation mais une analgésie médiocre (Evans et Springsteen, 1998).

L'acépromazine doit être évitée chez les furets car elle est à l'origine d'une vasodilatation périphérique, causant une perte de chaleur rapide, et pouvant contribuer à une potentielle hypothermie sévère du patient (Beeber, 2011), mais Evans et Springsteen soutiennent qu'une combinaison d'acépromazine et kétamine a été efficacement utilisée pour prélever du sang sous anesthésie (Evans et Springsteen, 1998). Le sévoflurane et l'isoflurane sont les anesthésiques inhalatoires les plus utilisés chez les furets (Beeber, 2011).

Le mélange de médétomidine, butorphanol et kétamine confère une sédation permettant d'intuber et la médétomidine est réversible avec de l'atipamézole (Antisedan®), un α -2 agoniste, ce qui rend à l'animal une mobilité complète en dix minutes (Evans et Springsteen, 1998).

Les posologies et voie d'administration de ces différents molécules sont rassemblées dans le Tableau 17.

Il est recommandé d'administrer des antibiotiques pré-opératoires 60 à 90 minutes avant le début de la chirurgie, et si nécessaire un analgésique préventive tel que de la buprénorphine (à la dose de 0,01-0,03 mg/kg en sous-cutané) vingt minutes avant l'induction. La buprénorphine est un sédatif doux, c'est pourquoi les furets peuvent être mis sous masque jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment anesthésiés pour pratiquer une intubation endotrachéale (Beeber, 2011).

Tableau 17: Molécules utilisées en prémédication et induction chez le furet

Molécule	Posologie	Voie d'administration
Kétamine Et Diazepam	10-20 mg/kg	Intramusculaire
Ketamine Et Midazolam	1-2 mg/kg	Intramusculaire
Acepromazine Et Butorphanol	15 mg/kg	Intramusculaire
Acepromazine Et Butorphanol	0,4 mg/kg	Intramusculaire
Acepromazine Et Kétamine	0,1 mg/kg	Intramusculaire ou sous-cutanée
Tiletamine-zolazepam	0,2 mg/kg	Intramusculaire ou sous-cutanée
Medetomidine Et Butorphanol	0,3 mg/kg	Intramusculaire
Medetomidine Et Butorphanol	30 mg/kg	Intramusculaire
Medetomidine Et Butorphanol	12-22 mg/kg	Intramusculaire
Medetomidine Et Butorphanol	0,08 mg/kg	Intramusculaire
Medetomidine Et Butorphanol	0,1 mg/kg	Intramusculaire
Medetomidine Et Butorphanol	5 mg/kg	Intramusculaire

Schoemaker et al., expliquent, dans une de leur parution, que l'anesthésie à la médétomidine n'a pas d'effet sur la concentration plasmatique en hormones pituitaires ou corticosurréaliennes (Schoemaker *et al.*, 2003b). Cependant, l'anesthésie à l'isoflurane résulte en une augmentation significative de la concentration plasmatique en α -MSH tout de suite après l'induction. La contention manuelle résulte en une augmentation significative de la concentration plasmatique en cortisol, ACTH et en α -MSH (Schoemaker *et al.*, 2003b). Schoemaker et al., ont établi une table des valeurs (voir Tableau 16) en étudiant les concentrations plasmatiques d'ACTH, α -MSH et cortisol après l'induction de l'anesthésie à l'isoflurane et pendant la contention manuelle (Schoemaker *et al.*, 2003b).

Tableau 18: Normes des concentrations plasmatiques en ACTH, α -MSH et cortisol

Table des valeurs établie par Schoemaker et al., sur vingt-neuf furets sains : valeurs moyennes et gammes de valeurs des concentrations plasmatiques en ACTH, α -MSH et cortisol

Variable	Valeurs après anesthésie à l'isoflurane		Valeurs après contention manuelle	
ACTH en ng/litre	68 (6)	(21-152)	84(9)	(18-183)
α-MSH en pg/mL	50 (11)	(4-283)	16 (2) *	(4-44)
Cortisol en nmol/litre	13 (1)	(3-27)	43 (8)*	(3-201)

Légende :

* : écart significatif : $p < 0,001$

Tiré de : Schoemaker et al., 2003b

Les vétérinaires collectent souvent des échantillons sanguins après une induction à l'isoflurane. L'augmentation de cortisol, ACTH et 17- α hydroxyprogestérone ne semble pas telle qu'elle fausse l'interprétation des résultats. Cette augmentation n'est pas espérée, c'est pourquoi une anesthésie à la médétomidine pourrait être préférée. Les valeurs d'ACTH et α -MSH de cette étude ne sont pas significativement différentes des valeurs de normes établies précédemment, sous isoflurane (Schoemaker et al., 2003b).

Après une prémédication, un relais anesthésique à l'isoflurane est le plus souvent pratiqué. Un circuit non ré-inhalatoire doit être utilisé, avec un débit d'oxygène de 0,6 à 1 litres par minute.

Induction

Certaines molécules comme le propofol ou des mélanges à base de kétamine sont utilisés pour induire l'animal.

Il est recommandé d'administrer doucement du propofol, une administration trop rapide provoquerait des apnées.

La kétamine et le diazépam administrés en intra-musculaire produiraient une bonne relaxation musculaire et une profonde sédation à une anesthésie complète juste après l'injection (Evans et Springsteen, 1998). Un mélange de kétamine à la dose de 22,5 à 30 mg/kg et d'acépromazine à la dose de 0,25-0,33 mg/kg procurerait une bonne induction et serait utilisé pour le maintien d'une anesthésie légère (Evans et Springsteen, 1998). Un autre mélange fréquemment utilisé est celui de la kétamine à 30 mg/kg, de la xylazine à 2 mg/kg, de l'acépromazine à 0,05 mg/kg et de l'atropine à 0,05 mg/kg (Evans et Springsteen, 1998).

Cependant, l'induction est souvent faite avec un agent anesthésique inhalatoire tel que de l'isoflurane à 4-5% et un débit d'oxygène à deux litres par minute. Avec cette combinaison oxygène/isoflurane, le furet est relaxé en deux à cinq minutes (Beeber, 2011)

L'isoflurane affecte plusieurs variables hématologiques du furet : le taux de protéines plasmatiques, d'hématies, la concentration en hémoglobine, le nombre de leucocytes et le taux de cellules diminue d'environ 20 à 36% en 15 minutes après induction à l'isoflurane (Evans et Springsteen, 1998).

Les effets maximum se produisent quinze minutes après l'induction, les valeurs retournant à leur normale dans les quarante-cinq minutes après anesthésie (Pollock, 2007).

Intubation endotrachéale

Parfois, le furet commence à avoir des haut-le-cœur lorsqu'il inhale de l'isoflurane. Si cela arrive, du propofol peut être administré par le cathéter intraveineux pour permettre une intubation endotrachéale. La dose recommandée de propofol pour les furets est de 2 à 5 mg/kg et doit être donnée à effet en commençant avec seulement un tiers de la dose préparée, puis en continuant à administrer de faibles quantités de propofol une fois qu'une anesthésie profonde est obtenue, pour pouvoir intuber le patient (Beeber, 2011).

La dose d'entretien de l'isoflurane chez les furets est de 1,75% à 2,5 %. Comme chez les patients félins, une petite quantité de lidocaïne 2% (0,1 mL) peut être utilisée pour anesthésier localement le larynx et faciliter l'intubation.

Une sonde trachéale de 2,0 à 4,5 mm de diamètre est utilisé chez la majorité des furets. Il a été établi que les furets américains étaient de taille plus importante que les furets européens, atteignant un poids de deux à trois kg (voir Figure 111). Ainsi, à cause de cette grande variation de tailles au niveau des furets, une variété de tailles de sondes endotrachéales doit être disponible. Si les sondes peuvent être placées au réfrigérateur, il sera alors plus aisé de les introduire dans la trachée.

En alternative, un stylet, comme une sonde urinaire de chat peuvent être placés à travers la sonde, dans la lumière trachéale pour faciliter l'intubation (Beeber, 2011).

Figure 100 : Furet cathétérisé et intubé

Furet ayant un cathéter au niveau de la veine céphalique et étant intubé avec une sonde 2,5 sans ballonnet.

Photographie personnelle



Température corporelle de l'animal

Pour éviter une hypothermie, les furets doivent être placés dans un système fournissant de la chaleur pour diminuer la perte de chaleur. Les fluides administrés par voie intraveineuse doivent être chauffés à 35-37,8°C avant leur administration. La température rectale doit être monitorée durant et après la chirurgie. La température augmente souvent rapidement après la chirurgie, c'est pourquoi les sources de chaleur externes doivent être retirées dès que la température corporelle atteint 37,2 °C (Beeber, 2011 ; Evans et Springsteen, 1998).

La saturation en oxygène de l'hémoglobine peut être monitorée avec un oxymètre de pouls: les moniteurs « standards » étant recommandés. Le temps de recouvrement du patient dépend de la condition de l'animal et de la durée de l'anesthésie (Beeber, 2011).

Considérations chirurgicales globales

Pour la plupart des procédures chirurgicales, une lame de bistouri de 15 est utilisée pour l'incision de la peau. La peau du furet est un peu plus dure que celles des chiens ou des chats, c'est pourquoi il peut être nécessaire d'exercer une pression un peu plus importante au moment de l'incision initiale.

Un peu de tissu adipeux sous-cutané est souvent présent chez les furets domestiques, il faut le disséquer jusqu'à visualisation de la ligne blanche.

Une attention toute particulière doit être donnée à la rate, car chez beaucoup de furets elle est relativement importante par rapport à la taille du patient.

Le matériel de suture habituellement utilisé chez les petits animaux de compagnie est approprié pour le furet. L'abdomen doit être suturé à l'aide de fil monofilament résorbable 3-0 ou 4-0. La suture cutanée peut être faite à l'aide de fil non absorbable. Les furets mangent rarement leurs sutures externes, mais il est important de faire attention à cette complication chez tous les patients subissant une chirurgie abdominale (Beeber, 2011)

1.3.3 La surrénalectomie

Les tumeurs surrénales sont une des formes les plus communes de tumeur endocrine chez les furets. La surrénalectomie est la procédure chirurgicale la plus pratiquée sur les furets, suivie par le traitement chirurgical des insulinomes (Beeber, 2011).

Chez environ 85% des furets atteints de maladie surrénale, seulement une des deux surrénales serait de taille augmentée, sans atrophie de la surrénale controlatérale, et seulement 15% des furets ont une anomalie bilatérale (Schoemaker *et al.*, 2002b) L'étude la plus récente stipule que 64% des furets avaient une atteinte de la surrénale gauche, 20% de la droite et 16% des deux (Beeber, 2011). Swiderski *et al.* (Swiderski *et al.*, 2008) ont rapporté que 58% des tumeurs étaient situées à gauche, 20% à droite et 22% étaient bilatérales.

Préparation de la surrénalectomie

Après obtention d'un diagnostic de maladie surrénale, un bilan sanguin complet du patient doit être fait. Le sang peut aisément être prélevé de la veine cave craniale. Une prélèvement de sang pour analyse, juste avant l'anesthésie, permet de s'assurer que l'animal se porte bien même après son jeûne. Il est aussi important d'évaluer la fonction cardiaque du patient, des cardiomyopathies dilatées et hypertrophiques survenant chez les furets. C'est pourquoi une radiographie thoracique est aussi recommandée avant toute chirurgie chez les furets. Si un doute se pose sur une éventuelle cardiomyopathie, un échocardiogramme devrait être fait (Beeber, 2011).

Voies d'abord et structures anatomiques

Holmes a étudié les surrénales de 28 furets femelles matures et en bonne santé, tuées à différents périodes de leur cycle œstral, et celles de quatre mâles (Holmes, 1961). Les glandes

surrénales du furet sont incluses dans du tissu adipeux adjacent au bord supérieur médial des reins droit et gauche, leur position exacte pouvant varier d'un animal à l'autre.

La surrénale gauche est habituellement adjacente au côté gauche de l'aorte abdominale, caudale à l'origine de l'artère mésentérique supérieure et rostrale à l'artère rénale gauche, en relation avec le tiers supérieur du rein.

La glande est ovale, de six à huit millimètres de long et présente souvent des stries au niveau de sa surface ventrale de par la veine phrénico-abdominale qui la traverse pour rejoindre la veine cave. Il peut arriver que cette veine se situe au niveau dorsal de la glande.

La surrénale droite est souvent plus rostrale que la gauche, adjacente au côté droit de l'aorte, située au niveau ou rostralement à l'origine de l'artère mésentérique supérieure.

La glande est toujours reliée ventralement à la veine cave caudale qui, elle aussi, recouvre la partie médiale de la glande ou la recouvre complètement.

La surrénale droite est souvent un peu plus longue que la gauche, mesurant huit à onze millimètres de long. Le pôle supérieur est souvent un peu plus large que le pôle inférieur et la surface ventrale est aplatie ou concave au niveau de son contact avec la veine cave. La glande est parfois elle aussi striée par la veine phrénico-abdominale (Holmes, 1961).

Irrigation sanguine

Holmes a mis en évidence l'irrigation sanguine des surrénales par injection de latex chez cinq furets. Les résultats variaient d'un animal à l'autre (voir Figure 112) (Holmes, 1961).

La surrénale gauche était irriguée par deux, trois, ou quatre vaisseaux principaux, qui se divisaient en branches plus petites à l'approche de la glande.

Une ou deux des principales artères étaient issues de l'artère rénale gauche, les autres étant directement issues de l'aorte à certains endroits, entre l'origine de l'artère cœliaque et un point caudal à l'origine de l'artère rénale gauche.

La surrénale gauche d'un des furets recevait une branche de l'artère phrénico-abdominale gauche.

La surrénale droite était approvisionnée en sang par trois, quatre ou cinq vaisseaux séparés. Un ou deux de ces vaisseaux étaient invariablement issus de l'artère rénale droite. L'artère phrénico-abdominale droite peut parfois, elle aussi, donner des branches, les autres ramifications venant directement de l'aorte, issues de points entre les origines des artères cœliaques et rénale gauche (Holmes, 1961).

Figure 101: Vascularisation des glandes surrénales

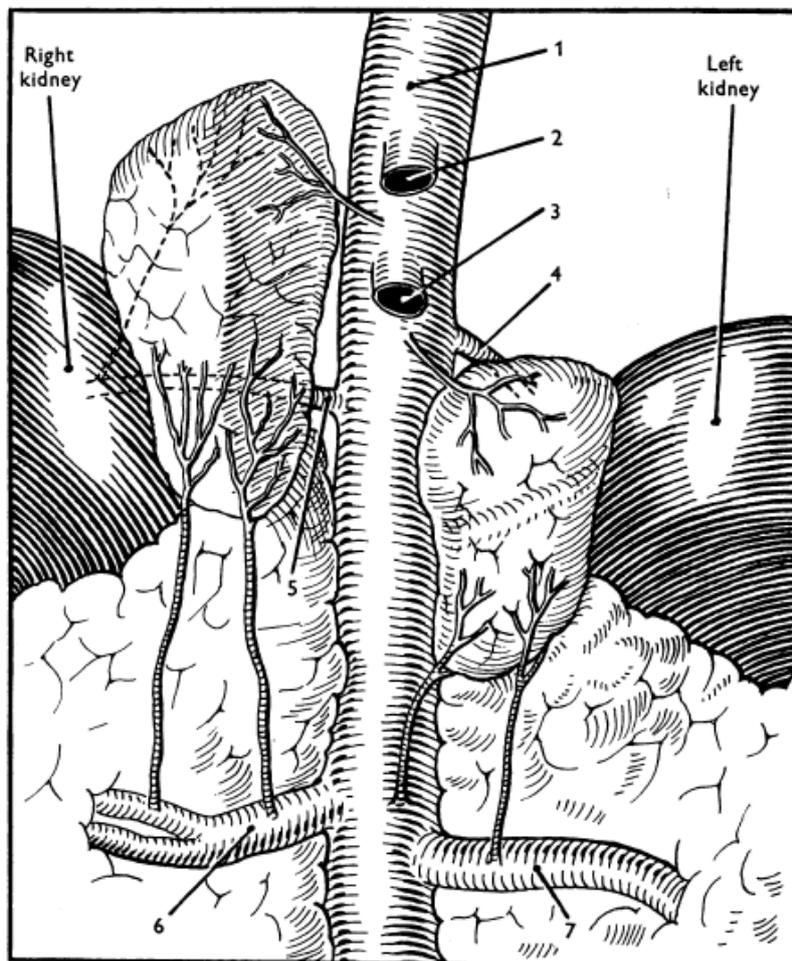
Dessin de la vascularisation des surrénales.

La veine cave caudale qui passe au dessus de la zone médiale ombrée de la surrénale droite a été retirée.

Légende :

1= aorte, 2= artère coeliaque, 3= artère mésentérique supérieure, 4= artère phrénico-abdominale gauche, 5= artère phrénico-abdominale droite, 6 et 7= artères rénales droite et gauche, left kidney = rein gauche, right kidney = rein droit.

Tiré de: Holmes, 1961



De part la position anatomique des glandes surrénales de furet, on comprend que la surrénalectomie totale soit une opération délicate. La difficulté première étant, pour la surrénalectomie droite, un risque important d'hémorragie de part son adhérence avec la veine cave caudale.

Une autre difficulté étant de s'assurer que la totalité du tissu surrénalien a bien été enlevée, car des nodules accessoires dissimulés dans la graisse péri-rénale pourraient subsister, et rendent donc nécessaire l'inspection de toute la zone péri-rénale pour assurer une surrénalectomie complète (Holmes, 1961).

Matériel nécessaire

Le matériel recommandé pour les surrenalectomies de furets comprend un nombre suffisant d'instruments de petite taille et de précision pour la dissection de tissus délicats et la ligature de petits vaisseaux sanguins.

De longs cotons-tiges stériles et des pinces hémostatiques moyennes sont souvent très utiles durant de telles chirurgies. Un clamp micro vasculaire avec angle double et/ou un clamp vasculaire néonatal peuvent être nécessaires lors d'une surrenalectomie droite (voir Figure 113).

Figure 102 : Le clamp cardio-vasculaire néonatal à angle double de Saltinsky, fortement recommandé pour une excision complète de la surrenale droite

Tiré de: Bartlett, 2002



Des agents hémostatiques comme le Gelfoam® (Pharmacia & Upjohn Co, Kalamazoo, MI) et Surgicel® (Johnson & Johnson, Somerville, NJ) peuvent être nécessaires pour contrôler une éventuelle hémorragie, notamment lors de la surrenalectomie droite où une lacération de la veine cave peut avoir lieu.

Le matériel recommandé pour effectuer les sutures est composé de fils monofilament absorbable 3-0 à 5-0, du fil de nylon 7-0 ou 8-0 avec une fine aiguille atraumatique pour les sutures vasculaires et du fil non absorbable 3-0 pour les sutures cutanées.

Des lunettes grossissantes procurant une meilleure visualisation peuvent permettre un meilleur succès lors de la chirurgie pour certaines procédures (Bartlett, 2002).

1.3.3.1. Procédure globale concernant la surrenalectomie de furet

Le furet étant placé sur le dos (voir Figure 114), une incision ventrale sur la ligne blanche, commençant un à deux centimètres caudalement au processus xiphoïde et s'étendant caudalement pour permettre une visualisation adéquate de l'abdomen cranial et médial est pratiquée (Bartlett 2002 ; Beeber, 2011). Un rétracteur Gelpi ou un autre rétracteur tenant seul peut être utilisé pour aider à exposer la cavité abdominale (voir Figure 115) (Beeber, 2011).

Figure 103 : Furet en position dorsale avant la chirurgie

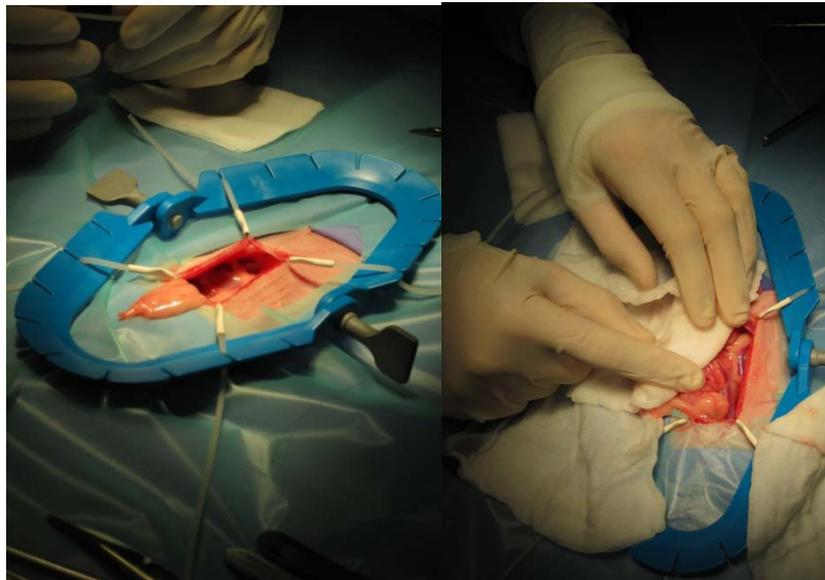
Photographie personnelle



Figure 104: Cadre exposant la cavité abdominale

Images de chirurgie: utilisation d'un cadre pour exposer la cavité abdominale et faciliter la chirurgie

Photographie personnelle



Pour permettre une meilleure visualisation des surrénales, il est possible d'extérioriser la rate et l'intestin grêle, en protégeant les viscères avec une compresse à laparotomie imbibée de solution saline tiède stérile. Les deux glandes surrénales doivent être identifiées et examinées avant que le chirurgien ne décide s'il va procéder à une surrénalectomie unilatérale, bilatérale ou partiellement bilatérale. Si une seule surrénale est impliquée dans la maladie surrénalienne, il est recommandé l'excision de cette glande (Bartlett, 2002 ; Beeber, 2011).

Comme chez les chiens et chats, une exploration complète de la cavité abdominale doit être effectuée pour évaluer la santé des autres organes majeurs et du tractus gastro-intestinal. Il est notamment important de regarder le pancréas pour détecter d'éventuels

nodules d'insulinomes. De plus, tous les furets mâles doivent être examinés pour rechercher des kystes para-urétraux (cf plus loin) (Beeber, 2011). Une dissection mousse peut être nécessaire pour évaluer la taille, la couleur, et la texture de la surrénale (Bartlett, 2002). La surrénale gauche étant souvent entourée de tissu adipeux, il est parfois utile d'inciser le péritoine, et la graisse péri-surrénalienne doit être très précautionneusement disséquée en dissection mousse avec un coton-tige pour évaluer complètement la glande avant de la déclarer normale (Beeber, 2011).

Les glandes surrénales anormales apparaissent décolorées, kystiques, de forme plus ou moins régulière et/ou de taille augmentée et doivent être enlevées (voir Figure 116) (Bartlett, 2002 ; Simone-Freilicher, 2008 ; Beeber, 2011). Il a été décrit que les glandes surrénales de taille normale mesuraient environ six à huit millimètres de long et deux à trois millimètres de large, les surrénales de plus de trois millimètres de large étant considérées comme suspectes (Bartlett, 2002).

Figure 105: Surrénale de furet *in situ*

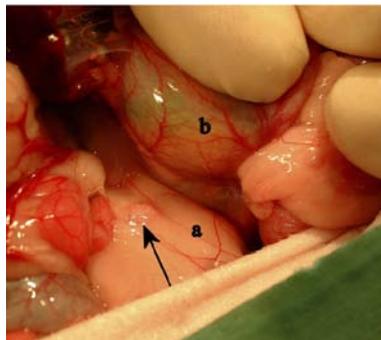
Légende :

(a) : graisse péri rénale,

(b) : intestin grêle

La flèche : surrénale

Tiré de: Beeber, 2011



Des métastases de tumeurs surrénales touchant d'autres organes sont rares mais possibles. Avant de refermer le patient, il est important d'examiner le pancréas, la rate, les nœuds lymphatiques, le foie et l'aire para-urétrale pour détecter d'éventuelles maladies intercurrentes ou métastases. Tous les nodules pancréatiques doivent être retirés et soumis à un examen histologique.

Le chirurgien suture ensuite la ligne blanche avec du fil absorbable, en un surjet continu, puis suture le tissu sous-cutané avec un fil absorbable et suture enfin la peau avec du fil non absorbable (Bartlett, 2002).

La surrénalectomie gauche

La surrénale gauche se tient cranio-médialement au rein gauche, souvent entourée de tissu adipeux abdominal. La petite veine phrénico-abdominale qui passe ventralement au-dessus de la surrénale gauche aide à la localisation de cette glande. Une palpation délicate peut révéler un nodule ferme, homogène, de couleur rose clair dans le tissu adipeux entourant la glande (Bartlett, 2002 ; Beeber, 2011). L'extériorisation de la rate et de l'intestin grêle

éloigne le méso-colon de l'aire de la surrénale gauche et laisse visible la surrénale et le rein gauches (voir Figure 117) (Beeber, 2011).

Figure 106 : Surrénale gauche

Image d'une surrénale gauche de taille légèrement augmentée (B), colon (A), estomac (C)

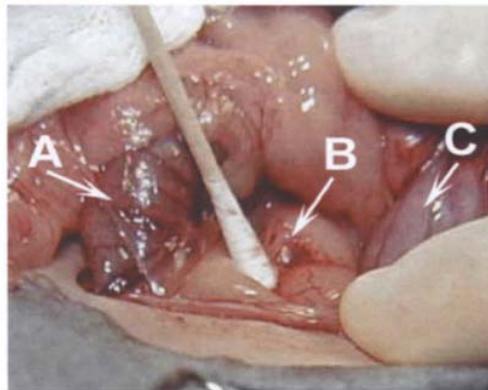
Légende :

A= Colon

B= Surrénale gauche

C= estomac

Tiré de: Bartlett, 2002



Pour effectuer une surrénalectomie gauche, il est nécessaire d'effectuer une dissection mousse pour séparer doucement la glande du tissu adipeux sous-jacent (Bartlett, 2002). La plupart des veines sont petites et ne nécessitent pas de ligature.

La veine phrénico-abdominale passe au dessus de la surface ventrale de la surrénale et doit être ligaturée des deux côtés (voir Figure 118 et Figure 119) (Bartlett, 2002). La veine phrénico-abdominale peut être identifiée quand la glande est surélevée. Il est recommandé de ligaturer ce vaisseau médialement et latéralement à la glande surrénale avec du fil absorbable 4-0 ou avec des clips hémostatiques (Beeber, 2011).

Figure 107 : Surrénale gauche de furet et sa vascularisation

La tête de flèche désigne la surrénale gauche et la flèche compète la veine phrénico-abdominale.

Tiré de: Beeber, 2011

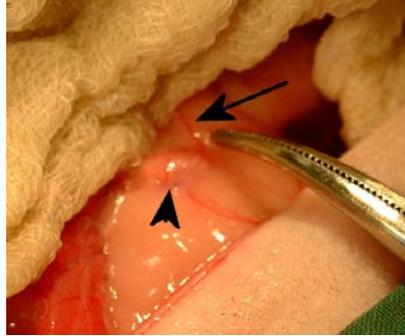


Figure 108 : Ligature de la veine phrénico-abdominale

Ligature de la veine phrénico-abdominale chez un furet atteint de maladie surrénalienne.

Tiré de: Beeber, 2011



De longs cotons-tiges stériles sont utiles pour l'hémostase et pour la dissection mousse dans le tissu adipeux. A moins que la surrénale gauche ne soit de taille très importante, il est plutôt aisé de la retirer dans la plupart des cas (Bartlett, 2002).

La dissection est commencée du côté médial de la glande en coupant à travers la graisse péri-surrénalienne avec des ciseaux « sharp iris ». La dissection mousse est poursuivie jusqu'à révéler le tissu surrénalien, à l'aide de pinces hémostatiques et de cotons-tiges humides stériles. Au fur et à mesure de la dissection, on peut élever très doucement la glande. Il existe de nombreux petits vaisseaux sanguins dans la graisse péri-surrénalienne qui ne nécessitent pas de ligature.

On place une suture dorsalement à la glande surrénale après l'avoir élevée et libérée de la graisse qui l'entourait, et on incise le tissu distalement à la ligature pour exciser la glande (voir Figure 120).

Dans quelques cas, la glande est particulièrement large, le tissu adipeux peut alors être apposé pour remplir l'espace mort.

La ligne blanche est suturée par un surjet continu ou des points simples, avec un fil absorbable 3-0 ou 4-0 selon la taille du patient.

Le plan sous-cutané est suturé par un surjet continu avec un fil 4-0 et la peau est suturée avec du nylon 4-0 par un surjet continu ou des points simples. Les furets sont généralement

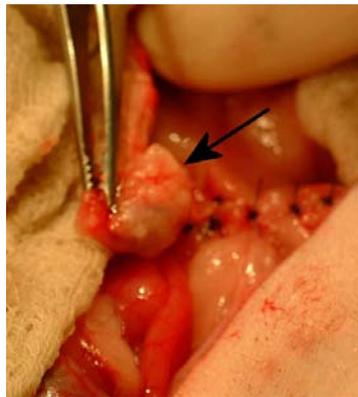
hospitalisés durant les 24 heures suivant la chirurgie. Il est recommandé d'effectuer une prise de sang avant de rendre le patient à son propriétaire.

