

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

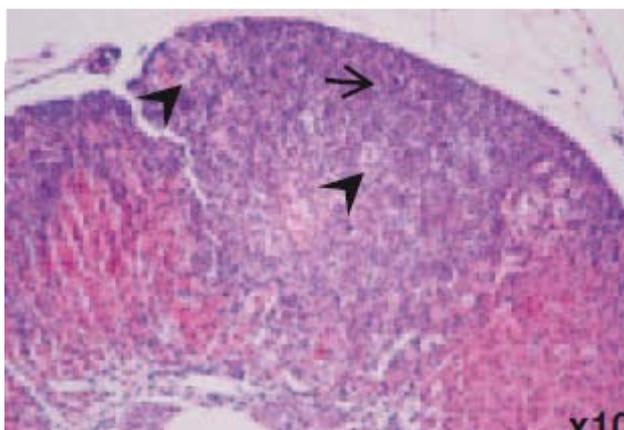
Coupe d'un cortex surrénalien d'une souris issue d'une lignée sensible ayant subi une ovariectomie avant la puberté, six mois après la chirurgie.

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 corticosurréaliennes. 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).

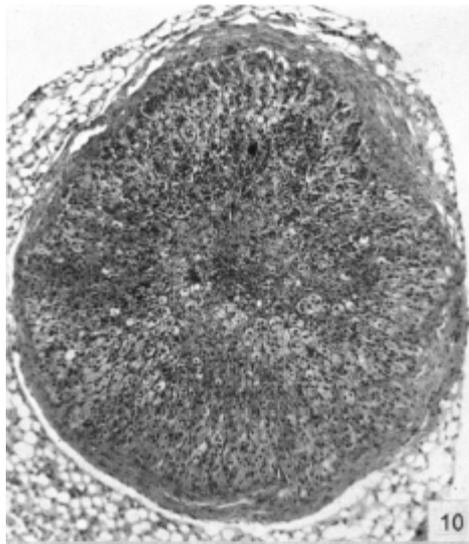
5.2. Existence de nodules surrénaliens accessoires

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

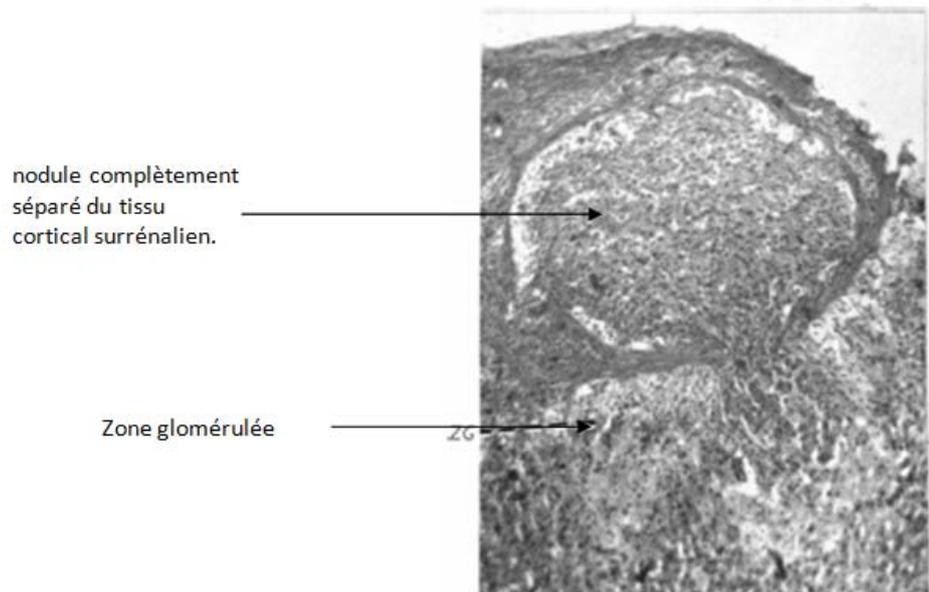


Quelques-uns de ces nodules, les plus gros, étaient eux-mêmes nodulés et divisés en une extension incomplète par la pénétration de travées de tissus conjonctif capsulaire. Les nodules se situant superficiellement à la surrénale étaient totalement ou partiellement fermés avec une capsule de tissu conjonctif 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.

