

1.2 .Les glandes surrénales et la synthèse de stéroïdes sexuels

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

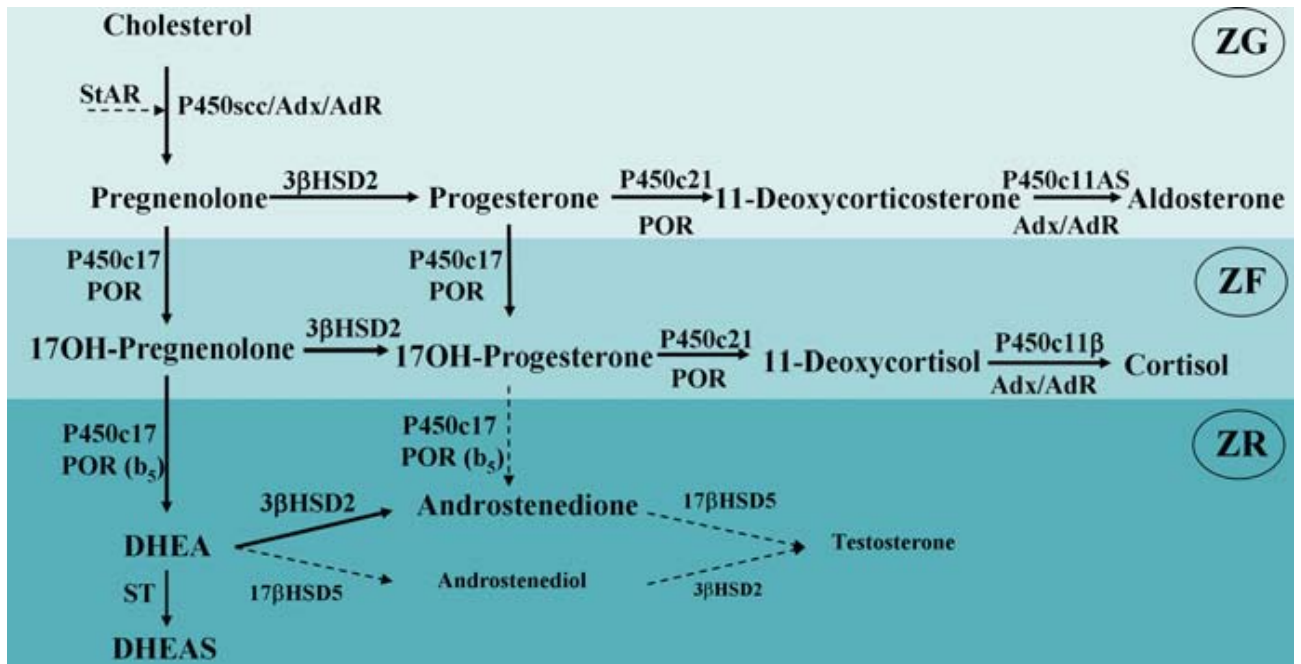
Le cortisol est le principal glucocorticoïde sécrété par le cortex surrénalien chez la plupart des animaux domestiques, bien que les surrénales de quelques espèces produisent une quantité assez importante de corticostérone (Bielinska *et al.*, 2009 ;Young *et al.*, 2004).

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

Légende :

- AdR= adrenotoxine réductase
- Adx= Adrenodoxine
- P450_{scc}= P45 side chain cleavage enzyme
- POR= P450 oxydoreductase
- ST= sulphonyl transférase
- ZF= zone fasciculée
- ZG= zone glomérulée
- ZR= zone réticulée

Tiré de: Kempna et Fluck, 2008



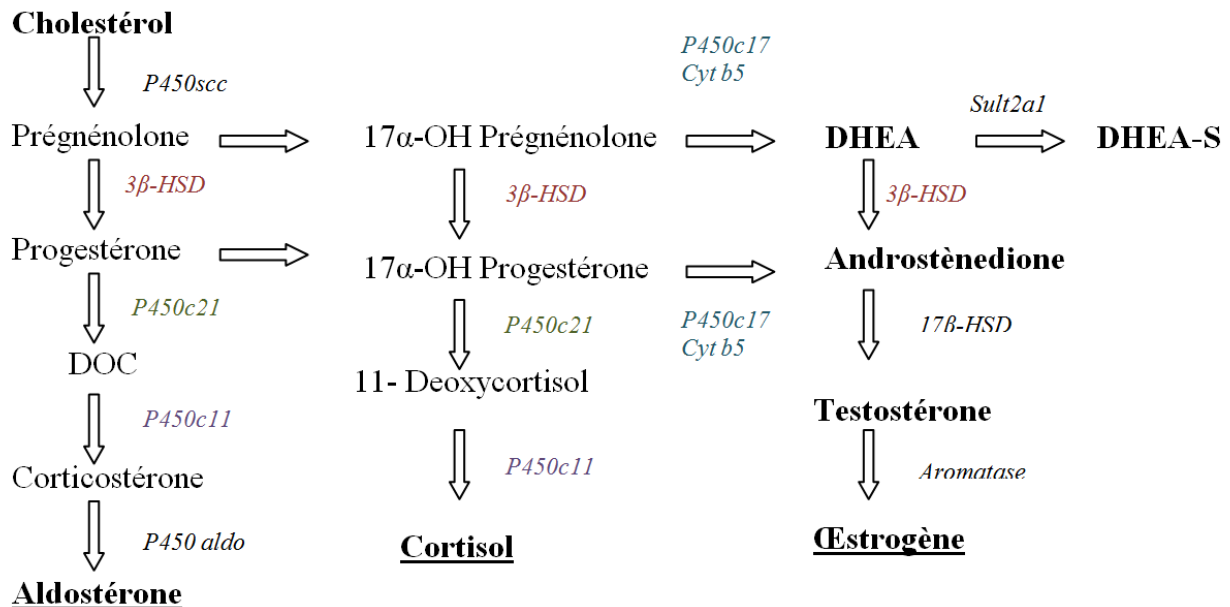
1.2.1 Voies de synthèse des stéroïdes sexuels chez le furet

