

### III) Traitement de la maladie surrénalienne, leur action et sur la surrénale, et efficacité

#### 1. Traitement des troubles surrénaliens

Un traitement médical palliatif de la maladie surrénalienne est possible. Il s'agit d'un traitement alternatif à la surrénalectomie lorsque celle-ci s'avère impossible à réaliser.

Des anti-œstrogènes comme l'anastrozole, ou le tamoxifène, des anti-androgènes comme le Flutamide, le Finastéride, ou le Bicalutamide, la mélatonine et le kétoconazole ont été proposés comme traitement de la maladie surrénalienne, tout comme le mitotane au temps où l'on confondait la maladie avec un syndrome de Cushing. Des analogues synthétiques à longue action de la GnRH comme l'acétate de Leuprolide ou l'acétate de Desloréline sont désormais utilisés.

Le traitement médical apporte une amélioration des signes cliniques mais n'empêchera pas le développement des tumeurs surrénaliennes.

##### ***1.1. Traitement médical***

Nous allons faire ici une revue des différents traitements médicaux possibles de la maladie surrénalienne du furet en précisant leur modalité d'action et la posologie utilisée. Le Tableau 10 ci-dessous synthétise les différentes molécules abordées par la suite.

Tableau 11: Molécules utilisées lors de traitement médical de la maladie surrénalienne

Molécule	Posologie	Commentaires
Acétate de Leuprolide (Lupron®)	100 µg/kg IM toutes les 4 à 6 semaines pour les animaux de moins de 1 kg et 200 µg/kg pour les animaux de plus de 1 kg	Analogue de la GnRH
Acétate de Désloréline (Suuprelorin®)	Implants de 9,4mg et 4,7 mg	Analogue synthétique de la GnRH Diminue l'odeur musquée des furets mâles Diminue très fortement les taux circulants de testostérone et de FSH et supprime la spermatogénèse
Goserelin (Zoladex®)	- 3,6 mg : durée 1 mois - 10,8 mg : durée 3 mois	Analogue de la GnRH
Kétoconazole	10-30 mg/kg PO q12-24h	Médicament antifongique, qui à forte dose inhibe aussi la stéroïdogénèse
Mélatonine	5-10 mg/j 8 heures après le coucher du soleil	Peu d'efficacité Pas de standardisation Effet principal : suppression de la prolactine donc croissance du poil favorisée : effet cosmétique Symptomatique court terme
Mitotane	50 mg/kg PO q24h 1- 2	Cytotoxique pour les cellules corticosurréaliennes Utilisé lors de maladie de cushing : inapproprié pour maladie surrénalienne du furet exacerbe les symptômes d'insulinome
<b>Agents anti-œstrogènes</b>		
Anastrozole (ARIMIDEX ND)	0,1 mg/kg PO q24h	Inhibiteur de l'aromatase convertissant l'androstènedione et la testostérone en œstrone et œstradiol Peut être utile avec du Lupron® chez les furets ayant un taux élevé d'œstradiol lors de maladie prostatique Peu utilisé chez les furets Pas d'étude de toxicité chez le furet
Tamoxifène (Nolvadex)		Bloquant des récepteurs œstrogéniques Peu efficace chez les furets Forte toxicité

<b>Les agents anti-androgènes</b>		
Flutamide (Eulexin)	10 mg/kg q12- 24h	Agent compétitif de la testostérone Réduit l'élargissement péri-urétral au niveau prostatique chez les mâles Pas d'essai ou d'étude de toxicité chez le furet
Finastéride (Proscar)	5mg/furet PO q24h	Inhibiteur de l'enzyme 5-alpha-réductase, donc de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone
Bicalutamide (Casodex)	5mg/kg PO q24h	Bloquant des récepteurs aux androgènes
Diphenhydramine		Antihistaminique Aucun effet sur la maladie surrénalienne Diminuerait le prurit
Aminoglutéthimide (Cytraden)		Agent surrénalo-suppresseur Un inhibiteur de la conversion du cholestérol en prégnénolone et de la synthèse de stéroïdes dans le cortex surrénalien Effets non connus chez le furet Pas d'intérêt sur la maladie surrénalienne

*Selon: Johnson-Delaney, 2004 et Gamble et Morrissey 2005*

### **1.1.1 Molécules anciennement utilisées**

Des molécules ont anciennement été utilisées. Certaines de ces molécules se sont avérées peu adaptées ou inefficaces et de nombreux progrès ont été faits en matière de traitement, au fur et à mesure de l'avancée des connaissances sur la nature de l'affection.

#### **Le kétoconazole**

Le kétoconazole est un agent antifongique imidazolé. Il possède aussi des effets endocrines car la synthèse de stéroïdes est inhibée par son action anti-P450. Il inhibe ainsi la production de stéroïdes par les gonades et les surrénales par un effet dose-dépendant. Cet effet ne serait que transitoire.

Un traitement au kétoconazole diminue la concentration sanguine de testostérone et de cortisol, et est utilisé dans le traitement de carcinomes prostatiques ou d'hyperadrénocorticisme chez les chiens. Il aurait en revanche un effet négligeable sur la production de minéralocorticoïdes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser ensemble le Mitotane et le kétoconazole pour traiter l'hyperadrénocorticisme car le kétoconazole inhiberait les effets lytiques sur la surrénale du Mitotane (Plumb, 2008).

Son inefficacité est confirmée chez le furet lors de maladie surrénalienne (Boussarie, 2008).

#### **Anti-histaminiques**

Un des symptômes de la maladie surrénalienne du furet est le prurit, qui est supposé être provoqué par l'histamine. Des antihistaminiques tels que la diphenhydramine sont très largement utilisés chez le furet aux USA, cependant cette molécule n'a aucun effet sur la maladie surrénalienne (Johnson-Delaney, 2004).

### **1.1.2. Traitements surrénalo-suppresseurs**

#### **- Le Deprenyl (Anipryl): une molécule peu efficace lors de maladie surrénalienne**

Cette molécule diminue le taux d'ACTH et aurait été essayée pour le traitement de la maladie surrénalienne du furet.

Cependant, elle est inefficace chez les furets atteints de maladie surrénalienne, car, comme Schoemaker et al., l'ont montré, ces furets n'ont pas d'anomalie détectable concernant les concentrations plasmatiques d'ACTH ou d' $\alpha$ -MSH (Johnson-Delaney, 2004 ; Schoemaker *et al.*, 2002a).

#### **- L'Aminoglutéthimide (Cytadren) : un inhibiteur de la conversion du cholestérol en pregnenolone et de la synthèse de stéroïdes dans le cortex surrénalien.**

Cette molécule inhibe les enzymes intervenant dans la synthèse de stéroïdes au niveau corticosurrénalien, et inhibe la conversion de cholestérol en pregnenolone. Cependant, cette molécule supprime aussi la synthèse d'hormones thyroïdiennes et de cortisol. La diminution du taux de cortisol mène à une augmentation du taux d'ACTH, ce qui diminue les effets du médicament. Ce produit devrait alors être utilisé avec une complémentation concomitante en cortisol. Les effets sur le furet ne sont pas connus.

Cette molécule ne serait pas utilisée dans le traitement de la maladie surrénalienne (Johnson-Delaney, 2004).

### **1.1.3. Un ancien traitement lorsque la maladie surrénalienne était confondue avec un Cushing: l' Op'DDD (MITOTANE ®)**

Le Mitotane est réputé pour être un agent cytotoxique des cellules surrénales, mais il semblerait qu'il puisse aussi inhiber les fonctions corticosurrénalienne sans causer de destruction cellulaire.

Chez les chiens souffrants d'hyperadrénocorticisme d'origine hypophysaire, il a été démontré que le mitotane provoquait une nécrose progressive et sévère des zones fasciculée et réticulée des surrénales en ne touchant pas, la plupart du temps, la zone glomérulée, et n'affecterait donc pas la production d'aldostérone. Il interférerait aussi avec la stéroïdogénèse selon un mécanisme encore inconnu.

Le Mitotane est ainsi utilisé principalement dans le traitement la maladie de Cushing (hyperadrénocorticisme avec production en excès de cortisol) chez le chien, mais aussi en tant que traitement palliatif de carcinomes surrénaliens de chiens et d'humains (Plumb, 2008 ; Reine 2007).

Cette molécule pourrait être utile pour détruire chimiquement les masses surrénales chez les furets, le dosage efficace et la posologie utilisée restant largement anecdotique, le tissu responsable de la production de cortisol n'étant pas responsable de la maladie surrénalienne du furet. De plus, de nombreux furets ont comme maladie concomitante un insulinome et peuvent être sujets à l'hypoglycémie. Le fait de diminuer le taux de cortisol endogène, même en faible quantité, peut exacerber les symptômes de cette maladie (Johnson-Delaney, 2004).

Les améliorations obtenues sous mitotane ne sont que transitoires et il semble provoquer de nombreux effets secondaires chez le furet tels que des hypoglycémies, vomissements et diarrhées. Il est utilisé à la dose de 50 mg/kg pendant 7 jours puis 25 à 50 mg/kg deux fois par semaine (Boussarie, 2008).

Selon Johnson-Delaney, des auteurs auraient eu des résultats satisfaisants en faisant diminuer des masses de tissu surrénalien de furets en utilisant du Mitotane à des doses de 50 mg/kg PO par 24 heures données une à deux fois par semaine. Une thérapie pulsatile semblerait être mieux tolérée par les furets et donnerait moins lieu à des épisodes d'hypoglycémie. Cependant, des études pharmacologiques devraient être faites chez le furet, les posologies étant basées sur des recommandations canines (Johnson-Delaney, 2004).

#### *1.1.4. Immunisations et thérapie génique*

##### **Immunisations contre la GnRH**

Plusieurs parutions rapportent l'utilisation de vaccins contre la GnRH chez les mammifères. Ces vaccins visent une contraception, et les cancers hormono-dépendants, comme le cancer de la prostate.

Une immunisation active contre la GnRH crée une barrière immunologique entre l'hypophyse et l'hypophyse antérieure. Les anticorps se lient à la GnRH au niveau de la circulation portale hypothalamo-hypophysaire, ce qui empêche la liaison de la GnRH avec des récepteurs hypophysaires. Ceci résulte en une suppression de la sécrétion d'hormones gonadotrope, inhibant le développement folliculaire et l'ovulation, aussi bien que les comportements sexuels. Cependant, la GnRH est un antigène faible (ceci étant dû à son poids moléculaire faible) et nécessite d'être conjuguée avec un transporteur pour provoquer une réponse immunitaire. Des transporteurs communs du type ovalbumine sont utilisés.

Une immunisation contre la GnRH a en premier lieu été utilisée pour une meilleure compréhension du rôle de la GnRH dans la reproduction des mammifères, mais les scientifiques ont rapidement réalisé le potentiel thérapeutique de ces études pour la médecine humaine et vétérinaire. De telles immunisations ont l'avantage de ne pas provoquer de stimulation initiale comme les agonistes de la GnRH, et évitent ainsi d'avoir à traiter une ovulation ou un œstrus induit par un pic de LH.

