

## **2. Les maladies surrénaliennes du furet : Présentation clinique et outils d'aide au diagnostic**

Les maladies surrénaliennes sont connues depuis 1987<sup>9</sup>. Elles concernent les furets adultes et âgés. D'abord comparées à la maladie de Cushing du chien, elles ont été depuis quelques années caractérisées comme une entité pathologique propre au furet.

### **2.1. Épidémiologie des maladies surrénaliennes**

Aux Etats-Unis, où les furets sont stérilisés à l'âge de 6 semaines, les maladies surrénaliennes représentent 25 % des motifs de consultation pour le furet<sup>71</sup>. En Angleterre, où les furets sont maintenus entiers, logés à l'extérieur, l'incidence est quasiment nulle. L'incidence en France, où les furets sont globalement stérilisés à l'âge de 6 mois, n'est pas connue mais semble relativement proche de celle des Etats-Unis.

### **2.2. Corrélation entre l'âge de la stérilisation et le développement des maladies surrénaliennes chez le furet**

Les études portant sur les maladies surrénaliennes du furet soulèvent la part importante de furets stérilisés atteints par cette maladie. Ainsi, une étude rétrospective sur 574 cas d'atteinte néoplasique chez le furet montre qu'il y a une incidence plus élevée de furets stérilisés atteints de maladies surrénaliennes<sup>28</sup>.

Cependant, l'un des motifs de consultation les plus courants permettant le diagnostic de maladie surrénalienne est un comportement sexuel exacerbé, ce qui alarme moins les propriétaires de furets entiers que les propriétaires de furets stérilisés. Le chiffre de 5 à 10 % de furets entiers dans la population de furets atteints de maladies surrénaliennes est donc à moduler.

Certains auteurs suggèrent que la stérilisation précoce favorise le développement de maladies surrénaliennes chez le furet. Cependant, les furets sont stérilisés précocement aux Etats-Unis et la population de furets entiers est très réduite. Il est donc difficile de trouver une corrélation entre l'âge de la stérilisation et le développement de maladies surrénaliennes chez le furet.

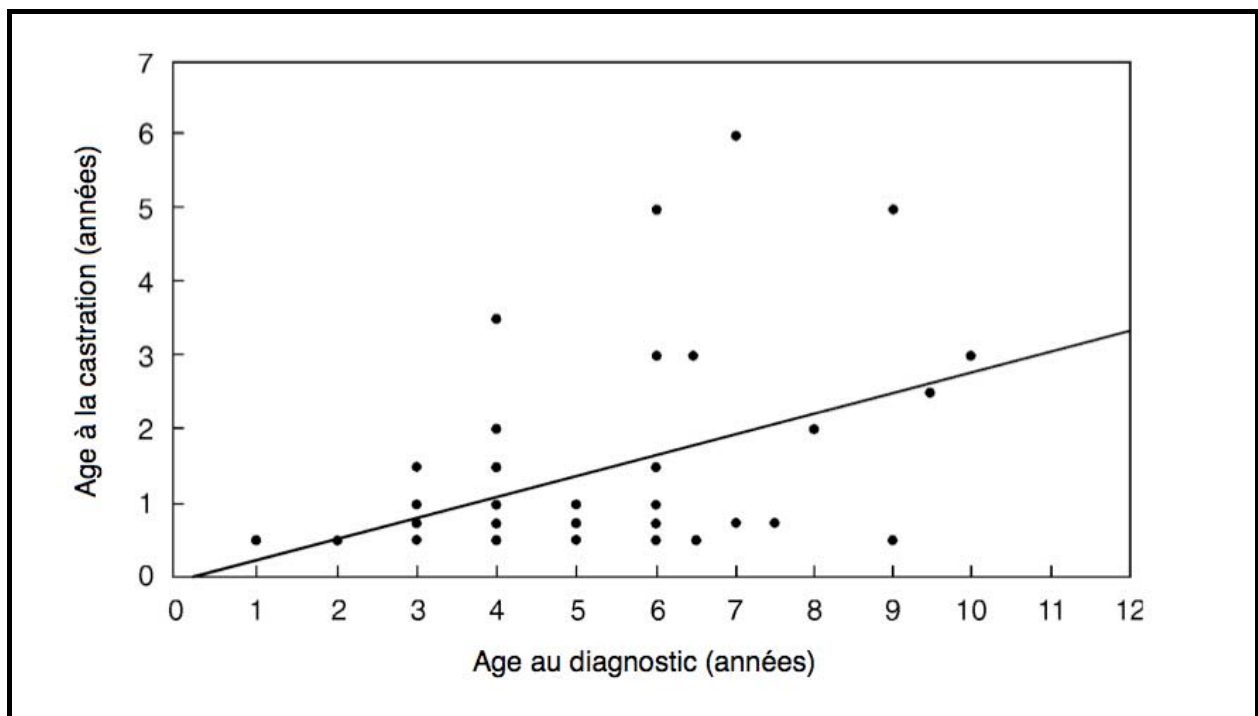
En 2000, SCHOEMAKER *et al.*<sup>55</sup> effectuent une étude sur les furets hollandais, ceux-ci n'étant pas forcément stérilisés ou stérilisés plus tardivement qu'aux Etats-Unis. Il se base en effet sur la situation en Angleterre où les furets ne quasiment jamais stérilisés et où la maladie surrénalienne est une maladie très rare. Leur étude est une étude rétrospective se basant sur les résultats de questionnaires envoyés à des propriétaires de furets, ce qui fait inclure 1274 furets sains (694 mâles et 580 femelles) dont 7 sont finalement écartés car atteints de maladies surrénaliennes. Ils incluent également 50 furets (33 mâles et 17 femelles) atteints de maladies surrénaliennes diagnostiquées entre 1993 et 1997.

Cette étude met tout d'abord en évidence l'absence de l'influence du sexe dans la prévalence des maladies surrénaliennes.

La médiane observée pour l'âge de la stérilisation en Hollande est de 1 an (0,98 +/- 0,65 chez les furets sains et 1,4 +/- 1,2 pour les furets atteints de maladie surrénalienne) et la

médiane observée pour l'âge auquel le diagnostic de maladies surrénaliennes est de 5,1 +/- 1,9 ans. L'intervalle entre l'âge à la stérilisation et l'âge de diagnostic des maladies surrénaliennes est de 3,5 +/- 1,8 ans. Une corrélation linéaire significative a été trouvée entre l'âge à la stérilisation et l'âge auquel les maladies surrénaliennes ont été diagnostiquées (cf. figure 6)

**Figure 6 :** Corrélation entre l'âge de la stérilisation et l'âge d'apparition des maladies surrénaliennes chez le furet (d'après SCHOEMAKER et al.<sup>55</sup>)



La corrélation linéaire suggère que la stérilisation puisse influencer le développement des maladies surrénaliennes. Cependant, ces maladies ont également été observées chez des furets non stérilisés dans d'autres études, sans compter les cas non détectés car peu évocateur chez des furets entiers (symptômes sexuels moins observés par les propriétaires).

L'étude de ROSENTHAL *et al.*<sup>49</sup> mettait en évidence un âge médian au diagnostic des maladies surrénaliennes de 3,3 +/- 1,4 ans dans une population de furets américaine. Or les furets américains sont stérilisés en moyenne à 6 semaines. Les 2 études donnent donc un intervalle entre l'âge à la stérilisation et l'âge au diagnostic des maladies surrénaliennes similaire.

### 2.3. Physiopathologie des maladies surrénaliennes

Les maladies surrénaliennes du furet ont pendant longtemps été comparées au syndrome de Cushing chez le chien. En effet, les signes cliniques (alopécie symétrique bilatérale entre autres) rappelaient cette maladie du chien. On admettait donc qu'une hypercortisolémie était à l'origine des symptômes observés chez le furet. LIPMAN *et al.*<sup>31</sup> puis WAGNER et DORN<sup>66</sup> et enfin ROSENTHAL et PETERSON<sup>47</sup> sont les premiers à caractériser la maladie surrénalienne du furet comme une maladie résultant de l'hypersecretion d'hormone sexuelles.

Nous commencerons par faire un bref rappel sur l'anatomie et l'histologie des glandes surrénales chez le furet et les voies de synthèses des stéroïdes sexuels synthétisés par ces glandes puis nous nous intéresserons à la pathogénie des maladies surrénaliennes.

### 2.3.1. Les glandes surrénales et la synthèse des stéroïdes sexuels

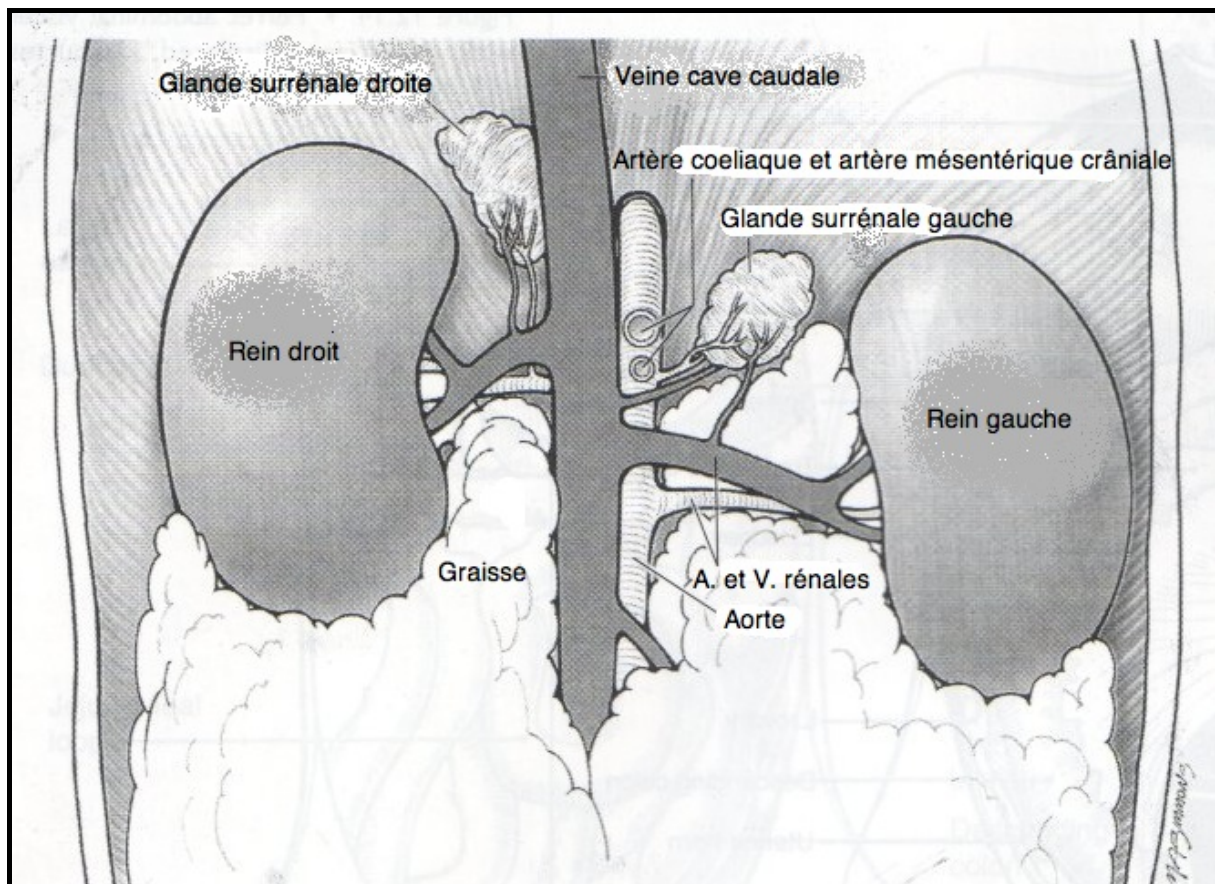
#### 2.3.1.1. Anatomie et histologie des glandes surrénales chez le furet

##### 2.3.1.1.1. Anatomie des glandes surrénales chez le furet

Les glandes surrénales du furet sont situées au niveau du pôle crânial de leur rein respectif. Elles sont partiellement ancrées dans de la graisse et recouvertes par du péritoine. La glande surrénales droite apparaît plus ancrée dans la graisse que la gauche et est en étroite association avec la veine cave caudale. La position exacte des glandes surrénales varie en fonction des furets mais en règle générale, la glande surrénale gauche est plus caudale que la droite. La forme des glandes surrénales varie d'un nodule irrégulier à une plaque allongée. Elles sont irriguées par l'artère rénale de leur rein respectif et directement par l'aorte<sup>8,40</sup>.