Il est aussi recommandé d'administrer un traitement analgésique trois à cinq jours après la chirurgie. Divers protocoles existent, incluant de la buprénorphine (0,001-0,003 mg/kg par voie orale trois fois par jour), du meloxicam (0,1 mg/kg par voie orale une fois par jour) et/ou du tramadol (5 mg/kg par voie orale deux fois par jour) (Beeber, 2011).

Figure 109 : Tumeur surrénalienne de furet

La flèche indique la tumeur surrénalienne

Tiré de: Beeber, 2011



La surrénalectomie droite : une opération plus délicate

Après avoir inspecté la surrénale gauche, le duodénum, la rate et l'intestin grêle sont manipulés pour mettre en évidence la surrénale droite. Celle-ci se situe crânialement et médialement au rein droit, sous le lobe caudé du foie, et adhère souvent à la face dorsale droite de la veine cave caudale (voir Figure 121, Figure 122 et Figure 123) (Bartlett, 2002).

Figure 110 : Surrénale droite de furet *in situ*

Légende :

(a): un lobe hépatique recliné antérieurement

La tête de flèche: veine cave caudale

La flèche entière : tumeur de la surrénale droite.

Tiré de: Beeber, 2011

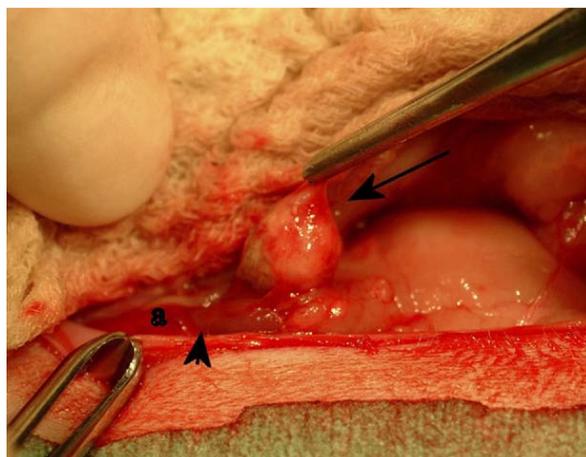


Figure 111: Surrénale droite adhérente à la veine cave

Image d'une surrénale droite de taille légèrement augmentée (B), adhérente au côté droit de la veine cave (A).

On remarque un kyste prostatique (E) adjacent à la vessie (D), et le rein droit (C)

Légende :

A : veine cave

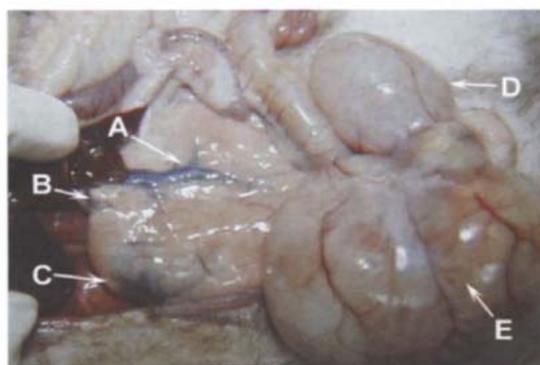
B : surrénale droite

C : rein droit

D : vessie

E : kyste prostatique

Tiré de: Bartlett, 2002



Une incision de ligament hépato-rénal (allant du lobe caudé du foie au pôle cranial du rein gauche) permet au lobe caudé du foie de remonter cranialement, ce qui expose la surrénale droite.

Cette dernière peut parfois être localisée au niveau de la surface dorsale gauche de la veine cave ou partiellement encastrée dans le lobe caudé du foie (Beeber, 2011 ; Bartlett, 2002)

La localisation de cette surrénale droite rend la surrénalectomie complète, avec des marges saines très difficile voire impossible dans certains cas (voir Figure 123) (Bartlett, 2002)

Figure 112: Tumeur d'une surrénale droite envahissant le lobe caudé du foie

Image d'une surrénale droite de taille augmentée atteinte d'un adénocarcinome (B) envahissant le lobe caudé du foie (A)

Rate de taille augmentée (C)

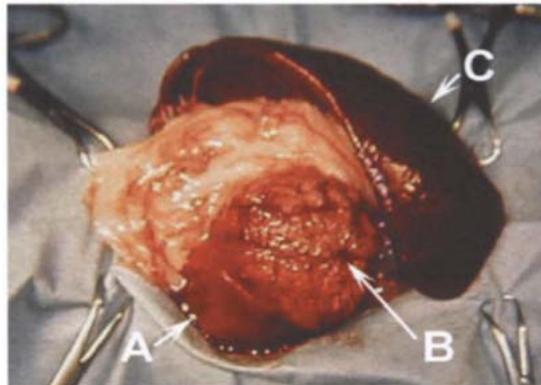
Légende :

A : lobe caudé du foie

B : adénocarcinome surrénalien

C : rate

Tiré de: Bartlett, 2002



Les méthodes choisies pour l'excision de la surrénale droite dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur, des capacités du chirurgien et des instruments disponibles.

Ce peut être une chirurgie très difficile pour des praticiens peu expérimentés et il peut s'avérer nécessaire pour ces derniers d'observer la procédure une à deux fois avant de tenter une surrénalectomie droite (Bartlett, 2002). Pour extraire la surrénale droite sans utiliser de clamp vasculaire néonatal, on peut récliner le lobe caudé du foie et inciser précautionneusement le péritoine au niveau latéral de la surrénale. Il faut être prudent car le tissu surrénalien malade peut être très vascularisé et ne doit, si possible, pas être lacéré. On continue la dissection autour de la surrénale avec des ciseaux "sharp iris" ou des micro-ciseaux, des pinces hémostatiques et des cotons-tiges stériles. Il est recommandé de commencer du côté de la surrénale non adhérent à la veine cave caudale, et de méticuleusement dégager la surrénale de la veine cave en faisant attention de ne pas abîmer cette dernière.

Il existe une veine phrénico-abdominale au pôle cranial de la surrénale droite, qui doit être identifiée et ligaturée. Quand la glande a été suffisamment séparée de la veine cave, des

clamps hémostatiques ou des ligatures de fil résorbable 5-0 peuvent être placés entre la glande et la veine cave (voir Figure 124). Tout lien restant entre la veine cave caudale et la surrénale est disséqué avec des ciseaux iris ou des micro-ciseaux. Il est recommandé d'avoir du fil résorbable 5-0 ou 7-0 à disposition pour réparer la veine cave si elle était lacérée (Beeber, 2011 ; Bartlett, 2002).

Figure 113: Exérèse d'une surrénale droite de furet

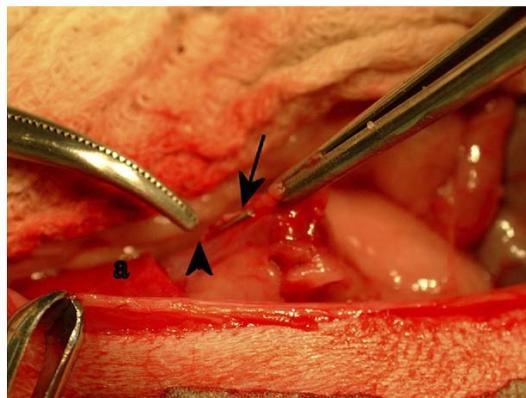
Légende :

(a) : le lobe caudé du foie

La tête de flèche: la veine cave caudale

La flèche entière : un clip hémostatique

Tiré de: Beeber, 2011



Chez certains furets, une excision complète du tissu surrénalien n'est pas possible sans risque de lacération de la veine cave, on ne peut alors que retirer le maximum de tissu surrénalien, en en laissant (Bartlett, 2002).

Une autre technique: la technique intra-capsulaire, implique d'ouvrir la capsule surrénalienne et d'extérioriser son contenu, en laissant la capsule, qui est adhérente à la veine cave. Dans ce cas il reste un peu de tissu surrénalien, ce qui augmente la possibilité de récurrence de signes cliniques après la chirurgie. Il faut précautionneusement évaluer le tissu restant en prenant garde à d'éventuelles hémorragies car la surrénale a tendance à beaucoup saigner quand elle est incisée. Des cotons-tiges stériles humides sont très utiles dans cette dissection. Quand le chirurgien est certain que le risque d'hémorragie est maîtrisé, il peut refermer l'abdomen comme décrit précédemment (Beeber, 2011 ; Bartlett, 2002).

Le clamp cardio-vasculaire néonatal à angle double de DeBakey, ou le micro-clamp de Satinsky pour la veine cave, sont fortement recommandés pour aider à l'excision complète de la surrénale droite. Ces clamps peuvent être utilisés pour occlure partiellement ou totalement la veine cave pendant que la surrénale droite est extraite, ce qui permet une réparation vasculaire de la veine cave si celle-ci est endommagée (Bartlett, 2002).

Si la surrénale droite est trop large pour être isolée par un clamp néonatal à angle double, deux clamps vasculaires peuvent être utilisés pour interrompre le flux sanguin cranialement et caudalement à la tumeur pendant son excision (Bartlett, 2002). La veine cave doit être séparée précautionneusement du tissu adipeux environnant avant de placer les clamps vasculaires pour faciliter la suture et éviter la moindre lacération qui pourrait endommager la veine cave durant le retrait de la tumeur (Bartlett, 2002).

Des furets se sont remis d'une excision complète de la surrénale droite accompagnée d'une section de la veine cave entre la veine rénale droite et le foie, mais dans ce cas le taux de complications chirurgicales et la mortalité augmentent, car cela entraîne une hypertension dans la veine cave caudale, entraînant des insuffisances rénales, des ascites, et un œdème des membres postérieurs. Chez l'Homme et les chiens, le taux de mortalité lié à cette chirurgie.

Une étude investiguant les effets d'une occlusion de la veine cave caudale chez le furet a démontré la présence d'une circulation collatérale, le sang de la veine cave occluse se redirigeant à travers les veines lombaires du sinus veineux vertébrale, puis à travers la veine azygos, vers la veine cave craniale. Cette étude aurait aussi démontré la présence d'occlusions de la veine cave se produisant naturellement chez tous les furets étudiés. Les complications de telles occlusions sont liées à des facteurs anatomiques et physiologiques (Beeber, 2011).

Si la veine cave est accidentellement entaillée, l'application d'un matériel hémostatique, et une pression pendant cinq minutes sont souvent suffisantes pour arrêter l'hémorragie.

Une petite lacération de la veine cave peut être suturée avec un simple surjet continu de fil de nylon 8-0 monté sur une aiguille atraumatique (Bartlett, 2002). Si la veine cave est lacérée et ne peut pas être réparée, elle doit être ligaturée (Bartlett, 2002).

Il faut savoir qu'environ 30% des furets ayant subi une surrénalectomie droite sont victimes d'insuffisance rénale aigüe après ligature de la veine cave. Il est donc évident que cela doit être évité autant que possible (Bartlett, 2002).

Une technique de ligature de la veine cave utilise l'anneau "ameroid constrictor" (Research Instruments NW, Inc, Lebanon, OR USA). La caséine présente dans l'anneau gonflerait graduellement, occluant ainsi la veine cave caudale, en espérant que la circulation collatérale se développe progressivement, puis une seconde chirurgie est faite quelques semaines plus tard pour exciser la surrénale droite en ligaturant la veine cave. Cette technique serait censée réduire les complications chirurgicales associées à une ligature de la veine cave. Cependant, dans cette étude, deux des huit furets décèdent. De plus, deux chirurgies sont nécessaires par cette technique, ce qui augmente le coût de l'opération et ne semble pas augmenter spécifiquement le taux de survie (Beeber, 2011).

Une excision de la surrénale droite suivie d'une cryochirurgie aurait résulté en un taux de survie moindre, comparé aux autres techniques existantes, et n'est donc pas recommandée (Beeber, 2011).

Cas de tumeurs bilatérales

Deux écoles de pensée existent dans le cas où les deux surrénales présentent des anomalies.

Quelques-uns préfèrent une surrénalectomie bilatérale subtotala, ce qui laisse intacte environ dix à cinquante pour cent de la surrénale la plus petite (Bartlett, 2002).

D'autres préfèrent laisser une partie de la surrénale gauche, ce qui permettrait une excision plus facile si les signes cliniques réapparaissent ou si on constate dans le futur une augmentation de la taille de la glande (Bartlett, 2002).

Bien qu'une excision complète de la surrénale droite soit plus difficile, la probabilité de développement d'un adénocarcinome agressif dans le tissu surrénalien persistant existe, et l'invasion par une tumeur surrénalienne de la veine cave ou du lobe caudé de foie peut créer une situation très difficile chirurgicalement (Bartlett, 2002). Beaucoup de chirurgiens habitués

aux chirurgies sur furets recommandent la surrénalectomie complète bilatérale lorsqu'elle est possible (Bartlett, 2002).

Beeber, quant à lui, préconise d'exciser entièrement la surrénale gauche et de disséquer au maximum possible la surrénale droite, quand une excision bilatérale n'est pas possible. Après avoir retiré la surrénale gauche, il conseille de commencer à disséquer la glande droite et de placer une suture écrasante, avec un fil monofilament résorbable 4-0 ou 5-0 autour de la partie exposée, puis de sectionner la glande distalement à la suture. Il faut, par cette méthode, exciser au moins 75% de la surrénale droite. Cette technique résulte en une excision incomplète de tissu surrénalien mais ne semblerait pas avoir d'effets délétères sur la survie de patient à long terme. La tumeur surrénalienne droite restante peut alors envahir le foie et la veine cave, ce qui à terme, nécessiterait de la retirer dans un contexte très compliqué (Beeber, 2011).

Nombre de furets récupèrent très bien d'une surrénalectomie bilatérale quand une dose précise de prednisone est donnée post-chirurgicalement. Une complémentation en minéralocorticoïdes n'est souvent pas nécessaire (Bartlett, 2002).

Weiss et al., ont réalisé une étude sur le long terme, sur 56 furets ayant subi une surrénalectomie bilatérale ayant des tumeurs ou des hyperplasies surrénaliennes bilatérales confirmées par histologie. Le taux de mortalité dans cette étude a été inférieur à 2% et seuls trois furets (soit 5%) ont nécessité une complémentation en glucocorticoïdes ou en minéralocorticoïde après surrénalectomie bilatérale, ce qui représente une faible proportion de l'échantillon. Des récurrences ont eu lieu dans 15% des cas, après un intervalle de temps moyen de 30 mois après la chirurgie.

Cette étude (Weiss et al., 1999) montre qu'une surrénalectomie bilatérale est un traitement efficace de la maladie, avec un faible taux de complications et de récurrence.

Sabolch et al., expliquent qu'en médecine humaine, une radiothérapie adjuvante effectuée après une résection chirurgicale des surrénales semblerait diminuer significativement le risque de récurrence locale ou de progression de carcinome corticosurrénalien (Sabolch et al., 2010). La radiothérapie est peut-être une voie à explorer, en tant que traitement adjuvant de la surrénalectomie chez le furet.

1.3.4 Les soins post-opératoires

Le furet se remet souvent sans encombre de la chirurgie et le pronostic est considéré comme bon lorsque le retrait du tissu surrénalien anormal est complet. Il est recommandé d'hospitaliser l'animal quelques jours après la chirurgie, un comportement normal étant retrouvé après 24 à 48 heures. Les furets recommencent à manger environ six à douze heures après la chirurgie.

Il est recommandé d'administrer des antalgiques pendant 48 à 72 heures après la chirurgie (Bartlett, 2002). Par exemple la buprénorphine à la dose de 0,004-0,01 mg/kg IM ou SC procure une analgésie pendant six à huit heures, tandis que le butorphanol à 0,2 mg/kg IM ou SC procure une analgésie sur une durée plus courte. Une sédation excessive au butorphanol peut être réversée au naloxone (Evans et Springsteen, 1998).

Des analyses sériques doivent être répétées après la chirurgie si l'on suspecte une hypoglycémie ou un hypo-adrénocorticisme (Bartlett, 2002).

Beaucoup de praticiens administrent de la prednisone à la dose de 0,1 à 0,5 mg/kg toutes les 12 à 24 h pendant plusieurs jours post-opératoires, surtout lorsqu'un patient montre

des signes de léthargie ou d'anorexie après la chirurgie ou lors de surrénalectomie bilatérale (Barlett, 2002).

En revanche, la complémentation en minéralocorticoïdes est rarement nécessaire, même dans les cas de surrénalectomie bilatérale (Barlett, 2002)

C'est au praticien de décider la complémentation en fluides ou en antibiotiques.

La turgescence vulvaire observée chez les furets femelles disparaît souvent dans les quatorze jours post-opératoires, tandis que la résolution de la perte de poils peut prendre quelques semaines à quelques mois. Des signes cliniques de maladie surrénalienne peuvent survenir à nouveau ou persister quand tout le tissu surrénalien anormal n'a pas été retiré, quand la surrénale controlatérale est elle-même touchée, ou quand un tissu surrénalien accessoire est présent (Barlett, 2002)

Une étude rapporte que 17% des furets qui ont subi une surrénalectomie unilatérale développent des tumeurs au niveau de la glande controlatérale dans les trois à quatorze mois suivant la chirurgie (sans avoir été implémenté avec un analogue de la GnRH après la surrénalectomie), ce qui n'est pas négligeable (Barlett, 2002).

1.3.5 Complications de la surrénalectomie

Les complications d'une telle chirurgie comprennent la récurrence de la tumeur à cause d'une excision tumorale incomplète ou d'une néoplasie (Ramer *et al.*, 2006).

Une étude menée sur des furets par Weiss *et al.*, (Weiss *et al.*, 1997) a montré que le taux de récurrence de la maladie surrénalienne après une surrénalectomie droite était de 17%, avec des signes cliniques revenant dans les trois à quatorze mois après la chirurgie.

Les métastases sont rares (Ramer *et al.*, 2006).

Hypoglycémie

Les complications les plus communes après la chirurgie sont des temps de rétablissement difficiles et/ou prolongés résultant d'une hypoglycémie secondaire à un insulinome sécrétant non détecté. Il est fréquent de découvrir une glycémie très basse chez des furets référés pour des complications post-chirurgicales après une surrénalectomie. Il est ainsi important de déterminer la glycémie du patient avant la surrénalectomie, et une à deux heures après la chirurgie.

Une fluïdo-thérapie contenant du glucose peut être administrée avec précaution. Beeber recommande d'encourager le furet à manger après son réveil complet et de lui donner une nourriture de convalescence (six à douze millilitres de "Carnivore care® Oxbow Animal Health, Murdock, NE USA ") par seringue oralement dans les deux heures suivant la chirurgie) jusqu'à ce que le patient mange de lui-même. Ce traitement ne semblerait pas faire vomir les furets quand on leur dispense de la nourriture peu de temps après la chirurgie (Beeber, 2011).

Hypothermie

Une autre complication fréquemment rencontrée lors de la chirurgie des furets est une hypothermie. Les fluides administrés par voie intraveineuse doivent alors être tiédés avant leur administration au patient. Il est aussi recommandé d'utiliser un tapis chauffant ou une soufflerie à air chaud pendant, et après la chirurgie. De même il est recommandé de réchauffer la cage de convalescence du patient car les furets sont très souvent hypothermes à la fin d'une chirurgie. Il faut évaluer fréquemment la température du patient pour maintenir une

monothermie, les sources de chaleur devant être supprimées dès que la température du furet atteint 37, 2°C (Beeber, 2011).

Hypoadrénocorticisme

Même en cas d'exérèse bilatérale des surrénales, la plupart des furets ne nécessitent pas de complémentation en stéroïdes longue action. Les constantes vitales du furet ayant subi une telle opération doivent être monitorées de près pendant la période post-opératoire immédiate. Si la glycémie est normale, des corticostéroïdes peuvent être administrés, et une prise de sang peut être effectuée pour mesurer le taux de cortisol restant et faire une analyse de sang complète. Si la glycémie est basse, le patient a peut-être un insulinome concomitant, et un traitement approprié doit alors être mis en place.

Parfois les furets peuvent présenter des cas d'hypo- adrénocorticisme et ont un rapport sodium/potassium anormal. Ces furets peuvent être traités avec de la fludrocortisone (0,05 mg/kg/ jour par voie orale) ou de l'hydrocortisone (0,125 mg/kg/ jour par voie orale) en deux administrations par jour, ou, en alternative de la desoxycorticostérone en injectable (2,2 mg/kg en intramusculaire tous les 25 jours). La fludrocortisone est préférée par Beeber car dans la plupart des cas la dose peut être diminuée après deux à trois semaines de traitement et le traitement peut être arrêté (Beeber, 2011).

1.3.6 Pronostic

Le pronostic concernant la résolution des signes cliniques et la reprise d'une vie normale est excellent (Lawrence *et al.*, 1993). La surrénalectomie est le traitement de choix pour la maladie surrénalienne. Chez les femelles, la vulve oedématiée diminue souvent de taille en un à deux jours, la perte de poils mettant plus de temps à se résoudre. Cliniquement, il semblerait que plus l'intervalle entre la mise en place des signes cliniques et la chirurgie est long, plus les poils mettront longtemps à repousser.

Chez quelques furets ayant subi une surrénalectomie, les signes cliniques réapparaissent, cela pouvant être dû à la surrénale controlatérale se tumorisant ou à une nouvelle croissance de cellules persistantes au niveau de la surrénale excisée.

L'étude la plus récente sur le taux de survie à long terme après une surrénalectomie aurait reporté que le taux de survie n'était pas affecté par le type tumoral, la glande affectée ou une excision complète ou partielle de la glande (Swiderski *et al.*, 2008 ; Beeber, 2011).

Swiderski *et al.*, (Swiderski *et al.*, 2008) ont effectué une étude sur 141 chirurgies effectuées sur 130 furets atteints de maladie surrénalienne, ayant tous subi une surrénalectomie complète ou partielle, de 1995 à 2004. L'âge moyen à l'évaluation initiale était de 4,1 +/- 1,3 ans. Dans cette étude, 55% des furets étaient des femelles (dont 69 stérilisées et 3 intactes) et 45% de mâles (54 stérilisés et 4 intacts). A l'admission 61% (soit 86/141) des furets présentaient des signes cliniques d'alopecie, dont 30% de prurit associé. 57% des femelles avaient une vulve hypertrophiée comme signe clinique primaire.

Les taux de survie à un an était de 98% et à deux ans de 88%, celui de cinq ans de 70%. Dans cette étude, 88 furets ont subi une résection complète, 33 partielles et quatre résections suivies de cryochirurgie (voir Figure 114: Durées de survie post-opératoires selon la malignité de la masse surrénalienne).

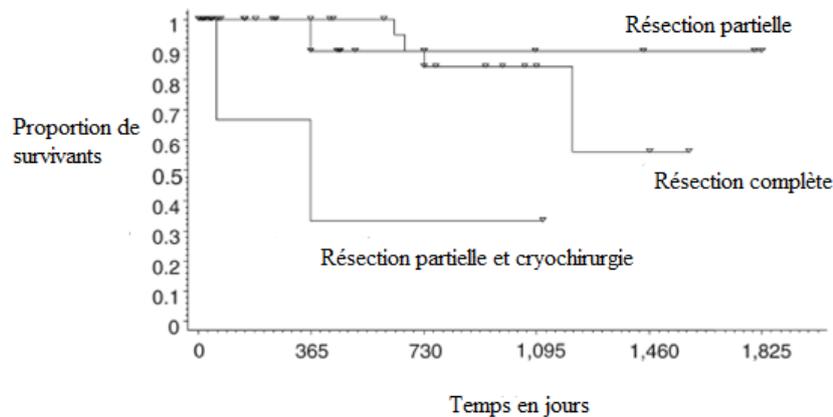
La veine cave caudale était impliquée dans 33 glandes affectées, seulement sept de ces glandes ont pu être complètement réséquées.

Figure 114: Durées de survie post-opératoires selon la malignité de la masse surrénalienne

Courbes de survie de 130 furets traités chirurgicalement au niveau des surrénales présentant des masses bénignes ou malignes.

Le taux de survie n'a pas été significativement affecté par la caractéristique histologique de la tumeur ($p=0,843$)

Tiré de: Swiderski et al., 2008



Une résection complète a été effectuée pour 68 surrénales gauches, dix bilatérales et dix droites tandis que quatorze droites, trois gauches et seize bilatérales n'ont été réséquées que partiellement. Une résection complète a significativement ($p=0,01$) été plus pratiquée qu'une partielle. Quatre furets ont subi une résection partielle et une cryochirurgie, leur temps de survie moyen a été de soixante jours.

La durée de survie moyenne pour une résection complète était de 1 097 jours.

Le temps de survie moyen des furets ayant subi une résection partielle était de 666 jours.

Quatre des 28 furets ayant subi une chirurgie bilatérale ont montré des signes d'hypoadrénocorticisme après la chirurgie, incluant de l'anorexie et de la léthargie.

Lors de son étude, sur les 141 chirurgies, Swiderski rapporte 54 surrénales complètement reséquées, 14 partiellement, 2 partiellement et cryochirurgie et 55 masses malignes, dont 34 complètement reséquées, 19 partiellement et 2 partiellement avec cryochirurgie.

Swiderski n'a pas constaté de différence significative sur la durée de survie post-chirurgicale, entre une résection complète et partielle et entre des masses bénignes et malignes ($p=0,248$).

On en conclut donc que la résection partielle serait suffisante même si le but est de faire une résection totale, surtout si la veine cave est en jeu, mais si le chirurgien n'est pas assuré de la survie de l'animal il semble préférable qu'il se contente d'une résection partielle (Swiderski et al., 2008).

Pour conclure, cliniquement, il semblerait que plus l'intervalle entre la mise en place des signes cliniques et la chirurgie est long, plus les poils mettront longtemps à repousser.

Le taux de survie ne serait pas affecté par le type histologique de la tumeur, la glande affectée, l'implication de la veine cave ou une excision complète ou partielle de la glande. Les taux de survie à un an après une surrénalectomie seraient de 98% et à 2 ans de 88%, celui de 5 ans de 70%. La durée de survie moyenne serait de 1 097 jours après une résection complète, et de 666 jours après une résection partielle. Il n'y a pas d'étude à long terme sur les effets de la cryochirurgie et sur le taux de récurrence après une telle opération.

L'âge du furet opéré ne semble pas être un facteur de risque significatif pour la malignité de la masse et la surrénale affectée (gauche ou droite) n'aurait pas d'influence significative sur la survie des furets.

1.3.7. Cas de la cryochirurgie

La cryochirurgie est utilisée depuis des années en médecine humaine pour le retrait de masses cutanées ou pour traiter des tumeurs hépatiques, prostatiques, utérines, rénales ou surrénales.

Cette technique consiste en un gel des tissus par de l'azote liquide, induisant la nécrose et le remplacement des cellules par un tissu cicatriciel.

Contrairement à une surrénalectomie par chirurgie habituelle, la cryochirurgie ne nécessite pas de matériel coûteux, elle permet un temps chirurgical plus court, moins de risques hémorragiques et un temps de convalescence considérablement diminué. Cependant, il n'existe aucun moyen de contrôle de l'étendue de la gèleure, d'où un risque de nécrose au-delà de tissus tumoraux.

La cryochirurgie de la surrénale droite est une chirurgie aisée. Le vétérinaire gèle la glande, sans toucher les tissus adjacents, puis la détacher sans tirer dessus. Chez les chiens les vaisseaux sanguins adjacents ne sembleraient pas souffrir énormément de cette cryochirurgie. Les surrénales de plus de deux centimètres de diamètre sont trop volumineuses pour cette chirurgie, le risque de léser les tissus adjacents étant trop importants.

La cryochirurgie est une nouvelle technique pour la surrénalectomie du furet et des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de cette procédure (Weiss *et al.*, 1999).

Selon Swiderski *et al.*, lors d'une résection partielle suivie de cryochirurgie, le taux de survie serait plus bas que sans cryochirurgie, mais sur les 141 chirurgies, seules 6 étaient dans ce cas donc l'échantillon serait peut-être trop faible pour que ces données soient significatives. Il n'y a pas d'étude à long terme sur les effets de la cryochirurgie et sur le taux de récurrence après une telle opération (Swiderski *et al.*, 2008).

2. Traitements des affections concomitantes à la maladie surrénalienne du furet

De nombreuses affections telles que des kystes para-urétraux ou prostatiques, des cardiomyopathies, ou encore des insulinomes sécrétants sont souvent rencontrées concomitamment à la maladie surrénalienne du furet et se doivent d'être traitées en même

temps ou avant même la maladie surrénalienne qui, elle, ne menace souvent pas la vie du furet.