Cependant, les immuno-contractions présentent quelques inconvénients. Le premier problème consiste en une variabilité importante de la réponse entre individus. Il semblerait que les variations de la réponse immunitaire entre individus soient liées à des variations génétiques, et si cela est héréditaire le nombre de sujets ne répondant pas positivement à cette contraception irait en augmentant à cause de la pression de sélection. Par ailleurs, les animaux présentant une réponse immunitaire faible ou déficiente seraient moins sensibles que les autres animaux au traitement et seraient ainsi artificiellement sélectionnés alors qu'ils sont moins susceptibles de pouvoir faire face à diverses maladies.

De plus, il semblerait que la plupart des immunisations demandent des immunisations secondaires répétées pour permettre le maintien et la production d'un titre en anticorps anti-GnRH élevé. Ces injections répétées peuvent être coûteuses et rendent pour l'instant inutilisable une telle méthode de contraception pour une population sauvage.

En outre, un adjuvant est nécessaire pour obtenir une immunogénicité suffisante pour inhiber la fonction de reproduction. Ces adjuvants, tels que le diéthylaminoéthyl peuvent causer des réactions locales pouvant aller de l'inflammation, à une alopecie, un érythème, une nécrose ou des lésions purulentes.

Enfin, il ne faut pas négliger le risque d'auto-inoculation avec de tels vaccins, actifs aussi chez l'Homme. Ce risque est bien plus élevé qu'avec un implant d'agoniste de la GnRH.

Le premier vaccin anti-GnRH commercialisé pour la prévention de gestations animales (Vaxstrate®, Peptech Animal Health Pty Limited, North Ryde) n'est plus sur le marché à cause de la nécessité de procéder à deux injections.

De récentes avancées dans la technologie vaccinale anti-GnRH ont permis le développement de vaccins recombinants. Un tel vaccin a inhibé avec succès la reproduction chez dix chattes pré-pubères pendant une période de deux ans (Herbert et Trigg, 2005).

Chez les furets, un vaccin contre la GnRH viserait à inactiver les gonades aussi bien chez les mâles que les femelles, et maintiendrait des concentrations plasmatiques en hormones gonadotropes basses. Des inoculations ont ainsi été faites par voies intranasale, intramusculaire et sous-cutanée. Elles ont eu pour effet de diminuer les concentrations plasmatiques en hormones gonadotropes chez les mâles, avec une diminution nette des concentrations en testostérone chez des taureaux, sangliers, rats et chiens, ainsi qu'une diminution de la taille des testicules, tandis que les femelles étaient stérilisées par ce moyen.

Une étude pilote a été menée à l'université d'Utrecht sur douze furets dont huit ont dû être euthanasiés. Un examen post-mortem a révélé une infiltration lymphoplasmocytaire dans de nombreux organes (foie, reins, poumons et intestins), suggérant une réaction auto-immune. Ce traitement ne peut donc pas encore être utilisé chez les furets (Schoemaker *et al.*, 2003a).

### **Immunsation contre les récepteurs à LH**

Une étude a porté sur l'immunsation de chiennes avec des récepteurs à LH bovins encapsulés dans un implant sous-cutané. Cette immunsation a mené à une suppression de progestérone sérique pendant environ un an, sans affecter la concentration sérique en oestradiol. Les chiennes immunisées n'ovulaient pas et ne produisaient pas de corps lutéal actif. Il est peu probable que ceci soit utilisable chez les furettes, pouvant empêcher leur ovulation et provoquer une aplasie médullaire par oestrus prolongé. Les anticorps anti-LH ont un effet agoniste chez les souris, résultant en un hyperoestrogénisme. Des études nécessitent encore d'être menées sur le sujet (Schoemaker *et al.*, 2003a).

### **Thérapie génique**

Des études sur la mise en place de tumeurs gonadiques et corticosurréaliennes chez les souris ont permis la mise en place de nouvelles hypothèses de traitement pour ces tumeurs. En effet, dans les années futures, il semblerait que la thérapie génique soit une voie de traitement possible pour les patients humains atteints de tumeur surrénalienne. Un gène codant pour la thymidine-kinase d'un herpès virus simplex (HSV-TK) non cytotoxique seule mais induisant la mort de cellules en division, si elles ont été exposées à une prodrogue, semblerait être une voie possible de traitement. Ce gène a déjà été utilisé comme un gène provoquant l'apoptose de cellules tumorales, et a été utilisé avec succès sur des souris transgéniques possédant des tumeurs gonadiques.

L'expression de HSV-TK étant ciblée, des chercheurs ont émis l'hypothèse selon laquelle les récepteurs à LH (LHR) et GATA-4 pourraient être ciblés *in vivo* chez des souris présentant des tumeurs corticosurréaliennes. Ils ont ainsi créé une molécule induisant sélectivement la destruction de cellules cancéreuses exprimant LHR, les effets cytotoxiques étant fortement corrélés avec le nombre de LHR. De nombreuses études auraient été faites avec le conjugué Hecate et auraient des effets positifs comme traitement du cancer de la prostate, du cancer mammaire, et de tumeurs gonadiques. En se basant sur ces résultats, Vuorenoja *et al.*, pensent que dans les années futures il sera possible de se servir de l'expression de GATA-4, en association avec des marqueurs comme LHR comme des

facteurs pronostiques pour la prise en charge de tumeurs corticosurréaliennes (Vuorenoja *et al.*, 2007).

On peut ainsi constater que la compréhension de la mise en place de tumeurs telles que les tumeurs corticosurréaliennes a permis la mise en place de programmes de recherches pour leur traitement, basés notamment sur la thérapie génique. Ces recherches sont utiles aussi bien pour la médecine humaine que vétérinaire et pourront peut-être dans le futur servir pour le traitement des tumeurs corticosurréaliennes de furet.

### ***1.1.5. Les analogues de synthèse de la GnRH***

Une administration exogène d'analogues de la GnRH cause une brusque augmentation de la sécrétion de LH et FSH, et une manifestation accrue des symptômes, mais un traitement à long terme inhibe l'expression de récepteurs à la GnRH au niveau de la partie antérieure de l'hypophyse, diminuant ainsi la sécrétion de LH et FSH et réduisant par conséquent potentiellement la stimulation de la surrénale par ces hormones et la production d'œstrogènes et d'androgènes.

Actuellement en médecine humaine, deux types de produits sont disponibles: les agonistes et les antagonistes de la GnRH. En pratique, ce sont les agonistes qui sont les plus utilisés (Boussarie, 2007-2008 ; Herbert et Trigg, 2005).

#### ***1.1.5.1. L'Acétate de leuprolide (LUPRON®)***

L'acétate de leuprolide est un analogue synthétique de la GnRH à longue action, pouvant faire disparaître les signes cliniques de la maladie surrénalienne en deux à huit mois chez les furets quand il est injecté en intramusculaire (Ramer *et al.*, 2006). Il inhibe la synthèse de LH et de FSH via un rétrocontrôle négatif. La production d'œstrogènes et d'androgènes est donc ainsi réduite (Mitchell, 2005).

Ce composant a été formulé en dépôt de un, trois et quatre mois pour procurer un traitement à long terme pour les maladies de la reproduction chez l'Homme, incluant les cancers de la prostate et mammaire, endométriose et puberté précoce. Dans ces formulations l'acétate de leuprolide hydrophile est dans un polymère biodégradable de microsphères synthétiques hautement lipophiles. Ce dépôt est libéré sur une période de temps définie dépendant du polymère. Chez l'Homme, la concentration plasmatique maximale apparaît rapidement dans les une à trois heures suivant l'injection sous-cutanée et les microsphères aident à maintenir la concentration plasmatique (pour le dépôt d'un mois) à une concentration entre 0,4 et 1,4 µg/L pendant environ un mois (Mitchell, 2005).

L'utilisation de cette molécule sur le long terme a révélé une désensibilisation de l'hypophyse chez l'Homme (Mitchell, 2005).

L'acétate de leuprolide est contre-indiqué lors des grossesses car il est source d'anomalies fœtales (Mitchell, 2005). Il a d'abord été utilisé pour traiter la maladie surrénalienne du furet et la rétention d'œuf en médecine vétérinaire des animaux « exotiques ». Il a cependant aussi été utilisé pour supprimer la spermatogénèse des rats et comme contraception chez les wapitis. Il aurait aussi servi comme une méthode permettant de réduire l'agressivité chez les iguanes verts mâles non castrés (Kher et Kalla 1996 ; Udagawa *et al.*, 2001 ; Mitchell, 2005).

Des auteurs (Wagner, Bailey, Schneider et al, 2001) ont trouvé qu'une simple injection intramusculaire d'acétate de leuprolide (110-150 µg/kg) était efficace pour diminuer les signes associés à une maladie surrénalienne du furet. Dans la majorité des traitements administrés aux furets, le prurit, la vulve oedématiée et les kystes prostatiques s'étaient résolus en deux semaines de traitement, tandis que la repousse du poil n'était évidente qu'après quatre semaines. Ces auteurs ont trouvé qu'une seule injection d'acétate de leuprolide (100µg/kg) du dépôt de 3,75 mg toutes les six semaines était suffisante pour prévenir la récurrence des signes cliniques chez les furets. Les clients doivent tout de même être avertis que ce traitement n'est que palliatif et que si des tumeurs malignes sont présentes elles peuvent continuer à se développer et à métastaser (Mitchell, 2005).

Une administration exogène d'analogues de la GnRH cause une brusque augmentation de la sécrétion de LH et FSH, après une injection seule d'acétate de leuprolide, mais un traitement à long terme inhibe l'expression de récepteurs à la GnRH au niveau de la partie antérieure de l'hypophyse, diminuant ainsi la sécrétion de LH et FSH et réduisant par conséquent potentiellement la stimulation de la surrénale par ces hormones (Ramer *et al.*, 2006 ; Johnson-Delaney, 2004).

Ce traitement est utilisé en médecine humaine pour induire un hypo-oestrogénisme lors d'ovaires polykystiques, d'endométriose, et d'hyperplasie endométriale, mais aussi en tant qu'agent test pour induire un pic de LH chez les Hommes atteints d'hyperplasie surrénalienne congénitale. Il est aussi utilisé pour réguler les ovaires en préparation d'une stimulation ovarienne, et pour des thérapies salvatrices lors de cancer des ovaires ou de la prostate. Il est aussi utilisé chez les hommes comme un moyen de castration chimique (Johnson-Delaney, 2004) Un traitement au leuprolide inclue des injections IM tous les mois voire tous les quatre mois, ceci dépendant de la formule utilisée (Ramer *et al.*, 2006)

Lacroix et al., ont décrit des cas d'hyperplasies macronodulaires surrénaliennes et de syndromes de Cushing ACTH-indépendants et LH/hcg dépendants se mettant en place, notamment chez des femmes ménoposées, avec une expression de récepteurs à LH au niveau du cortex surrénalien. Cette découverte leur a permis de penser à réduire le taux de LH endogène grâce à de l'acétate de leuprolide longue-action et donc de ne pas recourir à une surrénalectomie bilatérale. Lacroix et al., ont décrit le cas d'une femme atteinte d'hyperplasie corticosurrénalienne bilatérale et d'un syndrome de Cushing non ACTH-dépendant se manifestant transitoirement pendant sa grossesse et qui est devenu permanent après sa ménopause. La sécrétion de cortisol de cette patiente était stimulée par la LH et hCG (la concentration plasmatique de cortisol augmentant dans les 90 minutes après une injection de GnRH tandis que les concentrations de LH et de FSH augmentaient elles-aussi beaucoup). Après administration d'un implant de 3,75 mg d'acétate de leuprolide, les concentrations plasmatique de LH, de FSH du cortisol ont augmenté. L'excrétion urinaire de cortisol a d'abord augmenté puis a graduellement diminué pour atteindre une valeur normale en une semaine. **Une administration d'acétate de Leuprolide toutes les 4 semaines a mené à une suppression sur le long terme de la sécrétion de LH et à une suppression complète du syndrome de Cushing chez cette patiente.** Après six mois de traitement, l'excrétion urinaire de cortisol était normale et elle avait une hypoglycémie normale induite par l'insuline, la patiente a perdu du poids, et sa pression sanguine était normale. Chez cette patiente ce traitement a rendu inutile la surrénalectomie bilatérale (Lacroix *et al.*, 1999 ; Lacroix *et al.*, 2004).