HOLMES rapporte également l'existence d'un tissu surrénalien accessoire contenu dans un ou plusieurs nodules accessoires à la glande chez 11 des 135 furets examinés dans son étude sur les glandes surrénaliennes du furet. Son étude rapporte que ces nodules sont uniquement constitués de tissu surrénalien de type corticale<sup>12</sup>.

**Figure 7 :** Anatomie des glandes surrénales et des reins chez le furet (d'après HOWARD E.<sup>8</sup>)



### 2.3.1.1.2. Histologie topographique des glandes surrénales

chez le furet

Les glandes surrénales sont entourées par un tissu de fibres conjonctives. Elles sont composées de 2 grandes zones principales :

- La médullosurrénale correspondant à la zone de synthèse des catécholamines.
- La corticosurrénale elle-même subdivisée en 3 parties : la zone réticulée, la zone fasciculée et la zone glomérulée. C'est au niveau de la corticosurrénale que sont synthétisés les stéroïdes<sup>12</sup>.

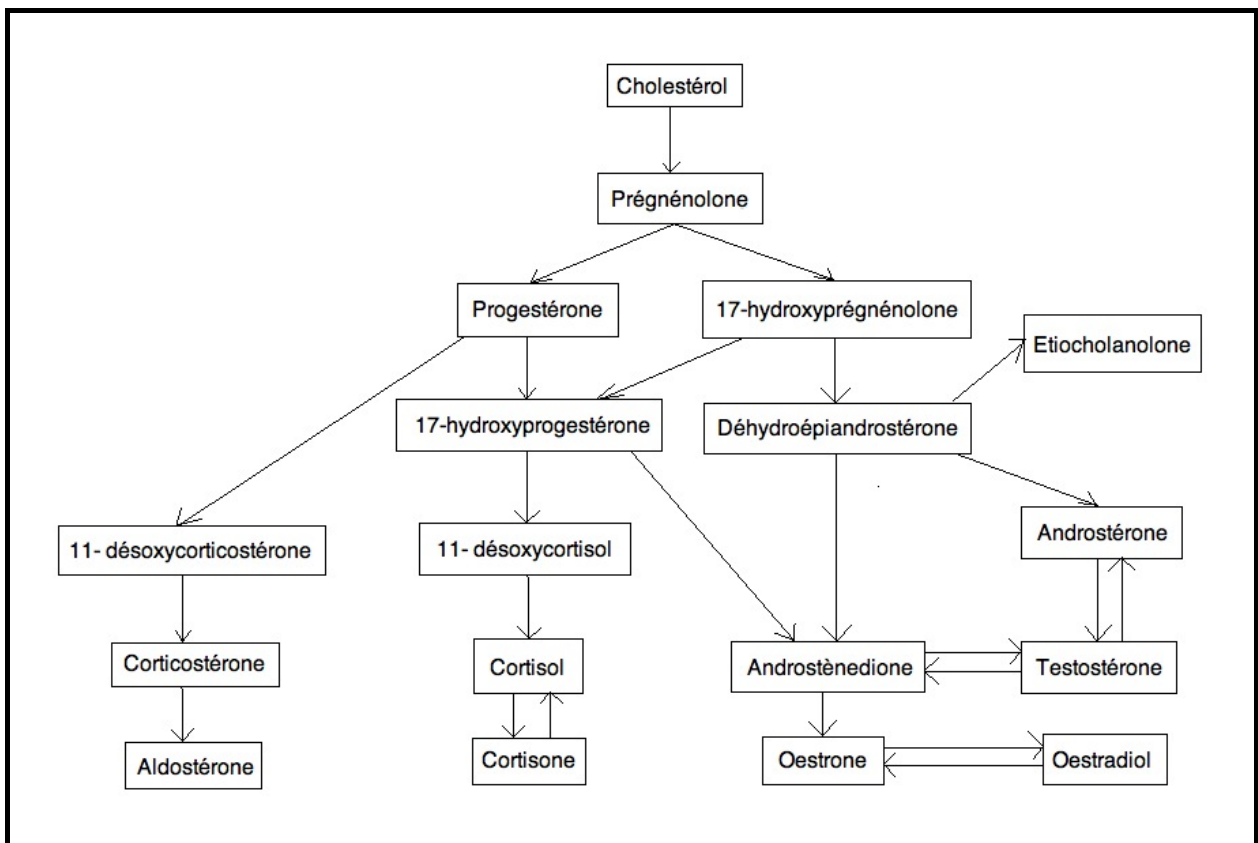
### 2.3.1.2. Voies de synthèse des stéroïdes sexuels

La corticosurrénale est une source majeure de stéroïdes sexuels tous synthétisés à partir du cholestérol grâce à l'intervention de nombreuses enzymes (cf. figure 8).

Les stéroïdes synthétisés sont de deux types :

- Le cortisol qui correspond à la sécrétion majeure de la corticosurrénale ;
- Les stéroïdes sexuels qui sont synthétisés en faible quantité par rapport à la quantité synthétisée au niveau des gonades.

**Figure 8 :** Voie de synthèse des stéroïdes sexuels et du cortisol chez le furet (D'après LEWINGHTON<sup>26</sup>)



La synthèse des stéroïdes fait intervenir plusieurs voies en fonction du type de stéroïde synthétisé. La synthèse du cortisol est majoritairement régulée par le biais de l'hypothalamus et de l'hypophyse grâce au CRH (Corticotropin Releasing Hormone), à l'ADH (Anti Diuretic Hormone) et à l'ACTH (Adenocorticotrophic Hormone). D'autres facteurs (cytokines, stéroïdes...) interviennent dans cette régulation.

Les stéroïdes sexuels sont en temps normal majoritairement synthétisés au niveau des gonades et en quantités moindres au niveau des corticosurrénales<sup>44</sup>. La régulation de la synthèse des stéroïdes sexuels au niveau des surrénales fait intervenir l'ACTH, la FSH, la LH et la prolactine<sup>44</sup>.

### 2.3.2. Pathogénie des maladies surrénaliennes

#### 2.3.2.1. L'hypersécrétion de stéroïdes sexuels par la corticosurrénale

##### 2.3.2.1.1. L'augmentation de la concentration sanguine en oestradiol chez certains furets

Pendant longtemps, on a associé la maladie surrénalienne à une hypersécrétion de cortisol comme dans le cas du syndrome de Cushing chez le chien. On parlait d'hypercorticisme. Cependant, les tests de stimulation à l'ACTH ne donnaient pas les résultats que l'on pouvait attendre en comparaison à ce qu'on observait chez le chien.

WAGNER et DORN<sup>66</sup> se sont interrogés en premier sur la réalité de cet hypercortisolisme chez le furet. Ils ont posé l'hypothèse que la maladie surrénalienne chez le furet pouvait être due à une hypersécrétion d'oestradiol.

Ils réalisent une étude sur 17 furets (10 femelles et 7 mâles stérilisés) présentant des signes cliniques compatibles avec la maladie surrénalienne (alopécie symétrique bilatérale, prurit...). Ces furets font l'objet d'une prise de sang pour mesurer les taux de cortisol, de testostérone, de thyroxine et d'oestradiol associée à une numération de formule sanguine et une analyse biochimique. Ils réalisent également une biopsie cutanée sur 8 des 17 furets afin de vérifier l'origine endocrinienne de l'alopécie et un test de stimulation à l'ACTH sur 5 des 17 furets ainsi que sur un groupe témoin.

L'étude montre qu'il n'y a aucune différence observée concernant le test de stimulation à l'ACTH entre le groupe témoin et les furets atteints de maladie surrénalienne. L'apport du test de stimulation à l'ACTH pour le diagnostic de la maladie surrénalienne est donc limité. De plus, les furets ne présentent pas de cortisolémie élevée. La maladie surrénalienne du furet est donc différente du syndrome de Cushing chez le chien.

L'étude montre aussi que 15 des 17 furets présentent des taux élevés d'oestradiol. Les 2 autres furets présentent des signes cliniques non associés à une hausse de la cortisolémie ou de l'oestradiolémie. Les taux d'oestradiol reviennent dans les normes chez les furets ayant subi une exérèse complète de la masse surrénalienne lorsque celle-ci est possible, c'est-à-dire chez les furets dont l'atteinte surrénalienne est unilatérale. WAGNER et DORN concluent donc que les concentrations sanguines d'oestradiol sont donc un bon indicateur d'atteinte surrénalienne mais soulignent que les concentrations sanguines d'autres stéroïdes sexuels doivent être évaluées chez les furets atteints de maladie surrénalienne afin d'expliquer la non élévation de l'oestradiolémie chez les 2 furets de leur étude.

L'étude de WAGNER et DORN met donc en évidence l'implication de l'oestradiol dans la pathogénie de la maladie surrénalienne du furet en soulignant la probable implication d'autres stéroïdes sexuels. Cependant, l'étude ne porte que sur un faible nombre de furets, l'origine tissulaire de l'oestradiol n'est pas établie de manière certaine, et les résultats d'analyse des échantillons ne sont pas détaillés<sup>66</sup>.

#### 2.3.2.1.2. L'implication d'autres stéroïdes sexuels : l'androstènedione et la 17-hydroxyprogestérone

ROSENTHAL et PETERSON<sup>47</sup> s'intéresse à la possible implication d'autres stéroïdes dans la pathogénie de la maladie surrénalienne. Ils réalisent la mesure des concentrations de 7 hormones stéroïdiennes (cortisol, oestradiol, testostérone, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, androstènedione et déhydroépiandrostérone) sur des prélèvements sanguins de furets témoins et de furets atteints de maladie surrénalienne avant et après surrénalectomie. Les hormones n'ont pas pu toutes être dosées chez les 32 furets de l'étude en raison de la difficulté d'obtenir suffisamment de sang pour effectuer tous les dosages chez tous les furets.

Les résultats de l'étude sont :

- Une élévation du taux sanguin d'oestradiol chez 36 % des furets testés ;
- Une élévation du taux sanguin d'androstènedione chez 76 % des furets testés ;
- Une élévation du taux sanguin de 17-hydroxyprogestérone chez 60 % des furets testés ;
- Une élévation associée de deux de ces trois hormones chez 30 % des furets testés ;
- Une élévation associée des trois hormones chez 22 % des furets testés ;
- Une élévation d'au moins une de ces trois hormones chez 100 % des furets testés.