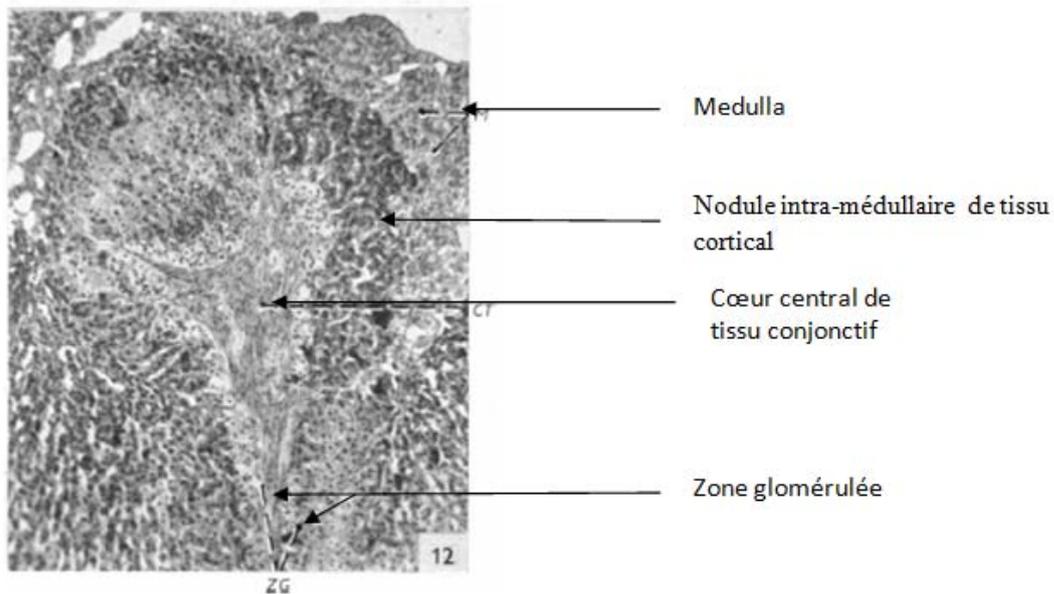
Légende :

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).

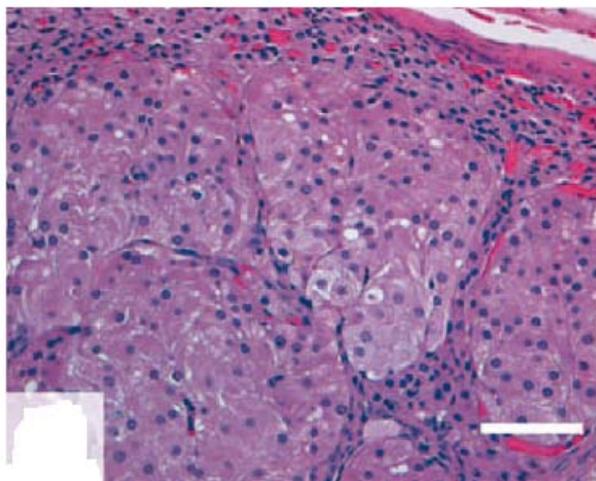
Figure 61: Adénome surrénalien d'un furet

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).

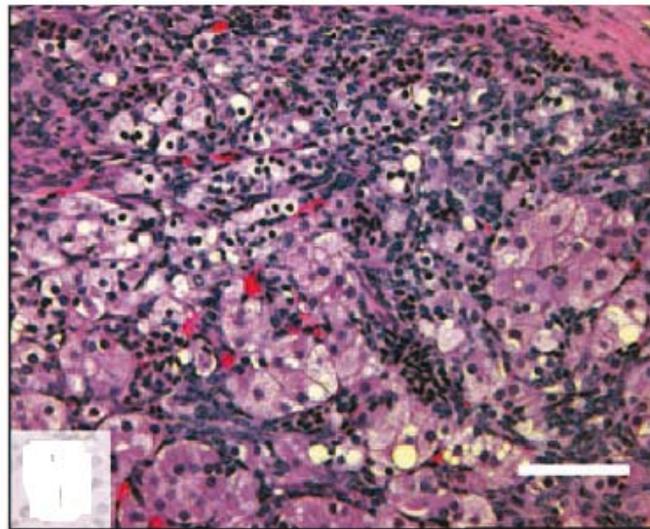
Figure 62: Carcinome corticosurrénalien d'un furet stérilisé chirurgicalement

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).

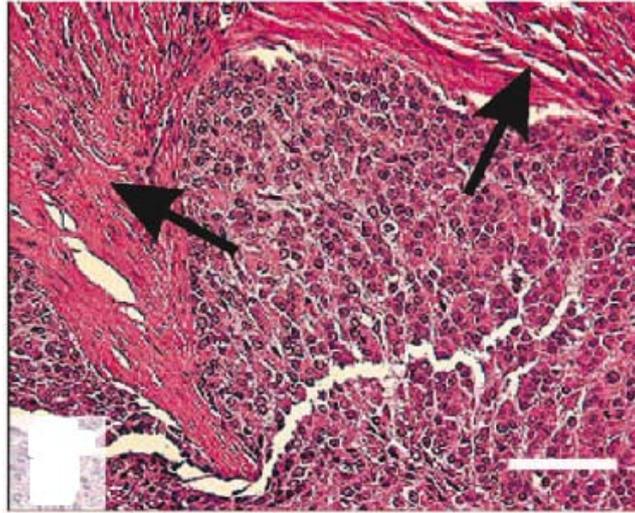
Figure 63: Carcinome corticosurrénalien d'un furet stérilisé chirurgicalement