Des études ont été faites sur l'efficacité du leuprolide sur la production de stéroïdes sexuels chez les furets. L'acétate de leuprolide sous sa formulation de trente jours (Lupron®



30 day Depot, TAP Pharmaceuticals, Deer Park, IL) induit une suppression des stéroïdes sexuels (œstradiol, 17-OH progestérone et androstènedione) pendant 30 jours chez des furets intacts, les mâles ayant reçu 200 µg IM et les femelles 100 µg IM.

La formulation de trois mois à 0,6 mg par furet IM (Lupron® 3 month Depot, TAP Pharmaceuticals, Deer Park, IL) induit la même suppression chez la plupart des furets pendant 60 à 90 jours, bien qu'à l'évaluation à 90 jours, deux femelles avaient à nouveau des vulves turgescentes et des valeurs élevées d'androstènedione.

Des cliniciens de l'Université de Géorgie ont essayé la formulation de 4 mois administrant 2 mg, mais ils auraient rapporté une perte de poils récidivant entre 90 et 120 jours. Cependant ils n'ont pas évalué d'autres paramètres que la perte de poils (Johnson-Delaney, 2004).

#### 1.1.5.2. L'Acétate de Désloréline

La mise en place d'un implant sous-cutané d'acétate de désloréline (un autre analogue synthétique de la GnRH) se libérant lentement serait susceptible d'éliminer les signes cliniques de la maladie et de diminuer les concentrations plasmatiques d'hormones stéroïdes mais ne diminuerait pas la croissance de la tumeur surrénalienne (Ramer *et al.*, 2006).

L'acétate de désloréline est un nonapeptide synthétique analogue du décapeptide hypothalamique GnHR. La séquence de ses acides aminés varie de celle de la GnRH par une D-Tryptophane en position six à la place d'un Glycine et se termine en position neuf par un pro-éthylamine à la place d'un Glycine-NH<sub>2</sub>. Tout comme la GnRH, la désloréline stimule la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse. A doses élevées, elle cause une diminution du nombre de récepteurs à la GnRH au niveau de l'hypophyse et par ce fait inhibe la production et la sécrétion d'hormones gonadotropes : la LH et la FSH. La désloréline est environ 30 fois plus puissante que la GnRH (Wagner *et al.*, 2005).

Des essais ont été faits premièrement sur les chiens avec l'acétate de désloréline, puis des études de contrôle sur les chats et quelques autres études ont été faites sur les animaux exotiques.

Chez les chattes par exemple, la pose d'implants de 6 et 12 milligrammes de désloréline supprimaient la sécrétion d'œstradiol pendant au moins quatorze mois chez 80% des animaux, et des implants de douze milligrammes de désloréline inhibaient la fonction de reproduction sur plus de 300 jours chez 100% des animaux, des résultats équivalents ayant été constatés sur des chiennes. Ces essais n'ont détecté aucun effet secondaire indésirable, bien qu'un gain de poids ait été observé occasionnellement, comme c'est souvent le cas après une castration ou une ovariectomie. Dans tous les cas, la réversibilité du traitement a été testée et la fonction de reproduction était complètement restaurée (Wagner *et al.*, 2009 ; Herbert et Trigg, 2005).

Les furets sont principalement stérilisés pour prévenir la reproduction, les agressions et l'odeur musquée produite par les glandes sébacées des furets.

#### - Effets de l'implant d'acétate de désloréline sur la spermatogénèse et l'odeur des furets

Chez les chiens et les guépards, une administration continue d'analogues de la GnRH supprime la spermatogénèse (Vickery *et al.*, 1985).

Schoemaker *et al.*, ont effectué une étude parue en 2008 étudiant les effets de la pose d'un implant de désloréline **de 9,4 mg** (Peptech Animal Health, North Ryde, New South Wales, Australia) sur la spermatogénèse et l'odeur des furets ainsi stérilisés (Schoemaker *et al.*, 2008b). Cette étude de Schoemaker *et al.*, a porté sur vingt-et-un furets mâles de un à deux ans séparés en trois lots de sept animaux: le groupe 1 étant castré chirurgicalement, le

groupe 2 recevant l'implant de désloréline (à 5,5 à 7,2 mg/kg) et le groupe 3 un implant placebo, l'étude débutant le 10 mars 2005 et les implants étant posés le même jour que la castration. Cette étude a duré de mars à septembre 2005, pendant la saison de reproduction des furets. Les furets étaient mis dans des boxes en extérieur et n'étaient pas soumis à lumière artificielle. Le testicule gauche des furets appartenant aux groupes 2 et 3 a été excisé chirurgicalement quinze semaines après la première prise de sang pour une évaluation histologique. La spermatogénèse dans les tubes séminifères a été évaluée en utilisant la méthode de Johnsen décrite ci-dessous (Tableau 11).

Tableau 12: Méthode Johnsen : critères de quantification du niveau de spermatogénèse chez l'Homme, modifiée pour utilisation chez les chiens.

Stade de spermatogénèse	Critère de quantification de la spermatogénèse
1	Pas de cellules dans les tubules sur la coupe
2	Pas de cellules germinales mais seulement des cellules de Sertoli présentes
3	Les spermatogonies sont les seules cellules germinales présentes
4	Seulement quelques spermatocytes (<5) mais pas de spermatides ou de spermatozoïdes présents dans les tubules
5	Pas de spermatozoïdes ni de spermatides mais plusieurs ou beaucoup de spermatocytes présents dans les tubules
6	Pas de spermatozoïdes et seulement quelques spermatides (<5-10) présents dans les tubules
7	Pas de spermatozoïdes mais beaucoup de spermatides présents dans les tubules
8	Seulement quelques spermatozoïdes (<5-10) présents dans une section tubulaire
9	Beaucoup de spermatozoïdes présents mais un épithélium germinale désorganisé, avec une oblitération de la lumière
10	Spermatogénèse complète avec de nombreux spermatozoïdes. Un épithélium germinale complet organisé en lignes régulières avec une lumière ouverte, ou stade V du cycle séminifère, avec un renouvellement suffisant de spermatides.

*Tiré de : Schoemaker et al 2008b*

Concernant l'étude sur l'odeur des furets, des vêtements en cotons étaient placés dans les boxes de nuit de tous les furets 14 semaines après la castration et la pose des implants. Après deux nuits ces tissus étaient collectés et placés individuellement dans des sacs scellés sous vide et chaque sac portait un nombre attribué au hasard. Un panel de 83 volontaires a évalué l'odeur de chaque vêtement. Les sacs étaient ouverts selon un ordre défini au hasard et avaient une note entre un et cinq, un indiquant une absence d'odeur et cinq une odeur très forte. Un test de Chi 2 a été effectué entre les trois groupes et une différence significative a été établie pour un  $p < 0,05$ .

Concernant la testostérone, (voir Figure 93 ci-après) il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes de furets au début de l'expérience, puis un mois plus tard les furets témoins ont présenté un taux de testostérone significativement plus élevé que les furets castrés ( $p < 0,01$ ) et que les furets ayant la désloréline ( $p < 0,05$ ). Cette différence a

ensuite été vérifiée tout le temps à partir du mois d'avril. Les furets stérilisés chimiquement ou chirurgicalement n'ont différé significativement à aucun moment de l'expérience. On remarque une augmentation du taux plasmatique de testostérone chez les furets témoins pendant la période de reproduction des furets: de mars à juillet.

**L'implant de désloréline semble donc avoir les mêmes conséquences que la castration chirurgicale sur le taux plasmatique de testostérone chez les furets mâles en maintenant des concentrations inférieures à 0,05 nmol/L de testostérone (contre 41 +/- 29 nmol/L pour les furets témoins)**

Figure 90: Concentrations plasmatiques en testostérone de furets

*Concentrations plasmatiques en testostérone de furets (valeur moyenne +/- écart-type) chez des furets mâles castrés chirurgicalement, castrés chimiquement par implant de désloréline, et ayant reçu un implant placebo*

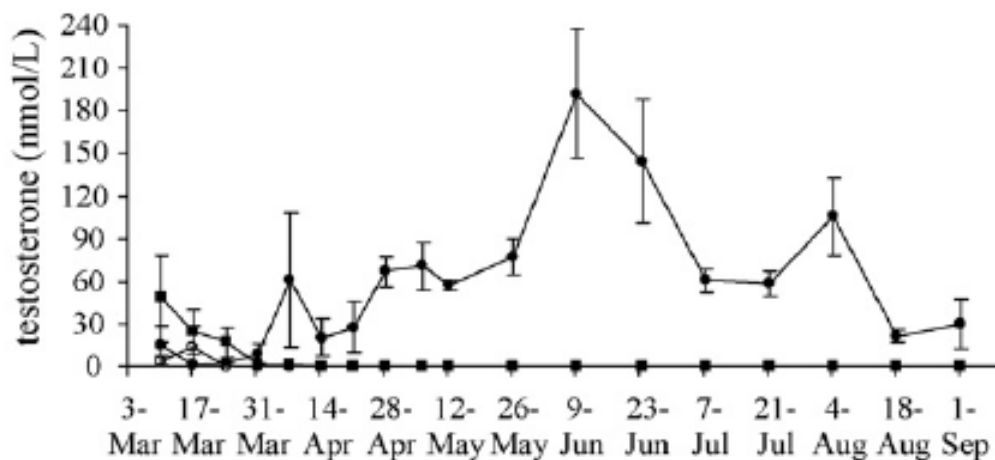
Légende :

(○; n = 7) furets castrés chirurgicalement

(●; n = 6) furets ayant reçu un implant placebo

(■; n = 7) furets ayant l'implant de 9,4 mg d'acétate de désloréline le 17 mars

Tiré de : Schoemaker et al., 2008b



Concernant la FSH, (voir Figure 94 ci-dessous), en mars les concentrations étaient similaires dans les trois groupes de furets. Dès lors à septembre, les furets ayant l'implant de désloréline avaient des concentrations plasmatiques de FSH plus faibles que les furets ayant reçu un implant placebo et significativement plus faibles que les groupes placebo et castrés chirurgicalement. De mars à septembre, les furets castrés chirurgicalement avaient des taux de FSH plasmatiques plus élevés que ceux ayant un implant placebo.