Les concentrations sanguines de ces trois hormones reviennent à des valeurs semblables à celles des furets du groupe témoin après la surrénalectomie.

ROSENTHAL et PETERSON en concluent donc une implication de la production excessive d'au moins une de ces trois hormones dans la pathogénie de la maladie surrénalienne chez le furet. Cependant, l'origine tissulaire de ces hormones n'est pas étudiée par les auteurs dans leur article<sup>47</sup>.

#### 2.3.2.1.3. Origine tissulaire de la production excessive des stéroïdes sexuels : les cellules néoplasiques surrénaliennes

LIPMAN *et al.*<sup>31</sup> se sont intéressés au lieu de la production excessive des hormones stéroïdiennes chez les furets atteints de maladie surrénalienne. Ils réalisent une étude sur un cas de furet atteint de maladie surrénalienne. Le furet présente une hyperoestradiolémie. Après surrénalectomie unilatérale, ils étudient la fixation d'anticorps anti-oestradiol-17 $\beta$  sur des cellules de la glande surrénale retirée et caractérisée comme étant un adénome surrénalien. L'étude montre que les anticorps se fixent en grand nombre sur de nombreuses cellules de la tumeur, et en particulier sur des cellules polyédriques adjacentes au cortex restant. LIPMAN *et al.* en concluent donc que les cellules néoplasiques surrénaliennes sont à l'origine de la production en excès de l'oestradiol-17 $\beta$ .

Cependant, cette étude ne s'intéresse qu'à un seul furet. De plus, les tests employés n'ont pas été validés chez le furet. Mais cette étude permet malgré tout de penser que les stéroïdes sexuels produits en excès le sont vraisemblablement au niveau des cellules tumorales des glandes surrénales.

WAGNER *et al.*<sup>67</sup> se sont intéressés au mécanisme moléculaire responsable de l'hypersécrétion de stéroïdes chez le furet. Ils ont étudié la fixation d'anticorps anti-cytochrome b<sub>5</sub> sur des tissus de glandes surrénales saines et sur des tissus de glandes surrénales néoplasiques.

Le cytochrome b<sub>5</sub> est un régulateur de l'activité de synthèse des stéroïdes en stimulant l'enzyme P450 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17-C20 lyase (P450c17). La P450c17 est responsable de la synthèse des stéroïdes à partir de la 17 $\alpha$ -OH prégnénolone et de la 17 $\alpha$ -progestérone qui sont transformées en majorité en cortisol chez la glande surrénale saine.

L'étude de WAGNER *et al.*<sup>67</sup> met en évidence que le cytochrome b<sub>5</sub> est peu exprimé dans les glandes surrénale des furets sains témoins alors qu'il est exprimé en grande quantité dans 96 % des glandes surrénales néoplasiques, de manière comparable dans les tumeurs bénignes et malignes des glandes surrénales.

Ils en concluent donc que le cytochrome b<sub>5</sub> intervient dans le mécanisme de l'hypersécrétion de stéroïdes sexuels chez les furets atteints de maladie surrénalienne.

**La maladie surrénalienne du furet est donc la conséquence d'une hypersécrétion des stéroïdes sexuels par les glandes surrénales néoplasiques. On peut néanmoins s'interroger sur le mécanisme responsable de cette hypersécrétion.**

#### 2.3.2.2. Origine hormonale de l'hypersécrétion de stéroïdes sexuels

La glande surrénale est soumise à un contrôle hormonal dépendant de l'hypophyse. L'hypophyse sécrétant un nombre important d'hormones, l'origine de l'hypersécrétion des stéroïdes sexuels a dû être déterminée expérimentalement.

##### 2.3.2.2.1. L'implication d'une hypersécrétion de la LH dans la pathogénie des maladies surrénaliennes

Une étude de SCHOEMAKER *et al.*<sup>56</sup> s'intéresse à l'implication de la LH dans la pathogénie des maladies surrénaliennes du furet. Afin d'étudier cette possibilité, ils ont réalisé une série d'études.

La première étude consiste à détecter la présence de récepteurs à la LH (LH-R) dans les glandes surrénales par immunohistochimie. Les furets sains montrent une fixation importante des anticorps anti-LH-R sur les gonades et une légère fixation sur la zone glomérulée et en moindre mesure sur la zone fasciculée de la corticosurrénale. Les furets atteints de maladie surrénalienne montrent une fixation importante des anticorps anti-LH-R sur les glandes surrénales, quelle que soit le type d'atteinte néoplasique de celles-ci.

Cependant, les anticorps anti-LH-R pouvant se fixer sur des formes tronquées de récepteurs à la LH non fonctionnels, SCHOEMAKER *et al.* soulèvent la nécessité d'étudier la fonctionnalité de ces récepteurs pas des tests de stimulation à la GnRH et à la LH.

La deuxième et la troisième étude consistent en la mesure des concentrations sanguines d'androstènedione et de la 17-hydroxyprogestérone après stimulation à la GnRH.



Les prélèvements se font soit par l'intermédiaire d'un cathéter laissé en place, soit par la réalisation d'une prise de sang dans la veine cave crâniale sous anesthésie générale.

Ces études montrent que les furets sains ne répondent pas de manière significative à la stimulation à la GnRH contrairement aux furets atteints de maladie surrénalienne qui présentent une élévation marquée de la concentration en androstènedione et en 17-hydroxyprogestérone pour la plupart d'entre eux. Certains furets atteints ne montrent pas d'élévation de ces hormones. Cependant, les auteurs expliquent cela par une probable hausse de l'oestradiolémie qui peut être la seule hausse observée d'après l'étude de ROSENTHAL et PETERSON<sup>47</sup>. Cette étude aurait pu être améliorée par la mesure de l'oestradiolémie, qui n'est ici pas connue non plus chez les furets sains.

Ces études confortent l'hypothèse que les hormones gonadotropes et en particulier la LH sont impliquées dans la pathogénie de la maladie surrénalienne du furet. La LH se fixerait sur les récepteurs à la LH au niveau des glandes surrénales néoplasiques, ce qui entraînerait la production excessive de stéroïdes sexuels.

Suite à ces études, SCHOEMAKER *et al.*<sup>57</sup> explorent la possibilité de l'implication de la FSH dans la pathogénie de la maladie surrénalienne et la fonctionnalité des récepteurs à la LH chez les furets atteints de maladie surrénalienne.

Pour cela, ils commencent par confirmer les résultats des études précédentes, soit la présence de récepteurs à la LH dans les glandes surrénales de furets malades.

Ils réalisent ensuite un test de stimulation à la GnRH sur des furets sains et sur 12 furets atteints de maladie surrénalienne et mesurent les concentrations plasmatiques de LH et de FSH. La concentration de LH augmente chez les furets sains et les 11 furets atteints contrairement à la concentration de FSH qui n'augmente que chez 8 furets atteints.

Dans une troisième partie, ils réalisent *in vitro* la stimulation de glandes surrénales de furets sains et de furets malades par de l'hCG. L'hCG a la propriété de se fixer sur les récepteurs à la LH. Ils constatent que la stimulation par l'hCG entraîne une augmentation de la concentration en androstènedione chez les furets malades contrairement aux furets sains chez qui aucune modification n'est observée.

Cette étude montre donc que les récepteurs surrénaux à la LH sont fonctionnels chez les furets atteints de maladie surrénalienne et sont impliqués dans la pathogénie de la maladie surrénalienne. L'hypersécrétion de la LH agirait donc en stimulant la production de stéroïdes sexuels. La FSH jouerait un rôle moindre dans la pathogénie des maladies surrénales chez le furet.

#### 2.3.2.2.2. L'absence d'implication de l'ACTH et de la $\alpha$ -MSH dans la pathogénie des maladies surrénales

SCHOEMAKER *et al.*<sup>53</sup> s'interrogent sur l'implication de l'ACTH et de la Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH) dans la pathogénie de la maladie surrénalienne du furet. Pour cela, ils déterminent la concentration plasmatique de ces deux hormones chez 28 furets malades et chez 23 furets sains. Ils constatent qu'il n'y a pas de différence pour les concentrations plasmatiques de l'ACTH et de la  $\alpha$ -MSH entre les deux groupes et en



déduisent que ces hormones ne sont pas impliquées dans la pathogénie des maladies surrénaliennes du furet.

**La LH est donc impliquée dans la pathogénie de la maladie surrénalienne en se fixant sur les récepteurs à la LH présents en nombre élevé chez les furets atteints de maladie surrénalienne. La FSH ne semble jouer qu'un rôle mineur dans la maladie surrénalienne.**

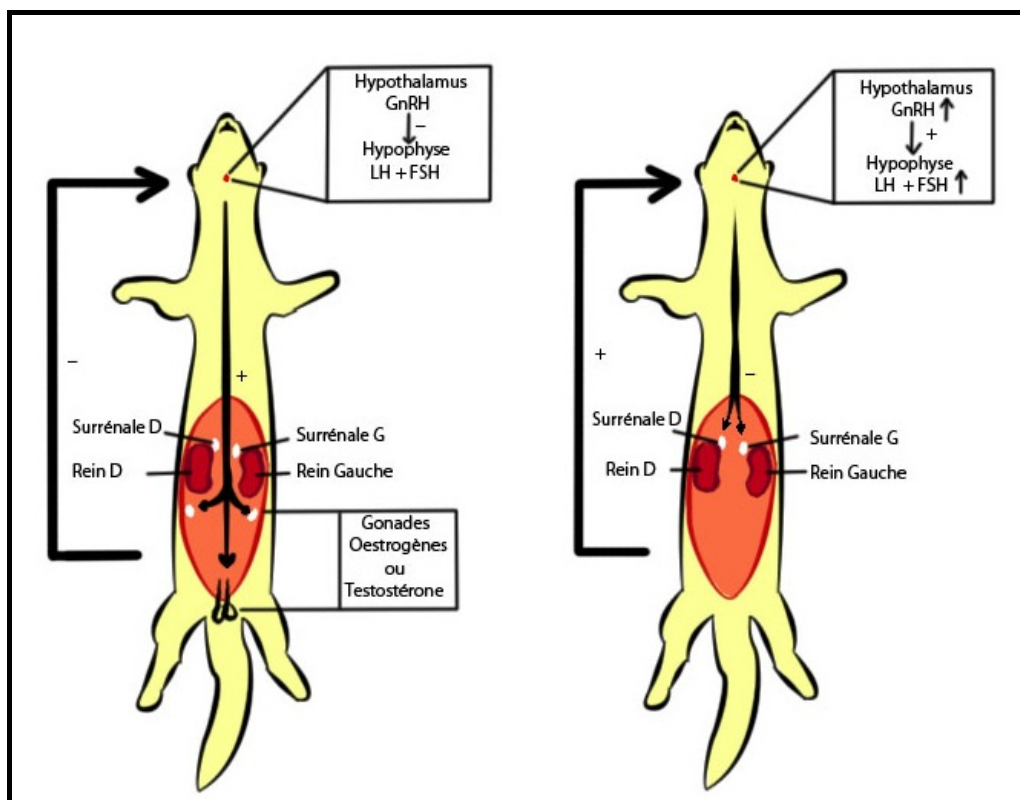
### 2.3.2.3. Résumé de la physiopathologie des maladies surrénaliennes du furet

Comme vu précédemment, l'hypersécrétion de LH entraîne une sur-stimulation des glandes surrénales ayant pour conséquence une hyperplasie de celle-ci. La glande hyperplasiée sécrète des hormones stéroïdiennes.