En effet, une étude a décelé qu'environ 42% des furets atteints de maladie surrénalienne présentaient une maladie intercurrente, la plus commune étant l'insulinome (58,6%) (Miwa *et al.*, 2008). Il est important de stabiliser le furet avant de tenter une surrénalectomie et de traiter ces maladies. Par exemple, un insulinome sécrétant menace la vie du furet par les hypoglycémies sévères qu'il provoque et rend une surrénalectomie impossible avant que la glycémie de l'animal ne soit stabilisée. Une pancréatectomie ou une nodulectomie pancréatique sont alors à envisager par le chirurgien à la suite de la surrénalectomie. De même, une maladie surrénalienne est souvent à l'origine d'affections prostatiques, comme une prostatomégalie ou un kyste para-urétral ou prostatique, de par les hormones sécrétées par les surrénales. L'obstruction urinaire qui en découle est souvent une urgence vitale à maîtriser par le praticien, avant de se pencher plus avant sur le traitement de la maladie surrénalienne en amont de cette affection. C'est pourquoi nous nous intéresseront ici aux traitements des kystes para-urétraux ou prostatiques, au traitement d'urgence de l'obstruction urinaire et au traitement de l'insulinome, à maîtriser par le praticien.

2.1. Kystes para-urétraux ou prostatiques

Des kystes d'origine mésodermique au niveau du tractus urogénital (face dorsale de la vessie au niveau du trigone vésical et prostate) peuvent survenir chez des furets mâles castrés. La majeure partie de ces cas est associée à une modification histologique des glandes surrénales et à des symptômes correspondant à une atteinte surrénalienne associés à des problèmes urinaires type strangurie et dysurie (Pollock, 2007).

Une tumeur ou hyperplasie corticosurrénalienne avec obstruction secondaire due à une hyperplasie ou des kystes prostatiques doivent être considérés en premier lieu dans le diagnostic différentiel lorsqu'un furet est présenté pour strangurie ou dysurie, surtout si une alopecie est elle aussi présente (Nolte *et al.*, 2002).

Ces kystes para-urétraux sont une des affections les plus difficiles rencontrées chez les furets mâles atteints de maladie surrénalienne.

Les furets n'ont pas de prostate distincte à proprement parler mais ont un tissu prostatique pouvant s'hypertrophier sous l'influence d'hormones surrénaliennes. Les animaux présentant des kystes para-urétraux peuvent avoir une obstruction urétrale complète. Dans des cas sévères, les kystes para-urétraux deviendraient assez larges pour être identifiés macroscopiquement (ils occultent complètement la vessie). Cependant, ils sont souvent situés juste caudalement et latéralement à la vessie (voir Figure 130 et Figure 131) (Beeber, 2011 ; Powers *et al.*, 2007).

Figure 115 : Kyste para-urétral / prostatique chez un furet

Légende :

(a): vessie

(b):kyste para-urétral ou prostatique

Tiré de: Beeber, 2011



Figure 116: Prostate kystique de furet

Présence de nombreux kystes de tailles variables emplis de kératine et débris protéiques.

Barre= 1,250 μ m

Tiré de : Coleman et al., 1998



2.1.1. Signes cliniques et origine des kystes para-urétraux et prostatiques lors de maladie surrénalienne du furet

Les affections prostatiques sont devenues les affections les plus fréquentes du tractus urinaire mâle (Orcutt, 2003). Il semblerait qu'une production excessive d'androgènes par le tissu surrénalien stimule la prolifération du tissu glandulaire prostatique, cette prostatomégalie pouvant conduire à une obstruction prostatique partielle ou complète (Orcutt, 2003 ; Barlett, 2002 ; Powers *et al.*, 2007). Le tissu prostatique devient kystique et inflammé suite à un encombrement des acini prostatiques par de la kératine, des cellules squameuses, et des débris cellulaires, résultat d'une métaplasie squameuse induite par les œstrogènes (voir Figure 132). Ceci crée un environnement favorisant une prostatite bactérienne secondaire, et la prostate communiquant avec la vessie, le matériel purulent ainsi émis peut mimer ou induire une cystite bactérienne. Dans quelques cas, une pyurie peut induire une obstruction urétrale pénienne (Orcutt, 2003 ; Powers *et al.*, 2007).

Figure 117: Coupe d'une prostate kystique de furet

Prostate de furet avec dilatations kystiques délimitées par un épithélium glandulaire avec métaplasie squameuse.

De nombreuses lamelles de kératine et des cellules inflammatoires emplissent le kyste.

Barre= 80 μ m

Tiré de : Coleman et al., 1998



Une dysurie peut être évidente chez le mâle et parfois constatée chez les femelles ovariectomisées touchées par la maladie surrénalienne, ceci étant dû à la présence de kystes para-urétraux (Bartlett, 2002).

Les animaux affectés peuvent ne pas présenter de signes d'alopecie ou autres signes associés à la maladie surrénalienne. Dans la plupart des cas, les furets sont âgés de plus de deux ans, et peuvent présenter une dermatite préputiale (Orcutt *et al.*, 2003). Une augmentation de la taille de la prostate, des kystes para-prostatiques et des abcès du tissu glandulaire prostatique para-urétraux sont fréquemment rencontrés lors de maladie surrénalienne du furet.

Les kystes prostatiques sont souvent multi focaux et peuvent parfois communiquer avec la vessie. Ils sont souvent palpables et visibles radiographiquement (Orcutt *et al.*, 2003, Powers *et al.*, 2007). Chez les chiens, les kystes peuvent être multiples, cavitaires dans la prostate ou se présenter comme des masses remplies de fluide s'étendant à travers l'abdomen. Les kystes sont souvent multi-lobulés chez les furets, bien que des kystes simples puissent être présents. Les kystes prostatiques peuvent être parfois plus gros que la vessie chez les furets (Powers *et al.*, 2007).

2.1.2 Traitement d'urgence de l'obstruction urinaire: la cathétérisation urétrale

Comme pour les chiens et chats, une obstruction urinaire est une urgence chez le furet et doit être immédiatement traitée.

Un traitement immédiat implique de lever complètement l'obstruction si elle est présente. La cathétérisation des furets mâles peut être délicate, comme cela a été rapporté dans de nombreux ouvrages. La cathétérisation urinaire doit être faite sous anesthésie à l'isoflurane si possible. Une administration intraveineuse de diazépam ou quelques gouttes de

lidocaïne diluée pour flusher l'urètre peuvent aider à relaxer l'urètre (Orcutt, 2003 ; Pollock, 2007).

L'urètre du furet a une ouverture très petite, située proximale au « s » pénien et il présente un angle aigu au niveau de l'arche ischiatique (Bartlett, 2002 ; Orcutt, 2003 ; Pollock, 2007).

La cathétérisation peut être difficile à cause du faible diamètre de l'urètre pénien, qui ne s'expand pas à cause de l'os pénien (Beeber, 2011). Les cathéters urinaires de chats, qui sont souvent trop larges, trop courts et trop raides, des sondes naso-œsophagiennes 3.5-fr qui sont parfois trop larges pour les furets et des cathéters jugulaires sont parfois utilisés par des praticiens comme cathéter urinaires de furets (Bartlett, 2002). Beeber recommande un cathéter urinaire mâle 3.0, un cathéter intraveineux taille 18 sans le stylet, un cathéter pour chat ou un cathéter 3.5 "French red rubber" (Beeber, 2011). La cathétérisation urinaire est pratiquée sur les furets en décubitus dorsal. Le prépuce est rétracté pour mettre en évidence l'os pénien en forme de crochet (voir Figure 134). L'ouverture urétrale est située au niveau de la courbure externe de l'os pénien et est plus facilement visualisée avec une loupe (voir Figure 133 et Figure 134). Si cela est possible, une sortie d'urine peut aider à identifier cette ouverture.

Figure 118: Cathétérisation urétrale d'un furet mâle avec un cathéter urinaire 3-0

Légende :

Tip of the penis = extrémité du pénis

Tiré de: Pollock, 2007

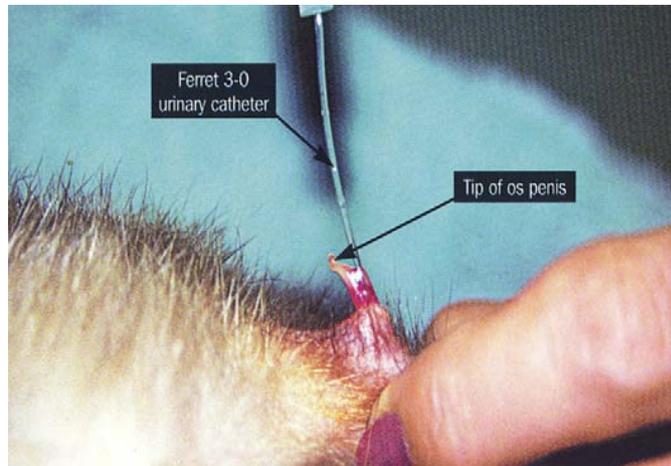


Figure 119: Cathétérisation urétrale d'un furet

Tiré de: Orcutt 2001



Des forceps à bout fins ou une canule lacrymale à extrémité courbe peuvent être utilisés pour maintenir l'urètre ouvert tandis que l'extrémité du cathéter est introduite dans l'urètre (Bartlett, 2002 ; Orcutt 2003). Un flushage rétrograde semblerait aider à la dilatation de l'urètre pour le passage du cathéter (Orcutt, 2003).

Une importante quantité de matériel floconneux, cellulaire, gris-vert est souvent présente au début de l'urètre, l'obstruant. Il est recommandé de palper le cathéter au fur et à mesure qu'il progresse vers la courbure pelvienne et l'aider manuellement à passer cet angle aigu. La cystocentèse peut être utilisée pour vider la vessie si cela est nécessaire mais des cystocentèses répétées fragilisent la paroi vésicale et doivent être évitées (Bartlett 2002).

Une suture du cathéter à l'aide d'ailettes de scotch à proximité du prépuce permet de maintenir le cathéter en place, ou le fait d'attacher la tubulure à la base de la queue permet de minimiser les tensions s'exerçant sur la tubulure. Un bandage permet aussi d'éviter un risque de rotation du cathéter. Il est important de monitorer la production urinaire du furet, celle-ci étant de 26 à 28 millilitres par 24 heures (voir Figure 135) (Pollock, 2007).

Figure 120: Cathétérisation urétrale d'un furet mâle

Cathétérisation avec un cathéter urinaire 3.5 et suture en place.

Tiré de: Pollock, 2007



Il est recommandé d'effectuer des analyses d'urines, une culture bactérienne et une couverture antibiotique adaptée.

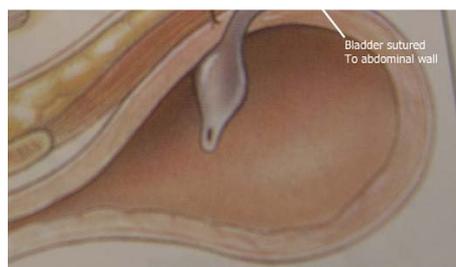
Une injection d'acétate de leuprolide aide souvent à la diminution de taille de la prostate en attendant le retrait du tissu surrénalien anormal si cela est possible (Bartlett, 2002).

Une cystotomie percutanée temporaire peut être pratiquée, et maintenue pendant un à trois jours à l'aide d'une sédation telle qu'une perfusion de fentanyl et de kétamine. Le cathéter peut être retiré suite à un traitement médical ou chirurgical, après que le furet ait uriné seul. Il est possible de retirer le cathéter en retirant les sutures cutanées et en dégonflant le cathéter de Foley (voir Figure 136) (Pollock, 2007).

Figure 121: Sonde de Foley

Placement d'une tubulure de cystotomie percutanée, avec un cathéter de Foley en place dans la vessie, la paroi vésicale étant suturée à la paroi abdominale.

Tiré de: Pollock, 2007



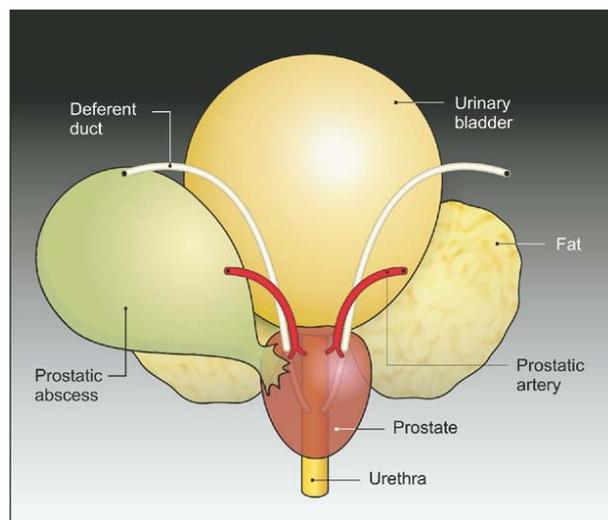
2.1.3 Traitement des kystes para-urétraux et prostatiques

La prostate est la seule glande reproductrice accessoire du furet mâle (voir Figure 137). C'est un petit organe fusiforme surplombant l'urètre proximal. Elle mesure environ 1,5 cm de long et 0,6 cm de large chez les furets âgés de dix à douze mois. L'artère prostatique pénètre la capsule prostatique au niveau de la surface dorso-latérale. Les canaux déférents convergent au niveau dorsal de la glande, et y entrent au niveau de la portion médiane. Une capsule fibro-musculaire entoure la prostate, bien que cet organe ne présente pas de lobulation externe. La glande est divisée en lobules par du tissu fibro-musculaire. Les tubules prostatiques s'ouvrent directement dans l'urètre ou à travers de courts conduits (Powers *et al.*, 2007).

Figure 122: Anatomie de la prostate et des structures urinaires adjacentes chez un furet mâle

Un large abcès prostatique est illustré dorsalement et à gauche de la vessie.

*Tiré de: Powers *et al.*, 2007*



Un traitement définitif des kystes para-prostatiques consiste en une laparotomie, le retrait du tissu surrénalien anormal, et dans la plupart des cas le drainage et la prise en charge chirurgicale des kystes prostatiques. Une surrénalectomie est le traitement de choix en cas d'affection prostatique associée à une maladie surrénalienne (Pollock, 2007).

Avant la surrénalectomie, le furet doit être stabilisé, la balance électrolytique et la natrémie du furet doivent être, elles aussi stabilisées, une analyse sanguine et sérique complète et un examen cardiomyopathique doit avoir été faits. Il est aussi conseillé de pratiquer une échographie de contrôle au niveau de la poitrine et de l'abdomen (Bartlett 2002).

Les furets atteints de maladie surrénalienne et de kystes prostatiques doivent recevoir une dose élevée d'acétate de leuprolide par voie intramusculaire à la dose de 250 µg/kg, cela mène à une diminution de taille du tissu prostatique dans les 12 à 48 heures suivant l'administration de l'analogue de la GnRH. Cela permet le rétablissement d'un meilleur flux urinaire et parfois une miction volontaire autour du cathéter urinaire (Pollock, 2007).

Après une surrénalectomie, la prostate diminue de taille en un à deux jours, et l'obstruction causée par la prostate kystique se lève (Powers *et al.*, 2007 ; Rosenthal et Peterson 1996a). Une résection complète des kystes ou abcès prostatiques est souvent difficile voire impossible, car de nombreuses adhésions à l'urètre, la vessie et la prostate sont présentes. Une résection complète peut accroître les risques d'incontinence ou de lésion vasculaire (Powers *et al.*, 2007).

Au moment de la surrénalectomie, le tissu prostatique est prélevé et envoyé en biopsie. Les kystes stériles se résorbent souvent dans les jours suivant la surrénalectomie. Dans le cas de kystes volumineux stériles, le fluide peut être aspiré pendant la chirurgie avec une aiguille de taille 20 ou 22 et une seringue (voir Figure 138). Les kystes sont souvent multi-lobulés, et différentes zones doivent alors être aspirées en attente de la pose d'un drain, cela peut soulager la pression obstruant l'urètre (Beeber, 2011 ; Bartlett 2002).

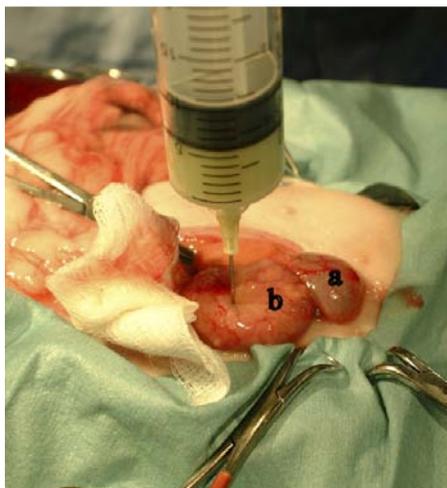
Figure 123: Aspiration d'un kyste para-urétral de furet lors de chirurgie

Légende :

a: vessie

b: kyste para-urétral ou prostatique

Tiré de: Beeber, 2011



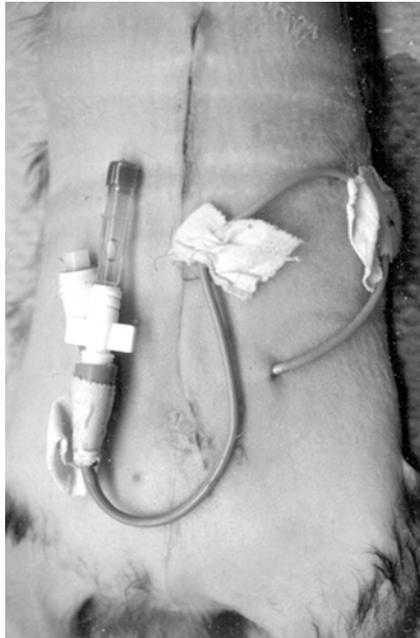
Les kystes infectés contiennent souvent un matériel épais, floconneux et odorant de couleur variée et ne se résorbent souvent pas bien seuls après la surrénalectomie. Un drainage chirurgical, une débridation et une marsupialisation ou une omentalisation (voir Figure 140) peuvent être nécessaires dans ces cas là. Si une débridation et/ou une omentalisation sont faites, il faut prêter attention à bien fermer la communication qui pourrait exister entre le kyste ou l'abcès et la vessie, pour diminuer les risques de péritonite.

Cela consiste à faire une petite incision de un centimètre dans le kyste, drainer tout le fluide kystique, et omentaliser le tissu lésé. Si un défaut dans l'omentalisation de l'urètre ou du kyste, un uro-abdomen peut se développer. On peut tester l'éventuelle présence de fuites dans l'omentalisation en remplissant la vessie de solution saline et en exerçant une légère pression dessus avec les doigts. S'il l'urètre fuit à travers le kyste, on peut laisser un cathéter en place pendant 24 à 48 heures après la chirurgie pour permettre aux lésions urétrales de se refermer (voir Figure 139).

Figure 124: Cystotomie chez un furet

Cystotomie temporaire sur un furet ayant une affection prostatique avec obstruction urétrale, un cathéter urétral ne pouvant passer.

Tiré de: Orcutt 2001



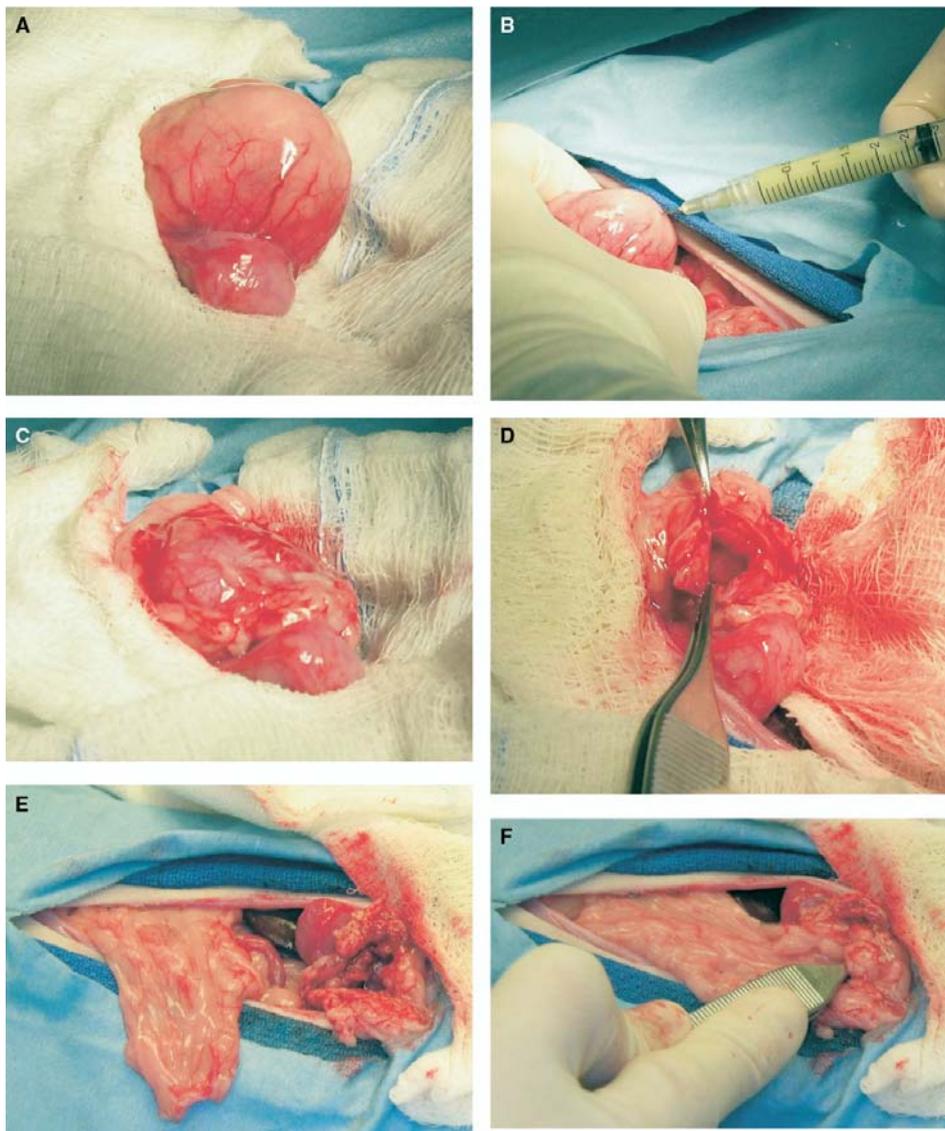
Bien que cela puisse prendre quelques semaines, les kystes régressent souvent après exérèse de la tumeur surrénalienne. Parfois, le patient peut avoir besoin de rester cathétérisé pendant une période de quelques jours à une semaine, le temps que le kyste régresse et que toute infection présente soit maîtrisée. Si nécessaire, il est possible d'effectuer une culture sur le matériel prostatique et d'effectuer un antibiogramme pour définir un traitement antibiotique approprié pendant quatorze à vingt-et-un jours après la chirurgie (Powers *et al.*, 2007). Si les kystes ne régressent pas ou en cas de nouvelle obstruction, le furet est alors candidat pour une urétrostomie pré-scrotale ou périnéale (Beeber, 2011).

Figure 125: Omentalisation d'un abcès prostatique chez un furet mâle castré

Omentalisation d'un abcès prostatique chez un furet mâle castré présentant une strangurie.

L'abcès a été isolé des structures adjacentes puis aspiré (A et B). Le tissu adipeux a été disséqué du mur de l'abcès (C). La portion cranio-latérale de la capsule a été enlevée (D). Le grand omentum a ensuite été inséré dans la cavité restante et suturé en place (E et F)

Tiré de: Powers et al., 2007



L'omentalisation semblerait être efficace sur des petits kystes prostatiques, les plus gros kystes devant être traités par marsupialisation (Orcutt, 2003). La marsupialisation consiste en une petite incision abdominale ventrale paramédiane, ventralement au kyste prostatique, après la surrénalectomie. Elle permet une décompression immédiate des structures remplies de fluides, tout comme un drainage du matériel septique en dehors de la

cavité abdominale (voir Figure 141). Cette technique est similaire à celle décrite chez les chiens, bien que la proximité de la prostate avec la peau du furet la rende plus facile. Seuls les tissus prostatiques et paraprostatiques doivent être marsupialisés, et bien sûr pas la vessie (Orcutt, 2003). Des sutures sont placées dans la masse kystique et la muqueuse est tirée à travers l'orifice. Un trou est fait à travers le kyste et la muqueuse prostatique est suturée à la peau avec un fil monofilament absorbable 4-0 par une suture continue de manière à obtenir une ouverture d'un centimètre à travers laquelle le kyste pourra être drainé. Le drainage cesse après plusieurs jours et l'orifice cicatrise naturellement. La marsupialisation d'un kyste ou d'un abcès communiquant avec la vessie peut mener à une cystotomie définitive (Bartlett, 2002 ; Orcutt, 2003).

Si possible, il est conseillé de pratiquer au même moment la surrénalectomie et la chirurgie des kystes prostatiques (Bartlett, 2002).

La prostate doit être biopsiée et le contenu soumis à une culture bactériologique et à un antibiogramme, un traitement avec un antibiotique large spectre devant être initié avant le résultat des cultures. Les bactéries souvent retrouvées dans les cultures, chez les chiens, sont *E. Coli*, *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp, *Proteus* sp., et *Pseudomonas aeruginosa* (Powers *et al.*, 2007). Les antibiotiques rapportés comme diffusant dans le tissu prostatique chez les chiens sont ceux qui sont relativement lipo-solubles comme l'enrofloxacin (10 mg/kg PO q12h), le triméthoprime/sulfadiazine (30 mg/kg PO q12h), le chloramphénicol (50 mg/kg PO, SC, IM ou IV q12h) et la clindamycine (6-10 mg/kg PO q12h) (Orcutt, 2003). Ce traitement antibiotique peut durer plusieurs semaines, trois semaines sont recommandées (Orcutt, 2003 ; Barlett, 2002 ; Powers *et al.*, 2007).

Concernant les soins post-opératoires, ce sont les mêmes que ceux concernant la surrénalectomie, avec une attention toutefois particulière portée à l'excrétion urinaire et au risque augmenté de péritonite. Il est aussi très important de gérer la douleur (Bartlett, 2002).

Figure 126: Marsupialisation d'un abcès prostatique

Marsupialisation d'un abcès prostatique permettant le drainage du matériel septique en dehors de l'abdomen.

Tiré de: Orcutt, 2003



2.2 Insulinome

Les insulinomes sont souvent associés à la maladie surrénalienne. Ils peuvent se traiter de manière médicale ou chirurgicale. De micro-métastases sont souvent présentes au niveau du pancréas et l'on constate parfois des métastases vers d'autres organes au moment du diagnostic de l'insulinome. Pour cette raison, la chirurgie est rarement un moyen curatif, car les tumeurs ont souvent métastasé microscopiquement au moment du diagnostic (Bartlett, 2002 ; Antinoff et Hahn 2004).

L'excision chirurgicale est le traitement de choix, mais un traitement médical est souvent mis en place en plus de la chirurgie (Antinoff et Hahn, 2004). Une étude a révélé que 53 % des furets étaient toujours hypoglycémiques même après la chirurgie. Cependant, chez ces patients, les temps de survie des furets traités chirurgicalement étaient de loin supérieurs à ceux traités seulement médicalement (Caplan *et al.*, 1996).

Le but de la chirurgie est d'améliorer la qualité de vie de l'animal, d'obtenir un délai pour la médication et/ou diminuer la médication nécessaire pour maintenir un niveau de glucose sanguin acceptable chez le furet. Le propriétaire doit donc être informé que même avec la chirurgie, cette maladie nécessite un suivi et parfois un traitement médical pour le reste de la vie de l'animal (Bartlett, 2002).

Il est important d'avertir des propriétaires des signes cliniques d'hypoglycémie et des mesures à prendre durant un épisode d'hypoglycémie. Si des signes cliniques comme une léthargie ou une salivation excessive sont constatés, les propriétaires doivent donner à leur animal une nourriture diminuant les signes cliniques. Si le furet ne répond pas à cela, les propriétaires devraient essayer de déposer des gouttes de sirop de Karo ou de miel sur les muqueuses pour soulager temporairement l'animal de son hypoglycémie jusqu'à ce que le furet puisse être transporté à une clinique vétérinaire pour des soins (Chen, 2010).

Si le furet est en syncope ou dans le coma au moment de son arrivée, il est recommandé de mesurer le taux de sucre dans le sang pour vérifier une hypoglycémie et si c'est le cas, placer un cathéter intraveineux avec un bolus lent de 50% de dextrose (0,25-2 mL) et mesurer son effet. Une fois que les syncopes ont cessé, le patient doit être maintenu sous perfusion permanente avec une solution de 5% de dextrose. Le furet doit être sevré progressivement de son dextrose et maintenu sous fluïdo-thérapie durant les 12 à 24 heures suivantes. Une médication peut être administrée pour maintenir le taux de glucose sanguin et éviter le retour de signes cliniques (Chen, 2010).

2.2.1. Un traitement médical possible mais insuffisant

Une thérapie palliative

Un traitement médical seul peut être envisagé si le patient ne peut prétendre à une chirurgie ou si les propriétaires refusent la chirurgie (Bartlett, 2002).