Le fait que les furets ayant reçu l'implant de désloréline aient des concentrations en FSH et en testostérone diminuées indique que cet agoniste de la GnRH serait capable de supprimer la stimulation gonadotrope chez les furets. On remarque que les concentrations plasmatiques en FSH des furets castrés chirurgicalement augmentent directement après la castration et restent significativement plus élevée que celle des furets ayant l'implant placebo et celui de désloréline. Cette situation est similaire à ce qui a précédemment été décrit

concernant les concentrations plasmatiques de LH chez des furets mâles castré (Sisk et Desjardins, 1986). Ceci montrerait que cette augmentation de la concentration en hormones gonadotropes ne serait pas qu'un effet temporaire de la castration.

**Si la maladie surrénalienne est causée par une augmentation plasmatique de LH après la castration, l'implant de désloréline pourrait diminuer l'incidence de cette maladie chez les furets.**

Figure 91: Concentrations plasmatiques en FSH chez des furets

*Concentrations plasmatiques en FSH (valeur moyenne +/- écart-type) chez des furets mâles castrés chirurgicalement, chimiquement et ayant reçu un implant placebo*

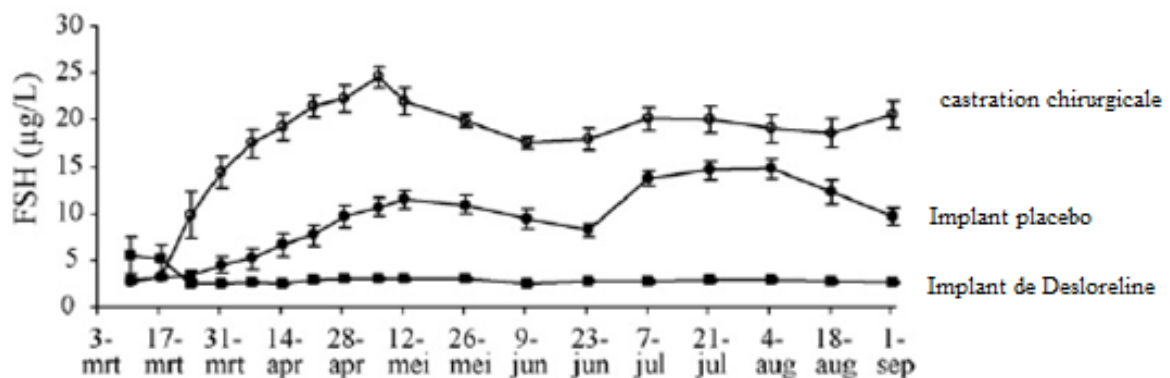
Légende :

(○; n = 7) furets castrés chirurgicalement

(●; n = 6) furets ayant reçu un implant placebo

(■; n = 7) furets ayant l'implant de 9,4 mg d'acétate de désloréline le 17 mars

Tiré de : Schoemaker et al., 2008b



Concernant les testicules des furets, leur volume a été étudié, tout comme des coupes histologiques. En mars, les volumes testiculaires (voir Figure 95 ci-dessous) étaient similaires dans les trois groupes. Cinq semaines après la pose des implants, le volume testiculaire des furets ayant l'implant de désloréline était significativement plus faible que celui des furets témoins ( $p < 0,01$ ).

Il existe une corrélation significative entre le volume testiculaire et la concentration plasmatique en testostérone ( $p < 0,05$ ). Ceci pourrait être utile en clinique, en effet si le propriétaire de l'animal constate une augmentation du volume testiculaire de son animal il peut supposer qu'il est temps de renouveler l'implant.

Figure 92: Volume testiculaire moyen de furets

*Volume testiculaire moyen chez des furets mâles castrés chirurgicalement, chimiquement et ayant reçu un implant placebo*

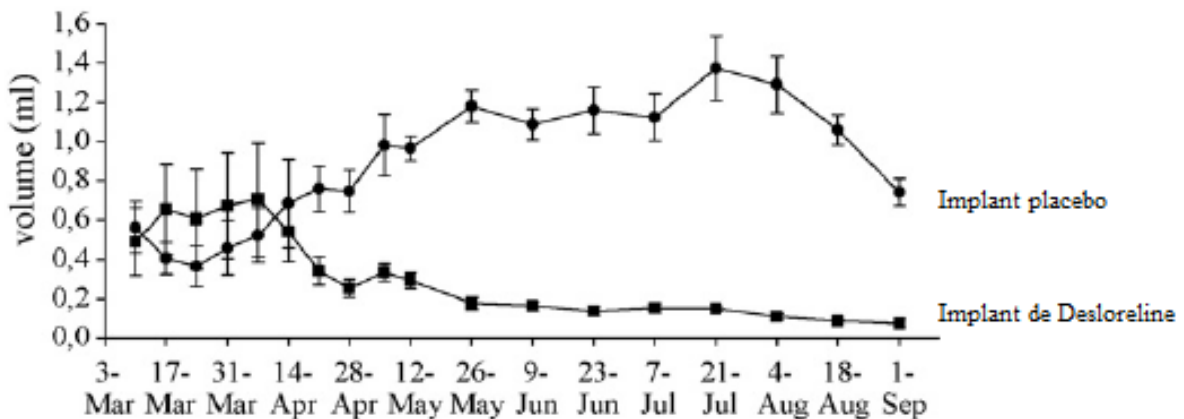
Légende :

(●; n = 6) furets ayant reçu un implant placebo

(■; n = 7) furets ayant l'implant de 9,4 mg d'acétate de désloréline le 17 mars

*Le volume a été calculé en multipliant la largeur au carré x la longueur x 0,524 en cm comme dans des études précédentes*

*Tiré de : Schoemaker et al., 2008b*



Le score de Johnsen moyen pour le groupe placebo était de  $8,8 \pm 0,3$  tandis que celui des furets ayant l'implant de désloréline était seulement de 2 : ceci rend compte de la diminution de la spermatogénèse avec cet implant. Les diamètres des tubes séminifères des testicules du groupe ayant reçu l'implant de désloréline étaient beaucoup plus petits que ceux du groupe placebo (voir Figure 96 et Figure 97). Le nombre de cellules de Sertoli était comparable entre les groupes, mais **aucune cellule germinale normale ne pouvait être trouvée dans le groupe ayant l'implant de désloréline**. On peut par conséquent considérer ces furets comme infertiles. Ces résultats sont plus importants que ceux rapportés précédemment avec des utilisations d'agonistes de la GnRH chez les souris et les chiens.

Il est important de noter que sur les quatre coupes fournies les coupes a et c puis b et d sont à la même échelle, on se rend bien compte de la diminution de la taille des tubes séminifères, du nombre de cellules germinales et de la disparition des spermatozoïdes chez les animaux ayant reçu l'implant de désloréline à 9,4 mg par rapport aux furets ayant un implant placebo, en comparant les images c et d de la Figure 94

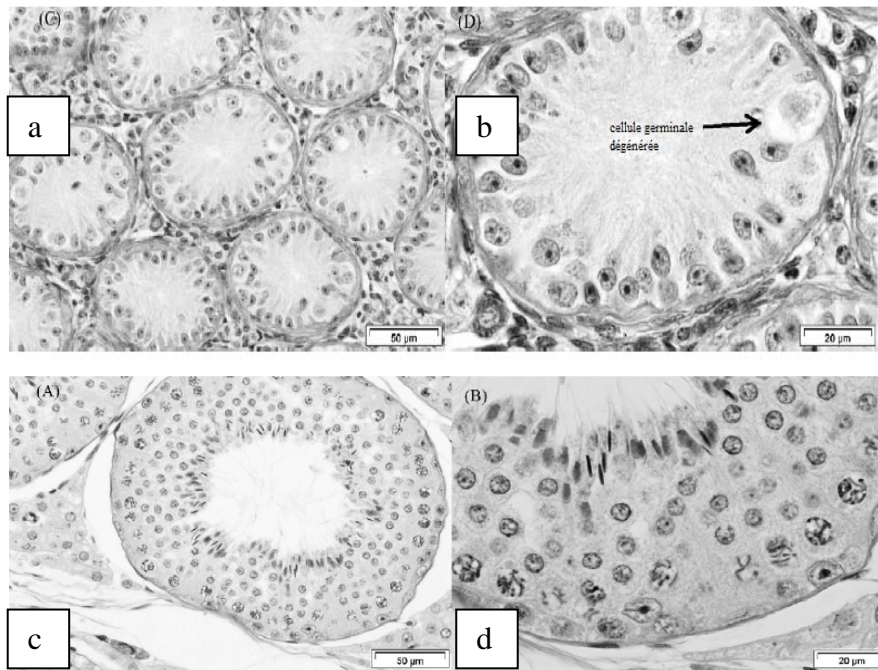
Figure 93 : Coupes histologiques de testicules de furets ayant reçu un implant de 9,4 mg de désloréline et un implant placebo.

- (a, b) testicules de furets ayant reçu un implant de 9,4 mg de désloréline  
(c, d) testicules de furets ayant reçu un implant placebo

*Les tubes séminifères des furets ayant reçu l'implant de désloréline sont beaucoup plus étroits que ceux des furets ayant reçu un implant placebo et ne contiennent aucune cellule germinale fonctionnelle.*

- (a),( c) : une barre= 50  $\mu$ m  
(b), (d) : une barre = 20  $\mu$ m

*Tiré de : Schoemaker et al., 2008b*



Concernant l'odeur dégagée par les furets, l'odeur la plus forte était constatée avec les vêtements placés dans les boîtes des furets témoin ayant l'implant placebo. L'odeur des furets castrés chirurgicalement était légèrement moins forte, les furets ayant l'odeur la moins forte étant ceux ayant reçu les implants de désloréline. Les différences entre ces 3 groupes étant toutes significatives (test de chi 2).

**On peut conclure de cette étude que l'implant de 9,4 mg de désloréline préviendrait l'odeur musquée des furets mâles et peut ainsi être une alternative à la castration chirurgicale de ces animaux, puisqu'il inhibe aussi la fonction de reproduction.**

**Cette étude menée par Schoemaker nécessiterait cependant d'être menée sur du plus long terme pour évaluer plus précisément les conséquences d'un implant de désloréline.**

- Effets de l'implant d'acétate de désloréline 9,4 mg sur le comportement des furets

Aux Pays-Bas, les furets mâles sont souvent castrés avant l'âge de un an pour réduire les agressions intra et inter-spécifiques et leur odeur musquée.

Peu de données existent sur les effets de la castration sur l'agressivité des furets. La seule étude disponible est celle de Staton et Crowell-Davis en 2003 (Staton et Crowell-Davis, 2003) qui ne rapporte pas de différence entre les furets castrés chirurgicalement et les furets mâles intacts. Cependant, ils mentionnent que le faible nombre de sujets dans leur étude soit possiblement la cause de ce manque de significativité (Vinke *et al.*, 2008).

Après la pose d'un implant de désloréline (Suprelorin®), deux phases seraient présentes. Pendant la phase initiale, on constaterait une augmentation de la concentration plasmatique de LH ainsi qu'une augmentation initiale du taux de testostérone plasmatique. La seconde phase dépend des espèces et de la dose administrée d'agoniste de la GnRH. Chez l'étalon, l'implantation de désloréline mènerait à une première élévation de LH et de testostérone, puis à une diminution de celles-ci en dessous des valeurs des animaux témoins environ treize jours après l'implantation (Vinke *et al.*, 2008). Il a été émis l'idée que les concentrations plasmatiques de LH et de testostérone allaient elles-aussi décroître après la pose de l'implant de désloréline, résultant en une diminution des agressions entre mâles et de leurs comportements sexuels. De plus, il a été supposé que cela résulterait en un environnement moins stressant et en une augmentation des comportements de jeux, qui indiqueraient un bien-être (Vinke *et al.*, 2008).