Chez le furet entier, le cortex hypothalamo-hypophysaire est inhibé par les hormones sexuelles sécrétées par les gonades en exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH ce qui entraîne une inhibition de la libération de LH et de FSH (cf. figure 9).

Chez le furet stérilisé, le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones sexuelles disparaît avec l'ablation des gonades. L'hypothalamus n'est plus inhibé, ce qui entraîne une sécrétion importante de GnRH. L'hypophyse est alors sur-stimulée et les taux sériques de LH augmentent. L'augmentation des taux sériques de LH favorise l'hyperplasie voir la néoplasie de la glande. (cf. figure 9)

**Figure 9 : Physiopathologie de la maladie surrénalienne du furet (d'après SCHOEMAKER<sup>51</sup>)**



Ce mécanisme physiopathologique est le plus admis, et est conforté par l'utilisation avec succès d'agoniste de la GnRH dans le traitement des maladies surrénaliennes.

#### 2.3.2.4. Origine de la sensibilité aux maladies surrénaliennes

##### 2.3.2.4.1. Prédisposition génétique

Les furets américains présentent une importante consanguinité et sont plus touchés par la maladie surrénalienne. Une origine génétique des tumeurs surrénaliennes a été supposée et étudiée<sup>11,44</sup>.

Une étude de PETERSON *et al.* montre en effet que le GATA-4, un facteur de transcription en temps normal uniquement présent dans les ovaires et les testicules, est exprimé de manière anormale dans les glandes surrénales chez les furets présentant un adénome ou un carcinome surrénalien mais pas chez les furets présentant une hyperplasie surrénalienne<sup>42</sup>.

Des recherches conduites par le docteur HAWKINS sont en cours pour montrer l'existence chez le furet d'un gène semblable aux gènes MEN1 humain. Chez l'homme, les gènes MEN1, qui ont un caractère dominant, sont responsables d'une atteinte néoplasique des glandes surrénales<sup>11</sup>.

##### 2.3.2.4.2. Influence de la photopériode

En présence d'un éclairage naturel, le furet présente une perte de poil au printemps. Celle-ci est physiologique et coïncide avec l'allongement de la durée du jour, qui a pour effet d'inhiber la synthèse de la mélatonine. La mélatonine agissant en inhibant la synthèse de GnRH et donc de LH, on observe une augmentation des taux plasmatiques de ces hormones lors des périodes d'éclairage important. À l'inverse en automne, on observe la repousse d'un poil plus dense. Cela correspond à la période où la mélatonine est synthétisée en plus grande quantité<sup>14</sup>.

Chez les propriétaires, les furets animaux de compagnie sont soumis à un éclairage artificiel, qui rallonge artificiellement la durée du jour, que ce soit en été ou en hiver. La synthèse de mélatonine est donc fortement inhibée en condition de captivité, ce qui entraînerait l'augmentation de la production de GnRH et de LH. Cela pourrait provoquer une hyperplasie voir une tumorigénèse des glandes surrénales.

##### 2.3.2.4.3. Influence de l'alimentation

Certains auteurs pensent que l'alimentation pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie surrénalienne du furet<sup>35</sup>. En effet, l'alimentation diffère entre les Etats-Unis et l'Europe. Les furets américains, plus sujets à la maladie surrénalienne sont majoritairement nourris à base d'alimentation sèche contrairement aux furets européens, moins touchés par la maladie surrénalienne, qui sont souvent nourris à base de proies entières (poussins, souris...). Aucune étude n'a cependant été menée pour prouver le rôle de l'alimentation dans la maladie surrénalienne.

## 2.4. Présentation clinique des maladies surrénaliennes

### 2.4.1. Symptômes communs aux deux sexes

#### 2.4.1.1. Symptômes cutanés

##### 2.4.1.1.1. Alopécie bilatérale et symétrique

L'alopecie est le signe clinique le plus fréquemment rencontré chez les furets souffrant de maladie surrénalienne. Des études de ROSENTHAL *et al.* (1993) sur 50 cas et de WEISS et SCOTT (1997) sur 56 cas puis de WEISS *et al.* (1999) sur 94 cas rapportent une fréquence comprise entre 82 et 86 % pour ce symptôme<sup>49,71,72</sup>. Une étude plus récente de SWIDERSKI *et al.* (2008) sur 130 cas rapporte une fréquence de 61 %<sup>62</sup>.

La perte de poils démarre généralement à la fin de l'hiver ou au début du printemps par la base de la queue et les lombes et s'étend crânialement sur l'ensemble du corps de manière bilatérale (*cf.* figures 10,11 et 12). On observe occasionnellement une régression spontanée des symptômes à l'automne puis une réapparition à nouveau le printemps suivant de manière plus étendue et plus intense pour à nouveau régresser à l'automne suivant. Cette séquence peut se répéter pendant une période de 2 à 3 ans puis une alopecie étendue, la plupart du temps symétrique et bilatérale, devient permanente. Elle s'étend sur tout le corps. La tête est généralement épargnée. Les poils encore présents sont très faciles à épiler<sup>9,18,44,48,61</sup>.

**Figure 10 :** Alopecie de la base de la queue et des lombes chez un furet atteint de maladie surrénalienne (Avec l'aimable autorisation du Dr Bulliot)



**Figure 11 :** *Alopécie symétrique bilatérale chez un furet atteint de maladie surrénalienne (Avec l'aimable autorisation du Dr Bulliot)*



**Figure 12 :** *Alopécie du tronc chez un furet atteint de maladie surrénalienne (Avec l'aimable autorisation du Dr Bulliot)*



#### 2.4.1.1.2. Prurit

Selon les études, le prurit est observé dans 8,5 à 40 % dans cas de maladie surrénalienne<sup>49,71,72</sup>. Il accompagne généralement l'alopecie, mais peut quelques fois être le seul signe clinique. Le prurit est le plus fréquemment observé sur le dos entre les épaules et la zone prurigineuse apparaît érythémateuse<sup>48,61</sup>.

Ce prurit ne répond à aucune médication (antihistaminiques, corticoïdes ou shampooing antiprurigineux) et disparaît généralement après la surrénalectomie<sup>48,61,72</sup>.

#### 2.4.1.1.3. Autres symptômes cutanés

En association avec l'alopecie, on observe souvent des modifications de la peau. Celle-ci devient plus fine et perd de la souplesse. Elle prend une allure de papier crépon<sup>59</sup>.

La peau peut présenter des comédons et des plaques érythémateuses. Le cou et la queue peuvent être kératoséborrriques. Cet état est dû à une augmentation de la sécrétion des glandes sébacées et apocrines glandulaires<sup>59</sup>.

Un cas est rapporté présentant une télangiectasie cutanée diffuse sur l'ensemble du corps et de la tête apparue avant le début de la perte de poils<sup>73</sup>.

#### 2.4.1.2. Léthargie et atrophie musculaire

En fonction des études, la léthargie est présente chez un nombre plus ou moins important de furets. Les études de WEISS rapportent une incidence comprise entre 63 et 68 %<sup>71,74</sup> alors que l'étude plus récente de SWIDERSKI rapporte une incidence de seulement 3 % pour la léthargie<sup>62</sup>.

La léthargie correspond à une diminution du temps passé à jouer au profit du temps passé à dormir. Cependant ce critère est très subjectif, les propriétaires ne le rapportant pas toujours lors de l'anamnèse et l'attribuant plutôt à l'âge de leur furet. Ils sont cependant souvent surpris du regain d'activité rapide de leur furet après surrénalectomie<sup>72</sup>.

L'atrophie musculaire est rapportée chez 50 à 56 % des furets dans les 2 études de WEISS. Elle peut être plus ou moins sévère en fonction des cas. Elle est visible au niveau de la colonne vertébrale, du bassin et des cotes qui deviennent saillants. Les muscles temporaux peuvent aussi être touchés ainsi que les muscles des membres postérieurs. L'atrophie musculaire peut également toucher les muscles de la sangle abdominale, ce qui entraîne une distension abdominale<sup>72,74</sup>.

Le poids corporel est redistribué avec une augmentation de la masse grasseuse et une diminution de la masse musculaire.

#### 2.4.1.3. Polyuro-polydypsie

Contrairement au chien chez lequel l'atteinte surrénalienne entraîne fréquemment l'apparition d'une polyuro-polydypsie, ce symptôme n'est que très peu exprimé chez le furet. Les études rapportent une fréquence de ce symptôme variant de 1 à 8 %. La polyuro-polydypsie n'est donc pas un signe d'appel chez le furet<sup>49,62,71,72</sup>.

#### 2.4.1.4. Anomalies de la palpation abdominale

À la palpation abdominale, il est possible de noter la présence d'une masse au niveau du pôle crânial du rein gauche. La surrénale droite est plus difficile à palper du fait de sa position anatomique (sous un lobe hépatique). Cette anomalie à la palpation est rapportée dans 34 % des cas dans l'étude de ROSENTHAL *et al.* et seulement dans 1 % des cas dans l'étude de SWIDERSKI *et al.*<sup>49,62</sup>.

Une splénomégalie est souvent rapportée chez les furets souffrant de maladie surrénalienne. Les 2 études de WEISS rapportent une fréquence de splénomégalie comprise entre 68 et 87 %<sup>71,72</sup>. Certains auteurs supposent que cette splénomégalie n'est aucunement liée à la maladie surrénalienne et est une découverte fortuite. D'autres pensent qu'il existe un lien entre les deux<sup>18,25</sup>. La plupart des cas de splénomégalie sont dus à une hématopoïèse extramédullaire. Plus rarement, la splénomégalie a une origine néoplasique. Les tumeurs les plus fréquentes sont le lymphosarcome et l'hémangiosarcome. Une hyperplasie nodulaire est également possible.

#### 2.4.1.5. Autres signes

Une hyperplasie mammaire avec des nodules multilobés est parfois rapportée chez le mâle et chez la femelle<sup>34</sup>.

Des vomissements sont rapportés chez 1 % des furets atteints dans l'étude de WEISS et SCOTT. Cependant, le faible pourcentage pour ce signe clinique peut amener à penser qu'il n'y a pas de lien avec la maladie surrénalienne<sup>71</sup>.

SWIDERSKI *et al.* rapportent de la diarrhée chez 2 % des furets et de l'anorexie chez 1 % des furets de leur étude<sup>62</sup>.

### 2.4.2. Symptômes spécifiques à la femelle

Les femelles présentent une vulve hypertrophiée dans 47 à 89 % des cas lorsqu'elles souffrent de maladies surrénalienne. L'hypertrophie de la vulve est plus ou moins développée en fonction des cas. La vulve peut être simplement élargie, ou turgescence et œdématisée ressemblant à la vulve d'une furette en œstrus<sup>18,25,28,48,49,61,62</sup>.

Un écoulement séro-muqueux peut être présent. Seule l'étude de ROSENTHAL *et al.* s'est intéressée à ce signe clinique et le rapporte chez 66 % des furettes<sup>49</sup>. FOX *et al.* (1987) rapportent un cas présentant des écoulements vulvaires purulents et hémorragiques<sup>9</sup>.



Un examen cytologique peut montrer une vaginite localisée. La peau périvulvaire apparaît sombre et congestionnée et les poils entourant la vulve prennent un aspect collé et poisseux<sup>9</sup>.