Les glucocorticoïdes comme la prednisone ou la prednisolone augmentent la glycémie en augmentant la néo-glucogénèse hépatique, ce qui a pour conséquence de diminuer la consommation de glucose par les tissus périphériques et d'inhiber la liaison de l'insuline à ses récepteurs. Des doses de 0,25 à 2 mg/kg per os toutes les 12 heures à 24 heures selon le besoin de l'animal pour maintenir une glycémie adéquate. Il faut augmenter les doses avec la progression de la maladie (Chen, 2010 ; Bartlett, 2002 ; Quesenberry et Rosenthal, 2004).

Il est recommandé de commencer avec des doses faibles et augmenter petit à petit en fonction du besoin de l'animal, et de contrôler cinq à sept jours plus tard pour vérifier qu'aucun ajustement de dose n'est requis, puis contrôler à nouveau tous les deux à trois mois (Chen, 2010).

Les furets sont relativement résistants aux effets immunosuppresseurs de la prednisolone. Cependant, des furets sous traitement de glucocorticoïdes à long terme peuvent prendre du poids au niveau de la région abdominale et présenter des zones de dépilations (Chen, 2010).

Le diazoxide

Quand la prednisone ne suffit plus seule à contrôler l'hypoglycémie, le diazoxide peut être utilisé en complément (*Proglycem®*, Schering Corp, Kenilworth, NJ) à la dose de 5 à 30 mg/kg per os, deux fois par jour, bien que ce médicament soit assez cher (Bartlett, 2002). Le diazoxide est un benzothiadiazide non diurétique, qui inhibe directement la sécrétion d'insuline par le pancréas en diminuant la libération intracellulaire de calcium ionisé, ce qui prévient la libération d'insuline par les granules de la cellule. De plus, en stimulant la libération d'épinéphrine, le diazoxide soutient la néo-glucogénèse hépatique et la glycogénolyse et diminue la consommation cellulaire de glucose (Chen, 2010).

Les doses recommandées pour commencer sont de 5 à 10 mg/kg per os toutes les douze heures et peuvent être régulièrement augmentées jusqu'à un maximum de 30 mg/kg toutes les douze heures si des doses plus faibles ne permettent pas de maîtriser les signes cliniques convenablement (Antinoff et Hahn 2004 ; Quesenberry et Rosenthal, 2004 ; Chen, 2010 ; Hoppes, 2010).

Des effets secondaires très rarement observés, comme de l'anorexie, des vomissements et de la diarrhée peuvent être observés, mais peuvent être diminués en administrant le médicament avec de la nourriture. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de maladie cardiaque congestive car ces problèmes peuvent être exacerbés par une rétention de fluides et de sodium (Chen, 2010).

L'octréotide

L'octréotide est un analogue synthétique à longue action de la somatostatine et inhibe la sécrétion d'insuline, de glucagon, de sécrétine, de gastrine et de motiline.

Un usage très limité de ce médicament a été rapporté chez le furet, mais peut être utile chez les patients ne répondant pas à la thérapie palliative traditionnelle. Il a été rapporté des dosages de un à deux µg /kg toutes les huit à douze heures en sous-cutané. Il est important de préciser que tous les insulinomes ne répondent pas à cette médication car il existe une grande variété dans l'expression des récepteurs à somatostatine. De plus, si les récepteurs à somatostatine ne sont pas présents, l'administration d'octréotide peut augmenter l'hypoglycémie en supprimant le glucagon (Chen, 2010). Les furets peuvent devenir résistants à la médication au fur et à mesure que la maladie progresse (Bartlett 2002).

Changements alimentaires

Une rapide augmentation du taux de glucose sanguin due à l'ingestion de sucres simples peut induire une libération rebond d'insuline par l'insulinome et mener à un épisode hypoglycémique (Quesenberry et Rosenthal, 2004 ; Chen, 2010). C'est pourquoi il est important d'informer les propriétaires sur le fait que les friandises sucrées mêmes disponibles chez les vétérinaires doivent être éliminées car elles créent un rebond d'insuline (Bartlett, 2002 ; Quesenberry et Rosenthal, 2004 ; Beeber, 2011). Il est aussi recommandé de

fractionner les repas et de donner de la nourriture de haute qualité riche en protéines, et faible en carbo-hydrates (Bartlett, 2002 ; Quesenberry et Rosenthal, 2004 ; Beeber, 2011 ; Antinoff et Hahn, 2004).

Beeber pense que la levure de bière est une bonne source de chrome, qui aide à stabiliser la glycémie et le taux d'insuline chez l'Homme. Bien qu'il n'y ait actuellement aucune étude déterminant si la levure de bière est efficace chez les furets, beaucoup de clients auront vu cette information sur internet. La levure de bière a aussi été décrite comme étant une bonne source de vitamine B, et ne semblerait pas être contre-indiquée chez les furets ayant un insulinoïdome. L'aliment "Carnivore care ®" constituerait aussi un excellent complément alimentaire permettant de réduire les signes d'hypoglycémie ou en addition à la nourriture (trois à quatre fois par jour) semblerait prévenir les épisodes d'hypoglycémie.

Les propriétaires poseront aussi souvent, selon Beeber, des questions à propos de recettes de soupe de volaille, qu'ils auront trouvées sur le web. Quelques-unes de ces recettes contiennent des ingrédients appropriés tandis que d'autres contiennent beaucoup de sucres ou de carbohydrates, contre-indiqués. On devrait alors fournir aux clients une recette de gruau pour furet incluant des croquettes de haute qualité pour furet, un liquide spécial parfumé à la vanille comme Ensure® (Abbott Laboratories, Columbus, OH USA) ou Sustacal® (Mead Johnson, Glenview, IL USA), de l'eau et du Ferretone® (Spectrum Brands, Madison, WI USA) pour la saveur.

Dans une étude, la plupart des propriétaires utilisent ce gruau comme un complément journalier, même pour les furets en bonne santé et il semblerait que cela améliore leur qualité de vie et leur santé (Beeber, 2011).

2.2.2. Un traitement chirurgical : un moyen palliatif mais pas curatif

2.2.2.1. La chirurgie

Un traitement chirurgical tel qu'une nodulectomie pancréatique ou une pancréatectomie constitue un moyen palliatif mais non curatif des insulinoïdomes. La chirurgie est souvent concomitante à la surrénalectomie.

Il est important pour les candidats à la chirurgie de subir un examen approfondi pour détecter une éventuelle maladie intercurrente (Bartlett, 2002). La chirurgie est souvent recommandée chez les furets de moins de cinq ans. Il est particulièrement recommandé de vérifier l'absence de maladie cardiaque. Une échographie cardiaque est recommandée pré-chirurgicalement pour tous les furets, et un examen échographique abdominal avant la chirurgie est souvent d'une aide précieuse pour identifier le nombre et la taille des masses tumorales (Beeber, 2011). Le jeûne pré-chirurgical est limité à deux ou trois heures pour éviter une hypoglycémie (Beeber, 2011).

Un cathéter intraveineux est placé et une solution de dextrose 2,5% mélangé à du NaCl 0,45% ou une solution de dextrose 5% est administrée à 10 mL/kg/h pendant trois à quatre heures de jeûne avant mais aussi pendant la chirurgie (Bartlett, 2002 ; Beeber, 2011).

Après la préparation abdominale standard, une incision ventrale sur la ligne blanche est faite, débutant à deux à trois centimètres caudalement au processus xyphoïde et s'étendant caudalement pour permettre une bonne visualisation de l'abdomen cranial et médial.

Le pancréas est facile à localiser, adjacent au duodénum, il est de couleur pâle et a 2 lobes, le lobe droit étant plus petit que le lobe gauche. Chez la plupart des furets, chaque lobe

pancréatique est drainé par un conduit, ces deux conduits se rejoignent en un seul qui rejoint à son tour le canal biliaire pour se vider dans le duodénum au niveau de la papille duodénale majeure, localisée à environ 2,8 cm caudalement à la courbure duodénale craniale. Les vaisseaux pancréatico-duodénaux cranial et caudal irriguent le lobe droit du pancréas et la branche pancréatique de l'artère splénique irrigue le lobe gauche (Bartlett, 2002).

Les insulinomes sont de taille variable, ils peuvent mesurer de un à deux millimètres mais peuvent aussi faire plus d'un centimètre de diamètre. Il peut n'y avoir qu'un nodule solitaire, de multiples nodules ou un épaississement diffus. Ces insulinomes sont souvent plus fermes de couleur plus foncée ou plus claire que le tissu pancréatique environnant (voir Figure 142 et Figure 143). Les insulinomes peuvent cependant être très difficiles à voir, c'est pourquoi le pancréas doit être très doucement palpé dans son ensemble pour sentir d'éventuelles zones plus fermes ou de densité augmentée (Bartlett, 2002 ; Beeber, 2011). Les carcinomes des cellules β métastasent typiquement au niveau de la rate et du foie. Si l'on constate des métastases au niveau de la rate, il est conseillé d'effectuer une splénectomie (Beeber, 2011).

De légers saignements sont possibles, mais ils sont souvent facilement stoppés par une légère pression. On peut aussi ligaturer ou clipper les vaisseaux de taille plus importante (voir Figure 144).

Figure 127 : Insulinome

Insulinome (B) visible sous forme d'une aire rouge sombre dans le tissu pancréatique (A)

Légende :

A : tissu pancréatique

B : insulinome

Tiré de: Bartlett, 2002

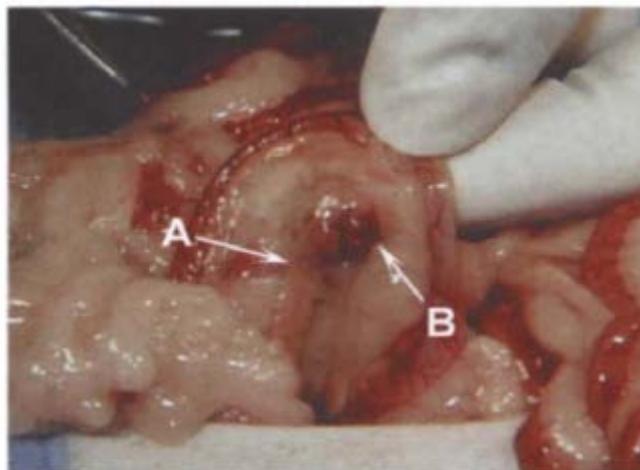


Figure 128 : Insulinome in situ chez un furet

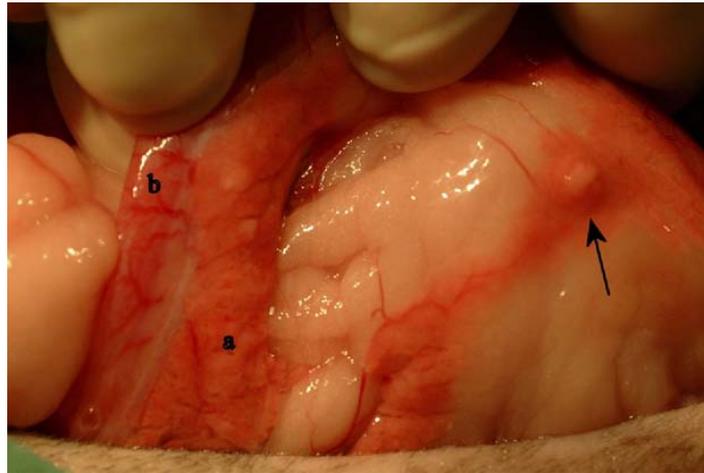
Légende :

a: pancréas

b: duodénum

La flèche: nodule pancréatique d'insulinome

Tiré de: Beeber, 2011



Pour retirer le tissu anormal, on procède à une dissection moussée, le pancréas est manié délicatement pour prévenir une pancréatite post-chirurgicale, bien que ceci ne soit pas fréquent chez le furet (voir Figure 145) (Bartlett, 2002). La tumeur est prélevée pour analyse histologique.

Du fil de suture 5-0 ou 6-0 absorbable peut être utilisé pour ligaturer les vaisseaux pancréatiques.

Figure 129: Suture placée sur un vaisseau avant dissection moussée d'un insulinome.

Tiré de: Beeber, 2011

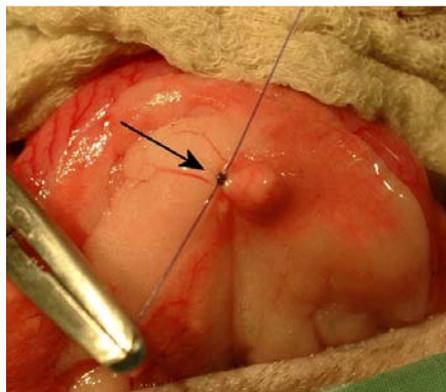
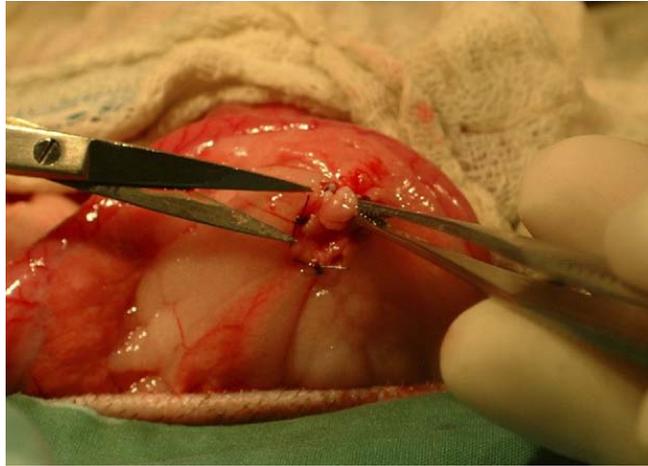


Figure 130 : Excision d'un nodule d'insulinome après dissection mousse

Tiré de: Beeber, 2011



Une pancréatectomie est recommandée lors de la présence d'une large tumeur à l'extrémité d'un lobe, ou si de multiples tumeurs sont agglutinées. Une méthode pour cela consiste à retirer le tissu pancréatique en ligaturant individuellement les vaisseaux. Une autre méthode consiste en la pose d'une ou deux ligatures, pour écraser le tissu et séparer le tissu pancréatique affecté du tissu sain. On doit porter une attention toute particulière à ne pas entraver le conduit pancréatique principal ou l'irrigation sanguine du duodénum ou de la rate (Bartlett 2002).

Si l'on doit exciser le lobe gauche du pancréas, une fenêtre dans l'omentum doit être faite. Si c'est le lobe droit qui doit être retiré, c'est au méso-duodénum d'être ouvert. Il faut être vigilant à préserver l'artère pancréatico-duodénale, car si elle est lésée, le duodénum peut s'infarctir. Si la place pour l'excision est trop petite, il est possible de placer une ligature circonférentielle autour du tissu pour obtenir une séparation du tissu lésé. La suture peut aussi être placée au centre du lobe pancréatique et transfixée dans les deux directions. De cette manière, une quantité moindre de tissu est présente dans chaque ligature, ce qui rend les ligatures plus sûres (Beeber, 2011).

Le taux de glucose sanguin doit être contrôlé immédiatement après la chirurgie, et plusieurs fois durant les 24 heures suivant la chirurgie, en arrêtant la complémentation en dextrose.

Le furet doit être stimulé pour manger le plus vite possible après avoir récupéré de son anesthésie (Bartlett 2002). La plupart des furets sont euglycémiques ou temporairement hyperglycémiques après la chirurgie, en effet une étude menée sur 50 furets a montré que 52% des furets (soit 26) étaient euglycémiques après la chirurgie (Chen, 2010 ; Bartlett, 2002).

Quelques furets sont en hypoglycémie après la chirurgie, ces derniers doivent suivre le traitement à la prednisone autant que nécessaire. Beeber estime que quelques furets hypoglycémiques après la chirurgie redeviennent normoglycémiques après un à cinq jours de repos.

Des antibiotiques pendant et après la chirurgie sont recommandés, surtout si le furet a été traité par de la prednisone. Un contrôle du taux de glucose sanguin doit être fait sept à dix jours après la chirurgie et tous les deux à quatre mois.

La chirurgie est rarement curative et les clients doivent s'attendre à rencontrer de nouveau des signes d'hypoglycémie chez leur animal et discuter alors à nouveau des éventuelles options de traitement et/ou de chirurgie qui s'offrent à eux (Bartlett 2002).

2.2.2.2. *Pronostic*

Le pronostic des furets atteints d'insulinomes varie, mais est généralement supérieur à celui des chats et chiens atteints d'insulinomes. Plusieurs chirurgies sont possibles si besoin. Les propriétaires doivent être capables de déceler les signes cliniques de la maladie, pour permettre au furet de bien vivre avec son insulinome (Antinoff et Hahn, 2004 ; Caplan *et al.*, 1996).

Des métastases peuvent se produire au niveau des nœuds lymphatiques ou du foie, mais une récurrence au niveau du pancréas semble être plus fréquente que des métastases.

Aucune différence dans la durée de survie n'a été trouvée entre les furets atteints de tumeurs malignes et bénignes.

Il est important d'informer les clients que les insulinomes sont des tumeurs malignes et qu'ils ne doivent pas attendre une rémission complète. Une combinaison de traitement chirurgical et médical fournira selon plusieurs auteurs la meilleure qualité de vie au furet et un contrôle des signes cliniques plus long.

Une étude a comparé les temps de survie des furets : ceux ayant subi un traitement médical seul avaient une moyenne de survie de 186 jours, contre 456 jours après une nodulectomie pancréatique et 668 jours après une pancréatectomie partielle (Weiss *et al.*, 1998).

Une autre étude de Ehrhart *et al.*, , menée sur vingt furets a révélé une durée moyenne de 240 jours sans récurrence de symptômes après chirurgie. Selon cette étude l'intervalle de temps entre le début de présentation des signes cliniques et le diagnostic serait inversement corrélé avec la durée moyenne de survie et le temps avant récurrence des symptômes après chirurgie (Ehrhart *et al.*, 1996).

La maladie surrénalienne et l'insulinome sont des maladies fréquentes chez le furet et seront souvent rencontrées par les vétérinaires praticiens traitant cette espèce. Ces maladies peuvent être traitées et les patients peuvent obtenir une meilleure qualité de vie et une espérance de vie augmentée. De plus, les effets secondaires de ces maladies peuvent être minimisés ou améliorés. Un diagnostic précis et une intervention rapide sont importants pour offrir à l'animal les meilleures chances d'un traitement chirurgical et médical réussi traitant ces maladies.

IV) Présentation de cas cliniques de furets atteints de maladie surrénalienne, suivis au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de Maisons-Alfort (2010-2012)

1. Introduction

Quatre cas de furets pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire de Maisons-Alfort (CHUVA) entre les années 2010 et 2012 vont être exposés. Ces quatre furets ont subi une surrénalectomie après diagnostic d'une maladie surrénalienne. Les surrénales ainsi excisées ont fait l'objet d'une analyse histologique, mettant en évidence différentes lésions.

2. Examens cliniques et hypothèses diagnostiques

Parmi les quatre furets admis au CHUVA, se trouvaient trois femelles et un mâle : Juliette, Ficelle, Praline et Oscar. Ces quatre furets étaient tous âgés de cinq ans lors de leur présentation au service des Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC) du CHUVA. Leur poids moyen était de 635 grammes.

Juliette, furet femelle de cinq ans et de 680 grammes, stérilisée chirurgicalement, fut amenée en consultation le 6 mai 2011 pour un gonflement de la vulve depuis trois semaines, un comportement d'œstrus depuis un mois et une odeur plus marquée. Le vétérinaire traitant avait effectué un dosage de l'oestradiolémie auparavant, révélant une hyperoestradiolémie. A l'examen clinique, la furette présentait un bon état général, des muqueuses roses, une absence d'adénomégalie palpable, la palpation abdominale était souple et non douloureuse mais une masse abdominale était suspectée à la palpation.

Sa vulve était oedématiée et on pouvait constater une alopecie des pattes et de l'extrémité de la queue.

Les hypothèses que l'on peut formuler vis-à-vis de ce bilan anamnestico-clinique sont les suivantes, par ordre décroissant de probabilité : une maladie surrénalienne, une sécrétion d'hormones sexuelles par un utérus non retiré lors de la stérilisation ou peu probablement une rémanence ovarienne.

Ficelle, furet femelle de cinq ans, pesant 500 grammes, stérilisée chirurgicalement entre 6 mois et un an, fut présentée en consultation le 26 septembre 2011 pour prurit et alopecie à la base de la queue évoluant depuis 3 à 4 mois (voir Figure 143).

Figure 131: Alopécie de la queue du furet Ficelle

Photographie personnelle



Elle avait été adoptée dans un élevage en Belgique, n'était pas vaccinée ni vermifugée. Elle évoluait en liberté et sans surveillance dans l'appartement et était nourrie à volonté avec des croquettes pour furet. Son appétit était conservé et elle n'avait présenté ni vomissement ni signe de diarrhée.

A l'examen clinique, la furette présentait un bon état général, des muqueuses roses, pas d'adénomégalie palpable, la palpation abdominale était souple et non douloureuse mais une masse abdominale était palpable à droite en zone de projection du rein.

Sa vulve était propre, non oedématiée. Il n'y avait aucune anomalie cardio-respiratoire détectable.

Les hypothèses que l'on peut formuler vis-à-vis de ce bilan anamnestico-clinique sont les suivantes, par ordre décroissant de probabilité : une maladie surrénalienne, une mue saisonnière, une sécrétion d'hormones sexuelles par un utérus non retiré lors de la stérilisation, ou encore une rémanence ovarienne ainsi qu'une hypersensibilité au soleil (plutôt rencontrée chez les albinos vivant à l'extérieur)

Oscar, furet mâle de cinq ans, pesant 910 grammes, stérilisé chirurgicalement, fut amenée en consultation le 22 novembre 2011 pour une parésie brutale du train arrière trois semaines auparavant s'étant améliorée spontanément depuis cinq jours. Il était abattu depuis un à deux mois et toussait depuis trois semaines.

Le furet était vacciné contre la maladie de Carré, nourrit avec des croquettes pour chat adulte, vivait dans une cage et sortait sous surveillance trois heures par jour. Il avait un traitement antiparasitaire externe tous les mois au moment de sa douche mensuelle. Il présentait du prurit depuis peu.

A l'examen clinique, l'animal était alerte, aucune anomalie cardio-respiratoire n'était constatée, la palpation abdominale était souple et non douloureuse. L'animal ne présentait pas d'anomalie dans sa démarche, mais présentait une légère douleur à l'extension de la hanche droite. Il présentait une petite ulcération interscapulaire et l'extrémité de sa queue était dépilée.

Pour la parésie du train postérieur, les hypothèses diagnostiques sont : un insulinome, un traumatisme lombaire ou au niveau du bassin (la clinique n'étant pas favorable car l'animal présente une parésie flasque et non une boiterie), une insuffisance cardiaque (bien que l'auscultation cardiaque ne présente pas d'anomalie ce jour), et enfin une tumeur médullaire (bien que cela soit peu compatible avec l'évolution clinique du patient).

Pour la dépilation de l'extrémité de la queue et le prurit, les hypothèses diagnostiques sont: une maladie surrénalienne, un parasitisme externe ou une mue saisonnière. Une photosensibilisation est exclue, l'animal vivant exclusivement en intérieur.

Praline, furet femelle de cinq ans, pesant 450 grammes fut présentée en consultation pour une alopécie extensive. Elle a subi deux stérilisations chirurgicales successives à l'âge de un an et de quatre ans.

Elle n'était pas vaccinée et vivait avec deux chats et un furet mâle. Elle vivait dans une cage en intérieur, et éclairée selon un éclairage naturel. Elle était lavée mensuellement avec un shampoing pour furet et toutes les semaines au savon.

Son alimentation était constituée de pâtée en boîte additionnée de croquettes pour chaton une fois par semaine. L'animal aurait maigrit de 50 grammes un peu avant la consultation et présenterait des selles molles.

L'animal a été présenté en consultation le 23 janvier 2012 pour une dépilation cutanée et un amaigrissement de 50 grammes.

A l'examen clinique l'animal était légèrement hypertherme à 39°C et présentait une masse au niveau du cou. Sa palpation abdominale était souple et non douloureuse, une masse étant palpable en région abdominale craniale. Une dépilation cutanée était visible au niveau de sa tête, de son abdomen en région dorsale principalement et au niveau de la queue.

L'auscultation n'a révélé aucune anomalie cardio-respiratoire.

Une hypothèse de maladie surrénalienne fut alors fortement envisagée.

3. Examens complémentaires

Une échographie abdominale de **Juliette** a été effectuée le jour de la consultation : elle a révélé une splénomégalie avec une rate discrètement bosselée, au contour irrégulier et au parenchyme homogène, une hypertrophie de la surrénale droite (5,4 mm d'épaisseur, la norme étant de 3 à 5 mm) qui est homogène et hypoéchogène (voir Figure 145).

En regard de la surrénale droite, la veine cave caudale apparaît modérément comprimée et son flux est turbulent au Doppler Couleur (voir Figure 149). La surrénale gauche n'a pas été visualisée à l'échographie.

Figure 132: Echographie de la surrénale droite de Juliette

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie

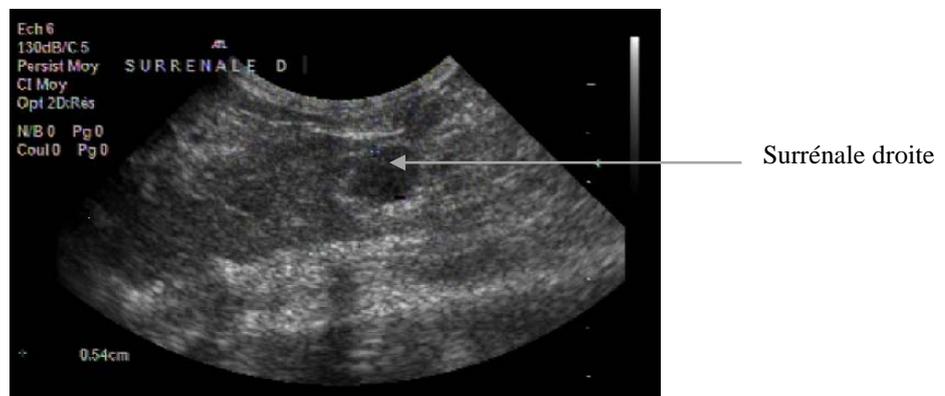
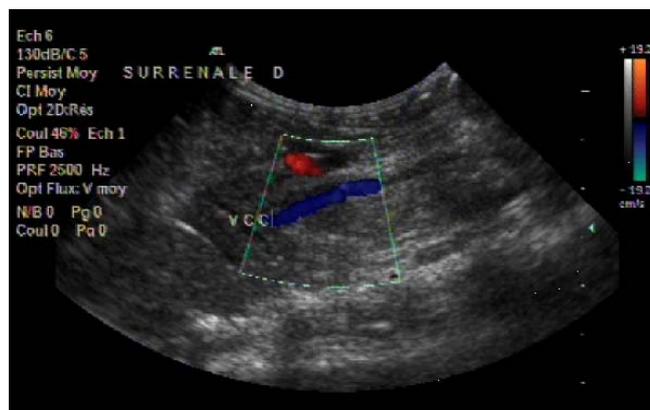


Figure 133: Echographie de la surrénale droite de Juliette en mode Doppler Couleur

La veine cave caudale (vcc) apparaît en bleu.