Vinke *et al.*, ont étudié vingt-et-un furets mâles ayant entre un et deux ans et logeant à l'extérieur, à la lumière naturelle, ils en ont fait trois groupes de sept. Le premier groupe était un groupe placebo : implant placebo. Le deuxième groupe avait un implant de désloréline de 9,4 mg. Ces implants étaient administrés en sous-cutané au niveau de l'espace inter-scapulaire. Le troisième groupe était castré chirurgicalement. Tout cela étant fait le même jour (Vinke *et al.*, 2008).

Des tests de confrontation ont ensuite été effectués pour évaluer leur agressivité, jeux et comportement sexuel, chaque mâle étant confronté à un mâle du même groupe que lui en présence (test 1) puis en l'absence de femelle (test2) puis un test 3 mettait en confrontation un mâle et une femelle pour tester le comportement sexuel du mâle. Chaque confrontation durait dix minutes, les furets étant dans des cages voisines n'étant pas confrontés pour éviter tout biais de familiarité.

Les vidéos étaient analysées en aveugle, avec une liste de comportements définis à évaluer selon une échelle de scores (voir Figure 94 à Figure 96 et Tableau 13)

Pour les confrontations mâle-mâle sans femelle, le groupe implanté de désloréline a montré significativement moins de comportements offensifs et défensifs que les deux autres groupes. Cependant il n'y avait pas de différence entre le groupe placebo et le groupe castré. Cette différence se creusant encore plus en présence d'une femelle réceptive, le groupe à l'implant de désloréline étant toujours celui montrant le moins de comportements offensifs-défensifs (Vinke *et al.*, 2008).

Pour les confrontations mâle-mâle sans femelle, le groupe implanté à la désloréline a montré significativement moins de comportement offensifs que le groupe castré (Vinke *et al.*, 2008).

Figure 94: Comportements offensifs et défensifs de furets

*Total des comportements offensifs et défensifs : mâle-mâle sans femelle, avec implant de désloréline, après castration ou avec un implant placebo*

*Tiré de: Vinke et al., 2008*

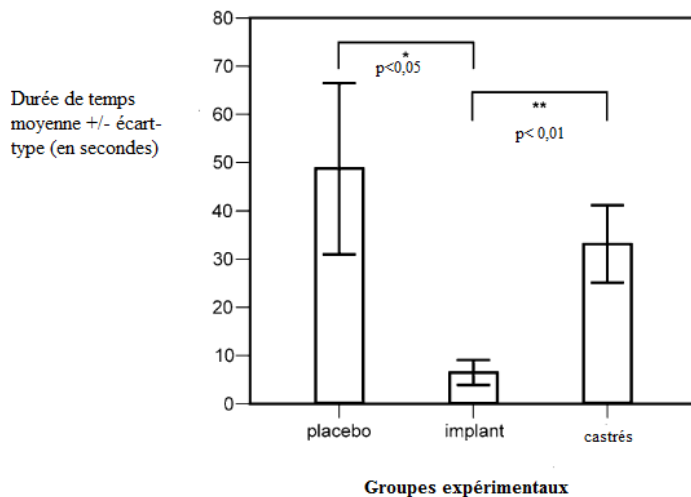
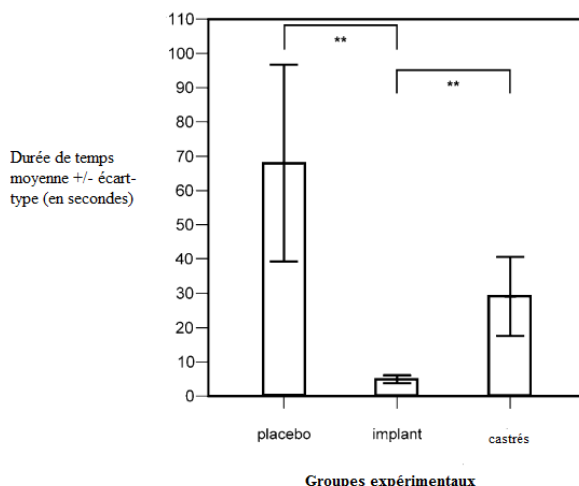


Figure 95: Comportements offensifs et défensifs de furets en présence d'une femelle réceptive

*Total des comportements offensifs et défensifs : mâle-mâle en présence d'une femelle réceptive, avec implant de désloréline, après castration ou avec un implant placebo*

*Tiré de: Vinke et al., 2008*



Cette diminution de l'agressivité chez les furets castrés et surtout implantés est sûrement due à la diminution du taux de testostérone circulant car la testostérone et des composants dérivés (comme l'œstradiol ou la dihydrotestostérone) sont importants dans la régulation de l'agressivité (confirmé par Schoemaker et al., en 2008). Cela montre aussi que la diminution des taux de testostérone à un niveau presque nul comme c'est le cas chez les furets castrés, n'est pas suffisante pour réduire significativement l'agressivité chez les furets. Cette théorie avait déjà été émise par Pinxte et al., en 2003 pour les oiseaux et par Demas et



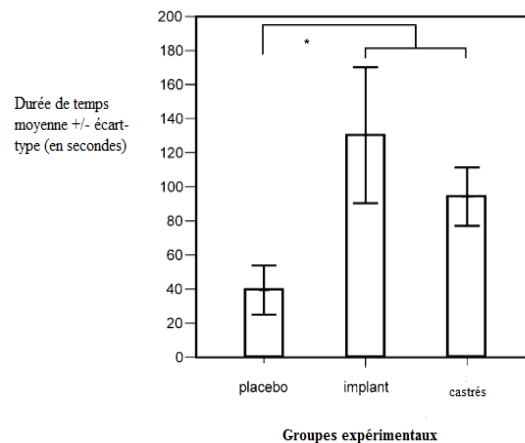
al., en 1999 pour les mammifères. Une des explications les plus plausibles selon Vinke et al., serait le fait que l'agoniste de la GnRH diminuerait les taux d'oestradiol, impliqué dans la régulation de l'agression (Trainor *et al.*, 2006). De plus, la castration chirurgicale mènerait à des taux sanguins élevés de GnRH et de LH, ce qui pourrait mener à une production ectopique de testostérone ou autres hormones reliées (comme au niveau de la surrénale par exemple). Il est rapporté que les furets atteints de maladie surrénalienne seraient plus agressifs et que cela diminuerait avec l'usage d'un agoniste de la GnRH (Wagner *et al.*, 2005 ; Vinke *et al.*, 2008). Chez d'autres espèces que le furet, comme le hamster, l'androstènedione est aussi considérée comme pouvant augmenter les comportements agressifs (Vinke *et al.*, 2008).

Concernant le jeu, le groupe placebo joue significativement moins longtemps que les deux autres groupes (durée de jeu). Ce résultat pourrait être expliqué par des taux plasmatiques de testostérone plus bas chez les groupes implantés et castrés : moins de testostérone mènerait à moins de comportement dominant, ce qui diminuerait les interactions agonistes et diminuerait le jeu à cause de cet environnement moins stressant et moins compétitif. Ainsi, le jeu apparaît dans des situations de calme et sans stress et serait un bon indicateur de bien-être.

Figure 96: Durée de jeu de furets mâles en présence d'une femelle

*Durée totale de jeu : mâle-mâle en présence d'une femelle réceptive, avec implant de désloréline, après castration ou avec un implant placebo*

*Tiré de : Vinke et al., 2008*



En présence d'une femelle réceptive, le groupe à l'implant de désloréline a montré significativement moins d'investigations sociales que les groupes placebo et castrés.

Lors de confrontations mâle-femelle, le groupe placebo a montré plus de montes de manière significative des femelles que les groupes implantés et castrés.

Les résultats de l'étude de Vinke et al., sur les conséquences de l'implant de désloréline sont rassemblés dans le Tableau 12 ci-dessous.

Tableau 13: Synthèse des résultats de l'étude de Vinke et al.,

Comportement	Placébo versus implant	Placébo versus castré	Implant versus castré
<b>Mâle-mâle sans femelle</b>			
Offensif seul	NS	NS	<b>Implant : moins ++</b>
Offensif-défensif	<b>Implant : moins</b>	NS	<b>Implant : moins</b>
Temps de morsure de la nuque	NS	NS	<b>Implant : moins</b>
Jeu	<b>Placébo : moins</b>	<b>Placébo moins</b>	NS
<b>Mâle-mâle avec femelle réceptive</b>			
Offensif-défensif	<b>Implant : moins</b>	NS	<b>Implant : moins</b>
Temps de morsure de la nuque	NS	NS	<b>Implant : moins</b>
Jeu	<b>Implant : plus</b>	NS	
Investigations sociales	<b>Implant : moins</b>	-	<b>Implant : moins</b>
<b>Mâle-femelle</b>			
Nombre de montes	<b>Placébo : plus</b>	<b>Placébo : plus</b>	-
Jeu	-	-	NS
Offensif-défensif	NS	NS	NS
Investigations sociales	NS	NS	NS

Légende :

NS = différence non significative

Selon Vinke et al., 2008

**En conclusion on peut dire que la castration chimique avec un implant de désloréline décroît le nombre d'interactions agressives entre mâles en présence et en absence de femelle réceptive, ayant plus d'effet qu'une castration chirurgicale à ce niveau. Les furets stérilisés chirurgicalement et chimiquement montraient plus de comportements de jeux et moins de comportements sexuels que les furets témoins (Vinke et al., 2008).**

*- Effets d'implants de 3 mg et 4,7 mg d'acétate de désloréline sur les symptômes et les taux hormonaux lors de maladie surrénalienne du furet*

Dans une de leurs études, publiée en 2005, Wagner et al., se sont penchés sur la réponse clinique et endocrine de quinze furets (neuf femelles et six mâles) atteints de maladie surrénalienne, ayant tous été stérilisés avant l'âge de deux mois. Après administration de l'implant **de 3mg d'acétate de désloréline** en sous-cutané avec une seringue à usage unique au niveau de la base de la nuque, des échantillons de sang étaient prélevés tous les mois et un examen clinique était fait. L'implant de désloréline utilisé dans cette étude correspondait à une dose **de 3 à 4,4 mg/kg d'acétate de désloréline**. L'implant utilisé libérait des dose

supérieures à 1 µg /jour de désloréline pendant une période supérieure à un an. Selon Wagner et al., aucun effet secondaire n'a été observé chez les furets traités pendant l'étude. De plus, cet implant présente l'intérêt de pouvoir être retiré chirurgicalement en cas de problème.

Cette étude de 2005 n'ayant pas satisfait ses auteurs, Wagner et al., ont refait la même étude mais avec un implant de désloréline de dose plus élevée : **4,7 mg**, ce qui correspondait à une dose **de 3,05 à 7,46 mg/kg**, sur trente furets atteints de maladie surrénalienne (quatorze femelles et seize mâles, tous stérilisés avant l'âge de deux mois), dans les mêmes conditions que l'étude de 2005. Des examens étaient pratiqués tous les trois à quatre mois. Cette deuxième étude mesurait l'efficacité et la sécurité d'une thérapie à long terme de la maladie surrénalienne.