### 2.4.3. Symptômes spécifiques au mâle

Deux symptômes peuvent être rapportés chez le mâle lors de maladie surrénalienne :

- Des problèmes urinaires de type strangurie et dysurie ;
- Un retour à un comportement de mâle entier chez un furet castré

#### 2.4.3.1. Problèmes urinaires de type strangurie et dysurie

Des problèmes de type strangurie et dysurie sont rapportés chez 1 à 19 % des furets atteints de maladie surrénalienne selon les études. Il faut donc penser à la maladie surrénalienne si l'on rencontre ce type de problème chez un furet de 4 à 6 ans car cela peut être l'unique signe clinique exprimé<sup>18,25,28,48,49,61,62</sup>.

Les problèmes urinaires peuvent se manifester de plusieurs façons. On peut observer une obstruction partielle ou complète, une strangurie, une pollakiurie ou encore une incontinence. La stase urinaire est favorable aux infections et à la formation secondaire de cristaux. A la palpation, la vessie peut être distendue, douloureuse et être vidangée facilement s'il n'y a pas d'obstruction. Une hyperplasie de l'urètre pelvien et/ou de la prostate sont à l'origine de ces problèmes urinaires<sup>4,7,27,33,50</sup>.

Deux études se sont intéressées à la relation entre la maladie surrénalienne et l'atteinte de l'appareil uro-génital chez le furet.

L'étude de LI *et al.* rapporte 6 cas de furets stérilisés présentant des anomalies de l'appareil urogénital associés à un carcinome pour 5 furets et à une hyperplasie surrénalienne pour le dernier. Les kystes sont d'origine mésodermique et sont localisés sur la face dorsale de la vessie au niveau du trigone vésical et sur la prostate<sup>27</sup>.

L'étude de COLEMAN *et al.* rapporte 6 cas de kystes prostatiques chez des furets chez lesquels une atteinte des surrénales de type carcinome surrénalien pour 3 d'entre eux et hyperplasie surrénalienne pour l'un d'entre eux a été également rapportée. Ces furets présentent des kystes prostatiques ou paraprostatiques<sup>7</sup>.

L'origine de l'atteinte de l'appareil uro-génital n'est pas claire. L'hypothèse retenue est que les hormones stéroïdes produites par les surrénales en grande quantité chez les furets atteints de maladie surrénalienne entraîne la prolifération du tissu prostatique. En effet, les hormones sexuelles sont connues pour affecter le développement du tractus uro-génital. De plus, les problèmes urinaires se résolvent au bout de quelques jours après la surrénalectomie<sup>7,27</sup>.



## 2.4.3.2. Reprise du comportement sexuel chez le mâle castré

La reprise du comportement sexuel chez le mâle se manifeste par une tentative d'accouplement avec des femelles ou des mâles. On peut observer l'agrippement des congénères au niveau du cou caractérisant un comportement sexuel chez des mâles castrés. On peut également observer une augmentation de l'agression envers les congénères ou le propriétaire. Ce critère est cependant plus subjectif et n'est pas toujours remarqué par les propriétaires. Il est surtout remarqué chez des furets auparavant calmes et présentant progressivement des signes d'agression envers leur propriétaire et/ou d'autres animaux de la maison alors qu'aucun problème social n'était connu avant<sup>2,33</sup>.

La fréquence de reprise du comportement sexuel chez le mâle castré est comprise entre 15,5 % et 19 % selon les études. La fréquence des agressions est comprise entre 1 et 8,5 % selon les études<sup>49,62,71,72</sup>.

L'étude de WEISS et SCOTT rapporte que 100 % des mâles présentant un retour au comportement sexuel mâle présentaient un carcinome surrénalien à l'histologie et conseille la chirurgie sans délai sur les furets présentant ce signe clinique du fait de la fréquence importante de tumeurs malignes associées<sup>71</sup>.

2.4.4. Tableau récapitulatif des principaux symptômes rencontrés chez les furets atteints de maladie surrénalienne

**Tableau 1 : Incidence des principaux symptômes rencontrés chez le furet lors de maladie surrénalienne<sup>49,62,71,72</sup>**

Symptômes	Incidence
Alopécie	61 à 86 %
Prurit	8,5 à 40 %
Léthargie	3 à 68 %
Atrophie musculaire	50 à 56 %
Polyuro-polydypsie	1 à 8 %
Masse abdominale palpable au pôle caudal du rein	1 à 34 %
Vulve hypertrophiée (femelle)	47 à 89 %
Écoulement vulvaire (femelle)	66 %
Strangurie (mâle)	1 à 19 %
Comportement sexuel (mâle)	15,5 à 19 %
Agressivité (mâle)	1 à 8,5 %

2.4.5. Maladies intercurrentes

L'étude de WEISS *et al.* rapporte l'incidence des maladies intercurrentes chez des furets atteints de maladie surrénalienne. Les maladies rapportées sont :

- Une splénomégalie dans 68 % des cas (l'étude de WEISS et SCOTT rapportent ce signe clinique dans 87 % des cas.) ;
- Un insulinoïdome dans 21 % des cas (l'étude de WEISS et SCOTT rapporte ce signe clinique dans 27 % des cas) ;
- Une cardiomyopathie dans 7 % des cas (l'étude de WEISS et SCOTT rapporte ce signe clinique dans 10 % des cas) ;
- Un trichobézoard dans 4 % des cas ;
- Un lymphome dans 2 % des cas ;
- Une insuffisance rénale dans 2 % des cas ;
- Un hématome splénique dans 2 % des cas.

Il convient donc d'explorer tous ces organes lors d'atteinte surrénalienne chez le furet par la réalisation de bilans sanguins (numération de formule sanguine et examen biochimique), d'une échographie abdominale et cardiaque et de l'observation directe des organes si la surrénalectomie est pratiquée<sup>71,72</sup>.

## 2.5. Diagnostic

### 2.5.1. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel concerne principalement les signes cliniques d'appel de la maladie surrénalienne, c'est-à-dire l'alopecie, le prurit, la vulve hypertrophiée chez la femelle, la dysurie/strangurie chez le mâle

#### 2.5.1.1. Alopecie

L'alopecie est rencontrée dans de nombreuses maladies. Il convient donc de caractériser l'origine de cette alopecie et de ne pas se précipiter sur un diagnostic de maladie surrénalienne.

L'alopecie peut tout d'abord être physiologique et correspondre à une alopecie saisonnière, qui touche plus souvent les mâles. Elle touche principalement la base de la queue et apparaît au printemps pour disparaître à l'automne<sup>3,6,8,41,44</sup>.

De nombreux parasites entraînent une alopecie chez le furet. Il peut s'agir de dermatophytoses (teignes), d'infection à *Malassezia pachydermatis* ou encore de démodécie. L'examen cutané doit donc faire intervenir un raclage cutané, un calque cutané, un trichogramme, un examen à la lampe de Wood et une culture fongique afin d'écarter les origines parasitaires si l'alopecie est le seul signe clinique présenté par le furet<sup>3,41</sup>.

L'alopecie peut également avoir pour origine une atteinte tumorale. Chez le mâle, les tumeurs testiculaires, en particulier les sertolinomes, peuvent être à l'origine d'une alopecie qui peut être importante. Ces tumeurs sont cependant rares car les furets mâles sont souvent castrés. D'autres tumeurs telles que les tumeurs des cellules de la granulosa, les lutéomes, les fibrosarcomes du restant ovarien ou encore les lymphomes cutanés sont possibles<sup>44</sup>.

Le stress peut être à l'origine d'une alopecie brutale due à un effluvium télogène. Les follicules en phase anagène arrêtent brutalement de croître sous l'effet du stress. L'ensemble du pelage se retrouve en phase télogène et tombe en 2 à 3 mois, puis un nouveau cycle reprend<sup>5,59</sup>.

Une carence en biotine peut être à l'origine d'une alopecie générale. Elle est souvent le résultat d'une consommation trop importante d'œufs crus dont le blanc contient de l'avidine qui complexe la biotine<sup>1,35</sup>.

L'hyperoestrogénisme peut entraîner une alopecie symétrique bilatérale chez les femelles. Il peut être rencontré chez les furettes non stérilisées ou les femelles stérilisées présentant un reliquat ovarien après une ovariectomie<sup>6,8,26,44,61</sup>.

#### 2.5.1.2. Hypertrophie vulvaire

L'hypertrophie vulvaire est rencontrée chez la furette en cas d'hyperœstrogénisme qui peut être rencontré chez la femelle non stérilisée ou en cas de présence d'un reliquat ovarien chez une furette stérilisée.

L'hyperœstrogénisme résulte d'un oestrus prolongé chez une furette non stérilisée ou d'un retour en oestrus chez les femelles stérilisées. Il se manifeste par une hypertrophie vulvaire souvent accompagnée par des sécrétions vulvaires, une anorexie, une léthargie et une alopecie symétrique et bilatérale. L'hyperœstrogénisme peut entraîner une anémie par aplasie médullaire s'il se prolonge dans le temps pouvant à terme entraîner la mort de la furette<sup>6,8,26,44</sup>.

Ces hypothèses peuvent être exclues par différents examens complémentaires :

- Injection d'hCG (analogue de la LH entraînant l'ovulation s'il existe un follicule ovarien mûr) qui permet la disparition des symptômes en cas d'hyperœstrogénisme. Le protocole correspond à 2 injections de 100 UI en intramusculaire à 8 à 10 jours d'intervalle ;

- Échographie abdominale ;
- Hémogramme et myélogramme dans les cas avancés.

#### 2.5.1.3. Prurit

Le prurit peut avoir pour origine de nombreuses ectoparasitoses, des dermatophytoses, des hypersensibilités, des tumeurs testiculaires<sup>41</sup>.

#### 2.5.1.4. Dysurie/Strangurie

Les troubles de la miction peuvent avoir plusieurs origines<sup>29,33,48</sup> :

- Des calculs. Ils sont rares chez le furet et quand ils se développent, on les trouve communément dans la vessie et ils ne sont que rarement à l'origine d'une strangurie. On peut les mettre à l'évidence grâce à une radiographie car ils sont la plupart du temps radioopaques ;

- Une infection urinaire, rare chez le furet ;
- Une tumeur de l'urètre ;
- Un développement du tissu prostatique entourant l'urètre pouvant avoir pour origine une hyperplasie, un kyste, une tumeur ou une infection de la prostate (une échographie de la prostate peut aider au diagnostic) ;
- Un traumatisme.

### 2.5.2. Les dosages hormonaux

#### 2.5.2.1. Le dosage du cortisol

Jusqu'à ce que la maladie surrénalienne du furet soit caractérisée comme étant la conséquence d'une hypersécrétion de stéroïdes sexuels, le dosage du cortisol était préconisé dans la recherche d'une maladie surrénalienne chez le furet. Les études plus récentes ont montré que le cortisol est rarement élevé lors de maladie surrénalienne, rendant son dosage

inutile pour le diagnostic de maladie surrénalienne. Le dosage du cortisol n'est aujourd'hui plus pratiqué comme examen complémentaire en vue d'une caractérisation de maladie surrénalienne<sup>21,47,66</sup>.

#### 2.5.2.2. Le rapport cortisol sur créatinine urinaire

Le rapport cortisol sur créatinine urinaire (RCCU) est un test de bonne sensibilité pour effectuer le diagnostic d'hypercorticisme chez le chien.

Les premiers à s'intéresser au RCCU chez le furet sont GOULD *et al.*<sup>10</sup>. Ils réalisent la mesure du RCCU sur les urines de 51 furets sains (22 mâles et 29 femelles) et sur 12 furets (10 femelles et 2 mâles) atteints de maladie surrénalienne (caractérisée par un examen clinique, des résultats hématologiques, des échographies abdominales et une exploration chirurgicale et une histologie).