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*

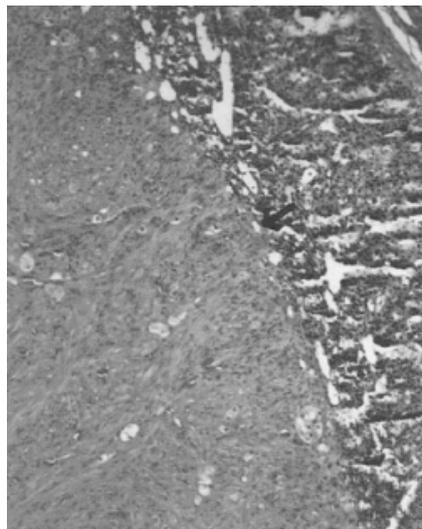


Figure 65: Tumeur corticosurrénalienne de furet avec cellules fusiformes

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

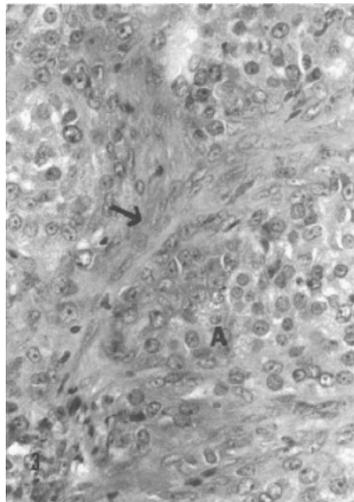
La population de cellules fusiformes (flèches) sépare les cellules surrénaliennes (A) en îlots.

La flèche désigne les marges de la tumeur

Coloration HE

Grossissement x400

Tiré de: Gliatto et al., 1995



5.6. Variantes anaplasiques de carcinomes corticosurréaliens avec différenciation myxoïde

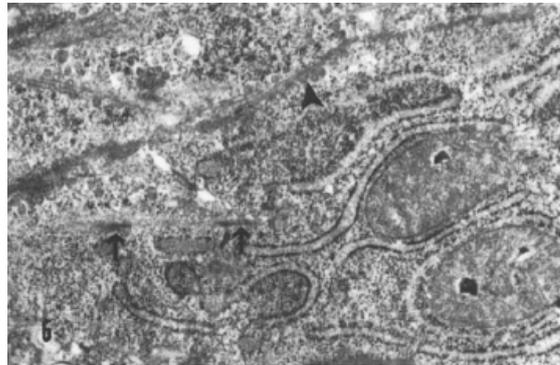
Il existe des variantes anaplasiques des carcinomes corticosurréaliens possédant une différenciation myxoïde (Bielinska et al., 2006). On retrouve ces carcinomes surréaliens à différenciation myxoïde chez l'Homme. Les cellules tumorales corticosurréaliennes à différenciation myxoïde sont similaires histo-morphologiquement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

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

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

Coloration HE

Grossissement x17 600



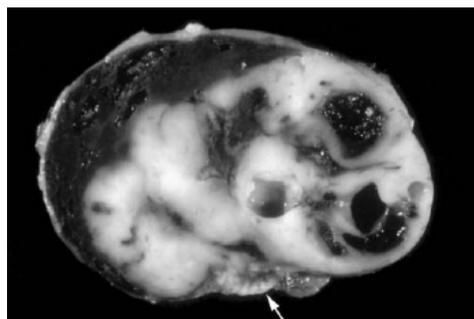
Peterson et ses associés ont décrit en 2003 dans une de leur parution, des carcinomes corticosurrénaux de furets à différenciation myxoïde (voir Figure 70) chez quinze furets parmi une population de 33 furets atteints de tumeurs corticosurrénales (58% soit dix-neuf avaient un carcinome et parmi eux quinze un carcinome myxoïde, dix soit 30% avaient un adénome et trois soit 9% une hyperplasie nodulaire corticosurrénalienne, 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 surrénales 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 surrénale gauche ou droite (Peterson *et al.*, 2003).

Figure 67: Carcinome corticosurrénal de furet avec différenciation myxoïde

La flèche blanche désigne le cortex surrénalien 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

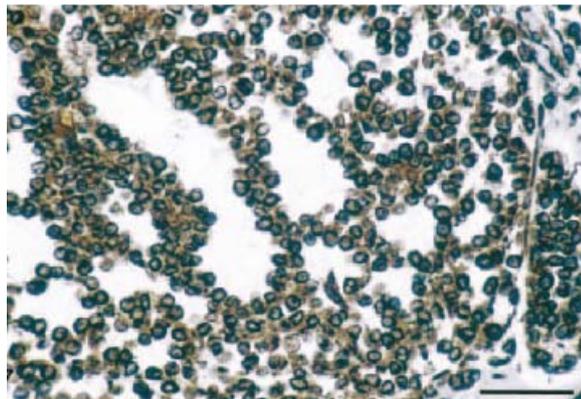


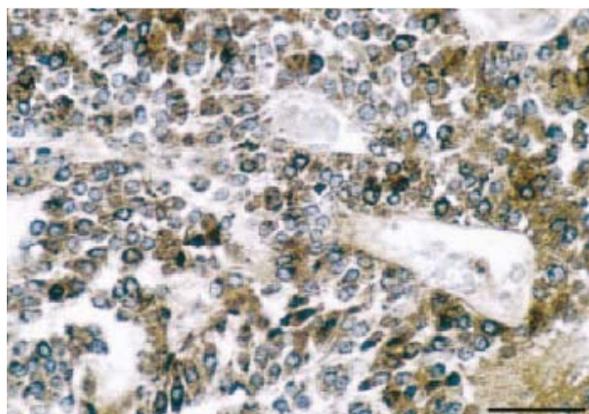
Figure 69: Mise en évidence de la présence d'inhibine α dans une tumeur surrénalienne de furet