Wagner et al ont comparé les mesures hormonales plasmatiques obtenues chez les furets avec des valeurs normales de 30 à 180 pmol/L d'œstradiol, 1 à 15 nmol/L d'androstènedione et 0,05 à 0,8 nmol/L de 17-hydroxyprogestérone (voir Tableau 13).

Tableau 14 : Valeurs normales de concentrations hormonales plasmatiques chez le furet

*Valeurs normales de concentrations hormonales plasmatiques chez le furet selon Wagner et al., et le nombre de furets ayant des valeurs comprises dans ces normes avant implantation de l'implant de 3 mg d'acétate de désloréline.*

Valeurs normales retenues par Wagner et al., de concentrations hormonales plasmatiques chez le furet		Nombre de furets au dessus des valeurs normales avant traitement en 2005 : implant de 3 mg
<b>Œstradiol</b>	30 - 180 pmol/L	7/15
<b>Androstènedione</b>	1 - 15 nmol/L	12/15
<b>17-hydroxyprogestérone.</b>	0,05 - 0,8 nmol/L	9/15

*À partir de: Wagner et al., 2009 et Wagner et al., 2005*

Aucun furet ne présentait de surrénale de taille augmentée palpable au moment de la pose des implants.

Les résultats de l'étude concernant les signes cliniques sont regroupés dans le Tableau 14 ci-après.

Tableau 15: Résultats des études sur les signes cliniques présentés par les furets, selon les études de 2005 et 2009 de Wagner et al.,

*Résultats des études concernant les signes cliniques présentés par les furets, avant et après traitement et le temps d'évolution de ces symptômes selon deux études de Wagner et al, en 2005 avec l'implant de 3mg de désloréline et en 2009 avec l'implant de 4,7 mg de désloréline, rassemblés dans un tableau*

Symptômes	Nombre de furets atteints avant traitement dans l'étude de 2005 et celle de 2009	Évolution après traitement	Temps nécessaire pour cette évolution après mise en place de l'implant d'acétate de désloréline
Furets présentant un prurit dans l'étude de 2005	15/15	Diminution du prurit chez 10 furets sur les 15 touchés et disparition du prurit chez 5 des 15 furets touchés	3 semaines
Furets présentant un prurit dans l'étude de 2009	12/30	Prurit énormément diminué chez les 12 furets	2 semaines
Furets montrant un comportement sexuel ou agressions dans l'étude de 2005	5/15	Disparition des symptômes	3 semaines
Furets montrant un comportement sexuel ou agressions dans l'étude de 2009	8/30	Manifestation d'un comportement sexuel ou d'agressions énormément diminuée ou disparue chez les 8 furets	2 semaines
Furets présentant une vulve turgescente dans l'étude de 2005	8 sur les 9 femelles	Diminution de la taille de la vulve des 8 furets	10 à 14 jours
		Vulve normale	6 semaines
Furets présentant une vulve turgescente dans l'étude de 2009	14/14	Diminution de la taille de la vulve des 14 furets	10 à 14 jours
		Vulve normale	6 semaines
Furets dont il ne persiste que 40% à 60% du pelage seulement dans l'étude de 2005	13/15	Tous les furets ont retrouvé 90 à 100% de leur pelage	8 semaines
Furets dont il ne persiste que 40% à 60% du pelage dans l'étude de 2009	28/30	Tous les furets ont retrouvé 90 à 100% de leur pelage	8 semaines
Furets dont il ne persiste que 40% à 50% du pelage seulement dans l'étude de 2005	2/15	Tous les furets ont retrouvé 70 à 80% de leur pelage	12 semaines
Furets dont il ne persiste que 40% à 50% du pelage dans l'étude de 2009	2/30	Tous les furets ont retrouvé 70 à 80% de leur pelage	12 semaines

À partir de: Wagner et al., 2009 et Wagner et al., 2005

On peut remarquer dans ce tableau que le prurit semble diminuer plus vite, tout comme le comportement sexuel ou les agressions (deux semaines au lieu de trois) avec l'implant de 4,7 mg qu'avec celui de 3 mg. Cependant, la diminution et la remise à la normale de la taille de la vulve et la reprise d'un pelage plus fourni semble mettre le même temps avec l'implant de 3 mg et celui de 4 mg.

Néanmoins, tous les furets ont connu une recrudescence des signes cliniques après le traitement à la désloréline: le temps moyen de récurrence des signes cliniques étant de 13,7 +/- 3,5 mois (ce qui correspond à une période entre 8,5 et 20,5 mois) avec l'implant de 3mg et cela concernait 25 furets sur 30 avec l'implant de 4,7 mg de désloréline, le temps moyen de récurrence étant alors de 17,6 +/- 5,0 mois (ce qui correspond à une période entre 8 et 30 mois). Le temps nécessaire à une récurrence serait donc plus long avec un implant de 4,7 mg qu'avec un implant de 3 mg.

De telles variations entre individus dans la durée de l'activité des implants de désloréline et d'autres GnRH agonistes ont aussi été rapportées chez les chiens, les chats et bovins, la cause de ces variations étant inconnues.

On peut toutefois noter une différence significative, avec l'implant de 3 mg, ( $p < 0,05$ ) dans le temps de récurrence entre les cinq furets de l'étude ayant auparavant subi une surrénalectomie gauche (16,3 +/- 2,8 mois) et les autres (12,4 +/- 3,1 mois), ceci pourrait être dû à une plus faible masse surrénalienne totale impliquée dans la production hormonale.

De plus, en 2005 avec l'implant de 3 mg, des masses surrénaliennes ont été détectées par échographies, confirmées histologiquement comme étant des tumeurs chez cinq furets sur quinze, dans les deux mois après la récurrence des signes cliniques. **Ceci suggère que la désloréline n'a pas de contrôle sur la croissance tumorale**, ou si c'est le cas que son effet est nul après un court intervalle de temps chez des furets. On peut toutefois émettre la réserve qu'une application sur le long terme et ses conséquences sur la croissance tumorale dans les surrénales n'ont pas été étudiées.

Néanmoins, des mesures effectuées sur les surrénales des trente furets de l'étude avec l'implant de désloréline à 4,7 mg, en 2009, par échographie, n'ont pas montré de différence significative entre les surrénales droite ( $p=0,63$ ) et gauche ( $p=0,83$ ) avant et après traitement. De plus, seulement deux des trente furets implantés ont développé de larges tumeurs surrénaliennes avant récurrence des signes cliniques. Avec l'implant de 4,7 mg de désloréline, il n'y a pas eu de croissance ou d'augmentation significatives de la taille des surrénales, ceci suggérant que de manière directe ou indirecte l'acétate de désloréline contrôlerait la masse ou la croissance surrénalienne tout comme l'activité hormonale surrénalienne. Cependant, la désloréline n'a pas contrôlé la croissance surrénalienne chez tous les furets de l'étude, ceci suggérant que l'effet est perdu après quelques temps chez certains furets.

Après pose de l'implant de désloréline de 3 mg, les concentrations plasmatiques en œstradiol sont restées dans les valeurs de référence pour tous les animaux jusqu'à 8,5 mois après traitement, moment à partir duquel les concentrations ont commencé à augmenter chez certains furets. Dans les 4 mois après pose de l'implant de 4,7 mg, la concentration plasmatique moyenne en œstradiol a diminué de 32%.

Les concentrations plasmatiques en 17-hydroxyprogestérone ont commencé à diminuer significativement après le début du traitement avec l'implant de 3 mg chez tous les furets sauf un chez qui la concentration a été au dessus de la valeur normale haute pendant toute la durée de l'étude. Tandis que dans les quatre mois après pose de l'implant de 4,7 mg, la concentration plasmatique moyenne en 17-hydroxyprogestérone a diminué de 91 %.

Les résultats des deux études ont été rassemblés dans le Tableau 15 ci-dessous, on peut y voir que les valeurs moyennes après pose de l'implant de 3 mg , de l'œstradiol, de l'androstènedione et de la 17-hydroxyprogestérone étaient toutes les trois significativement :  $p < 0,05$  plus faible que la valeur avant traitement, mais aussi de la valeur après récidence et de la valeur normale haute alors que sept furets sur quinze, douze sur quinze et neuf sur quinze étaient au-dessus des valeurs normales hautes respectivement pour ces trois hormones avant traitement. De même, les valeurs moyennes après traitement de ces trois hormones étaient significativement diminuées par rapport aux valeurs moyennes avant traitement avec l'implant de 4,7 mg.

Tableau 16: Valeurs hormonales chez des furets avec différents implants de désloréline

Résultats hormonaux avant et après pose d'un implant d'acétate de désloréline dans les deux études de Wagner et al., menées en 2005 (pose d'implant de 3 mg d'acétate de désloréline) et en 2009 (pose d'implant de 4,7 mg d'acétate de désloréline), sur des furets, rassemblés dans un tableau

Hormone	Valeur moyenne avant traitement de la concentration plasmatique hormonale chez les furets de chaque étude	Valeur moyenne après traitement de la concentration plasmatique hormonale chez les furets de chaque étude	Valeur moyenne après récurrence clinique de la concentration plasmatique hormonale chez les furets de chaque étude	Valeurs normales retenues par Wagner et al., des concentrations hormonales plasmatiques chez les furets
<b>Estradiol</b> Implant de 3 mg Dans l'étude de 2005	141 +/- 0,435 pmol/L	<b>110 +/- 0,435 pmol/L</b> (significativement : p< 0,05 plus faible que la valeur avant traitement, mais aussi de la valeur après récurrence et de la valeur normale haute)	160 +/- 0,462 pmol/L	30 - 180 pmol/L
<b>Estradiol</b> Implant de 4,7 mg Dans l'étude de 2009	179,54 +/- 1,12 pmol/L	<b>130,35 +/-1,07</b> (significativement : p< 0,016 plus faible que la valeur avant traitement)		
<b>Androstènedione</b> Implant de 3 mg Dans l'étude de 2005	30, 11 +/- 0,812 nmol/L	<b>9,13 +/- 812 nmol/L</b> (significativement : p< 0,05 plus faible que la valeur avant traitement, mais aussi de la valeur après récurrence et de la valeur normale haute)	15,22 +/- 0,861 nmol/L	1 - 15 nmol/L
<b>Androstènedione</b> Implant de 4,7 mg Dans l'étude de 2009	41,68 +/- 1,07 nmol/L	<b>4,81 +/-1,19</b> (significativement : p< 0,001 plus faible que la valeur avant traitement)		
<b>17-hydroxyprogestérone</b> Implant de 3 mg Dans l'étude de 2005	1,87 +/- 1,083 nmol/L	<b>0,34 +/- 1,148 nmol/L</b> (significativement : p< 0,05 plus faible que la valeur avant traitement, mais aussi de la valeur après récurrence et de la valeur normale haute)	1,74 +/- 1,083 nmol/L	0,05 - 0,8 nmol/L
<b>17-hydroxyprogestérone</b> Implant de 4,7 mg Dans l'étude de 2009	2,27 +/-1,31 nmol/L	<b>0,24 +/-1,15</b> (significativement : p< 0,001 plus faible que la valeur avant traitement)		

À partir de Wagner et al., 2009 et Wagner et al., 2005

Néanmoins, les baisses de concentrations plasmatiques hormonales n'étaient que temporaires et rappelons-le, les signes cliniques ont récidivé en moyenne 13,7 +/- 3,5 mois après début du

traitement pour l'implant de 3 mg et en moyenne de 17,6 +/- 5,0 mois pour l'implant de 4,7mg.