Leur étude rapporte des valeurs de RCCU comprises entre  $0,04 \cdot 10^{-6}$  et  $1,66 \cdot 10^{-6}$  avec une médiane de  $0,22 \cdot 10^{-6}$  pour les furets sains et des valeurs comprises entre  $0,5 \cdot 10^{-6}$  et  $60,13 \cdot 10^{-6}$  avec une médiane de  $5,98 \cdot 10^{-6}$  pour les furets atteints de maladie surrénalienne.

GOULD *et al.* en concluent donc que le RCCU peut être utilisé dans le diagnostic de la maladie surrénalienne chez le furet, associé à d'autres examens complémentaires. Cependant la valeur de RCCU obtenue chez les furets malades résulte de la combinaison de la hausse du cortisol urinaire et de la baisse de la créatinine urinaire. Les furets atteints de maladie surrénalienne présentent souvent une atrophie musculaire, comme nous avons pu le voir précédemment. Il faut donc moduler la hausse du RCCU observée chez les furets atteints de maladie surrénalienne, celle-ci ne résultant pas seulement de la hausse de cortisol urinaire.

Dans leurs études, ROSENTHAL *et al.* remettent en cause l'utilisation du RCCU dans le diagnostic de la maladie surrénalienne du furet vu que le cortisol n'a pas de rôle dans l'apparition des symptômes ou dans la pathogénie des maladies surrénalienne<sup>47,48</sup>.

Dans une étude, SCHOEMAKER *et al.* mettent en évidence une augmentation du RCCU chez 2 furets chez lesquels la cortisolémie est normale<sup>56</sup>. Il constate cependant que les urines contiennent des stéroïdes sexuels pendant la saison de reproduction chez les furets atteints de maladie surrénalienne. Il suppose alors que l'augmentation du RCCU peut avoir pour origine une réaction croisée avec les stéroïdes sexuels présents dans les urines.

Dans une autre étude, SCHOEMAKER *et al.* mettent en évidence que l'élévation du RCCU coïncide avec une augmentation de la LH<sup>54</sup>. En effet, ils mesurent le cortisol de 21 furets sains entiers et de 9 furets sains stérilisés et constatent que le RCCU est augmenté lors des périodes de reproduction chez les furets entiers et restent stables à un faible niveau chez les furets stérilisés. Le RCCU est également augmenté chez les furets chez 27 des 31 furets atteints de maladie surrénalienne, chez qui la LH est augmentée. Cependant la cortisolémie n'est pas augmentée. SCHOEMAKER et ses associés supposent que l'élévation du RCCU peut être dû à la saturation des protéines de transport du cortisol par les stéroïdes sexuels sécrétés en grande quantité par les surrénales néoplasiques. En effet, les stéroïdes sexuels présentent une bonne affinité pour les protéines de transport du cortisol. Cela aboutirait à une augmentation de la fraction libre du cortisol dans le plasma sans modification du cortisol total. Or, si le cortisol total est à 90% éliminé par voie biliaire contre seulement 10% par voie urinaire, la fraction libre du cortisol est elle majoritairement éliminée par voie urinaire. L'élévation du RCCU chez les furets atteints de maladie surrénalienne serait donc le résultat

de l'augmentation de la fraction libre du cortisol de par la saturation des protéines de transport du cortisol par les stéroïdes sexuels.

Malgré les résultats de ces études, le RCCU ne semble pas être un outil de diagnostic de qualité pour la maladie surrénalienne chez le furet. Le dosage des stéroïdes sexuels dans le sang a une meilleure sensibilité pour le diagnostic de la maladie surrénalienne du furet.

#### 2.5.2.3. Dosage des stéroïdes sexuels : oestradiol, 17-hydroxyprogestérone et androstènedione

L'étude de ROSENTHAL et PETERSON a montré que le dosage simultané de l'oestradiol, de la 17-hydroxyprogestérone et de l'androstènedione permettait de mettre en évidence l'augmentation d'au moins une de ces trois hormones chez tous les furets<sup>47</sup>.

Les valeurs de référence (cf. tableau 2) pour ces hormones sont données par l'université du Tennessee (University of Tennessee College of Veterinary Medicine Clinical Endocrinology Lab. Dept. Of Comparative Medicine) qui réalise régulièrement de tels dosages. Cependant aucun protocole expérimental n'est clairement établi et ces dosages sont effectués sans aucune épreuve dynamique<sup>35</sup>.

**Tableau 2 : Valeurs de référence pour les stéroïdes sexuels d'intérêt dans le diagnostic des maladies surrénaliennes chez le furet d'après l'University of Tennessee College of Veterinary Medicine Clinical Endocrinology Lab. Dept. Of Comparative Medicine**

<b>Hormone</b>	<b>Valeurs usuelles</b>
Oestradiol	< 180 nmol.L <sup>-1</sup>
Androstènedione	< 15 nmol.L <sup>-1</sup>
17-Hydroxyprogestérone	< 0,8 nmol.L <sup>-1</sup>

JAFFRE<sup>13</sup>, dans le cadre de sa thèse vétérinaire s'intéresse à déterminer les valeurs de référence pour ces trois hormones avant et après un test de stimulation à l'ACTH en fonction de l'âge du furet (cf. tableau 3).

**Tableau 3 : Valeurs de référence pour les stéroïdes sexuels d'intérêt dans le diagnostic des maladies surrénaliennes chez le furet (d'après JAFFRE<sup>13</sup>)**

	Estradiol (pmol.L <sup>-1</sup> )	17-hydroxyprogestérone		Androstènedione	
	Basal et post ACTH	Basal	Post ACTH	Basal	Post ACTH
Furet < 2 ans	< 60	< 4	< 8	< 10	< 15
Furet > 2 ans	< 65	< 4	< 8	< 12	< 17

L'étude conclut sur la recommandation comme épreuve diagnostic de la maladie surrénalienne du test de stimulation à l'ACTH (à la dose de 100 µg par furet) avec une prise de sang au bout de 60 à 90 minutes pour doser l'oestradiol dans un premier temps, puis si c'est insuffisant compléter par la 17-hydroxyprogestérone et l'androstènedione sur le même prélèvement.

Cependant, le nombre de furets de cette étude est limité (29 furets sains et 43 furets malades). De plus le caractère « sain » ou « malade » des furets n'a été établi qu'à partir de l'anamnèse et de l'examen clinique des furets. Ces résultats sont donc à prendre avec du recul dans l'attente d'une étude plus poussée.

Il existe des réactions croisées dans le dosage des androgènes avec les stéroïdes<sup>56</sup> :

- Pour l'androstènedione, les réactions croisées sont observées dans 0,4 % des mesures avec la testostérone, 0,3 % avec la dihydrotestostérone, 3,6 % avec la 11-hydroxyandrostènedione, 2,2 % avec l'androstènone, 5,5 % avec la 5α-andostanedione et 2,2 % avec la 5-andostènedione.

- Pour la 17-hydroxyprogestérone, les réactions croisées sont observées dans 0,4% des mesures avec la progestérone, 0,3 % avec la prégnénone et 20 % avec la 17α-hydroxy-prégnénone.

Il faut souligner aussi qu'une unique élévation de l'oestradiol ne peut pas permettre de conclure à une maladie surrénalienne sauf chez un mâle. Chez la femelle, il peut s'agir d'une femelle non stérilisée présentant un hyperoestrogénisme ou d'une femelle stérilisée avec un reliquat ovarien.

### 2.5.3. L'imagerie médicale

#### 2.5.3.1. La radiographie abdominale

L'apport de la radiographie dans le diagnostic de la maladie surrénalienne est limité. La plupart du temps aucune anomalie n'est notée à la radiographie. On peut cependant parfois noter une hypertrophie surrénalienne à la radiographie. Les surrénales sont rarement calcifiées. La prostatomégalie peut être observée chez les mâles. Cependant, en regard du coup d'une radiographie, l'apport de cet examen est très limité et une échographie abdominale doit être préférée<sup>35</sup>.



### 2.5.3.2. L'échographie abdominale

#### 2.5.3.2.1. Technique échographique des surrénales chez le furet

L'échographie des surrénales peut être réalisée sous anesthésie (isoflurane) ou sans anesthésie avec une bonne contention pour les furets plus calmes.

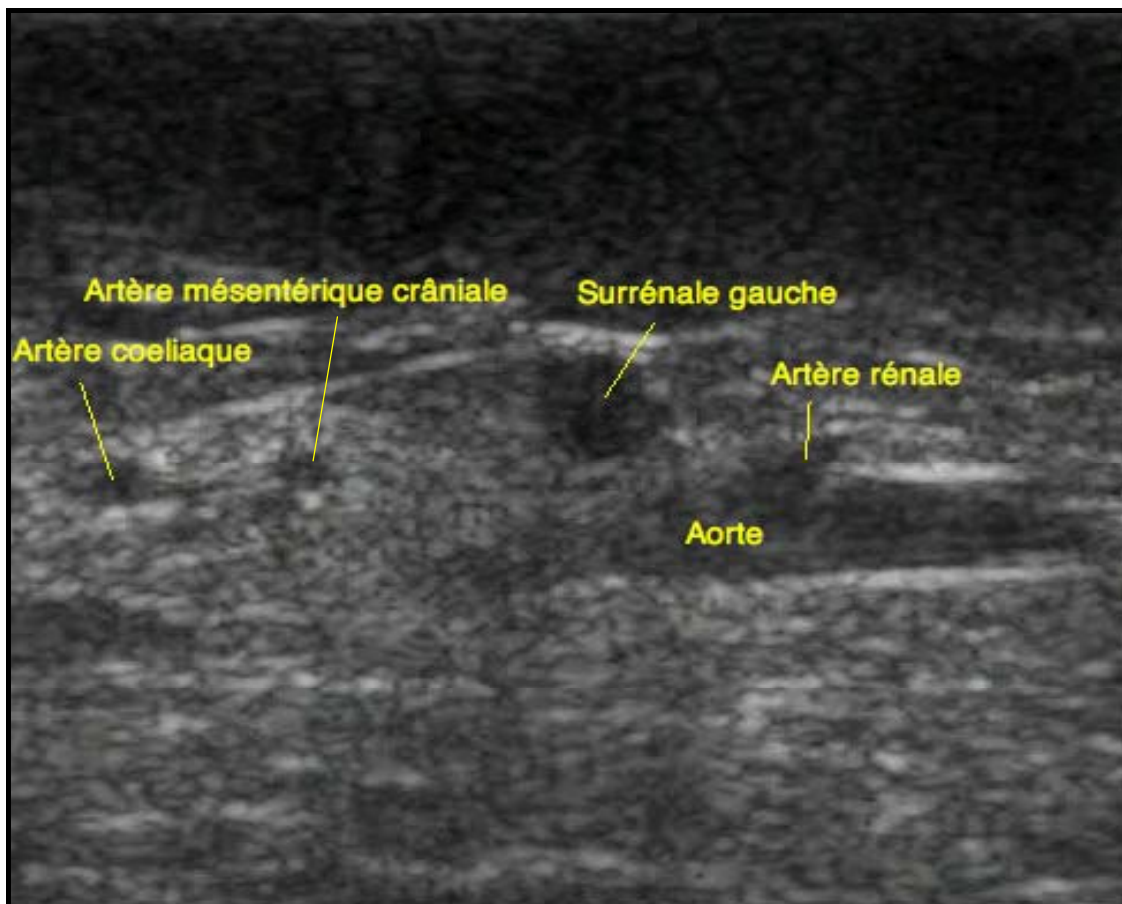
La tonte de l'abdomen doit être large pour optimiser la visualisation des surrénales<sup>26</sup> :

- crânialement, 1 cm en avant du processus xyphoïde ;
- caudalement, jusqu'en région inguinale ;
- latéralement, à mi-chemin entre le sternum et les corps vertébraux.