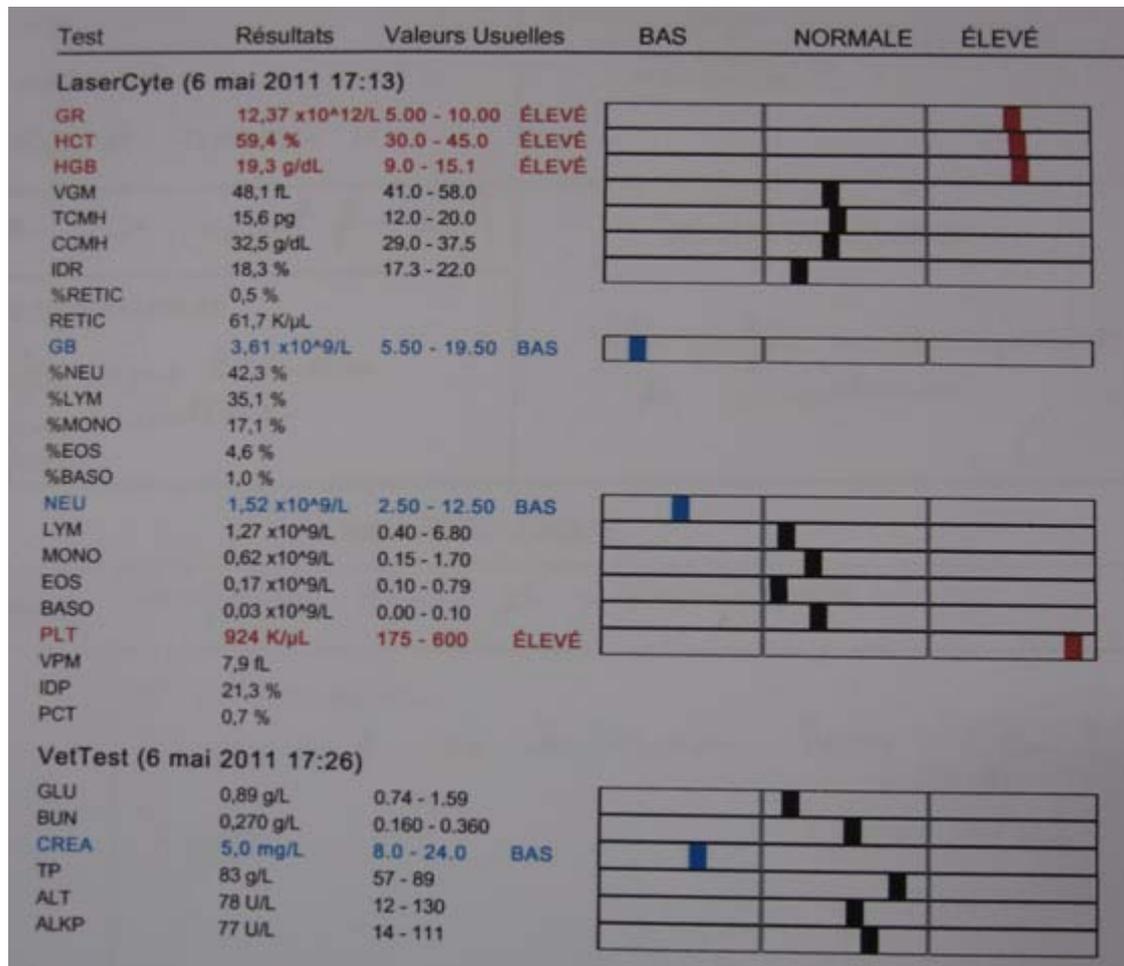
Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie



Une prise de sang a été effectuée sur **Juliette** au niveau de la veine cave, en vue d'une analyse hormonale et biochimique. La concentration plasmatique en œstradiol était 216 pmol/L révélant une hyperœstradiolémie (la valeur moyenne normale étant de 30 à 180 pmol/L). La concentration plasmatique moyenne en progestérone était dans les valeurs normales (1

nmol/L). L'analyse biochimique n'a pas révélé d'anomalie majeure, ne contre-indiquant notamment pas la chirurgie (voir Figure 150).
 Aux vues de ces résultats, une maladie surrénalienne a été diagnostiquée chez Juliette.

Figure 134: Résultats de l'analyse sanguine biochimique de Juliette



Pour Ficelle, un raclage et un scotch-test ont été réalisés (en vue d'explorer son alopecie), ne révélant aucune anomalie visible au microscope.

Une échographie abdominale de **Ficelle** fut réalisée, mettant en évidence une néphromégalie droite (2,74 cm de large), avec hydronéphrose, ainsi qu'une urétéromégalie (0,74 cm de haut) droite avec un hydro-uretère droit (voir Figure 151 à Figure 137).

On peut voir ci-dessous une comparaison des échographies des reins gauche et droit de Ficelle, l'hydronéphrose et l'hydro-uretère droits sont bien visible, le rein gauche étant normal (2,58 cm de large).

Figure 135: Echographie du rein gauche de Ficelle

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie



Figure 136: Echographie du rein droit de Ficelle

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie

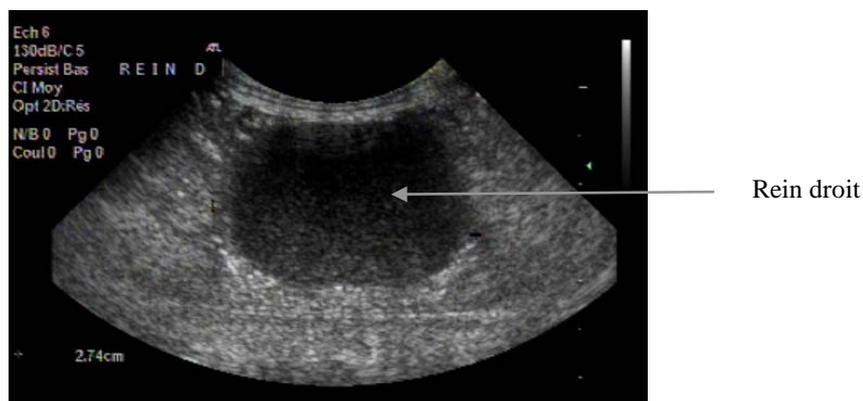
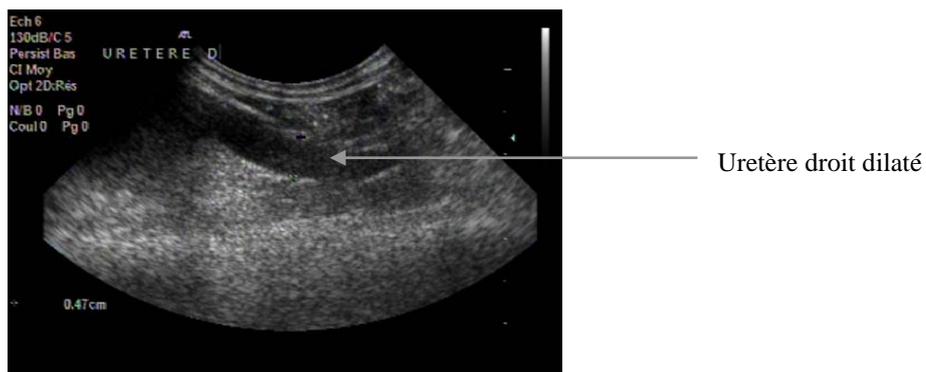


Figure 137: Echographie de l'uretère droit de Ficelle

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie



L'échographie de Ficelle a aussi permis de détecter une surrénale droite dans les limites supérieures pour un furet de cette taille (on rappelle que Ficelle ne pèse que 500 grammes), avec une taille augmentée à 30-37 mm de large tandis que la surrénale gauche ne mesure que 23 mm de large (voir Figure 155 et Figure 156).

Figure 138: Echographie de la surrénale gauche de Ficelle

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie



Figure 139: Echographies de la surrénale droite de Ficelle

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie



Une prise de sang à la veine cave a été réalisée sur Ficelle en vue d'une analyse biochimique et de dosages hormonaux. L'analyse biochimique a révélé des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine dans les normes, ne révélant pas de souffrance du rein encore fonctionnel.

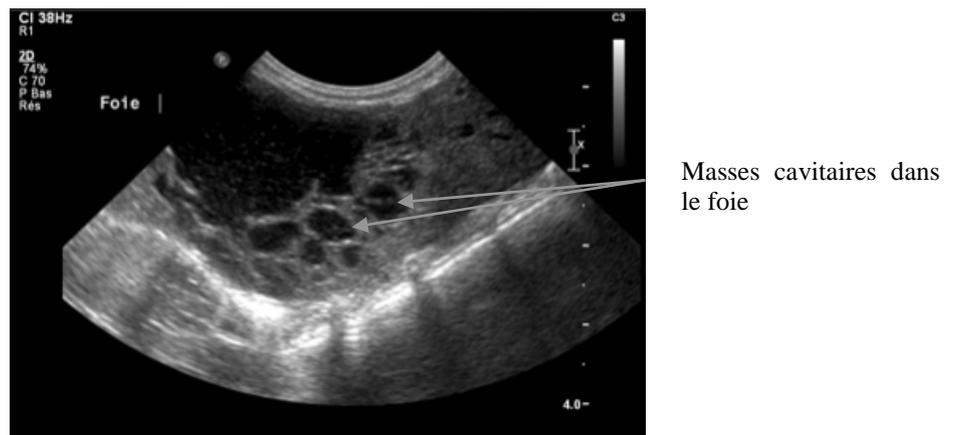
Concernant le furet Oscar, une mesure de la glycémie a été réalisée pour explorer l'hypothèse d'insulinome pour la parésie des postérieurs, elle était de 0,54g/L, ce qui est inférieur à la limite basse de 0,60 g/L, les valeurs normales étant de 0,9 à 1,2 g/L chez le furet. L'animal était donc en hypoglycémie sévère. Un insulinome ne pouvait alors pas être écarté.

Une échographie abdominale a été réalisée dans le but de visualiser le pancréas et les surrénales.

Cette échographie a révélé une volumineuse masse pluricavitaire dans le foie en lieu et place de la vésicule biliaire, qui elle, n'a pas été identifiée (voir Figure 157). Ceci pourrait être compatible avec un cystadénome, un cystadénocarcinome ou une origine parasitaire.

Figure 140: Echographie d'une volumineuse masse pluricavitaire dans le foie en lieu et place de la vésicule biliaire

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie



La surrénale gauche d'**Oscar** était de taille normale, la surrénale droite était quant-à elle de taille très augmentée, hypoéchogène et présentait des minéralisations.

Des lames d'épanchement péritonéal étaient présentes. Le lobe droit du pancréas était bosselé et hypoéchogène, ce qui ne permettait pas d'exclure d'éventuels nodules pancréatiques.

Figure 141: Echographie de la surrénale gauche d'Oscar

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie

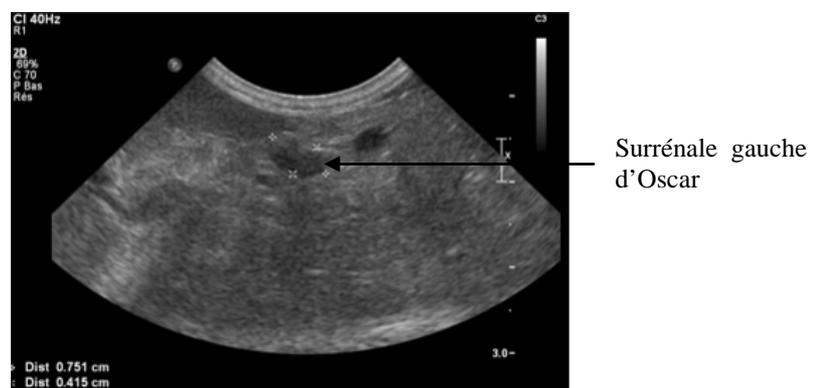
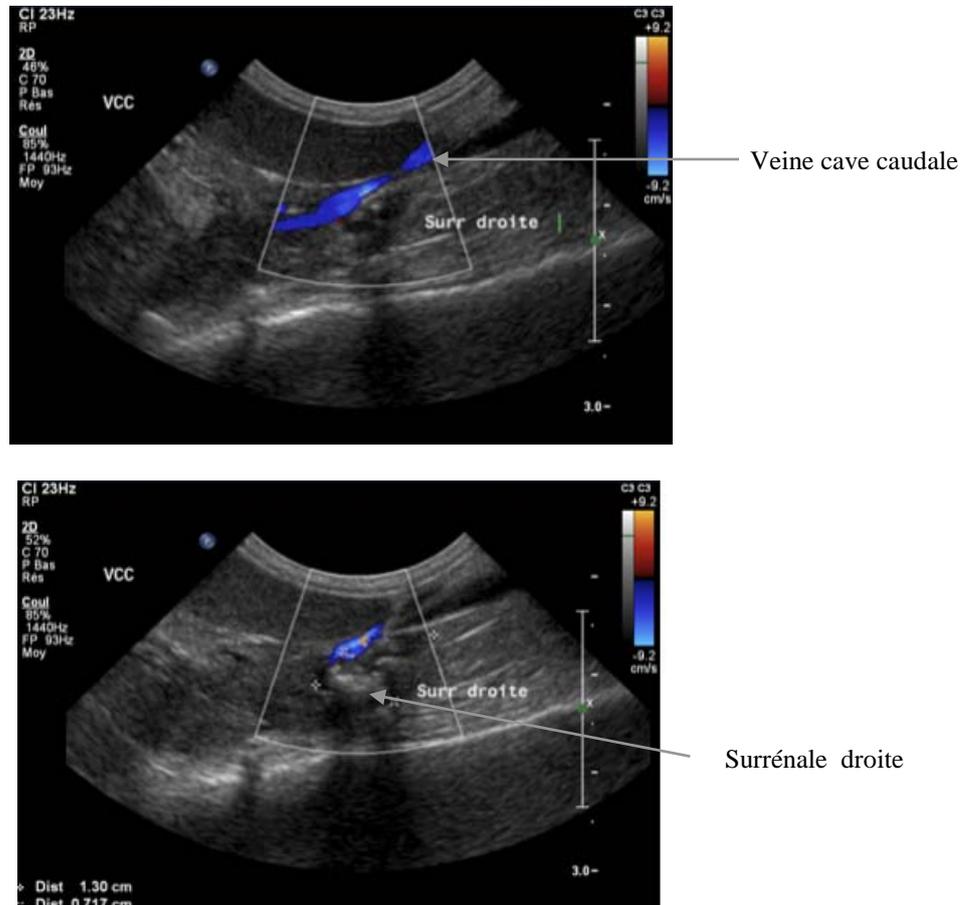


Figure 142: Echographie et Dopplers de la surrénale droite d'Oscar

Elle est de taille très augmentée, hypoéchogène avec des minéralisations. La veine cave caudale apparait en bleu.

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie



Pour Praline, une échographie abdominale a été réalisée. Cet examen n'a pas révélé d'anomalie hépatique, splénique ou rénale, l'échogénicité et la taille de ces organes étant normales. La surrénale gauche de Praline était cependant de taille très augmentée (2 centimètres sur 8 millimètres, la norme étant de 2 à 5 mm d'épaisseur sur 6 à 9 mm de longueur), hypoéchogène et hétérogène, à contours irréguliers, en contact avec l'aorte.

La surrénale droite ne présentait aucune anomalie de taille ou d'aspect. Cette échographie a ainsi révélé une tumeur surrénalienne gauche concordant avec l'hypothèse posée d'une maladie surrénalienne.

Le dosage hormonal a été refusé par le propriétaire.

4. Traitements instaurés

En ce qui concerne Juliette, deux propositions ont été faites au propriétaire de l'animal. En premier lieu, un traitement chirurgical a été recommandé: une surrénalectomie droite, présentant cependant l'inconvénient d'une anesthésie générale durant une heure à une

heure quinze minutes, et un risque de lésion de la veine cave caudale, surtout pour une surrénalectomie droite.

L'autre traitement proposé était la pose d'un implant d'un agoniste de la GnRH, celui-ci réduisant les signes cliniques pendant environ 1 an et demi, mais dans l'hypothèse d'un carcinome la progression n'en serait pas arrêtée. De plus, une anesthésie générale est aussi requise pour ce procédé, bien qu'elle soit de plus courte durée. Suite à ces propositions, le propriétaire a décidé d'un traitement chirurgical.

Le protocole anesthésique pour **Juliette** a été le suivant : une prémédication au midazolam, une analgésie procurée grâce à l'utilisation de meloxicam (Metacam®) et d'une perfusion de Fentanyl-Lidocaïne et Kétamine (FLK) durant toute l'intervention. L'induction était faite au masque avec du gaz anesthésique isoflurane (voir Figure 160) et l'animal fut intubé par voie endotrachéale à l'aide d'une sonde de diamètre 2,5. Un cathéter fut posé à la veine céphalique permettant ainsi un relais anesthésique au propofol par voie intraveineuse (IV).

Figure 143: Animal intubé mis sous isoflurane

Photographie personnelle



Le furet étant placé sur le dos, une incision ventrale sur la ligne blanche, commençant un à deux centimètres caudalement au processus xiphoïde et s'étendant caudalement pour permettre une visualisation adéquate de l'abdomen cranial et médial fut pratiquée (voir Figure 161)

Figure 144: Animal placé sur le dos

Photographie personnelle



L'incision de la ligne médiane achevée, un cadre fut mis en place pour dégager le champ opératoire (voir Figure 162) et des compresses humides disposées au-dessus et en dessous des viscères réclinées . La veine cave fut ainsi visualisée et disséquée doucement à l'aide de coton-tiges humides stériles (voir Figure 164 à Figure 166).

Figure 145: Cadre permettant de dégager le lieu opératoire

Photographie personnelle

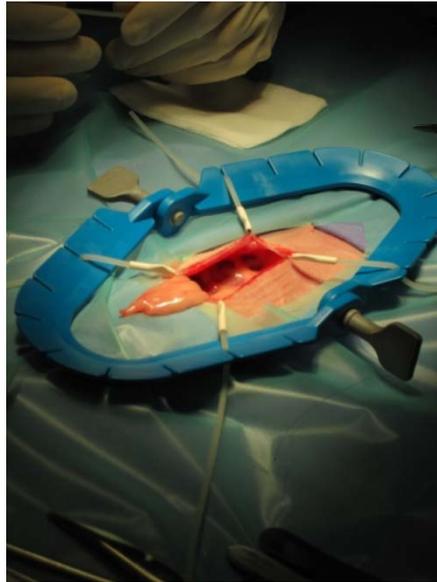
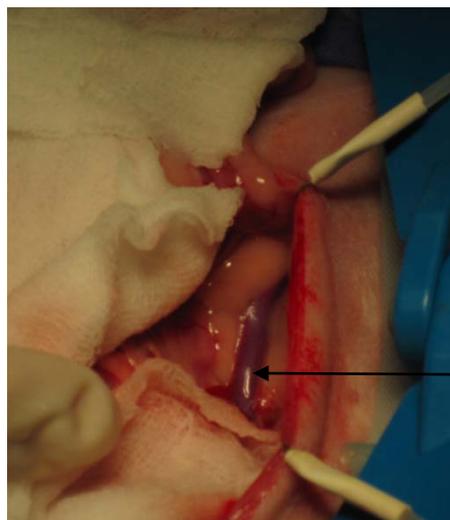


Figure 146: Visualisation de la veine cave.

Photographie personnelle



Veine cave caudale

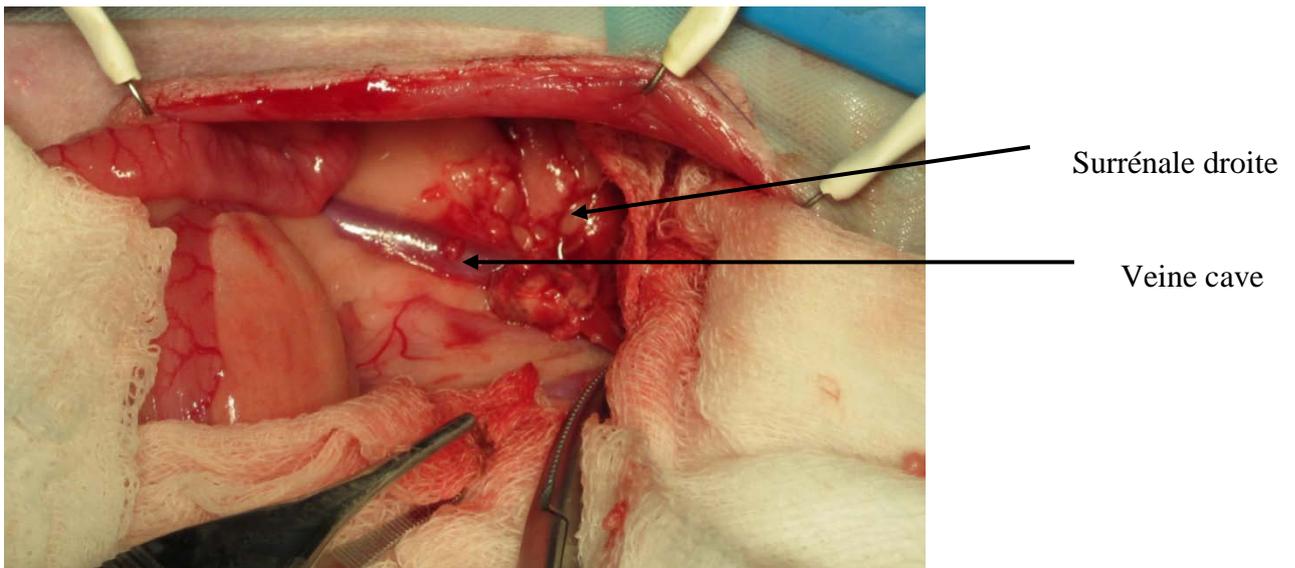
Figure 147: Dissection mousse au coton-tige

Photographie personnelle



Figure 148: Visualisation de la veine cave et de la surrénale droite

Photographie personnelle



La surrénale droite ainsi disséquée est alors précautionneusement clampée à l'aide de petits hémoclips au plus près de la veine cave, en faisant attention à ne pas léser la veine cave (voir Figure 167 et Figure 168).

Figure 149: Clamp de la surrénale droite au plus près de la veine cave

Photographie personnelle

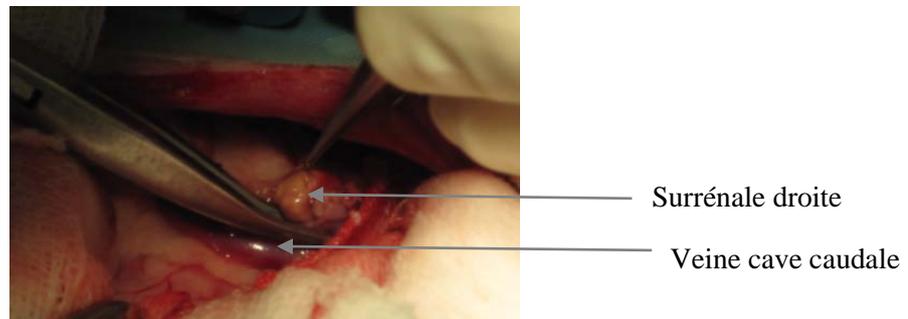
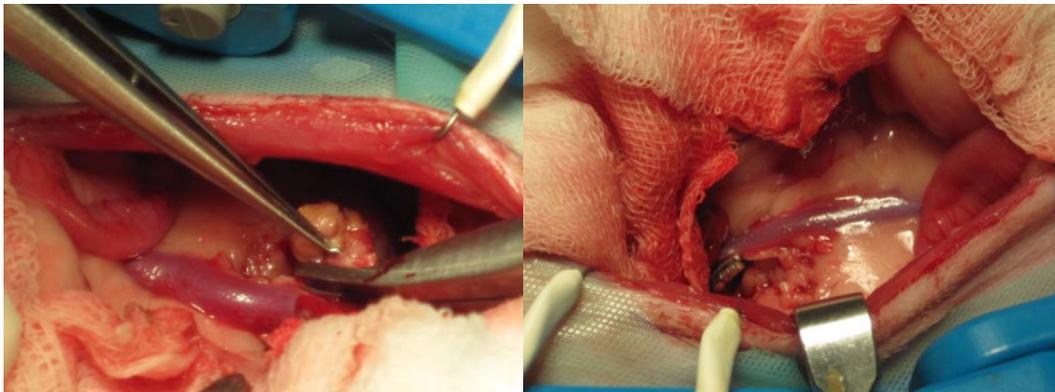


Figure 150: Pose d'hémoclips entre la surrénale droite et la veine cave.

Photographie personnelle



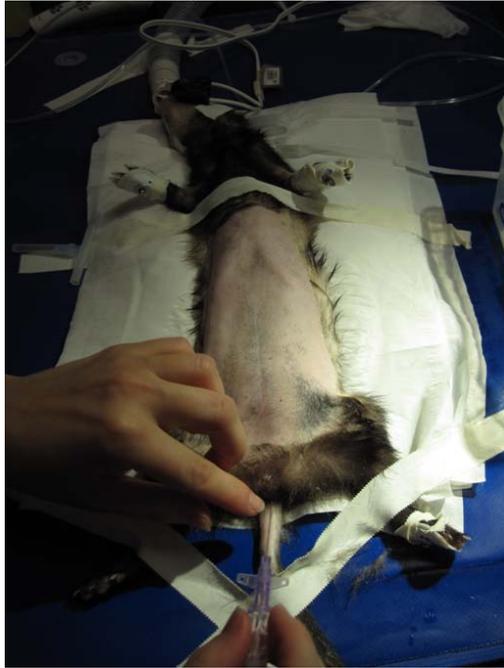
Après s'être assuré du retrait le plus complet possible de la surrénale droite et de l'intégrité de la veine cave caudale, le chirurgien a pu suturer le plan musculaire puis le plan sous-cutané à l'aide d'un surjet simple effectué avec du Vicryl rapide® 4-0. Le plan sous-cutané fut ensuite suturé à l'aide de points simple au Vicryl rapide® 4-0.

Après la chirurgie, **Juliette** a été mise sous couveuse et sous oxygénothérapie et perfusée avec de NaCl 0,9% à raison de 2 mL/h. La perfusion de FLK a été arrêtée dès le réveil de l'animal et un relais analgésique à la buprénorphine (Vetergesic ® ; 0,03 mg/mL) à la posologie de 0,03 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les six heures a été mis en place. L'animal fut rendu à son propriétaire sous meloxicam (Meloxoral Chien ® 1,5 mg/mL) à la dose de 0,09 mL une fois par jour pendant sept jours au moment des repas.

En ce qui concerne Ficelle, des antiparasitaires externes lui ont été appliqués (Advocate® : application du contenu d'une pipette à la base du cou en écartant les poils) et une néphrectomie ainsi qu'une surrénalectomie droites ont été conseillées au propriétaire.

Le propriétaire a accepté l'intervention chirurgicale. Un cathéter a été mis en place sur l'artère de la queue pour pouvoir mesurer la pression artérielle de l'animal pendant l'anesthésie (voir Figure 171).

Figure 151: Mise en place du cathéter sur l'artère de la queue
Photographie personnelle



Le matériel nécessaire à la chirurgie se composait d'une trousse de chirurgie de base, d'un cadre, de Versol ®, de fil Vicryl ® rapide 4-0 et de PDS II 3-0, de petits hémoclips, d'une seringue pour aspirer le contenu du rein (voir Figure 172)

Figure 152: Matériel nécessaire à l'intervention sur Ficelle
Photographie personnelle



Figure 153: Hémoclips utilisés lors de surrénalectomie de furets au CHUVA
Photographie personnelle



Le premier temps opératoire fut celui de la néphrectomie droite. Des compresses humides furent mises en place de part et d'autre des viscères réclinées pour permettre un accès plus aisé à la cavité abdominale, le rein droit de taille augmentée était alors visible (voir Figure 174). L'uretère droit fut alors clampé au plus près de la vessie (voir Figure 175).

Figure 154: Rein droit de taille augmentée visible une fois les viscères de Ficelle réclinés
Photographie personnelle

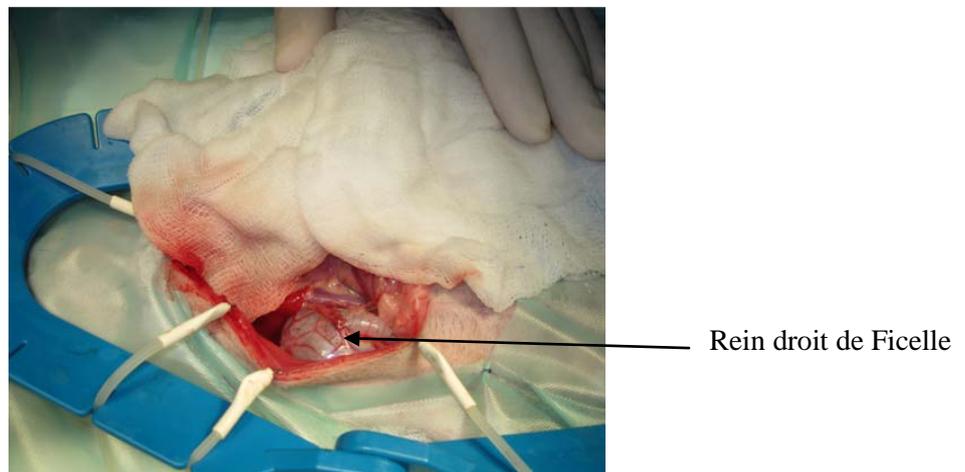


Figure 155: Clamp de l'uretère droit de Ficelle
Photographie personnelle



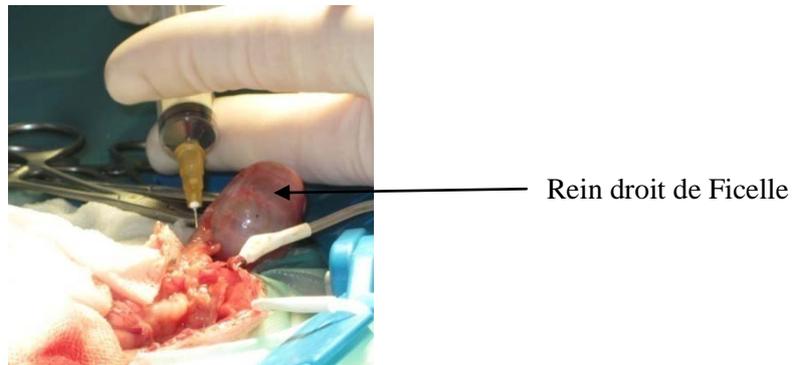
Le rein droit fut alors extériorisé, et son contenu légèrement ponctionné pour diminuer la tension existant au niveau de ses parois (4 mL d'urine furent ponctionnés) (voir Figure 176 et Figure 177).