**En conclusion de ces études on peut dire que des implants d'acétate de désloréline à diffusion lente peuvent être utilisés de façon temporaire pour réduire les concentrations plasmatiques en hormones stéroïdes et éliminer ou réduire les signes cliniques de la maladie surrénalienne chez le furet, mais que ce traitement n'est pas curatif et il est toujours préférable de traiter chirurgicalement comme nous le verrons par la suite. Contrairement à l'implant de 3 mg, l'implant de 4,7 mg semblerait influencer la croissance des surrénales, causant une diminution de la taille des surrénales chez quelques furets et une très légère augmentation de taille chez la plupart des furets. La désloréline peut être utilisée dans le traitement des furets âgés ou ne pouvant subir une anesthésie ou une chirurgie (Schoemaker *et al.*, 2008b).**

Il existe des analogues supplémentaires de la GnRH sur le marché (Zoladex® (Astra-Zeneca); Synarel Nasal solution® pour endométriose (Searle)). Aucun de ces analogues n'a été évalué en 2004 mais ces médicaments ne semblent pas présenter un avantage par rapport à l'implant d'acétate de leuprolide. Le Zoladex® 10,8 mg (implant d'Acétate de Goserelin) serait intéressant car il a été désigné comme étant efficace pendant trois mois chez l'Homme (Johnson-Delaney, 2004).

La pose d'un implant de Suprelorin® 4,7 mg (acétate de Desloréline, Virbac®) est aujourd'hui répandue chez les furets, en France. Cette implantation ne nécessite pas l'anesthésie de l'animal, contrairement à la castration chirurgicale, même si une anesthésie à l'isoflurane est possible, pour le confort du praticien. Une simple distraction par un aliment de convalescence appétant est suffisante dans la plupart des cas. La région scapulaire est rasée et désinfectée minutieusement et l'implant est posé en sous-cutané grâce à l'applicateur prévu à cet effet. Les jours suivant l'implantation, les signes cliniques de maladie surrénalienne peuvent être plus prononcés, à cause de l'augmentation de LH et FSH qui en résulte, mais sur le long terme on peut voir une diminution voire une disparition des symptômes dans les trois semaines suivant la pose de l'implant. L'implant de 4,7 mg aurait une durée d'action de un à deux ans chez le furet, cette durée pouvant être fonction de la période d'implantation (la période d'activité sexuelle étant saisonnière). L'implant de 9,4 mg n'est pas disponible actuellement en France, il aurait une durée d'action de plus de deux ans.

Une fois que l'implant ne fait plus effet, il est inutile de le retirer, car étant biocompatible, il ne laisse aucun matériel sous la peau. Ainsi le furet peut être implanté de nouveau dès la fin d'activité de l'implant précédent (Piazza, 2009).

**Cet implant stérilisant le furet, inhibant sa libido, diminuant son odeur corporelle et ses taux plasmatiques en hormones sexuelles est une alternative à la castration chirurgicale préconisée de nos jours chez le furet.**

#### **1.1.6. Les progestagènes**

Les progestagènes sont des hormones stéroïdiennes d'effet semblable à celui de la progestérogène. Bien que leur action ne soit pas entièrement comprise, les progestagènes inhiberaient la sécrétion de gonatotropine. Plusieurs progestagènes sont utilisés en médecine vétérinaire : l'acétate de medroxyprogestérogène, l'acétate de megestrol et la proligestone.

L'acétate de Megestrol (Ovaban®; Schering Plough) peut être donné par voie orale, l'acétate de medroxyprogestérogène (Depo-provera®; Pharmacia) peut être donné par voie orale ou en injections, et la proligestone (14 $\alpha$ , 17 $\alpha$  propylidene-dioxy progestérogène; Delvosteron®; Intervet) est formulé en injectable. Cette dernière est recommandée au



Royaume-Uni pour la prévention des oestrus chez les furets à la dose de 100 mg/kg en sous-cutané avant la saison de reproduction.

Un retour en oestrus serait rapporté chez environ 8% des furets dans les deux à cinq mois suivant l'injection initiale de proligestone, une seconde injection est alors nécessaire pour le reste de la saison de reproduction.

L'acétate de megestrol a été utilisé chez les furets mais n'est pas recommandé à cause des risques de pyomètre, bien que des pyomètres n'aient pas été décrits chez les furets après utilisation de ce produit.

Les effets secondaires liés à l'utilisation de progestagènes chez les chats et les chiens sont le développement d'une hyperplasie kystique endométriale, des grossesses prolongées (pour la proligestone), une hypersécrétion d'hormone de croissance, un diabète sucré et un risque augmenté de tumeurs mammaires.

Les progestagènes sont utilisés chez les Hommes. Ils diminuent alors la libido et suppriment la spermatogénèse. Pour augmenter la libido, ils sont alors utilisés en combinaison avec des androgènes.

L'acétate de delmadinone supprime l'odeur musquée des furets.

Il serait intéressant d'étudier l'effet des progestagènes sur les femelles, l'expression de l'hormone de croissance mammaire induite par l'utilisation de progestagènes a été prouvée chez les chats, les chiens et les humains (Schoemaker *et al.*, 2003a).

### ***1.1.7. Les antagonistes des œstrogènes***

#### *- L'anastrozole*

L'anastrozole (Arimidex®) est un inhibiteur de l'aromatase convertissant l'androstènedione et la testostérone en œstrone et œstradiol

Les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés en médecine humaine pour le traitement du cancer du sein. Une propriétaire enceinte doit éviter de manipuler ces produits.

Cette molécule bloque la conversion de l'androstènedione généré au niveau de la surrénale en œstrone puis en œstradiol dans les tissus périphériques.

Des essais cliniques ont été faits sur les furets à une posologie de 0,1 mg/kg per os par 24 heures. Aucune étude de toxicité n'a été faite. Cette molécule pourrait être utile en complément du Lupron® dans les maladies prostatiques étant liées à un excès en œstrogènes. Cependant, si l'hormone élevée en premier lieu est l'androstènedione, cette molécule pourrait exacerber les signes cliniques, les auteurs ayant noté une corrélation entre un taux élevé d'androstènedione et l'agressivité (Johnson-Delaney, 2004).

Utilisé à la dose de 0,1 mg/kg/24h PO par cures de sept jours espacées de sept jours, il n'a pas ou peu d'effets sur le système nerveux central, le système nerveux autonome et le système neuro-musculaire (Boussarie, 2007-2008).

#### *-Le tamoxifène*

Le tamoxifène (Nolvadex®) est un bloquant des récepteurs oestrogéniques. Cette molécule aurait un effet minimal chez le furet et le chien. De très faibles dosages seraient associés à des effets secondaires toxiques chez les furets (Johnson-Delaney, 2004).

### 1.1.8. Les agents anti-androgènes

Ces agents sont utilisés pour limiter les affections prostatiques chez les furets traités initialement avec de l'acétate de leuprolide et/ou en combinaison avec la chirurgie (Johnson-Delaney, 2004).

#### - Le flutamide

Le flutamide (Eulexine®) est un agent compétitif de la testostérone. Cette molécule a été utilisée en combinaison avec l'acétate de leuprolide chez les Hommes en stade D2 de carcinome prostatique, en plus de la thérapie augmentant la durée de survie. Elle bloque l'action de la testostérone en étant un compétiteur de celle-ci. Une attention toute particulière doit être portée aux personnes souffrant de problèmes hépatiques, car elle peut causer une augmentation du taux plasmatique de testostérone et d'œstradiol, une surveillance de ces taux d'hormones est donc recommandée.

Chez les rats, des doses de 5 à 10 mg/kg per os toutes les 24 heures auraient été citées comme étant hormono-suppressives sans effet toxique. Cependant, ceci aurait mené à une augmentation du taux de tumeurs mammaires. Des études supplémentaires seraient nécessaires avant de donner cette molécule à des furets affectés (Johnson-Delaney, 2004)

Cette molécule à la dose de 10 mg/kg toutes les 12 à 24 heures per os est efficace chez le furet mâle atteint de maladie surrénalienne pour réduire l'hypertrophie prostatique péri-urétrale (Boussarie, 2007-2008).

#### - Le finastéride

Le finastéride (Proscar®, tablettes de 5 mg) est un inhibiteur de l'enzyme 5-alpha-réductase, donc de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone

Le Finastéride est une molécule de synthèse inhibant l'enzyme 5- $\alpha$ -dihydroréductase, responsable de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) au niveau de la prostate, du foie et de la peau. La dihydrotestostérone étant un androgène, elle est une des hormones responsables du développement de la prostate (Plumb, 2008).

La posologie chez le chien est d'une tablette de 5 mg par chien PO par jour. L'usage de cette molécule est anecdotique chez le furet et a été bien toléré (Johnson-Delaney, 2004).

#### - Le bicalutamide

Le bicalutamide (Casodex®) est un inhibiteur compétitif des récepteurs aux androgènes. Cet inhibiteur compétitif de l'action des androgènes mène à une augmentation des taux de testostérone et d'œstradiol quand il est utilisé seul. C'est pourquoi une combinaison en antagonistes est nécessaire. Une dose de 5 mg/kg per os toutes les 24 heures a été utilisée dans des études cliniques non contrôlées chez les furets. Il n'y a pas d'études de toxicité sur cette molécule (Johnson-Delaney, 2004). Il s'utilise à la posologie de 5 mg/kg/24h PO par cures de sept jours jusqu'à résolution des signes cliniques de la maladie surrénalienne (Boussarie 2007-2008).

### 1.1.9 La mélatonine

Une attention toute particulière a été prêtée à la mélatonine comme thérapie potentielle de la maladie surrénalienne. Un nombre important d'études ont été publiées dans les années 1970 et 1980 sur la physiologie de la glande pinéale et des effets de la mélatonine sur la période de reproduction. Ces études ont montré que la mélatonine supprimait la production de prolactine et de stéroïdes sexuels chez les furets intacts (Johnson-Delaney, 2004).

La mélatonine endogène est un indoléamine, (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) qui agit au niveau des noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus et promeut le sommeil. Elle est sécrétée par l'épiphyse, et ses concentrations circulantes suivent un rythme circadien. La synthèse de mélatonine implique l'hydroxylation et la décarboxylation du tryptophane pour former de la sérotonine à partir de laquelle la mélatonine est faite grâce à deux enzymes catalisantes confinées dans l'hypophyse (Ramer *et al.*, 2006).

La synthèse de mélatonine est contrôlée par le cycle jour-nuit et augmente durant la phase nocturne de chaque jour. Elle entre dans la circulation sanguine par diffusion passive. Le mécanisme exact de son action n'est pas vraiment connu mais des hypothèses suggèrent son implication dans la régulation de la GnRH et la possible sécrétion de prolactine via un récepteur spécifique à la mélatonine situé au niveau de l'hypophyse (Ramer *et al.*, 2006)

Il existe deux récepteurs principaux membranaires de la mélatonine : Mel 1a et Mel 1b maintenant renommées MT1 et MT2, situés dans le système nerveux central, et périphérique.