Le furet est positionné sur le dos ou suspendu par le coup en position verticale. Le furet ayant un corps relativement plat dorsoventralement, on utilise l'abord ventral. Une technique similaire à celle employée chez le chien peut être utilisée. Les surrénales sont situées crânialement et médialement aux reins des deux cotés. La quantité importante de graisse dans cette région rend leur visualisation plus facile que chez le chien<sup>37</sup>.

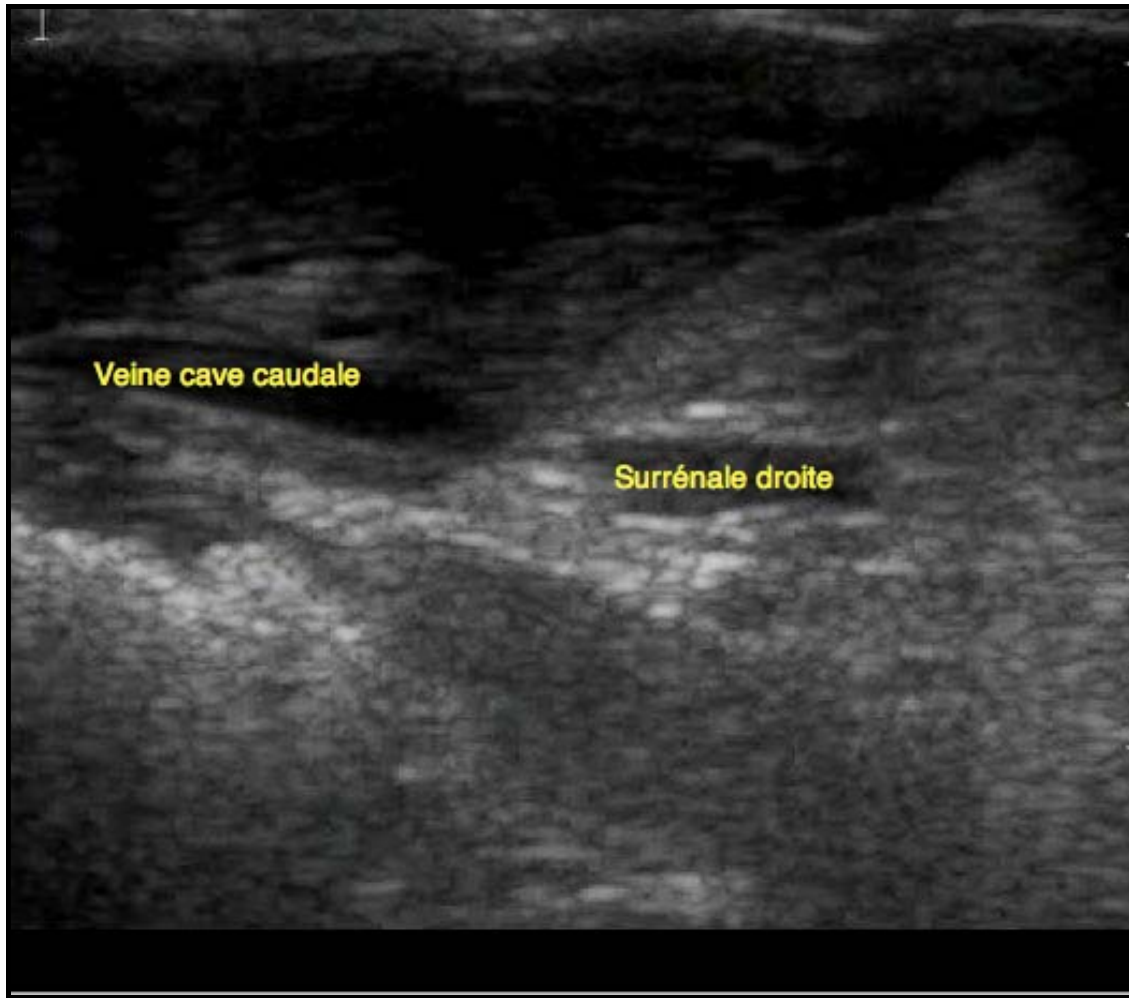
La glande surrénale gauche est localisée crâniomédialement au rein et à l'artère rénale, ventrolatéralement à l'aorte et caudolatéralement à l'origine de l'artère mésentérique crâniale (cf. figure 13). Une approche latérale permet d'éviter l'interposition de structures digestives et de la rate<sup>37,39</sup>.

**Figure 13 :** *Vue latérale de la glande surrénale gauche (Image du service d'imagerie du centre hospitalier de l'ENVA)*



La glande surrénale droite est plus difficile à mettre en évidence que la surrénale gauche du fait de sa position plus crâniale. Les côtes ainsi que le côlon transverse et le côlon descendant gênent la bonne acquisition de l'image. La glande surrénale droite est située crâniomédialement au rein droit (cf. figure 14), dorsolatéralement à la veine cave caudale et est adjacente caudomédialement au processus caudé du lobe caudé du foie<sup>37</sup>.

**Figure 14 :** *Vue latérale de la glande surrénale droite (Image du service d'imagerie du centre hospitalier de l'ENVA)*



#### 2.5.3.2.2. Les images échographiques des glandes surrénales chez les furets sains

##### 2.5.3.2.2.1. Taille normale des glandes surrénales

Trois études ont essayé de déterminer la taille normale des glandes surrénales chez le furet.

La première étude d'O'BRIEN *et al.*<sup>39</sup> s'intéresse à la détermination de la taille des glandes surrénales chez vingt furets (sept femelles et treize mâles) sans distinction de sexe. Les deux glandes surrénales ne sont visualisées que chez seize furets. Les tailles moyennes

obtenues sont de 7,6 +/- 1,8 mm de longueur (distance crâniocaudale) et 2,6 +/- 0,4 mm d'épaisseur (distance ventrodorsale) pour la surrénale droite et de 7,2 +/- 1,8 mm de longueur et 2,8 +/- 0,5 mm d'épaisseur pour la surrénale gauche.

Cependant, l'étude parle d'une différence statistique de taille entre les surrénales des mâles et des femelles mais les résultats par sexe ne sont pas donnés. La différence de taille observée anatomiquement n'est pas retrouvée statistiquement d'un point de vue échographique. De plus les méthodes de détection des glandes surrénales du point de vue échographique ne sont pas détaillées.

La deuxième étude de NEUWIRTH *et al.*<sup>37</sup> s'intéresse à la détermination de la taille des glandes surrénales chez vingt-six furets (douze femelles et quatorze mâles) en distinguant le sexe du furet échographié.

Les tailles moyennes obtenues chez les femelles sont de 7,5 +/- 1,2 mm de longueur (distance crâniocaudale), 3,7 +/- 0,6 mm de largeur (distance latéromédiale) et 2,8 +/- 0,4 mm d'épaisseur (distance ventrodorsale) pour la surrénale droite et 7,4 +/- 1,0 mm de longueur, 3,7 +/- 0,4 mm de largeur et 2,8 +/- 0,4 mm d'épaisseur pour la surrénale gauche.

Les tailles moyennes obtenues chez les mâles sont de 8,9 +/- 1,6 mm de longueur, 3,8 +/- 0,6 mm de largeur et 3,0 +/- 0,8 mm d'épaisseur pour la surrénale droite et 8,6 +/- 1,2 mm de longueur, 4,2 +/- 0,9 mm de largeur et 3,2 +/- 0,6 mm d'épaisseur pour la surrénale gauche.

Cette étude permet de mettre en évidence l'influence du sexe et de la taille des furets sur la taille des surrénales chez le furet. Cependant la différence de taille entre les deux surrénales observée anatomiquement n'est pas retrouvée au niveau des échographies, sans doute à cause de la position d'accès plus difficile de la glande surrénale droite rendant les coupes plus difficiles.

La dernière étude de KUITJEN *et al.*<sup>24</sup> s'intéresse à la détermination de la taille des glandes surrénales chez vingt et un furets sains et trente-sept furets atteints de maladie surrénalienne. 41 des 42 glandes surrénales sont observées chez les furets sains.

Les tailles moyennes obtenues sont de 7,8 +/- 1,4 mm de longueur et 2,5 +/- 0,6 mm d'épaisseur pour la surrénale gauche et de 6,1 +/- 1,0 mm de longueur et 2,9 +/- 0,5 mm d'épaisseur pour la surrénale droite.

Cette étude permet de mettre en évidence la différence de longueur retrouvée anatomiquement entre la surrénale droite et la surrénale gauche. Cependant, aucune distinction de sexe n'est réalisée. De plus les furets sont classés sains parce qu'ils sont jeunes et ne présentent aucun symptôme.

Ces différentes études mettent en évidence qu'il faut tenir compte de la taille et du sexe du furet pour qualifier la taille d'une glande surrénale de normale ou pas. Cependant, on remarque souvent une absence de différence de taille entre la glande surrénale droite et la glande surrénale gauche qui est observée anatomiquement. Cela est probablement dû à la difficulté de visualisation de la glande surrénale droite.

#### 2.5.3.2.2.2. Forme normale des glandes surrénales

Quel que soit le plan de coupe, la forme des surrénales est la plupart du temps ovale et plus ou moins allongée, parfois discrètement bilobée ou rectangulaire. La surrénale droite a une forme plus allongée que la gauche du fait de sa longueur plus importante et son épaisseur

plus faible. L'axe longitudinal de chaque glande est approximativement parallèle à l'axe du corps<sup>39</sup>.

#### 2.5.3.2.2.3. Echogénicité normale des glandes surrénales

Les glandes surrénales étant localisée au milieu d'un amas graisseux, elles apparaissent très hypoéchogènes par rapport à leur environnement direct, contrairement à ce que l'on observe chez le chien. Leur caractérisation est donc plus aisée que chez le chien<sup>37</sup>.

Deux couches d'échogénicité différente sont en général observées : une couche hypoéchogène, périphérique, correspondant au cortex et une zone hyperéchogène, centrale, correspondant à la médulla<sup>40</sup>. L'étude de NEURWITH *et al.* définit trois zones : une périphérique hypoéchogène, une intermédiaire hyperéchogène et une centrale hypoéchogène. Certaines glandes apparaissent en plus avec une enveloppe hyperéchogène.