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

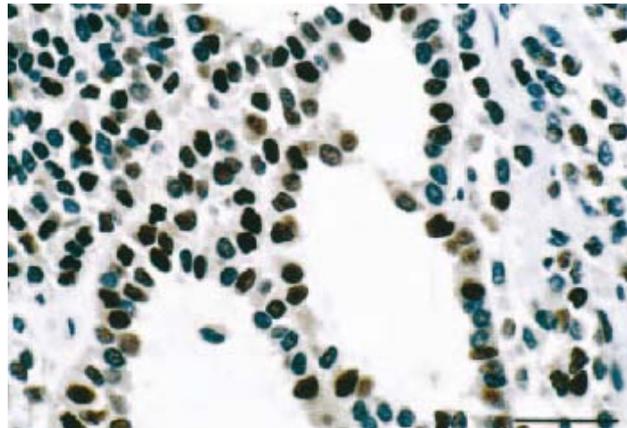


Figure 71 : Différenciation myxoïde dans un carcinome corticosurrénalien

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

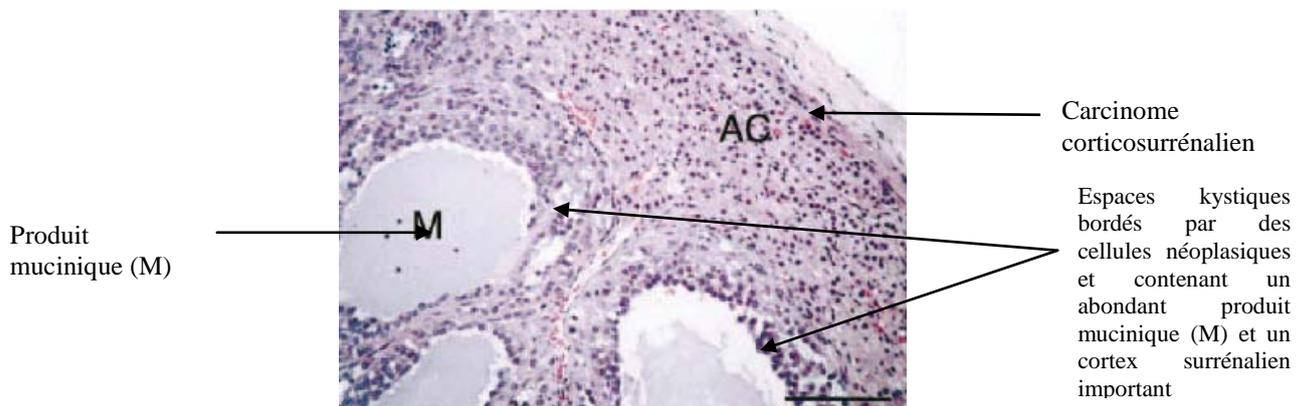


Figure 72: Différenciation myxoïde d'un carcinome corticosurrénalien avec produit mucinique

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

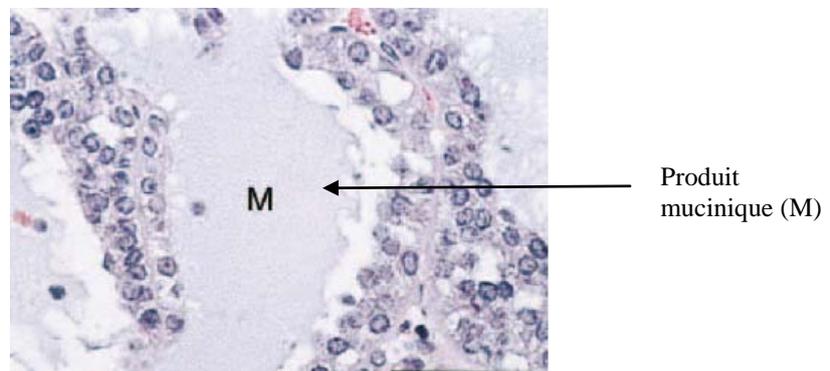


Figure 73: Carcinome corticosurrénalien d'un furet avec différenciation myxoïde
Noter la coloration alcian blue du produit mucinique (M)