Il existe différents analogues de la mélatonine :

- La mélatonine halogénée, utilisée dans le traitement de l'insomnie primaire .
- L'agomélatine : agoniste MT1 et MT2 oral et antagoniste des récepteurs 2c de la sérotonine : elle a des effets antidépresseurs et anxiolytiques non addictifs.  
La posologie utilisée en humaine est de 25 mg/soir.
- Le ramelteon : utilisé dans le traitement de l'insomnie et surtout de la phase de l'endormissement.

La posologie utilisée en humaine est de 8 mg/soir (4-64 mg)

Le Tasimelteon (VEC-162) agoniste de la mélatonine, a les mêmes effets que la mélatonine mais moins d'effets vasoconstricteurs (Arendt et Rajaratnam, 2008).

De la mélatonine exogène a été donnée à des furets d'élevage, pour stimuler la pousse du poil et la mise en place d'un pelage d'hiver et ceci a été utilisé dans des études sur les signes saisonniers du pelage des furets. Les visons sont des espèces ayant une activité reproductrice élevée en automne et en hiver (jours courts). Chez ces animaux, les concentrations de mélatonine circulante augmentent en automne avec mise en place d'un pelage d'hiver et une augmentation de la concentration de prolactine circulante au printemps avec la mise en place du poil d'été (Ramer *et al.*, 2006).

Chez les visons, l'administration de mélatonine exogène durant les mois estivaux (journées longues) initie la pousse du poil et d'une fourrure d'hiver plus épaisse et diminue la concentration de prolactine circulante. Des récepteurs de prolactine ayant été identifiés au niveau des glandes surrénales et de la peau des visons (Ramer *et al.*, 2006 ; Johnson-Delaney, 2004).

**Cependant, l'utilisation de mélatonine augmenterait significativement la taille des surrénales et augmenterait la concentration de stéroïdes sexuels, cela ajouté à une récurrence de l'alopecie sur une période de douze mois. Le traitement n'est donc que**

**palliatif et temporaire et n'empêcherait pas l'augmentation de la taille des tumeurs** (Boussarie, 2008).

Deux études récentes de Murray et Johnson-Delaney ont montré que l'utilisation d'implants de mélatonine de 5,4 mg à diffusion constante chez des furets atteints de maladie surrénalienne présumée diminuait la gravité des signes cliniques après trois à quatre mois de traitement (Ramer *et al.*, 2006). Ramer *et al.*, ont été les premiers à effectuer une étude sur le long terme (Ramer *et al.*, 2006 ; Johnson-Delaney, 2004) portant sur les conséquences de l'administration de mélatonine sur la maladie surrénalienne du furet. Dans cette étude portant sur neuf furets atteints de maladie surrénalienne, 0,5 mg de mélatonine étaient administrés per os par jour (solution à 1,0 mg/mL de mélatonine obtenue en diluant des tablettes de 2,5mg de mélatonine dans de l'eau stérile et du sirop), l'étude commençant au printemps. Les furets étaient examinés tous les quatre mois pendant un an et anesthésiés à l'isoflurane pour une échographie et une prise de sang de 3-4 millilitres à la veine cave. Avant la mise en place du traitement, tous les furets avaient une maladie surrénalienne diagnostiquée et au moins une concentration hormonale parmi la 17-OHP, l'androstènedione, la DHEAS et le cortisol au dessus des valeurs normales. En conséquence de ce traitement à la mélatonine, la concentration sanguine de cortisol moyenne n'a pas beaucoup varié au cours du traitement.

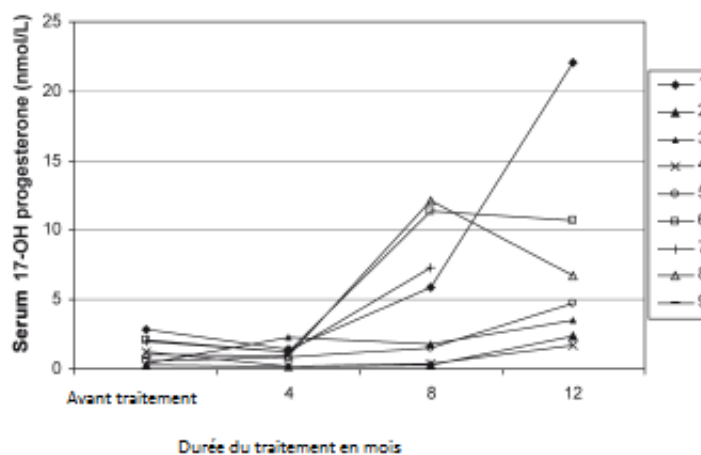
Les concentrations moyennes de DHEAS et d'androstènedione ont diminué chez sept des neuf furets après quatre mois de traitement puis ont augmenté de nouveau progressivement, les variations n'étant pas significatives statistiquement.

La concentration moyenne de 17-OHP a elle aussi diminué chez sept des neuf furets après quatre mois de traitement, cette variation n'étant pas significative, puis ces concentrations étaient significativement augmentées par rapport à la valeur des quatre mois, à huit et douze mois et après douze mois de traitement cette concentration était nettement supérieure à celle mesurée avant mise en place du traitement, comme on peut le voir sur la Figure 108.

Figure 97: Concentration plasmatiques en 17-OH progestérone chez des furets sous mélatonine

*Concentration plasmatique en 17-OH progestérone chez neuf furets atteints de maladie surrénalienne avant, et durant un traitement à 0,5 mg de mélatonine une fois par jour pendant un an.*

*Tiré de: Ramer et al., 2006*



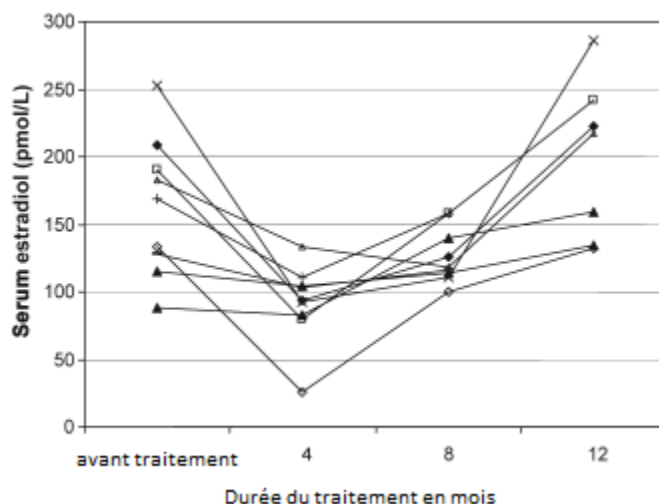
La concentration moyenne sérique de prolactine a diminué chez tous les furets sauf un, en étant de 0,3 +/-0,6 ng/mL après 12 mois de traitement (contre 1,2 +/- 0,1 ng/mL avant). Cette différence étant significative après douze mois de traitement mais pas après quatre mois.

La concentration sérique moyenne en œstradiol avait significativement diminué après quatre mois de traitement, mais augmentait par la suite sans être significativement plus élevée que les valeurs obtenues avant traitement, comme on peut le voir sur la Figure 109.

Figure 98 : Concentration en œstradiol chez des furets sous mélatonine

*Concentration en œstradiol chez neuf furets atteints de maladie surrénalienne avant, et durant un traitement à 0,5 mg de mélatonine une fois par jour pendant un an.*

*Tiré de: Ramer et al., 2006*



Des échographies ont montré une augmentation significative de la taille des surrénales après le traitement ou avant la mort par rapport aux mesures effectuées avant mise en place du traitement (augmentation de 47 % environ de la largeur). Ceci suggère que la maladie surrénalienne avait continué d'évoluer et la tumeur avait continué de progresser malgré le traitement en mélatonine.

**Dans cette étude de Ramer et al., , une administration de 0,5 mg/jour de mélatonine a permis une réduction temporaire des signes cliniques dont une repousse des poils, une diminution de la taille de la prostate (ce qui n'est pas étonnant, la mélatonine réduisant le nombre et la taille des cellules épithéliales prostatiques chez l'Homme et les rats) ou de la vulve et une augmentation de la vigueur des furets traités et aucun effet secondaire dû à la mélatonine n'a été observé et aucune lésion associée au traitement n'a été observée histopathologiquement chez trois furets autopsiés.**

Ramer et al., rapportent qu'un traitement oral de mélatonine a été mis en place avec succès chez les chiens présentant une alopecie des flancs récurrente et une baisse du taux

d'hormones impliquées dans la reproduction. Chez les chiens, la mélatonine inhiberait la sécrétion endogène de GnRH et induirait ainsi une baisse de la sécrétion de LH et FSH et donc des hormones sexuelles. Cette théorie est appuyée par la baisse significative des concentrations sériques en œstradiol chez les furets après quatre mois de traitement par rapport aux valeurs avant traitement, mais l'on peut émettre une réserve à cause de l'augmentation de la concentration sérique moyenne en œstradiol après quatre mois de traitement. Dans la même optique, on peut constater que la concentration en 17-OHP moyenne avait augmenté significativement après douze mois de traitement, par rapport aux valeurs obtenues avant traitement, bien qu'il n'y ait pas de changement significatif concernant les concentrations en DHEAS et en androstènedione.

Ceci suggère, selon Ramer et al., , que les doses de mélatonine administrées dans cette étude étaient insuffisantes pour maintenir une inhibition sur la sécrétion de GnRH ou que les récepteurs cibles de la mélatonine devenaient insensibles avec le temps.

La mélatonine aurait un autre effet positif selon Johnson-Delaney : elle augmenterait les taux de Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) et l'interleukine-1 (IL-1), et aurait des propriétés anti-oxydantes (Johnson-Delaney, 2004).

La période d'administration de la mélatonine chez les furets influencerait aussi son efficacité, le moment optimal d'administration se situant huit heures après le coucher du soleil, ce qui demanderait une certaine compliance des propriétaires.

Un problème potentiel des formulations orales serait le manque de standardisation, les produits étant vendus aux USA étant appelés compléments alimentaires et non produits pharmaceutiques (Johnson-Delaney, 2004).

#### ***1.1.10. Phytothérapie***

Les graines de gattilier (*Vitex agnuscastux*) ont une action inhibitrice sur l'antéropophyse et stimulent les récepteurs dopaminergiques. La posologie est de 0,2 mL/kg de poids vif par jour. Boussarie pense que cette molécule mérite d'être essayée dans le traitement de la maladie surrénalienne du furet (Boussarie 2007-2008)

#### ***1.1.11. Injections sclérosantes d'éthanol***

L'éthanol est aujourd'hui utilisé en médecine humaine pour traiter des tumeurs malignes, comme des tumeurs hépatiques. Il est injecté in situ, sous contrôle échoguidé, la posologie étant fonction de la taille de la masse tumorale évaluée par échographie. Boussarie pense aussi qu'il mériterait d'être étudié, aussi bien dans le traitement de la maladie surrénalienne que dans celui des nodules tumoraux pancréatiques (Boussarie, 2008).

### **1.2. Traitement hygiénique**

Un traitement hygiénique est vivement conseillé. Ainsi il est recommandé de diminuer la photopériode à 8-11 heures par jour (Boussarie, 2008).