Figure 156: Rein droit de Ficelle
Photographie personnelle



Figure 157: Ponction de quatre millilitres d'urines dans le rein droit de Ficelle

Photographie personnelle



L'uretère a alors été ligaturé au plus près possible de la vessie au PDS II 3-0, puis sectionné. Puis le rein a été excisé, et mis dans du formol pour une analyse histologique ultérieure (voir Figure 178).

Figure 158: Rein droit de Ficelle une fois excisé

Photographie personnelle



Le deuxième temps opératoire fut celui de la surrénalectomie droite. Le chirurgien a alors procédé à une dissection mousse très délicate de la surrénale droite à l'aide d'un coton-tige stérile humide, en s'aidant parfois d'une pince atraumatique (voir Figure 179).

Figure 159: Dissection mousse de la surrénale droite de Ficelle

Photographie personnelle



Des hémoclips furent posés entre la surrénale droite et la veine cave caudale, en veillant bien à ne pas exercer trop de tension sur la veine cave caudale. La surrénale droite a ensuite été excisée. Elle fut par la suite conservée dans du formol pour une analyse histologique ultérieure (voir Figure 180).

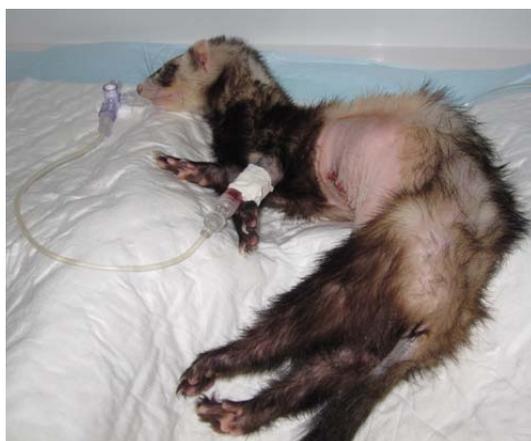
Figure 160: Aspect macroscopique de la surrénale droite de Ficelle une fois excisée
Photographie personnelle



Le plan musculaire a ensuite été suturé par un surjet interrompu en son milieu avec du fil PDS 3.0 (polydioxanone). Puis le plan sous-cutané a été suturé par un surjet simple au Vicryl rapide 4-0 et le plan cutané fut suturé en points simples au Vicryl 4-0. **Ficelle** s'est très bien remise de sa chirurgie (voir Figure 181).

Après son opération, elle a été mise sous perfusion d'un mélange de fentanyl, liocaine et kétamine (FLK) additionnée de glucose 2,5% et de NaCl toute la nuit, un relais analgésique ayant été effectué le lendemain en remplaçant le FLK par de la buprénorphine. Une couverture antibiotique a été mise en place à l'aide de céphalexine (Rilexine®) à la posologie de 20 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse. L'animal a été rendu à son propriétaire le 27 octobre 2011 sous méloxicam (Metacam chien® suspension buvable à 1,5 mg/mL à la dose de 0,06 mL deux fois par jour pendant 5 jours), sucralfate (Ulcars®), alginate de sodium (Gaviscon®) et céphalexine (Therios® reconditionné à 20 mg/mL) pendant 5 jours.

Figure 161: Ficelle une heure après sa chirurgie
Photographie personnelle



Oscar, le furet souffrant d'un insulinome, a été mis sous prednisolone (Solupred® solution buvable) à la posologie 0,3 mg/kg deux fois par jour. Une chirurgie a été proposée au propriétaire pour entreprendre une surrénalectomie droite et le retrait d'éventuels nodules pancréatiques.

Une alimentation destinée spécifiquement au furet a par ailleurs été conseillée. Oscar a été hospitalisé le 24 novembre 2011 en vue d'une chirurgie. Une prise de sang à la veine cave a été effectuée. La numération et la formule sanguine ont révélé une leucocytopenie neutrophilique et une thrombocytopenie. La glycémie d'Oscar était de 0,8 g/L, et son taux de créatine était légèrement bas à 5 mg/L, les autres paramètres étant normaux.

L'animal a été réhydraté par voie sous cutanée à l'aide de 30 mL d'une solution de glucose 2,5%, puis sous réhydratation intra-veineuse à 100 mL/kg/j de NaCl 0,9%, et sous prednisolone (Microsolone ®) à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour per os.

Le 28 novembre, jour de la chirurgie, sa glycémie était remontée à 2,11 g/L à 13 heures: l'animal a donc été opéré l'après-midi. Sa glycémie étant ensuite de 0,86 g/L à 18h (après la chirurgie) et de 0,94 g/L le 29 novembre à 10 heures : l'animal était donc stable concernant sa glycémie.

Pour Oscar, le chirurgien a procédé à une incision de huit centimètres sur la ligne blanche, une dissection mousse du ligament falciforme, ce qui a permis de mettre en évidence la surrénale droite. Celle-ci était anormale, de taille approximative de quatre millimètres, plurilobée, très adhérente à la veine cave crâniale sur sa face ventrale. Elle était située à deux centimètres crânialement au rein droit.

Deux ligatures au fil PDS 3.0 ont été posées, ainsi qu'un hémoclip sur la veine phrénico-abdominale.

Une dissection mousse de la surrénale droite s'en est suivie, sur sa face ventrale à l'aide de coton-tiges stériles humides, secs et de pinces mosquitos.

La surrénale gauche était normale à la palpation.

Le pancréas présentait un aspect macroscopique normal, sans nodule visible. Les lobes caudaux du foie ne présentaient pas non plus d'anomalies macroscopiques.

Après excision de la surrénale droite, la paroi musculaire a été suturée à l'aide d'un surjet simple avec un fil PDS 3.0. Puis un surjet simple intradermique a été réalisé à l'aide d'un fil Biosyn 5,0. Le plan cutané a été collé à la colle chirurgicale (voir Figure 182 à Figure 188).

Figure 162: Dissection mousse de la veine cave caudale d'Oscar
Photographie personnelle

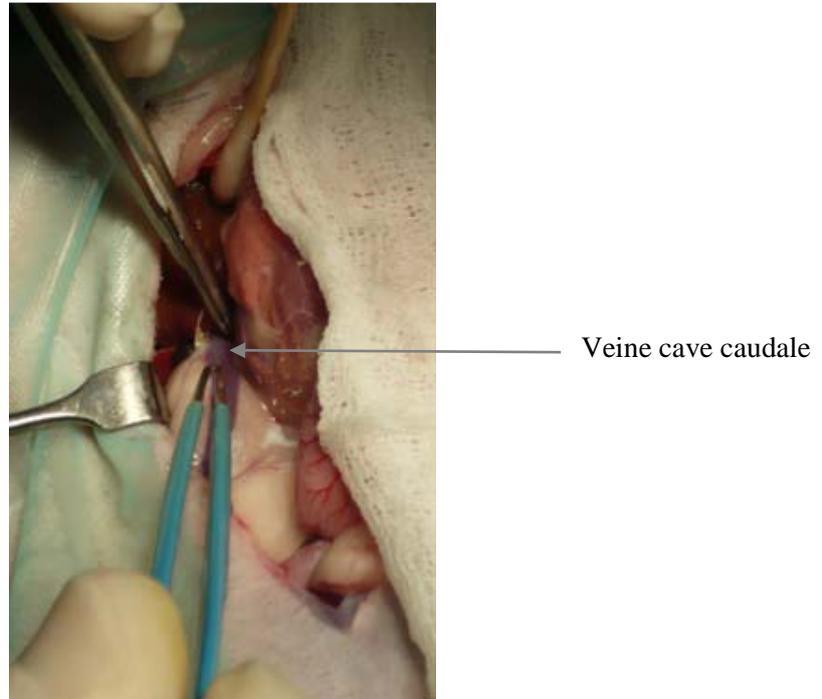
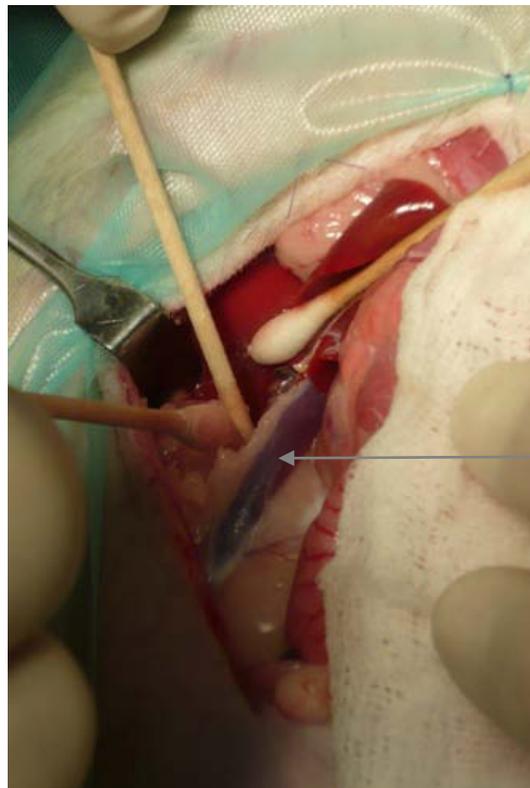


Figure 163: Dissection mousse de la veine cave caudale d'Oscar (2)
Photographie personnelle



Figure 164: Dissection mousse de la veine cave caudale d'Oscar (3)

Photographie personnelle



← Veine cave caudale

Figure 165: Pose de ligatures entre la veine cave caudale et la surrénale droite au fil PDS 3-0

Photographie personnelle

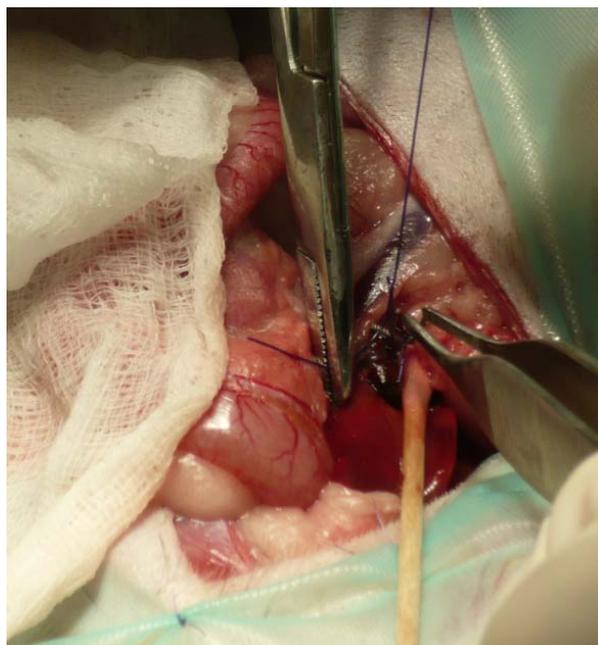


Figure 166: Pose de clips hémostatiques entre la surrénale droite et la veine cave caudale
Photographie personnelle

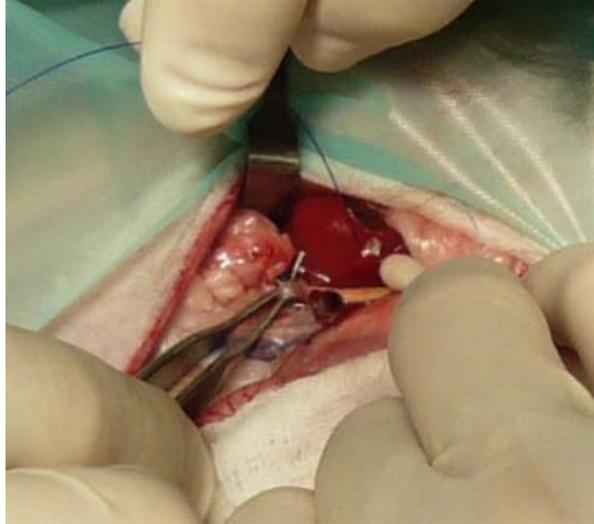


Figure 167: Clips hémostatiques posés entre la surrénale droite et la veine cave caudale d'Oscar

Photographie personnelle

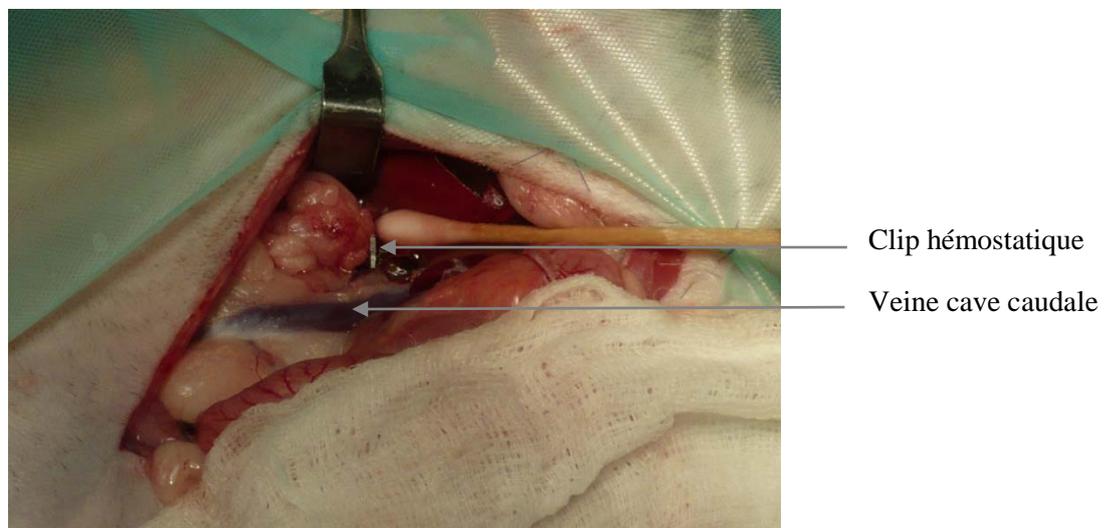
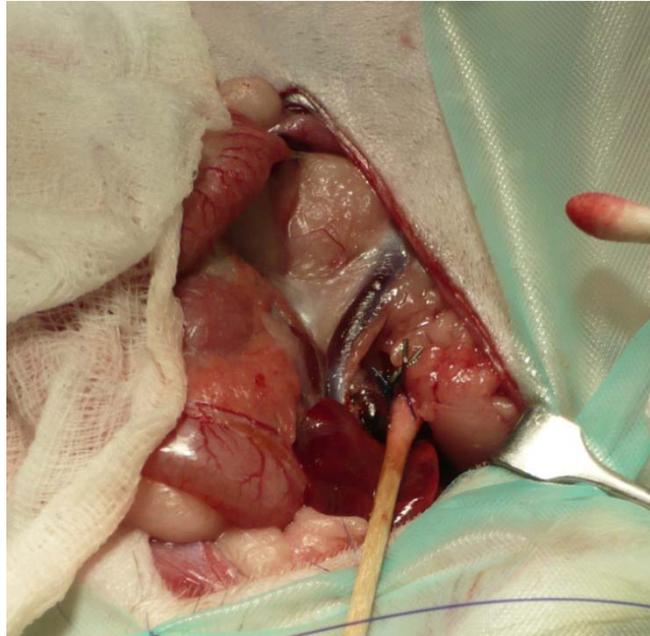


Figure 168: Clip hémostatique et ligatures en place une fois la surrénale droite excisée

Photographie personnelle



Après la chirurgie, **Oscar** a été mis sous perfusion continue intraveineuse de Fentanyl à $1\mu\text{g/mL}$ puis sous buprénorphine à la posologie de $0,03\text{ mg/kg}$ trois fois par jour en sous-cutané. Une réhydratation intraveineuse lui a été fournie à l'aide d'une solution de NaCl glucosé à 2,5% à raison de 50 mL/kg/j soit $1,9\text{ mL/h}$. Une antibiothérapie a été mise en place à l'aide de céphalexine (Rilexine®) par voie intra-veineuse. Un traitement à base de prednisolone (Microsolone®) et de diazoxide (solution buvable à l'arôme de cerise) a été mis en place pour pallier les symptômes de son insulinome.

Oscar a été rendu à son propriétaire le 29 novembre sous meloxicam (Meloxoral chat® suspension orale), ainsi que sous céphalexine (Therios® 75 mg). Pour pallier son insulinome, il a été mis en place un traitement à base de prednisolone (Microsolone®) à la dose de 1 mg/kg deux fois par jour soit un comprimé matin et soir à vie, remplacé par la suite par du Solupred® qu'il prenait plus facilement, ainsi que du Diazoxide solution buvable à 25 mg/mL , à la posologie de 15 mg/kg BID $0,6\text{ mL}$ matin et soir à vie et une alimentation à base de Carnivore Care® (poudre à diluer dans l'eau et donner à la seringue) et alimentation pour furets à disperser dans la maison.

Praline a subi une surrénalectomie gauche le 31 janvier 2012. Une incision ombilico-pubienne a été faite à la lame froide. Après une éviscération et un recouvrement de la masse intestinale à l'aide de compresses humides, la surrénale gauche a été visualisée à proximité de la veine cave craniale. La graisse péri-surrénalienne a été dilacérée et les vaisseaux

irriguant la glande ont été ligaturés à l'aide de clips hémostatiques. La surrénale gauche a ensuite été excisée, et les organes abdominaux repositionnés dans la cavité abdominale. Le plan musculaire a été suturé à l'aide d'un surjet simple effectué au fil Biosyn® 4-0. Des surjets simples intradermiques et cutanés ont été effectués à l'aide d'un fil Biosyn® 4-0.

Suite à cette surrénalectomie, **Praline** a été implantée à l'aide d'un implant d'un analogue de GnRH (Suprelorin 9,4 mg) en sous-cutané .

Après la chirurgie, une analgésie lui a été fournie grâce à une perfusion de fentanyl, lidocaïne et kétamine pendant vingt-quatre heures, remplacée ensuite par de la buprénorphine (Vetergésic®). Une hydratation lui a été fournie grâce à une perfusion de NaCl 0,9% additionnée de glucose à 1 mL/ heure, l'animal étant dysorexique. La prise alimentaire de **Praline** a été stimulée grâce à du nutrigel notamment et l'animal gavé à la seringue au Critical Care Carnivore®

Pour pallier les éventuels ulcères digestifs dus au traitement anti-inflammatoire (meloxicam : Metacam® 0,2 mg/kg une fois par jour par voie intraveineuse) l'animal a été mis sous anti-acide (ranitidine : Azantac®).

Une couverture antibiotique post-opératoire a été assurée par l'administration de céphalexine (Rilexine®) administrée par voie intraveineuse à la posologie de 20 mg/kg deux fois par jour.

Elle a été rendue à son propriétaire le 3 février 2012 sous anti-inflammatoire : meloxicam : Metacam chat ® (0,5 mg/mL) et sucralfate (Ulcars®) pendant trois jours. La couverture antibiotique a été continuée pendant dix jours à l'aide de céphalexine (Keforal®).

Les différents traitements administrés aux furets sont rassemblés dans le Tableau 19.

Tableau 19: Traitements des furets

Légende :

SID : 1 fois par jour, BID : 2 fois par jour, TID : 3 fois par jour

PO : per os (par voie orale), SC : par voie sous-cutanée, IV : par voie intraveineuse

FLK : préparation de fentanyl, lidocaïne et kétamine

Animal	Juliette	Ficelle	Oscar	Praline
Chirurgie	Surrénalectomie droite	Néphrectomie et surrénalectomie droites	Surrénalectomie droite	Surrénalectomie gauche
Traitements avant chirurgie		Imidaclopride et moxidectine (Advocate®)	Prednisolone (Solupred®) 0,3 mg/kg BID puis 2 mg/kg BID PO Réhydratation SC et IV	
Prémédication	Midazolam 0,2 mg/kg			
Analgésie per et pré-opératoire	Meloxicam 0,2 mg/kg IV et FLK (2µg/mL) dans une perfusion de NaCl 0,9%			
Induction	Isoflurane et relais au propofol : 4 mg/kg IV			
Traitements post-opératoires	Buprénorphine 0,03 mg/kg SC q6h	Buprénorphine 0,05 mg/kg q8h IV	FLK 1µg/mL puis buprénorphine 0,03 mg/kg q8h SC	- FLK puis buprénorphine 0,05 mg/kg SC q6h - Meloxicam (Metacam®) 0,2 mg/kg SID IV - Ranitidine (Azantac®) 2 mg/kg en IV lente q12h
Couverture antibiotique pendant l'hospitalisation	Céphalexine 20 mg/kg BID IV			
Instructions à la sortie	- Meloxicam 0,2 mg/kg PO SID 7 jours - Céphalexine (Keforal®) 20 mg/kg BID 10 jours - pose d'un implant d'analogue de la GnRH à renouveler tous les ans	- Céphalexine 20 mg/kg BID PO - Meloxicam 0,2 mg/kg 5 jours - Sucralfate (Ulcars®) ½ sachet BID PO 7 jours - Alginate de sodium (Gaviscon®) 1 mL BID PO 7 jours - pose d'un implant d'analogue de la GnRH (desloréline 4,7 mg SC) à renouveler tous les ans	- Prednisolone (Microsolone®) 1 mg/kg BID PO - Diazoxide (solution buvable à l'arôme de cerise) 15 mg/kg BID PO - Meloxicam 0,2 mg/kg 5 jours - Céphalexine (Therios® 75 mg) 20 mg/kg PO BID 10 jours - alimentation Carnivore Care®	- pose d'un implant de Suprelorin 9,4 mg/kg SC exécutée avant la sortie - Meloxicam 0,2 mg/kg PO SID 3 jours - Sucralfate (Ulcars®) 1/3 de sachet PO TID 3 jours - Céphalexine (Keforal®) 20 mg/kg BID 10 jours

5. Analyses histologiques des surrénales

La méthode utilisée pour les analyses histologiques consiste en une inclusion de la surrénale en paraffine, coupes et coloration par l'Hémalun-Eosine-Safran (HES).

- *Juliette*

Comme on peut le voir sur les Figure 186, 187, et 188 on observe dans le tissu surrénalien une prolifération tumorale représentée en grande partie par des cellules corticosurréaliennes de grande taille, bien différenciées, au cytoplasme abondant et vacuolisé. Les atypies cyto-nucléaires sont peu marquées. L'index mitotique est très faible. Cette masse est partiellement encapsulée.

Au sein de cette tumeur bien différenciée, un foyer de cellules de plus petite taille présentant un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, des atypies cyto-nucléaires marquées et un index mitotique élevé sont visibles.

Un infiltrat inflammatoire focal est visible entre le tissu surrénalien tumoral et normal. Cette analyse histo-pathologiques et en faveur d'un adénocarcinome corticosurrénalien de petite taille au sein d'un adénome de la même origine.

Figure 169: Coupe de surrénale de Juliette

x1

Coloration HES

Images fournies par le Dr. N. Cordonnier, unité d'Histologie

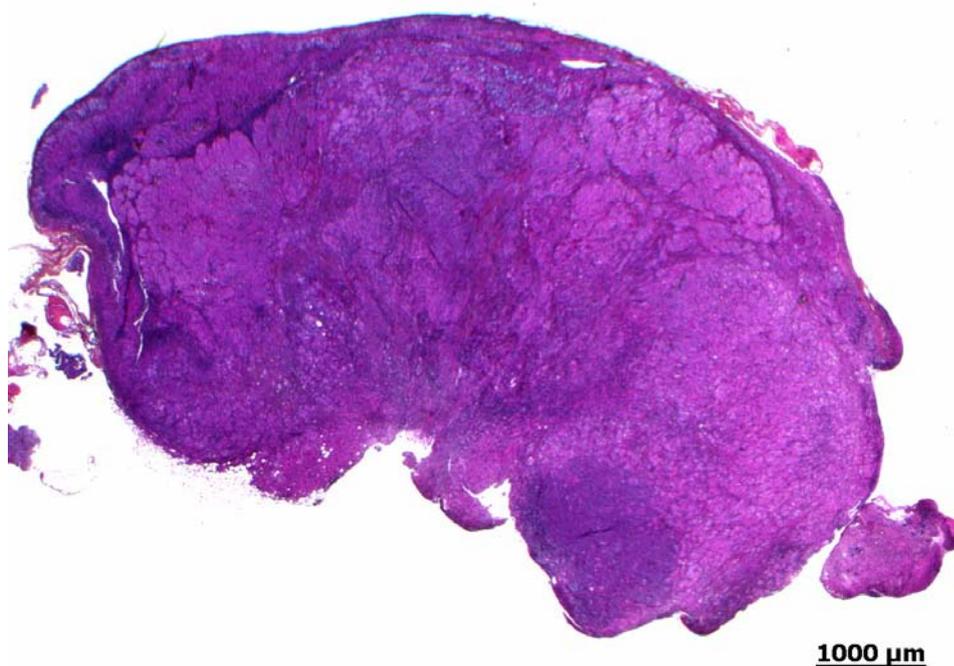


Figure 170: Coupe de surrénale de Juliette

x10

Coloration HES

Images fournies par le Dr. N. Cordonnier, unité d'Histologie

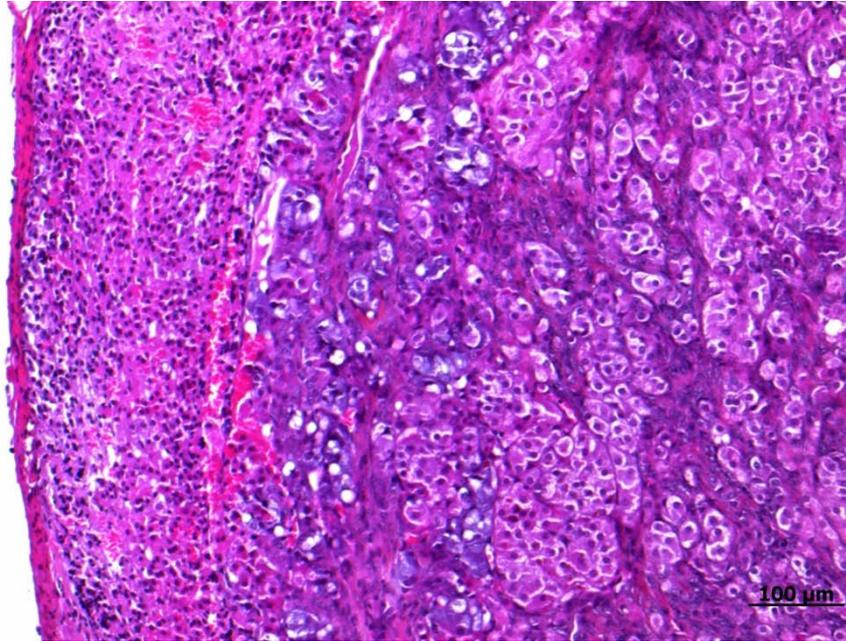
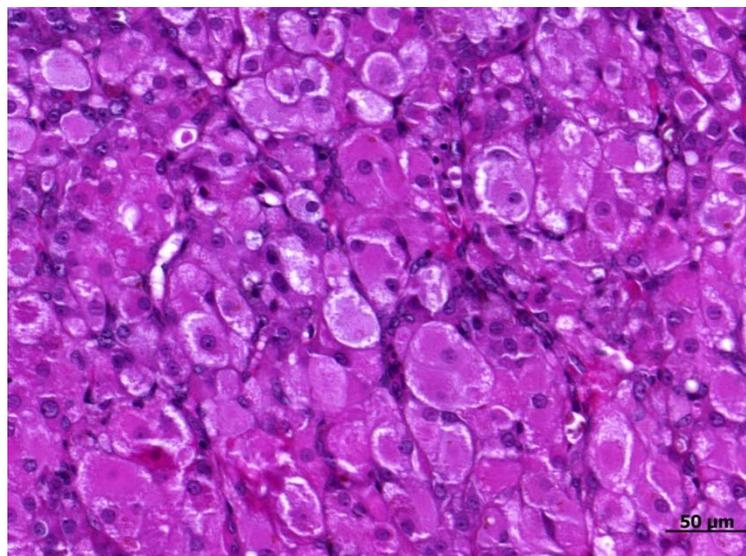


Figure 171: Coupe de surrénale de Juliette

x20

coloration HES

Images fournies par le Dr. N. Cordonnier, unité d'Histologie



- *Ficelle*

L'analyse histologique porte sur 2 prélèvements de rein et de surrénale. On observe sur le prélèvement de rein (Figure 190) une cavité kystique très volumineuse bordée par un épithélium de type transitionnel correspondant à l'épithélium du bassinet.

Sur la surrénale, un kyste volumineux est visible (Figure 189), multiloculaire, rempli d'un liquide éosinophile est visible. Ce kyste est bordé par un épithélium pavimenteux partiellement absent. En périphérie, le tissu corticosurrénalien est comprimé mais on peut observer des territoires réduits de glomérulée et fasciculée.

L'analyse histologique met en évidence un kyste corticosurrénalien avec atrophie du tissu corticosurrénalien normal associé à une hydronéphrose extrême conduisant à un rein kystique dépourvu de toute structure rénale.