Coloration HE
 Une barre = 50 μ m

Tiré de: Peterson et al., 2003

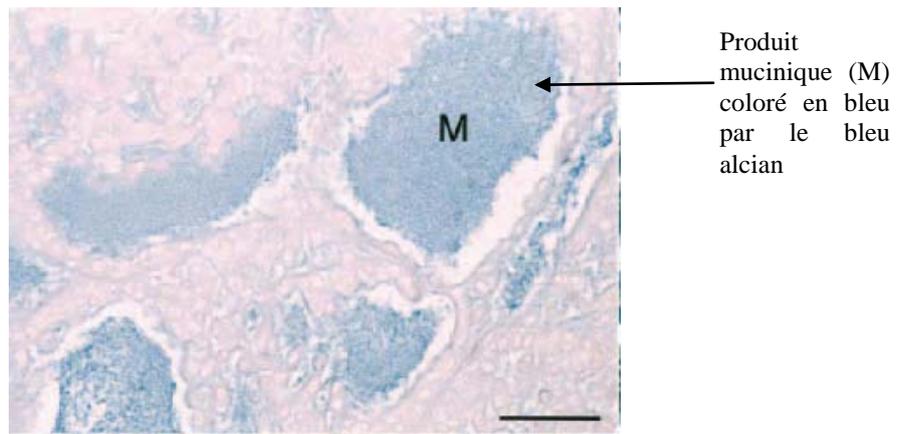
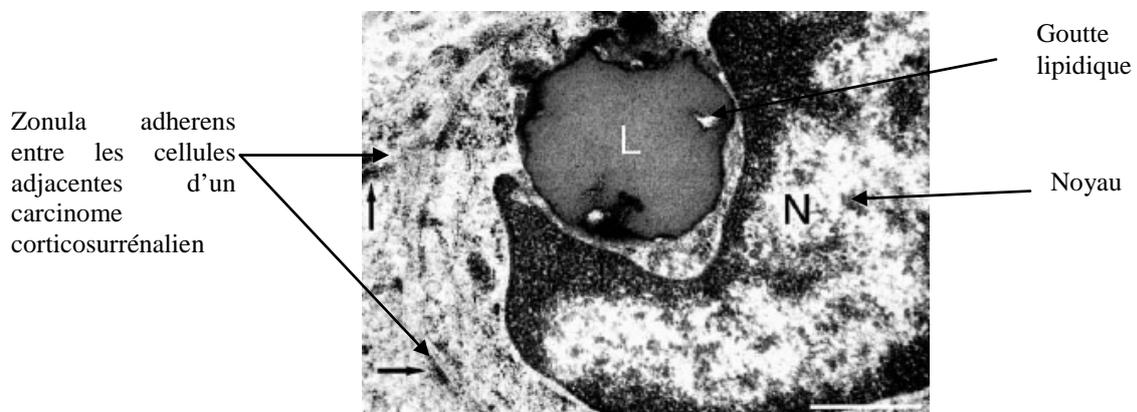


Figure 74: Différenciation myxoïde et gouttelette lipidique en microscope électronique dans une masse surrénalienne de furet

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

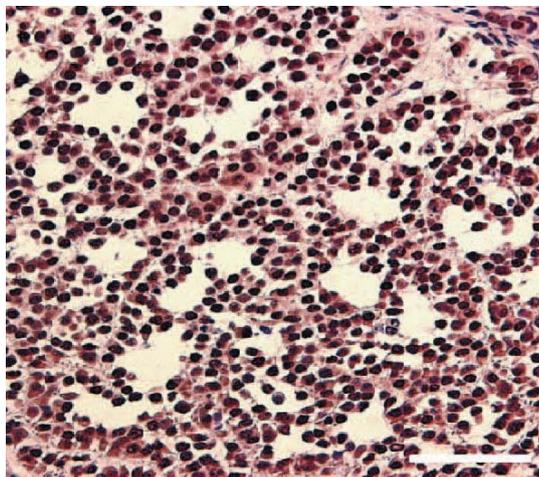


Figure 76: Carcinome corticosurrénalien myxoïde de furet

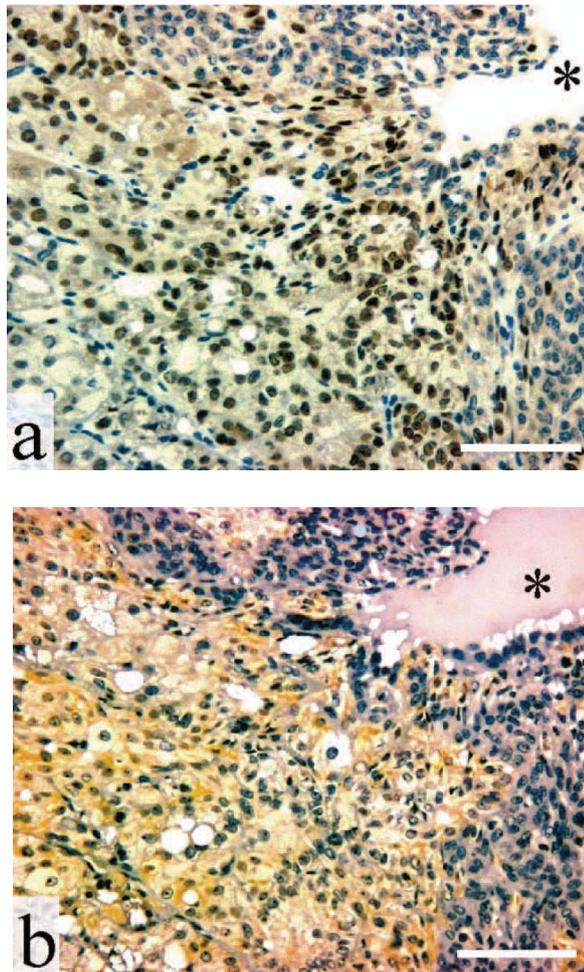
L'expression de GATA-4 (figure a) et des récepteurs à LH (LHR) (figure b) est très marquée. L'astérisque met en évidence un pôle mucinique.