#### 2.5.3.2.3. Les images échographiques des glandes surrénales chez les furets atteints de maladie surrénalienne

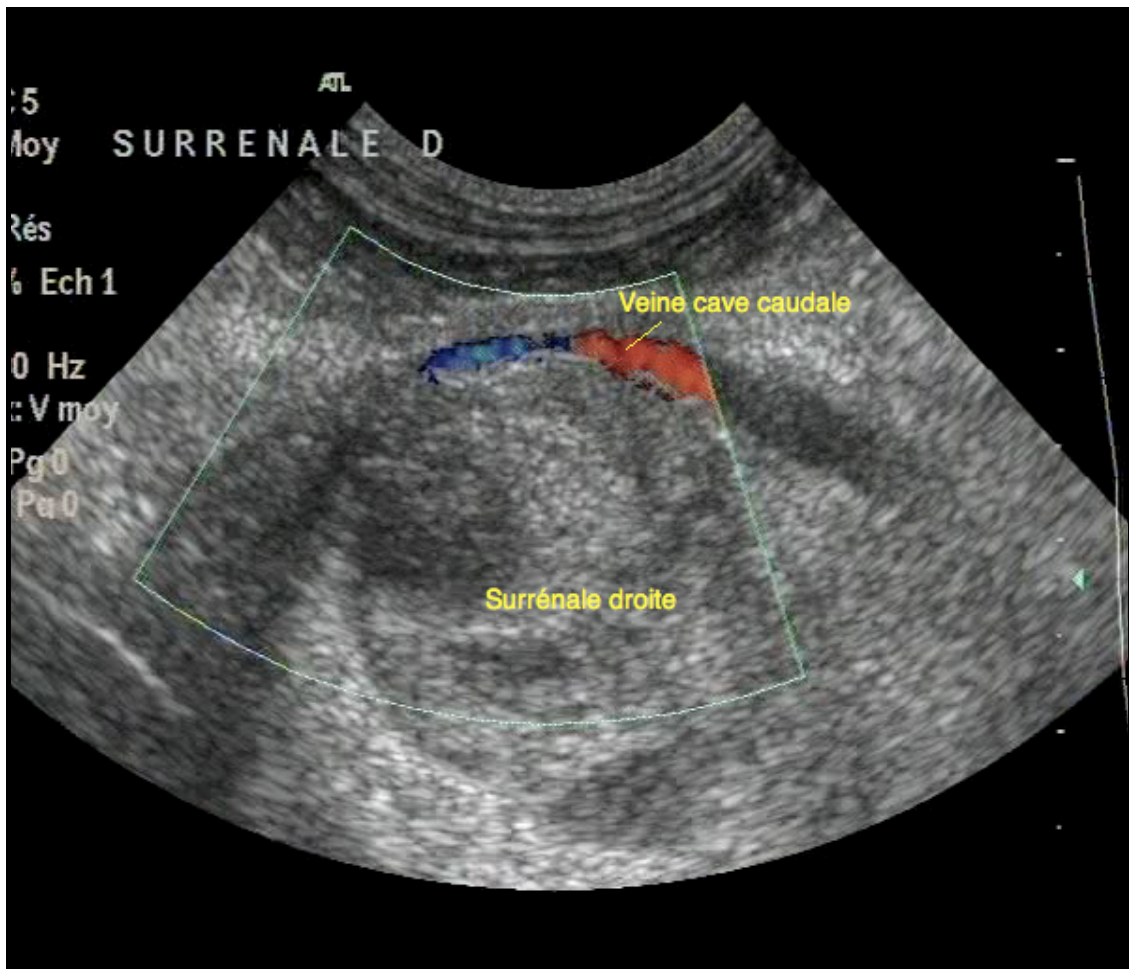
Les glandes surrénales peuvent présenter une modification de taille, de forme et d'échogénicité lors de l'examen échographique. ACKERMANN *et al.* soulignent que les modifications de taille et de forme sont plus fréquentes chez le furet que les modifications d'échogénicité, comme ce qui a pu être observé chez le chien<sup>1</sup>.

La taille de la ou des glandes atteintes n'est jamais diminuée mais toujours augmentée. La glande controlatérale ne présente pas de diminution de taille contrairement à ce qu'on peut observer que le chien. En effet, l'hypersécrétion de corticoïdes responsable de l'atrophie de la glande surrénale controlatérale chez le chien n'est pas retrouvée chez le furet. L'augmentation de l'épaisseur est plus souvent observée que l'augmentation de longueur. KUITJEN *et al.*<sup>24</sup> classifient les glandes surrénales ayant une épaisseur du pôle crânial ou caudal supérieur à 3,9 mm comme étant anormales. NEURWITH *et al.*<sup>37</sup> estiment qu'une épaisseur ou une largeur dépassant la taille de 5,5 mm doit faire suspecter une atteinte néoplasique de type adénome ou adénocarcinome.

La ou les glandes atteintes peuvent présenter une modification générale de forme et apparaître plus ronde qu'une glande normale. Il est émis l'hypothèse qu'au début de la maladie, l'épaisseur de la glande augmente plus rapidement que sa longueur, contribuant à la modification de forme observée. Les glandes surrénales atteintes peuvent avoir un pôle élargit contribuant à une modification générale de la forme de la glande ou encore présenter des nodules<sup>24</sup>.

Des modifications d'échogénicité peuvent également être observées. Une disparition de la structure en couche normale est possible. Les glandes surrénales peuvent également être classifiées d'anormales si elles présentent une structure hétérogène, une hyperéchogénicité ou si elles contiennent des structures minéralisées. Enfin, une baisse de l'échogénicité peut aussi être observée lors de la présence de kystes<sup>4,24</sup>.

**Figure 15 :** Modification de taille, de forme et d'échogénicité sur la surrénale droite avec occlusion partielle de la veine cave caudale chez un furet atteint de maladie surrénalienne (Image du service d'imagerie du centre hospitalier de l'ENVA)



L'atteinte peut être bilatérale, les deux glandes surrénales doivent donc être observées à l'échographie<sup>1,4,24,30</sup>.

Cependant, toutes les études s'accordent sur le fait que l'observation d'une glande surrénale normale à l'échographie ne permet pas d'écarter l'hypothèse d'une maladie surrénalienne chez le furet<sup>1,5,24,30</sup>. En outre, l'échographie est un mauvais outil diagnostique dans la détection des maladies surrénaliennes chez les furets ne présentant pas de signes cliniques. En revanche l'observation échographique permet parfois de localiser les lésions et de prévoir quelle glande doit subir l'exérèse, ce que ne permettent pas les tests hormonaux. Cela permet de diminuer le temps chirurgical. L'échographie permet enfin de faire un bilan d'extension grâce à l'observation des autres organes abdominaux.

#### 2.5.3.2.4. Observation des autres organes abdominaux dans la recherche de maladies intercurrentes et dans le bilan d'extension

Lors de l'échographie des surrénales, une attention particulière doit être apportée à l'observation du foie, de la rate (métastases possibles) et du pancréas (atteinte pancréatique concomitante très fréquente).

Les organes reproducteurs doivent aussi être observés. Chez la femelle, l'observation de l'utérus et des ovaires permet de faire le diagnostic différentiel avec l'absence de stérilisation ou la rémanence ovarienne. En outre, chez les femelles utilisées pour la reproduction ou chez les femelles n'ayant subi qu'une ovariectomie, la taille de l'utérus est augmentée fréquemment en cas de maladie surrénalienne. Chez les femelles ayant subi une ovariohystérectomie, on peut observer un élargissement du moignon utérin. Chez le mâle, l'observation de la prostate permet de mettre en évidence la présence de kystes prostatiques ou paraprostatiques<sup>4</sup>.

BESSO *et al.*<sup>4</sup> suggèrent aussi la recherche d'embolies vasculaires même s'ils n'en ont mis en évidence aucune dans leur étude. Cependant, ils supposent que l'absence ou la diminution de la quantité de graisse entre la glande surrénale et la veine cave caudale, l'aorte ou le foie, ou la compression de la veine cave caudale ou de l'aorte par les glandes pourrait être un signe de malignité.

**L'échographie a donc l'intérêt d'être une méthode non invasive d'exploration des maladies surrénaliennes chez le furet. Elle permet d'observer les deux glandes surrénales et de réaliser directement un bilan d'extension. Elle reste cependant limitée par le fait que l'observation de glandes surrénales non modifiées ne permet pas d'écarter une maladie surrénalienne et le fait qu'elle n'est pas une méthode très sensible pour la détection précoce de la maladie.**

#### 2.5.3.3. Le scanner, l'imagerie par résonance magnétique et la scintigraphie

Ces techniques d'imagerie ne sont à l'heure actuelle pas utilisées pour le diagnostic des maladies surrénaliennes en pratique courante pour des raisons de coût et de disponibilité. Elles permettent cependant une bonne mise en évidence des modifications présentées par les glandes surrénaliennes atteintes.

#### 2.5.4. L'examen histo-pathologique des glandes surrénales

##### 2.5.4.1. Les modifications histologiques les plus fréquentes des glandes surrénales

L'atteinte surrénalienne peut être unilatérale ou bilatérale. La glande surrénale gauche semble être la plus souvent atteinte. En effet, dans l'étude de ROSENTHAL *et al.*<sup>49</sup> sur 50 furets, 64 % des furets ont une atteinte de la glande gauche uniquement, 20 % ont une atteinte de la glande droite uniquement et 16 % ont une atteinte bilatérale. Dans l'étude de WEISS et

SCOTT<sup>71</sup> sur 94 furets, 70 % des furets ont une atteinte de la glande gauche uniquement, 14 % ont une atteinte de la glande droite uniquement et 16 % ont une atteinte bilatérale.

Trois types de modifications histologiques sont majoritairement observés chez le furet : l'hyperplasie nodulaire, l'adénome et l'adénocarcinome.

L'étude de ROSENTHAL *et al.* donne une prévalence de 26 % pour l'hyperplasie nodulaire corticosurrénaliennne, 64 % pour l'adénome corticosurrénalien et 10 % pour l'adénocarcinome corticosurrénalien. L'étude de WEISS et SCOTT donne une prévalence de 56 % pour l'hyperplasie nodulaire corticosurrénaliennne, 16 % pour l'adénome corticosurrénalien et 27 % pour l'adénocarcinome corticosurrénalien.

Lors d'atteinte bilatérale, l'histologie révèle des types tumoraux différents dans 47 % des cas.

#### 2.5.4.2. Les autres types de tumeurs

Deux autres types de tumeurs des glandes surréaliennes sont décrits dans la littérature : les tératomes et les carcinomes corticosurréaliens avec différenciation myxoïde.

Les tératomes sont des tumeurs complexes contenant des éléments ectodermiques (peau, épithélium squameux, nerf périphérique), mésodermiques (os, cartilage et tissu adipeux) et endodermiques (épithélium glandulaire respiratoire). Les tératomes sont des tumeurs peu communes rencontrées chez l'homme et chez les animaux. Ils peuvent être bénins ou malins avec métastases possibles. Les quatre cas décrits dans l'étude présentaient un contenu osseux dans la tumeur. Une densité radio-opaque en région surréaliennne à la radio doit faire suspecter un tératome<sup>74</sup>.

Les carcinomes corticosurréaliens avec différenciation myxoïde sont des tumeurs ressemblant à un type tumoral décrit chez l'homme. Ces tumeurs ont un comportement plus agressif que les adénocarcinomes plus fréquemment décrits chez le furet avec une invasion tumorale proche et des métastases à distance fréquente, entraînant une mortalité plus fréquente que les autres types tumoraux<sup>43</sup>.

#### 2.5.5. Les frottis préputiaux ou vaginaux

L'utilisation de frottis préputiaux ou vaginaux n'a pas été décrite dans la littérature pour l'aide au diagnostic des maladies surréaliennes.

Les moyens disponibles pour diagnostiquer les maladies surréaliennes du furet sont donc variés et sont disponibles à des coûts abordables. Une fois la maladie diagnostiquée, les traitements disponibles sont divers et sont souvent fonction du degré de l'atteinte et de la motivation des propriétaires.



MCours.com