Figure 172: Coupe de surrénale de Ficelle

x10

Coloration HES

Images fournies par le Dr. N. Cordonnier, unité d'Histologie

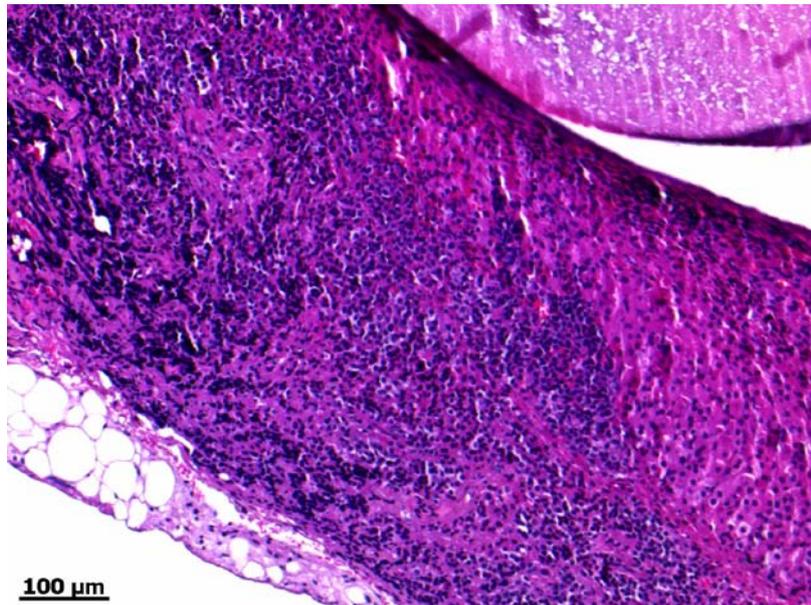
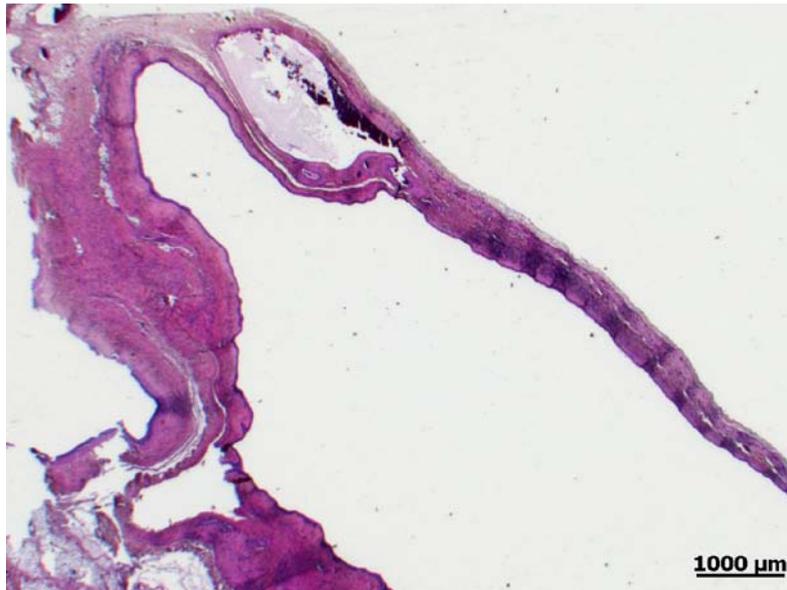


Figure 173: Coupe de rein de Ficelle

x1

coloration HES

Images fournies par le Dr. N. Cordonnier, unité d'Histologie



- **Oscar**

L'analyse histologique porte sur un tissu dont il est impossible de reconnaître l'origine en l'absence de tissu normal. On observe des lacs d'un matériel éosinophile amorphe parfois minéralisé et circonscrit par un épithélium simple tantôt pavimenteux tantôt cubique (kystes). L'interstitium présente un infiltrat lymphocytaire discret, une congestion et quelques hémorragies récentes. On constate une absence d'agents pathogènes visibles et de prolifération tumorale. Le matériel prélevé a ainsi été décrit comme constitué de multiples kystes surrénaux calcifiés.

- **Praline**

La surrénale gauche de Praline a été incluse dans de la paraffine, puis colorée à l'hémalum-Eosine-safran (HES).

L'examen cytologique a porté sur un plan de coupe de la surrénale gauche (Figure 191, 192, et 193). La glande surrénale présentait une taille augmentée (8 x 15 mm) suite à une lésion d'hyperplasie nodulaire multifocale à coalescente marquée. On note la présence de nodules d'hyperplasie de la zone fasciculée de la corticosurrénale, de 200 μm à 5 mm de diamètre, séparés par une prolifération marquée de fibres musculaires lisses (voir Figure 189).

Les cellules glandulaires hyperplasiques présentaient deux aspects différents : des cellules polyédriques de grande taille (30 à 40 μm de diamètre) et des cellules de petite taille (15 μm de diamètre environ). Les cellules polyédriques présentaient un cytoplasme abondant, granuleux et éosinophile. Leur noyau était ovoïde, à chromatine finement mottée, avec un nucléole éosinophile (voir Figure 190).

Les cellules de petite taille présentaient un cytoplasme modérément abondant et acidophile, leur noyau étant ovoïde et pycnotique.

La médullosurrénale était d'aspect non lésionnel.

L'analyse histologique n'a pas révélé d'atypies cellulaires ni de processus tumoral.

Cette analyse révèle donc une hyperplasie corticosurrénalienne nodulaire marquée de la surrénale gauche.

Figure 174: Coupe de surrénale de Praline

x10

Coloration HES

Images fournies par le Dr. N. Cordonnier, unité d'Histologie

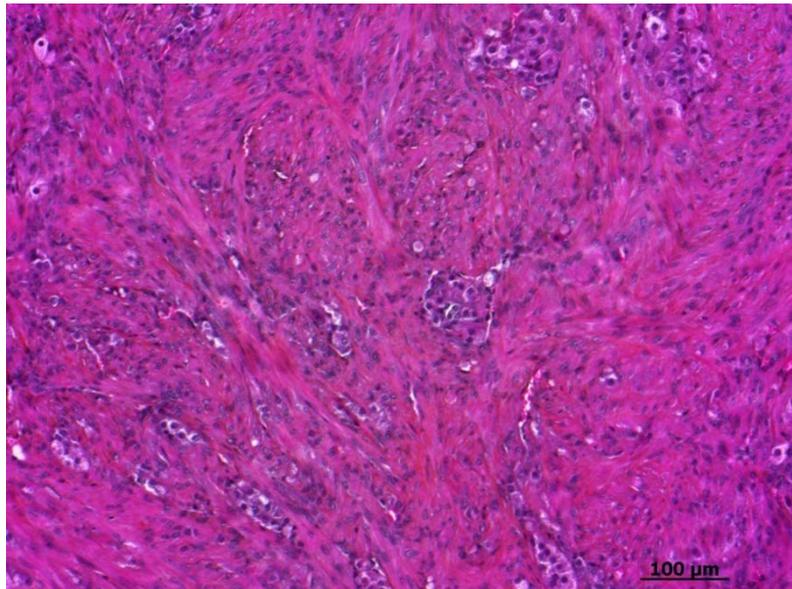


Figure 175: Coupe de surrénale de Praline

x20

Coloration HES

Images fournies par le Dr. N. Cordonnier, unité d'Histologie

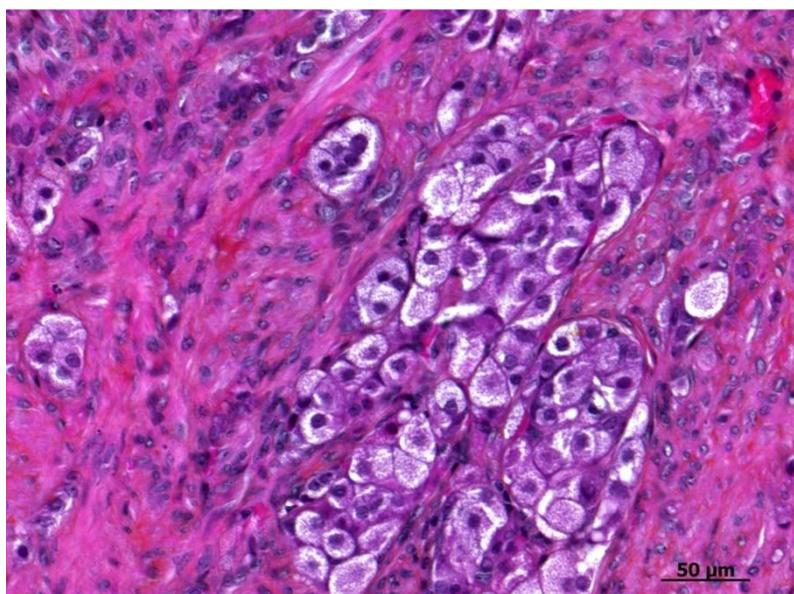
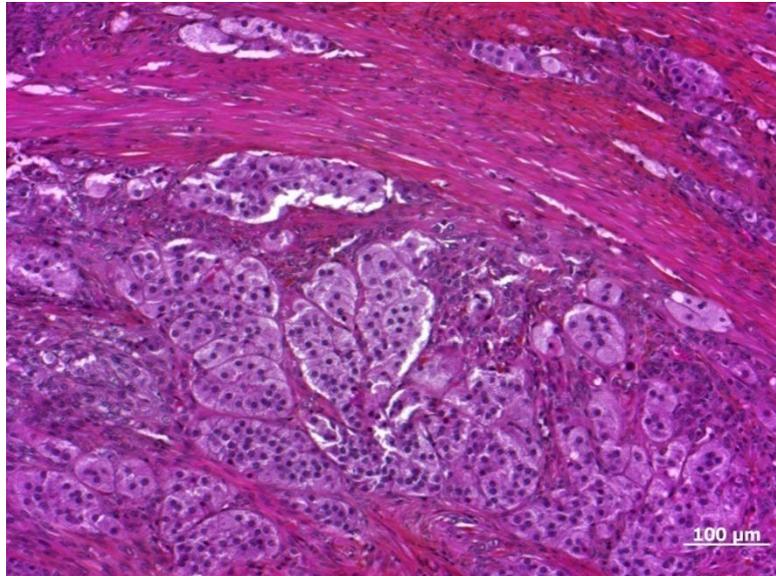


Figure 176: Coupe de surrénale de Praline

x10

Coloration HES

Images fournies par le Dr. N. Cordonnier, unité d'Histologie



6. Suivi post-opératoire et pronostic

A son retour à la maison, **Juliette** était plus calme, dormait beaucoup, son alimentation et sa prise de boisson étant normales. Une semaine après son opération, sa palpation abdominale était souple et non douloureuse, la plaie était belle, la vulve était toujours oedématisée, un peu rouge et présentait un léger écoulement d'aspect purulent. Le 25 mai, l'examen clinique de Juliette était satisfaisant, sa vulve étant néanmoins encore légèrement oedématisée.

Un suivi échographique fut recommandé quatre à six mois plus tard, ainsi que la pose d'un implant hormonal contenant un agoniste de la GnRH à renouveler tous les ans.

Juliette est revenue en consultation d'urgence en novembre 2011 pour gonflement de la face depuis une semaine, abattement, dysorexie, éternuements depuis une semaine, perte de la prémolaire droite supérieure en début de semaine et perte de poids : elle pesait alors 570 grammes contre 680 grammes en mai dernier. Les propriétaires ne rapportaient pas de vomissements ni diarrhée, et décrivaient une odeur forte depuis une semaine.

L'examen clinique n'a pas révélé pas d'anomalie respiratoire, l'animal était alerte et ambulateur, mais une masse de 1,5 cm de diamètre, lisse, ferme, mobilisable était palpable en région abdominale moyenne droite.

Juliette présentait un abcès dentaire prémolaire supérieur droit remontant jusqu'à l'oeil droit qui restait à demi-fermé et était purulent. Aucune adénomégalie n'était palpable et l'animal ne présentait pas d'alopecie.

A son admission, Juliette fut mise sous céphalexine (Rilexine®: 20 mg/kg deux fois par jour par voie intra-veineuse), méloxicam (Metacam®: 0,2 mg/kg une fois par jour par voie orale), sucralfate (Ulcar® : un tiers de sachet trois fois par jour per os), et une réhydratation par voie intraveineuse (perfusion de NaCl 0,9% à 1,7 ml/h) fut mise en place, mais l'état de l'animal ne s'est pas amélioré.

Une échographie abdominale de Juliette a révélé un épanchement pleural et péritonéal anéchogène, une stéatite généralisée, un foie de taille normale à limite supérieure, et une paroi de la vésicule biliaire légèrement épaissie. Un épaississement circonférentiel hypo-échogène de la paroi gastrique avec perte de l'aspect en couche, et une infiltration identique au niveau de certaines anses intestinales était aussi observable. Les reins étaient de taille limite inférieure, hypo-échogènes. Ils présentaient une jonction cortico-médullaire peu nette avec présence d'un kyste unique bilatéral. On pouvait noter la présence d'une splénomégalie sévère avec une rate hypoéchogène homogène au contour bosselé, occupant le flanc droit de l'abdomen. Une structure oblongue d'échogénicité proche de celle de la graisse était présente au niveau du site chirurgical de la surrenale droite, la surrenale gauche étant d'aspect normal. Ces données échographiques évoquaient un lymphome gastrique, intestinal et probablement splénique. L'aspect des reins était compatible avec un processus dégénératif ou inflammatoire chronique.

Une radiographie du corps entier de Juliette a alors été réalisée. Elle a révélé une opacité thoracique généralisée, de nombreuses scissures inter-lobaires et un décollement des poumons caudaux et des lobes crâniens pulmonaires, compatible avec un collapsus lié à l'épanchement.

On notait un manque de contraste abdominal généralisé et une distension abdominale modérée marquant un épanchement péritonéal. On pouvait constater une opacité métallique de forme géométrique compatible avec l'hémoclip posé au moment de la surrenalectomie droite (voir Figure 192 et Figure 193).

Figure 177: Radiographie de profil de Juliette

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie

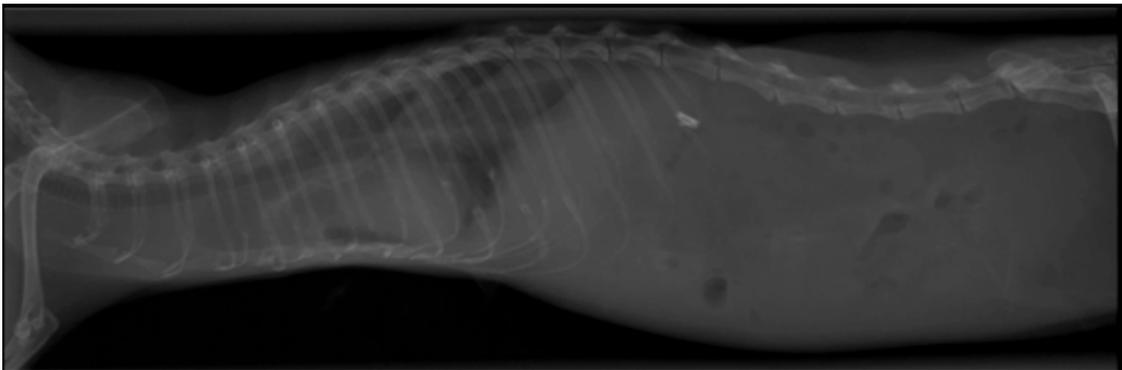
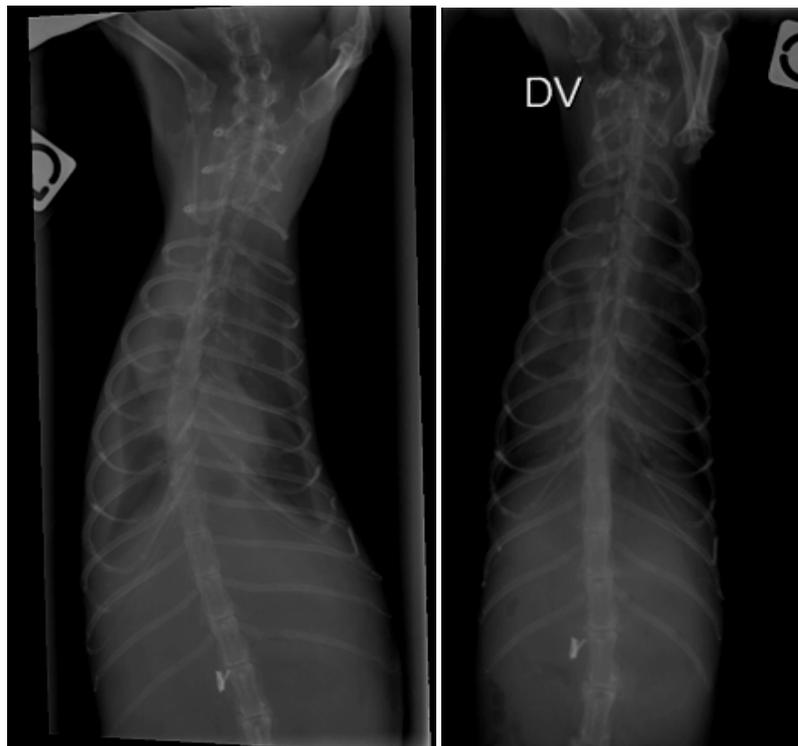


Figure 178: Radiographie de face de Juliette avec à gauche une incidence ventro-dorsale et à droite dorso-ventrale.

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort- Unité Imagerie



Un diagnostic de lymphome a été posé. La propriétaire de Juliette a alors décidé de procéder à une euthanasie de l'animal le 21 novembre 2011 et n'a pas souhaité d'autopsie.

En ce qui concerne Ficelle, un implant de desloréline de 4,7 mg a été posé en sous-cutané sous anesthésie flash environ un mois après sa surrenalectomie. L'animal était alors en bon état général et ne présentait pas d'anomalie à l'examen clinique.

Oscar était en bon état général le 7 décembre, présentant un appétit diminué. La palpation abdominale était un peu liquidienne. La propriétaire rapportait des selles molles. La plaie de laparotomie était belle et bien cicatrisée. Sa glycémie était de 0,67 g/L ce jour là.

Il a alors été mis en place traitement à base de céphalexine (Therios®) 0,9 mL per os matin et soir pendant quatre jours, du sucralfate (Ulcar®) à raison d'un tiers de sachet matin et soir pendant sept jours, un traitement antiparasitaire à l'aide d'Advocate® et une alimentation appétante : a/d® et un échantillon d'aliment pour furet fut proposé. Il a été conseillé au propriétaire une alimentation à volonté en disposant la nourriture dans différents endroits de la maison, l'animal étant ainsi poussé à chercher sa nourriture et répartir son alimentation sur la journée. Aucune modification n'a été apportée au traitement à base de Diazoxide et Solupred®. Un implant de Suprelorin® (agoniste de la GnRH) a été posé sur Oscar.

En avril 2012, il était en bon état général et supportait bien son traitement de diazoxide et prednisolone. Sa glycémie était alors de 0,86 g/L. L'animal sera suivi tous les 3 mois, une glycémie de contrôle étant effectuée à chaque rendez-vous pour un ajustement éventuel de son traitement palliatif pour son insulinome.

7. Discussion

Ces quatre cas illustrent la grande diversité des affections surrénaliennes à l'origine d'une maladie surrénalienne (voir Tableau 20). En effet, on a pu mettre en évidence la présence d'un adénocarcinome corticosurrénalien au sein d'un adénome de la même origine, un kyste corticosurrénalien avec atrophie des tissus mous adjacents, de multiples kystes surrénaliens calcifiés et une hyperplasie corticosurrénalien nodulaire, à l'origine de la maladie surrénalienne chez ces quatre furets. Ceci souligne l'importance d'une analyse histologique de la surrénale excisée, pour adapter le suivi de l'animal.

Tous les furets étaient castrés chirurgicalement depuis plus de 3 ans au moment de leur présentation, ce qui est compatible avec l'hypothèse selon laquelle le manque de rétrocontrôle des stéroïdes sexuels gonadiques sur l'axe hypothalamo-hypophysaire après castration est un des éléments contribuant à la mise en place de la maladie surrénalienne. C'est pourquoi, pour réguler l'axe hypothalamo-hypophysaire, un implant d'analogue de la GnRH a été posé après la surrénalectomie unilatérale. Un recul de plusieurs années sera nécessaire pour constater l'efficacité de cette méthode, par rapport au nombre de récurrences et de tumorigénèse contralatérales.

Ces quatre cas montrent aussi l'importance pour le praticien de maîtriser les maladies intercurrentes à la maladie surrénalienne. Il est en effet intéressant de constater que sur les quatre cas de maladie surrénalienne, deux furets souffraient d'une autre affection (lymphome et insulinome).

Tableau 20: Diagnostics et évolutions des quatre cas

	Juliette	Ficelle	Oscar	Praline
Symptômes	Alopécie et vulve oedématiée	Alopécie à la base de la queue	Parésie brutale du train arrière, dépilation de la queue et prurit	Dépilation et amaigrissement
Découverte échographique et/ou clinique	Splénomégalie	Hydronéphrose	Insulinome	
Diagnostic histologique concernant les surrénales	Adénocarcinome corticosurrénalien de petite taille au sein d'un adénome de la même origine	Kyste corticosurrénalien avec atrophie du tissu corticosurrénalien normal associé à une hydronéphrose extrême conduisant à un rein kystique dépourvu de toute structure rénale	Multiples kystes surrénaux calcifiés	Hyperplasie corticosurrénalienne nodulaire marquée de la surrénale gauche L'analyse histologique n'a pas révélé d'atypies cellulaires ni de processus tumoral.
Evolution	Lymphome gastrique, intestinal et probablement splénique -aspect des reins compatible avec un processus dégénératif ou inflammatoire chronique - décision d'euthanasie	Bonne	Supporte bien son traitement à base de diazoxide et prednisolone glycémie stabilisée Suivi régulier	Bonne Implant suprelorin 9,4 mg bien supporté

CONCLUSION

La maladie surrénalienne du furet est une maladie fréquemment rencontrée, due à une hypersécrétion de stéroïdes sexuels par la corticale surrénalienne. Elle constitue la deuxième tumeur endocrine du furet après l'insulinome. Un diagnostic précis (à l'aide d'outils diagnostiques comme l'échographie et les dosages hormonaux) et une intervention rapide sont importants pour offrir à l'animal les meilleures chances d'un traitement chirurgical et médical réussi, une meilleure qualité de vie et une espérance de vie augmentée.

L'étude de la mise en place embryologique du cortex surrénalien, et des facteurs intervenant dans cette mise en place, permet une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie surrénalienne du furet. La cytologie et la pathologie des surrénales permettent un diagnostic de certitude et contribuent à mieux comprendre l'origine, la fonction et la malignité des cellules tumorales surrénaliennes. De nombreuses avancées ont récemment permis d'appréhender plus précisément la mise en place de la maladie surrénalienne du furet, permettant la mise en place de traitements préventifs ou curatifs efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHERMANN J.C, MEEKS J.J, et JAMESON J.L (2001). Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **185**, 17–25
- ACKERMANN J, CARPENTER JW, GODSHALK CP, HARMS CA (1994). Ultrasonographic detection of adrenal gland tumors in two ferrets, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **205** (7), 1001-1003.
- ANTINOFF N, HAHN K (2004). Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics, *Vet. Clin. Exot. Anim.*, **7**, 579–625
- APAJA, P.M., AATSINKI J.T., RAJANIEMI H.J ET PETAJA-REPO U.E. (2005). Expression of the mature luteinizing hormone receptor in rodent urogenital and adrenal tissues is developmentally regulated at a posttranslational level. *Endocrinology*, **146**, 3224–3232
- ARENDT J. , RAJARATNAM S. (2008) Melatonin and its agonists: an update: References. *The British Journal of Psychiatry*, **193**, 267-269
- BAKER DL, WILD MA, CONNER M, RAVIVARAPU HB, DUNN RL, NETT TM (Effects of GnRH agonist (leuprolide) on reproduction and behavior in female waipiti (*Cervus elaphus nelsoni*). *Reproduct. Supp.*, **60**, 155-167
- BARTLETT L (2002). Ferret Soft Tissue Surgery, *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **11**, 221-230
- BEEBER NL (2011). Surgical management of adrenal tumors and insulinomas in ferrets, *journal of exotic pet medicine*, **20**, 206-216
- BERNICHTTEIN S, PELTOKETO H., HUHTANIEMI I. (2009), Adrenal hyperplasia and tumours in mice in connection with aberrant pituitary gonadal function, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **300**, 164–168
- BERNICHTTEIN S., ALEVIZAKI, HUHTANIEMI I. (2008a). Is the adrenal cortex a target for gonadotropins?, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **19**, 231-238
- BERNICHTTEIN S., PETRETTO E., JAMIESON S., GOEL A., AITMAN T.J., MANGION J., HUHTANIEMI I. (2008b). Adrenal gland tumorigenesis after gonadectomy in mice is a complex genetic trait driven by epistatic loci. *Endocrinology*, **149**, 651–661
- BESSO JG, TIDWELL AS, GLIATTO JM (2000). Retrospective review of the ultrasonographic features of adrenal lesions in 21 ferrets, *Vet. Radiol. Ultrasound.*, **41**, 345–52.
- BEUSCHLEIN F, LOOYENGA B, REINCKE M (2004). Role of the inhibin/activin system and luteinizing hormone in adrenocortical tumorigenesis, *Horm. Metab. Res.*, **36**, 392–396
- BEUSCHLEIN F, REINKE M, KARL M., TRAVIS W.D., JAURSCH-HANCKE C., ABDEIHAMID S. et al., (1994), Clonal composition of human adrenocortical neoplasms, *Cancer. Res.*, **54**, 4927–4932
- BEUSCHLEIN F., MUTCH C., BAVERS D, ULRICH-LAI Y.M, ENGELAND W.C., KEEGAN C, HAMMER G.D (2002). Steroidogenic Factor-1 Is Essential for Compensatory Adrenal Growth Following Unilateral Adrenalectomy, *Endocrinology*, **143**(8), 3122–3135
- BEUSCHLEIN F., LOOYENGA B., BLEASDALE S., MUTCH C., BAVERS D., PARLOW A., et al., (2003). Activin induces x-zone apoptosis that inhibits luteinizing hormone-dependent adrenocortical tumor formation in inhibin-deficient mice, *Mol. Cell. Biol.* **23**, 3951–3964
- BIELINSKA M., PARVIAINEN H., PORTER-TINGE S., KIIVERI S., GENOVA E., RAHMAN N. et al., (2003) Mouse strain susceptibility to gonadectomy induced adrenocortical tumor formation correlates with the expression of GATA-4 and luteinizing hormone receptor, *Endocrinology*, **144**, 4123–4133

- BIELINSKA M, GENOVA E, BOIME I, PARVIAINEN H., KIIVERI S., LEPPALUOTO J. et al., (2005), Gonadotropin- induced adrenocortical neoplasia in NU/J nude mice, *Endocrinology*, **146(9)**, 3975-3984
- BIELINSKA M, GENOVA E., BOIME I., PARVIAINEN H., KIIVERI S., RAHMAN N., et al., (2004), Nude Mice as a Model for Gonadotropin α -Induced Adrenocortical Neoplasia, *Endocrine Research*, **30**, 913-917
- BIELINSKA M, KIIVERI S, PARVIAINEN H, MANNISTO S., HEIKINHEIMO M., WILSON D.B. (2006). Gonadectomy- induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) and laboratory mouse, *Vet. Pathol.*, **43**, 97- 117
- BIELINSKA M, PARVIAINEN H, KIIVERI S, HEIKINHEIMO M., WILSON D (2009). Origin and Molecular Pathology of Adrenocortical Neoplasms, *Vet. Pathol.*, **46(2)**, 194–210
- BIELINSKA M. (2007), GATA-4 Is Required for Sex Steroidogenic Cell Development in the Fetal Mouse, *Developmental Dynamics*, **236**, 203–213
- BIXLER H., ELLIS C. (2004) Ferret care and husbandry, *Vet. Clin. Exot. Anim.*, **7**, 227-255
- BLANES A., DIAZ-CANO S (2006) DNA and kinetic heterogeneity during the clonal evolution of adrenocortical proliferative lesions, *Hum. Pathol.*, **37**, 1295–1303
- BOSCARO M., BARZON L, FALLO F., SONINO N (2001). Cushing's disease, *Lancet*, **357**, 783–791
- BOUSSARIE D. (2007-2008), Adénocarcinome cortico-surrénalien sur une furette, P.A.S.E., vol 7.4, p 13-18
- BOUSSARIE D. (2008), Guide pratique de médecine du furet., Paris, Editions MED'COM, partie 3, Affections endocriniennes, 82-87
- BROWN SA. (1997) Neoplasia. *In*: Hillyer EV, Queesenberry KE, eds. Ferrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders Co, 100–101.
- CAPLAN ER, PETERSON ME, MULLEN HS, QUESENBERRY KE, ROSENTHAL KL, HOEFER HL, et al., (1996) Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986–1994), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **209(10)**, 1741–5.
- CARLSON BM (2007). Human adrenal cortex hyperfunction due to LH/hCG, *Molecular and Cellular endocrinology*, **269**, 46-50
- CHEN S (2010). Advanced Diagnostic Approaches and Current Medical Management of Insulinomas and Adrenocortical Disease in Ferrets (*Mustela putorius furo*), *Vet. Clin. Exot. Anim.*, **13**, 439–452
- CHRISTOPOULOS S., BOURDEAU I., LACROIX A. (2005). Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors, *Horm. Res.*, **64**, 119–131
- COLEMAN GD, CHAVEZ MA, WILLIAMS BH (1998). Cystic prostatic disease associated with adrenocortical lesions in the ferret (*Mustela putorius furo*), *Vet. Pathol.*, **35**, 547-549
- DEMAS G.E., MOFFATT C.A., DRAZEN D.L., NELSON R.J (1999). Castration does not inhibit aggressive behavior in adult male prairie voles (*Microtus ochrogaster*), *Physiol. Behav.*, **66 (1)**, 59–62
- DESMARCHELIER M., LAIR S., DUNN M., LANGLOIS I. (2008). Primary hyperaldosteronism in a domestic ferret with an adrenocortical adenoma, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **233**, 1297-1301
- EHRHART N., WITHROW S.J, EHRHART E.J, WIMSATT J.H (1996). Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases (1986-1994) *JAVMA*, **209**, 1737- 1740