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

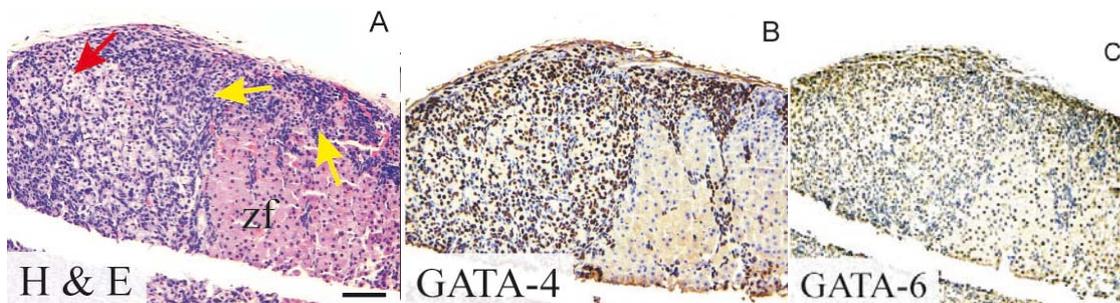


Figure 78: Mise en évidence de GATA-4 dans les cellules A et B de surrénales tumorales de souris

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

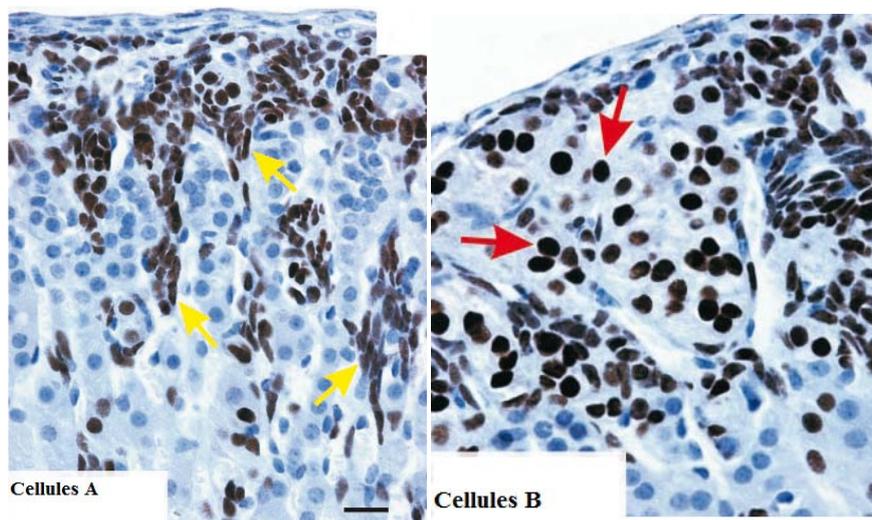
*Coloration Hematoxyline, marquage immuno-histochimique de GATA-4
Les cellules positives sont brunes et les negatives bleues*

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

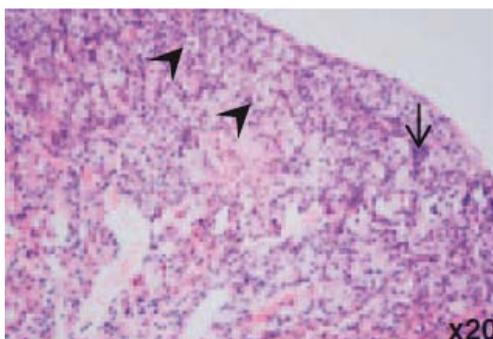


Figure 80: Cellules A et B dans une surrénale tumorale de souris gonadectomisée

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

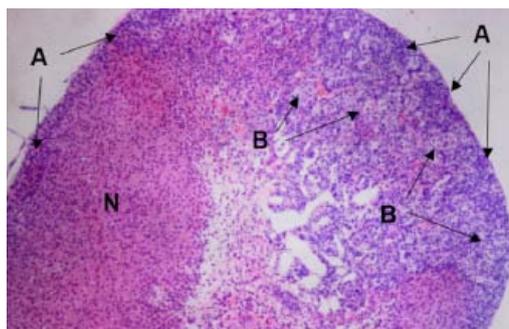


Figure 81: Coupes histologiques d'une surrénale de souris gonadectomisée

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

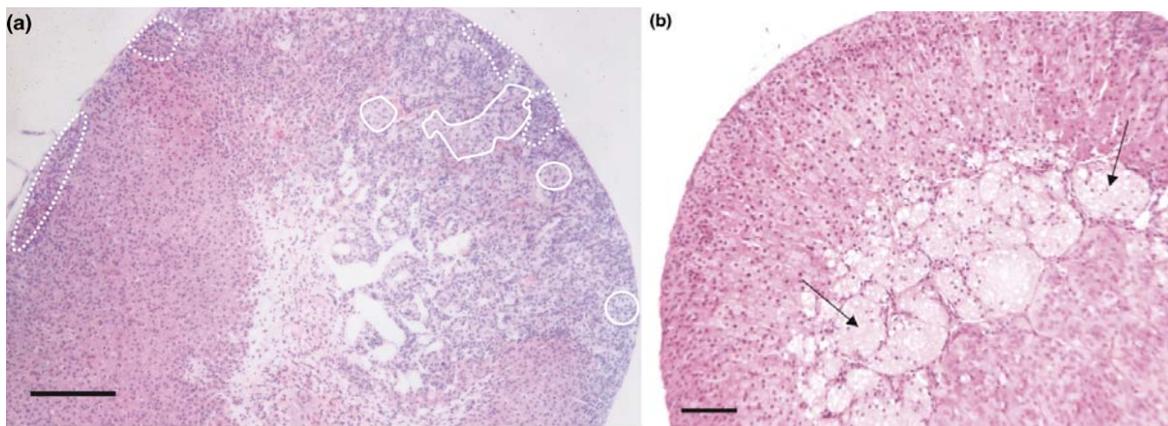
Agrégats de larges cellules vacuolisées (flèches), beaucoup d'entre-elles ressemblent à des macrophages, polynucléées, cellules géantes, au niveau de la jonction cortico-médullaire. Bien que ces souris aient un niveau élevé de LH, la glande surrénale n'exprime pas de récepteur à LH.

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)

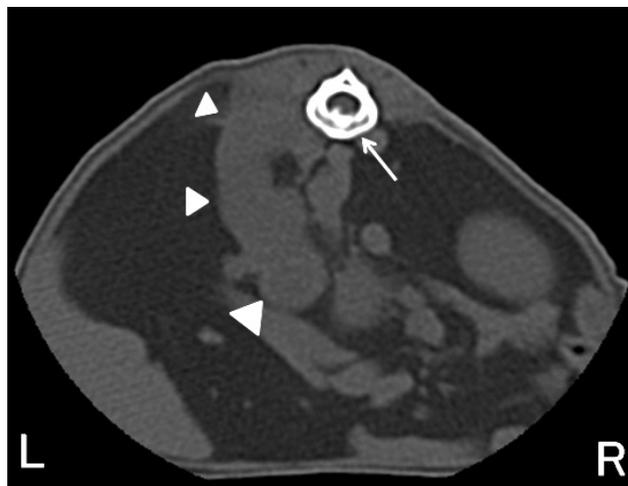
Légende :

Flèche = masse

L= gauche

R= droite

*Tiré de : Miwa *et al.*, 2010*



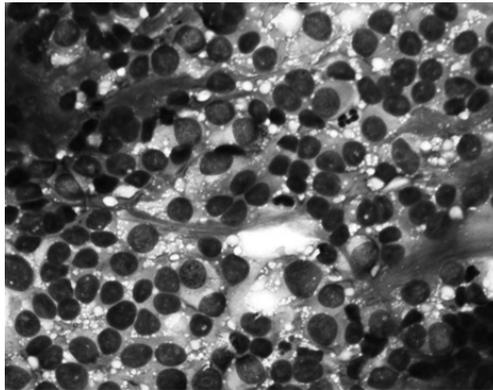
Une cytologie de cette masse a révélé de nombreuses cellules polygonales avec un cytoplasme enrichi et un noyau ovale à rond (voir Figure 86). Une tumeur maligne épithéliale a alors été suspectée.

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.

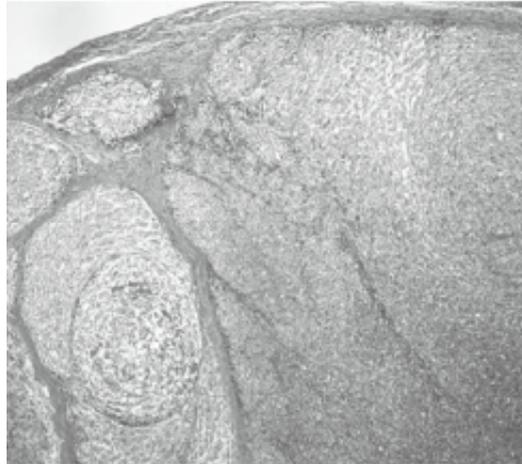
En général les neuroblastomes et les phéochromocytomes sont rapportés comme étant des tumeurs médullo-surrénales, et il est difficile de les différencier l'un de l'autre par une cytologie ou une histologie classique (Miwa et al., 2010). C'est le seul article évoquant un neuroblastome surrénalien chez 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

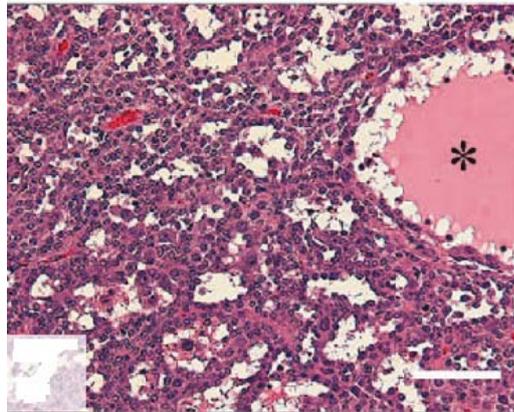


Figure 86: Photographie d'un carcinome métastatique
Cavité péritonéale de furet avec carcinome métastatique multilobulaire corticosurrénalien impliquant le foie (L).