- EVANS T, SPRINGSTEEN K (1998). Anesthesia of Ferrets, *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **7**, 48-52
- FEELDERS R.A., LAMBERTS S., HOFLAND L, VAN KOETSVELD P.M., VERHOEF-POST M., THEMEN A. et al., (2003). Luteinizing hormone (LH)-responsive Cushing's syndrome: the demonstration of LH receptor messenger ribonucleic acid in hyperplastic adrenal cells, which respond to chorionic gonadotropin and serotonin agonists in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 230–237
- FEKETE E, WOOLLEY G, LITTLE CC (1941). Histological changes following ovariectomy in mice, *J. Exp. Med.*, **7**, 1–8
- FIDLER W.J. (1977). Ovarian thecal metaplasia in adrenal glands, *Am. J. Clin. Pathol.*, **67**, 318–323
- FOTTNER C, HOEFLICH A, WOLF E, WEBER MM (2004). Role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical growth control and carcinogenesis, *Horm. Metab. Res.*, **36**, 397–405
- FOX JG, GOAD MEP, GARIBALDI BA, WIEST LM (1987). Hyperadrenocorticism in a ferret, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **191(3)**, 343-344
- GLIATTO JM, ALROY J, SCHELLING SH, ENGLER SJ, DAYAL Y (1995). A light microscopical, ultrastructural and immunohistochemical study of spindle-cell adrenocortical tumours of ferret, *J. Comp Pathol.*, **113**, 175–183
- GOULD WJ, REIMERS TJ, BELL JA, LAWRENCE HJ, RANDOLPH JF, ROWLAND PH, SCARLETT JM. (1995) Evaluation of urinary cortisol : creatinine ratios for the diagnosis of hyperadrenocorticism associated with adrenal gland tumors in ferrets., *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **206(1)**, 42-46.
- GRECO D (2007). Hyperadrenocorticism associated with sex steroid excess, *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, **22**, 12-17
- HAMMER G, PARKER K, SCHIMMER B (2005). Minireview: transcriptional regulation of adrenocortical development, *Endocrinology*, **146**, 1018–1024
- HERBERT CA, TRIGG TE (2005). Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals, *Anim. Reprod. Sci.*, **88**, 141-153
- HOLMES RL (1961). The adrenal glands of the ferret (*Mustela putorius*), *Journal of Anatomy*, **95**, 325-336
- HOPPE (2010). The senior ferret (*Mustela putorius furo*), *Vet. Clin. Exot. Anim.*, **13**, 107-122
- HUSEBY RA, BITTNER JJ (1951). Differences in adrenal responsiveness to post-castrational alteration as evidenced by transplanted adrenal tissue, *Cancer. Res.*, **11**, 954–961
- JALLAGEAS M, BOISSIN J, MAS N (1994). Differential photoperiodic control of seasonal variations in pulsatile luteinizing hormone release in long-day (ferret) and short-day (mink) mammals, *J. Biol. Rhythms*, **9**, 217–231
- JALLAGEAS M, MAS N (1996). Balance Between Opposite Effects of Short Day Stimulation and Testicular Steroid Feedback Inhibition on Pituitary Pulsatile LH Release in Male Mink, *Biochem. Physiol.*, **115C**, 27-32
- JIMENEZ, P., SANER, K., MAYHEW, B., RAINEY, W.E (2003). GATA-6 is expressed in the human adrenal and regulates transcription of genes required for adrenal androgen biosynthesis, *Endocrinology*, **144 (10)**, 4285–4288
- JOHNSON DC, CRANE LH (1995). Inhibitory and stimulatory effect of oestrogens upon ovarian 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase in immature hypophysectomized rats treated with gonadotrophin, *J. Endocrinol.*, **145**, 59–6
- JOHNSON-DELANEY C (2004). Medical Therapies for Ferret Adrenal Disease, *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **13**, 3-7

- KATAOKA Y, IKEHARA Y, HATTORI T (1996). Cell proliferation and renewal of mouse adrenal cortex. *J. Anat.*, **188**, 375–381
- KAWASAKI Y (2008). Letter to the editor, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **233**, p 3
- KEEGAN CE, HAMMER GD (2002). Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex, *Trends Endocrinol. Metab.*, **13**, 200–208
- KEMPNA P, FLUCK CE (2008). Adrenal gland development and defects, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **22**, 77–93
- KERO J, POUTANEN M, ZHANG F, RAHMAN N, MACNICOL A.M, NILSON J et al., (2000). Elevated luteinizing hormone induces expression of its receptor and promotes steroidogenesis in the adrenal cortex, *J. Clin. Invest.*, **105**, 633–641
- KHER R., KALLA NR. (1996). Antifertility effects of an LHRH agonist in male mice, *Contraception*, **53**, 299–306
- KIIVERI S., SILTANEN S., RAHMAN N., BIELINSKA M., LETHO V.P., HUHTANIEMI I. et al., (1999) Reciprocal changes in the expression of transcription factors GATA-4 and GATA-6 accompany adrenocortical tumorigenesis in mice and humans. *Molecular Medicine*, **5**, 490-501
- KIIVERI S, LIU J, AROLA J, HEIKKILA P, KUULASMAA T, LEHTONEN E, et al., (2005). Transcription factors GATA-6, SF-1, and cell proliferation in human adrenocortical tumors, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **233**, 47–56
- KIMA A.C., HAMMER G.D. (2007). Adrenocortical cells with stem/progenitor cell properties Recent advances *Molecular and Cellular Endocrinology*, 265–266, 10–16
- KJELLMAN M, LARSSON C, BACKDAHL M (2001). Genetic background of adrenocortical tumor development, *World J. Surg.*, **25**, 948–956
- KJELLMAN M., KALLIONIEMI, KARHU , HOOG , FARNEBO , AUER, LARSSON C., BACKDAHL M (1996) Genetic aberrations in adrenocortical tumors detected using comparative genomic hybridization correlate with tumor size and malignancy. *Cancer Res* **56**:4219–4223
- KUIJTEN AM, SHOEMAKER NJ, VOORHOUT G (2007). Ultrasonographic visualization of the adrenal glands of healthy ferrets and ferrets with hyperadrenocorticism, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **43**, 78–84
- LACROIX , HAMET, BOUTIN (1999) Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependant cushing's syndrome, *The new England journal of Medicine*, **Vol. 341**, N° 21 p 1577-1581
- LACROIX A., BALDACCHINO V., BOURDEAU I., HAMET P., TREMBLAY J (2004) .Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors, *Endocrinology and Metabolism*, **15**, 375-380
- LAWRENCE HJ, GOULD WJ, FLANDERS JA, ROWLAND P., YEAGER A (1993) Unilateral adrenalectomy as a treatment for adrenocortical tumors in ferrets: five cases (1990–1992). *J Am Vet Med Assoc*, **203**, 267–270.
- LI X, FOX JG, PADRID PA. (1998). Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968–1997), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **212(9)**, 1402–6.
- LIBÉ R , BERTHERAT J (2005). Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases, *Eur. J. Endocrinol.*, **153**, 477–487
- LIPMAN NL, MARINI RP, MURPHY JC, ZHIBO Z, FOX JG. (1993) Estradiol-17 β -secreting adrenocortical tumor in a ferret. *J Am Vet Med Assoc.*, **203(11)**, 1552-1555.
- LOOYENGA B.D., HAMMER G.D. (2006). Origin and identity of adrenocortical tumors in inhibin knockout mice: implications for cellular plasticity in the adrenal cortex, *Mol. Endocrinol.* **20**, 2848–2863
- MENTRE V, SIEMERING H. (2003). Blocage urinaire secondaire à une tumeur surrénalienne chez un furet (*Mustela putorius furo*)., *PASE*, **3.2**, 17-19

- MESIANO S, JAFFE RB (1997). Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex, *Endocrine Reviews*, **18**, 378-403
- MIJNHOUT G.S., DANNER S.A., VAN DE GOOT F.R.W, VAN DAM E (2004). Macronodular adrenocortical hyperplasia in a postmenopausal woman, *Neth. J. Med.*, **62**, 454-455
- MITANI F., MUKAI K., MIYAMOTO H., SUEMATSU M., ISHIMURA Y. (2003). The undifferentiated cell zone is a stem cell zone in adult rat adrenal cortex, *Biochim. Biophys. Acta*, **1619**, 317-324
- MITCHELL MA (2005). Leuprolide Acetate *Seminars in Avian and Exotic Pet- Medicine*, **14**, 153-155
- MITCHELL MA, TULLY TN (2008) *Ferrets In Manual of exotic pet practice*, Saunders, p 362-366
- MIWA Y, KUROSAWA A, OGAWA H, NAKAYAMA H, SASAI H, SASAKI N (2009). Neoplastic diseases in ferret in Japan: a questionnaire study for 2000 to 2005, *J. Vet. Med. Sci.*, **71(4)**, 397-402
- MIWA Y, UCHIDA K, NAKAYAMA H, SASAKI S (2010). Neuroblastoma of the Adrenal Gland in a Ferret- *J. Vet. Med. Sci.*, **72(9)**, 1229-1232
- MIWA Y., NAKATA M., KUROSAWA A., SASAI H., SASAKI N (2008). Adrenal diseases in ferrets in Japan, *J. Vet. Med. Sci.*, **70**, 1323-1326
- MOR N, QUALIS CW Jr, HOOVER JP. Concurrent mammary gland hyperplasia and adrenocortical carcinoma in a domestic ferret. *J Am Vet Med Assoc*, 1992, **201(12)**, 1911-1912
- MORLEY SD, VIARD I, CHUNG BC, IKEDA Y, PARKER KL, MULLINS JJ (1996), Variety expression of a mouse steroid 21-hydroxylase/b-galactosidase transgene suggests centripetal migration of adrenocortical cells, *Mol. Endocrinol.*, **10**, 585-598
- NEUWIRTH L, COLLINS B, CALDERWOOD-MAYS M, TRAN T (1997). Adrenal gland ultrasonography correlated with histopathology in ferret., *Vet. Radiol. Ultrasound*, **38**, 69-74
- NOLTE DM, CARBERRY CA, GANNON KM, BOREN FC (2002). Temporary tube cystotomy as a treatment for urinary obstruction secondary to adrenal disease in four ferrets. *J Am Anim Hosp Assoc*, **38**, 527-532
- O'BRIEN R, PAUL-MURPHY J, DUBIELZIG RR. (1996). Ultrasonography of adrenal glands in normal ferrets. *Vet Radiol Ultrasound*, **37(6)**, 445-448.
- ORCUTT CJ (2003). Ferret urogenital disease, *Vet. Clin. Exot. Anim.*, **6**, 113-138
- ORCUTT CJ (2001). Treatment of urogenital disease in ferrets. *Exotic DVM*, **13(3)**, 31-7
- PARADIS M, BONNEAU NH, MORIN M, SCOTT DW (1989.) Hyperadrenocorticism in association with an adrenocortical adenoma in a pet ferret. *Can Vet J*, **30**, 60-62
- PARVIAINEN H., KIIVERI S, BIELINSKA M. ,RAHMAN N., HUHTANIEMI, WILSON D.B., HEIKINHEIMO M. (2007). GATA transcription factors in adrenal development and tumors, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **265-266**, 17-22
- PETERSON RA, KIUPEL M, BIELINSKA M, KIIVERI S, HEIKINHEIMO M, CAPEN CC, WILSON DB (2004). Transcription factor GATA-4 is a marker of anaplasia in adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (*Mustela putorius furo*), *Vet. Pathol.*, **41**, 446-449
- PETERSON RA, KIUPEL M, CAPEN CC (2003). Adrenal cortical carcinomas with myxoid differentiation in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*), *Vet. Pathol.*, **40**, 136-42
- PIAZZA (2009). Utilisation du Suprelorin® comme alternative à la stérilisation chirurgicale chez le furet, *PASE*, **9.1**, 3-5

- PINXTEN R, DE RIDDER E, DE COCK M, EENS M (2003). Castration does not decrease non-reproductive aggression in yearling male European starlings (*Sturnus vulgaris*), *Horm. Behav.*, **43**, 394–401
- PLUMB DC. (2008) Ketoconazole. *In: Veterinary drug handbook*. 5th edition Ames: Iowa State Press, 448-451
- PLUMB DC. (2008) Mitotane. *In: Veterinary drug handbook*. 5th edition. Ames (IA): Iowa State Press., 536–8
- PLUMB DC. (2008) Finasteride. *In: Veterinary drug handbook*. 5th edition. Ames (IA): Iowa State Press; 344
- POLLOCK C (2007). Emergency medicine of the ferret, *Vet. Clin. Exot. Anim.*, **10**, 463-500
- POWERS L, WINKLER K, GARNER M, REAVILL D, ET LEGRANGE S (2007). Omentalization of prostatic abscesses and large cysts in ferrets (*Mustela putorius furo*), *Journal of Exotic Pet Medicine*, **16**, 186-194
- QUESENBERRY KE, CARPENTER JW. (2004) *Ferrets, Rabbits, and Rodents Clinical Medicine and Surgery*. 2nd ed. Saunders, 461p
- QUESENBERRY KE, ROSENTHAL KL. (2004) Endocrine diseases. *In: Quesenberry KE, Carpenter JW, editors. Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery*. Philadelphia: Saunders, 126-131.
- RAHMAN N.A., KIIVERI S., RIVERO-MULLER A., LEVALLET J., VIERRE S., KERO J., et al., (2004) Adrenocortical tumorigenesis in transgenic mice expressing the inhibin alpha-subunit promoter/simian virus 40 T antigen transgene: relationship between ectopic expression of luteinizing hormone receptor and transcription factor GATA-4, *Mol. Endocrinol.*, **18**, 2553–2569
- RAMER JC, BENSON KG, MORRISEY JK, O'BRIEN RT, PAUL-MURPHY J (2006). Effects of melatonin administration on the clinical course of adrenocortical disease in domestic ferrets, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **229**, 1743-1748
- REBAR RW, MORANDINI IC, ERICKSON GF, PETZE JE (1981). The hormonal basis of reproductive defects in athymic mice: diminished gonadotropin concentrations in prepubertal females, *Endocrinology* **108**, 120–126
- REBAR RW, MORANDINI IC, PETZE JE, ERICKSON GF (1982). Hormonal basis of reproductive defects in athymic mice: reduced gonadotropins and testosterone in males, *Biol. Reprod.*, **27**, 1267–1276
- REINE NJ (2007). Medical management of Pituitary-dependant hyperadrenocorticism mitotane versus trilostane, *Clinical techniques in small animal practice*, **22**, 18-25
- REY R, SABOURIN JC, VENARA M, LONG WQ, JAUBERT F, ZELLER WP, et al., (2000). Anti-Müllerian hormone is a specific marker of Sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors, *Hum. Pathol.*, **31**, 1202–1208
- ROMERO D, RILLI S, PLONCZYNSKI M, YANES L, ZHOU M, GOMEZ-SANCHEZ E (2007). Adrenal transcription regulatory genes modulated by angiotensin II and their role in steroidogenesis. *Physiol Genomics*, **30**, 26–34
- ROSENTHAL K, PETERSON ME, QUESENBERRY KE (1993 a): Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987- 1991), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **203**, 271-275
- ROSENTHAL KL, PETERSON ME (1996 a). Stranguria in a castrated male ferret, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **209(1)**, 62-64
- ROSENTHAL KL, PETERSON ME, (1996 b), Evaluation of plasma androgen and estrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **209**, 1097–102.

- ROSENTHAL KL, PETERSON ME, QUESENBERRY KE, LOTHROP CD (1993 b), Evaluation of plasma cortisol and corticosterone responses to synthetic adrenocorticotrophic hormone administration in ferrets, *Am.J. Vet. Res.*, **54(1)**, 29-31
- ROSENTHAL KL, PETERSON ME (2000). Hyperadrenocorticism in the ferret, in Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice*. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2000, pp 372-374
- ROSENTHAL KL (1997). Adrenal gland disease in ferrets , *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, **27**, 401–418
- SABOLCH A, FENG M, GRIFFITH K, HAMMER M.S, DOHERTY G, BEN-JOSEF E (2010). Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma, *Int. J. Radiation oncology Biol. Phys.*, 1–8
- SCHOEMAKER N.J., WOLFSWINKEL J, MOL JA, VOORHOUT G, KIK MJL, LUMEIJ JT, RIJNBEEK A (2004 b) Urinary glucocorticoid excretion in the diagnosis of hyperadrenocorticism in ferrets, *Domestic Animal Endocrinology*, **27**, 13–24
- SCHOEMAKER N.J, MOL JA, LUMEIJ JT, THIJSSSEN JHH, RIJNBEEK A (2003 b). Effects of anaesthesia and manual restraint on the plasma concentrations of pituitary and adrenocortical hormones in ferrets, *Veterinary Record*, **152**, 591-595
- SCHOEMAKER (2003 a). Hyperadrenocorticism in ferrets, *In: Tekst, Proefschrift Universiteit Utrecht* , chap 10 - Current and Future Options for Non-Surgical Neutering of Ferrets (*Mustela putorius furo*)
- SCHOEMAKER N.J., VAN DER HAGE, LUMEIJ AND RIJNBEEK (2004 a). Morphology of the Pituitary Gland in Ferrets (*Mustela putorius furo*) with Hyperadrenocorticism, *J. Comp. Path*, **130**, 255–265
- SCHOEMAKER N.J., KUIJTEN A.M., GALAC S. (2008 a), Luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome in a pet ferret (*Mustela putorius furo*)- *Domestic Animal Endocrinology*, **34**, 278–283
- SCHOEMAKER NJ, MOL JA, LUMEIJ JT, RIJNBEEK A (2002 a). Plasma concentrations of adrenocorticotrophic hormone and α -melanocyte-stimulating hormone in ferrets (*Mustela putorius furo*) with hyperadrenocorticism. *Am. J. Vet. Res.*, **63(10)**, 1395-1399
- SCHOEMAKER NJ, SCHUURMANS M, MOORMAN HANNEKE, LUMEIJ JT (2000), Correlation between age at neutering and age at onset of hyperadrenocorticism in ferrets, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **216(2)**, 195-197
- SCHOEMAKER NJ, VAN DEIJK R, MUIJLAERT B, KIK MJL, KUITJEN AM, DE JONG FH, et al., (2008 b). Use of a gonadotropin releasing hormone agonist implant as an alternative for surgical castration in male ferrets (*Mustela putorius furo*), *Theriogenology*, **70**, 161–167
- SCHOEMAKER N.J, TEERDS KJ, MOL JA, LUMEIJ JT, THIJSSSEN JHH, RIJNBEEK A (2002 b). The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferret, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **197**, 117-125
- SIDHU S, MARSH DJ, THEODOSOPOULOS G, PHILIPS J, BAMBACH CP, CAMPBELL P, et al., (2002). Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 3467–3474
- SIMONE-FREILICHER E (2008). Adrenal Gland Disease in Ferrets, *Vet. Clin. Exot. Anim.*, **11**, 125–137
- SISK CL, DESJARDINS C (1986). Pulsatile release of luteinizing hormone and testosterone in male ferrets. *Endocrinology*, **119**, 1195–203
- SMITH F, SCHULMAN F.Y (2007). Subcutaneous neoplasms of the ventral abdomen with features of adrenocortical tumors in two ferrets, *Vet. Pathol.*, **44**, 951–955
- STATON, V.W., CROWELL-DAVIS S.L. (2003). Factors associated with aggression between pairs of domestic ferrets, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **222 (12)**, 1709–1712

- SWIDERSKI J, SEIM H, MACPHAIL C, CAMPBELL T, JOHNSTON M, MONNET E (2008). Long-term outcome of domestic ferrets treated surgically for hyperadrenocorticism: 130 cases (1995–2004), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **232**, 1338-1343
- SYME H, SCOTT-MONCRIEFF J, TREADWELL N, THOMPSON M, SNYDER P, WHITE M (2001). Hyperadrenocorticism associated with sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **219**, 1725-1728
- TEVOSIAN SG, ALBRECHT KH, CRISPINO JD, FUJIWARA Y, EICHER EM, ORKIN SH (2002). Gonadal differentiation, sex determination and normal Sry expression in mice require direct interaction between transcription partners GATA4 and FOG2, *Development*, **129**, 4627–4634
- TRAINOR, B.C., KYOMEN, H.H., MARLER, C.A (2006). Estrogenic encounters: how interactions between aromatase and the environment modulate aggression. *Front. Neuroendocrinol.*, **27**, 170–179
- TREMBLAY J, VIGER R (2001). Nuclear receptor Dax-1 represses the transcriptional cooperation between GATA-4 and SF-1 in Sertoli cells. *Biol. Reprod.*, **64** (4), 1191–1199.
- TRIGG TE, WRIGHT PJ, ARMOUR AF, WILLIAMSON PE, JUNAIDI A, MARTIN GB, et al., (2001). Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, **57**, 255–61
- TULLOS S, KIRSCHBAUM A, TRENTIN JJ (1960). Role of gonadotropic hormone in the initiation and progression of adrenal tumors in ovariectomized mice, *Cancer; Res.*, **21**, 730–734
- UDAGAWA K, OGAWA T, WATANABE T (2001) GnRH analog, leuprorelin acetate promotes regeneration of rat spermatogenesis after severe chemical damage, *Int. J. Urol.*, **8**, 615-622
- VAINIO S, HEIKKILA M, KISPERS A, CHIN N, MCMAHON AP (1999). Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signaling. *Nature*, **397**, 405–409
- VAL P, JEAYS-WARD K, SWAIN A (2006) Identification of a novel population of adrenal-like cells in the mammalian testis, *Dev. Biol.*, **299**, 250–256
- VAN NEDERVEEN FH, DE KRIJGER RR (2007). Precursor lesions of the adrenal gland. *Pathobiology*, **74**, 285– 290
- VICKERY BH, MCRAE GI, BRIONES WV, ROBERTS BB, WORDEN AC, SCHANBACHER BD, et al., (1985). Dose–response studies on male reproductive parameters in dogs with nafarelin acetate, a potent LHRH agonist, *J. Androl.*, **6**, 53–60.
- VINKE C, VAN DEIJK R, HOUX B, SCHOEMAKER N (2008). The effects of surgical and chemical castration on intermale aggression, sexual behavior and play behavior in the male ferret (*Mustela putorius furo*), *Applied Animal Behaviour Science*, **115**, 104-121
- VUORENOJA S., RIVERO-MULLER A., KIIVERI S., BIELINSKA M., HEIKINHEIMO M., WILSON D.B., et al., (2007). Adrenocortical tumorigenesis, luteinizing hormone receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **269**, 38–45
- WAGNER RA, FINKLER MR, FECTEAU KA, TRIGG T (2009). The Treatment of Adrenal Cortical Disease in Ferrets with 4.7-mg Deslorelin Acetate Implants, *Journal of Exotic Pet Medicine*, **18**, 146–152
- WAGNER R.A., KIUPEL M, PETERSON RA, HEIKINHEIMO M, WILSON DB (2008), Cytochrome b5 expression in gonadectomy-induced adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (*Mustela putorius furo*), *Vet. Pathol.*, **45**, 439–442
- WAGNER RA, PICHÉ CA, WOLFGANG J, OLIVER JW (2005). Clinical and endocrine responses to treatment with deslorelin acetate implants in ferrets with adrenocortical disease, *Am. J. Vet. Res.*, **66**, 910-914
- WEISS C. (1999) Cryosurgery of the ferret adrenal gland, *Exotic DVM*, **1(5)**, 27-28

- WEISS CA, SCOTT MV (1997). Clinical aspects and surgical treatment of hyperadrenocorticism in the domestic ferret: 94 cases (1994- 1996), *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **33**, 487–493
- WEISS CA, WILLIAMS BH, SCOTT JB (1999). Surgical treatment and long-term outcome of ferrets with bilateral adrenal tumors or adrenal hyperplasia: 56 cases (1994-1997), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **215(6)**, 820-823
- WEISS CA, WILLIAMS BH, SCOTT MV (1998). Insulinoma in the ferret: clinical findings and treatment comparison of 66 cases, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **34(6)**, 471–5
- WILLIAMS RH (1951). Hyperadrenocorticism, *American Journal of Medicine*, 612-626
- WOOD M.A, HAMMER G.D. (2011). Adrenocortical stem and progenitor cells: Unifying model of two proposed origins, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **336**, 206–212
- YOUNG KM, WALKER SL, LANTHIER C, WADDELL WT, MONFORT SL, BROWN JL (2004). Noninvasive monitoring of adrenocortical activity in carnivores by fecal glucocorticoid analyses, *General and Comparative Endocrinology*, **137**, 148–165
- ZAFFARANO B (2010), Ferrets: examination and standards of care, *Journal of exotic pet medicine*, **19**, 73-81
- ZHAO J, SPEEL EJ, MULETTA-FEURER S, RUTIMANN K, SAREMASLANI P, ROTH J, HEITZ PU, KOMMINOTH P (1999). Analysis of genomic alterations in sporadic adrenocortical lesions. Gain of chromosome 17 is an early event in adrenocortical tumorigenesis, *Am. J. Pathol.*, **155**, 1039–1045
- ZUBAIR M, ISHIHARA S, OKA S, OKUMURA K, MOROHASHI K (2006). Twostep regulation of Ad4BP/SF-1 gene transcription during fetal adrenal development: initiation by a Hox–Pbx1–Prep1 complex and maintenance via autoregulation by Ad4BP/SF-1. *Mol. Cell. Biol.* **26 (11)**, 4111– 4121

LA MALADIE SURRÉNALIENNE DU FURET : PHYSIOPATHOGÉNIE, HISTOLOGIE ET CYTOLOGIE ET CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

GOUGOUSSIS Alexandra

Résumé

Après une brève présentation des surrénales de furet et des méthodes diagnostiques de la maladie surrénalienne, l'auteur expose la mise en place embryologique des surrénales pour ensuite aborder la physiopathologie de la maladie surrénalienne et les modifications histologiques et cytologiques qui l'accompagnent. Un bilan des traitements médicaux et chirurgicaux de cette maladie est ensuite dressé, une attention particulière étant portée sur sa prévention. Quelques cas cliniques de furets atteints de maladie surrénalienne, suivis au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de Maisons-Alfort entre 2010 et 2012 sont enfin présentés.

Mots clés :

SURRENALE / MALADIE SURRENALIENNE / DIAGNOSTIC / EMBRYOLOGIE /
PHYSIOPATHOGENIE / HISTOLOGIE / CYTOLOGIE / TRAITEMENT / SURRENALECTOMIE / NAC /
FURET

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr. CORDONNIER

Assesseur : Pr. MOISSONNIER

FERRET'S ADRENAL DISEASE: PHYSIOPATHOGENY, HISTOLOGY AND CYTOLOGY AND THERAPEUTIC CONSEQUENCES

GOUGOUSSIS Alexandra

Summary

After a brief presentation of ferrets'adrenal glands and diagnostics, the author outline the embryological development of the adrenal glands and then approach the pathophysiology of adrenal disease and histological and cytological changes that accompany it. A review of medical and surgical treatment of this disease is then developed, with particular attention being paid to its prevention. Some clinical cases of ferrets with adrenal disease, followed by the Centre Hospitalier Universitaire de Maisons-Alfort Veterinary between 2010 and 2012 are finally presented.

Keywords

ADRENAL/ ADRENAL GLAND DISEASE / DIAGNOSTIC / EMBRYOLOGY /
PHYSIOPATHOGENY / HISTOLOGY / CYTOLOGY / TREATMENT /
ADRENALECTOMY / NAC / FERRET

Jury :

President : Pr.

Director : Dr. CORDONNIER

Assessor : Pr. MOISSONNIER