Une barre = 1 cm

Légende :
L= foie

Tiré de: Peterson et al., 2003

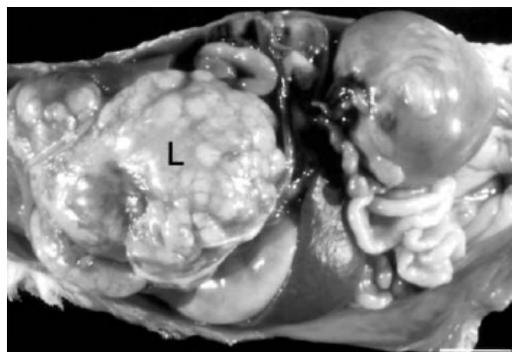


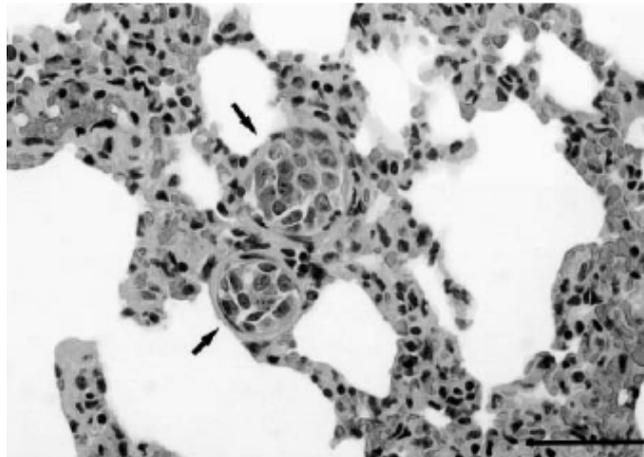
Figure 87: Emboles pulmonaires de carcinome corticosurrénalien de furet

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



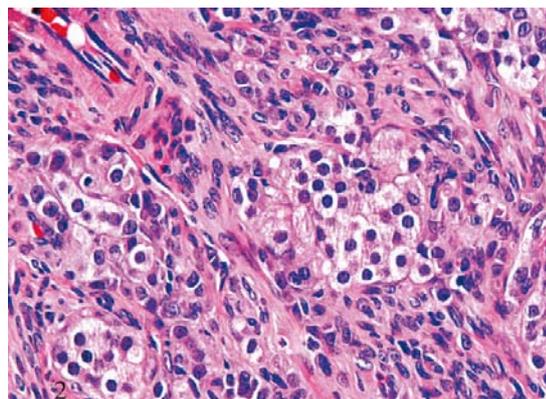
Smith et Schulman rapportent en 2007 deux cas de furets présentant des tumeurs sous-cutanées (voir Figure 91) au niveau abdominal ventral ressemblant à des tumeurs corticosurréaliennes avec une prolifération de cellules musculaires lisses (Smith et Schulman, 2007). Ces furets présentaient une tumeur 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

forets 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 forets pour que les interprétations soient moins approximatives (Schoemaker *et al.*, 2004a)

Parmi les forets 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).

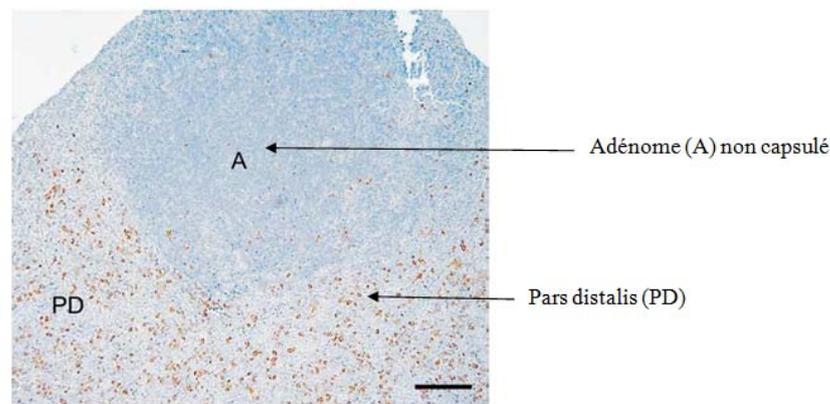
Figure 89: Adénome hypophysaire chez un foret atteint de maladie surrénalienne

Section horizontale d'une hypophyse de foret 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 (Mell1a et Mell1b) 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 foret. 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 foret, 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.