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

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

Figure 9 : Voies de synthèse des stéroïdes chez le furet

Tiré de: Bileinska et al., 2009



1.2.2. Les voies de régulation des productions surrénaliennes

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

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

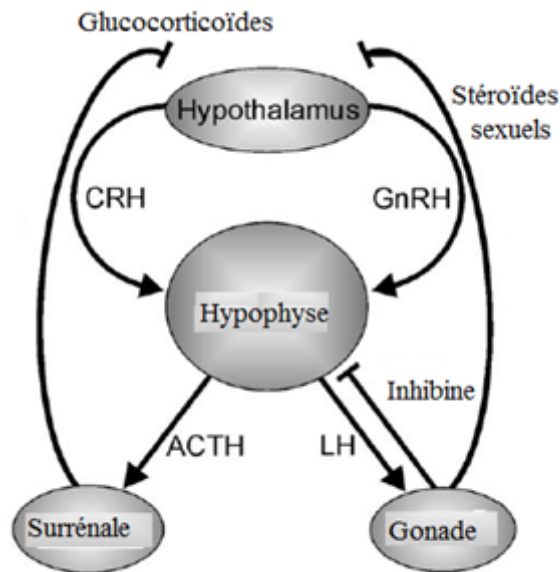
Un équilibre est ainsi maintenu, à l'aide de boucles de régulations, entre les différentes hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surréno-gonadique (voir Figure 10).

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

Légende :

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

Selon : Bielinska et al., 2006



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

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

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

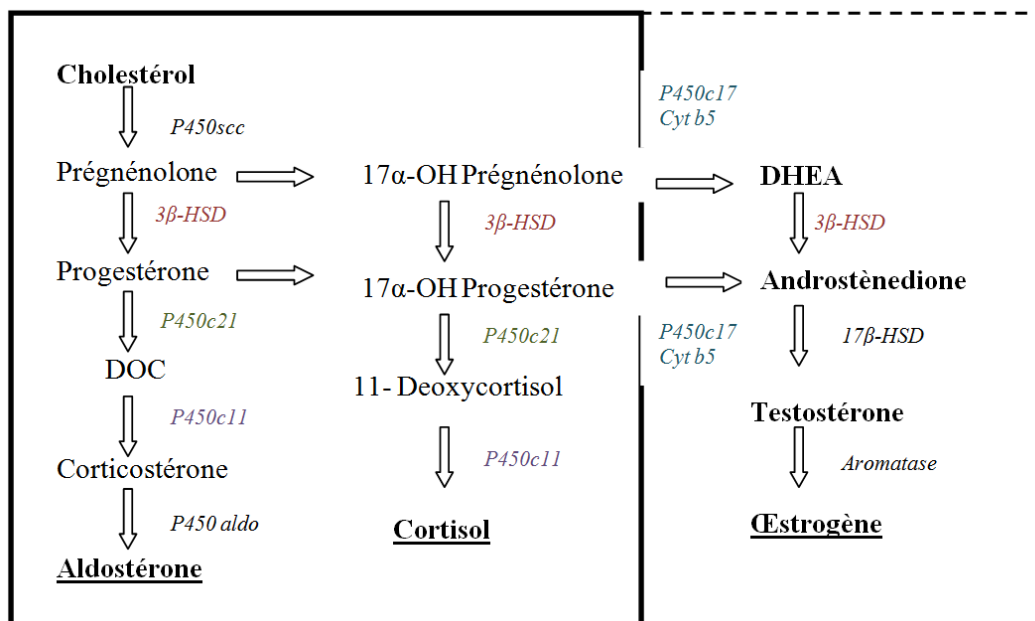
Figure 11 : Voies de biosynthèses normales et néoplasiques dans les cellules corticosurréaliennes de furet

Légende :

Traits pleins : voies de biosynthèses normales

Traits pointillés : voies de biosynthèse lors de tumeur corticosurréaliennne

Selon: Bielinska et al., 2006



2. Signes cliniques de la maladie surrénalienne du furet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Selon: Weiss et Scott 1997

- Alopecie:

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

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

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

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

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

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

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

Tiré de: Simone-Freilicher, 2008



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

Photographie personnelle



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

Tiré de: Schoemaker et al., 2002 b



- Prurit :

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

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

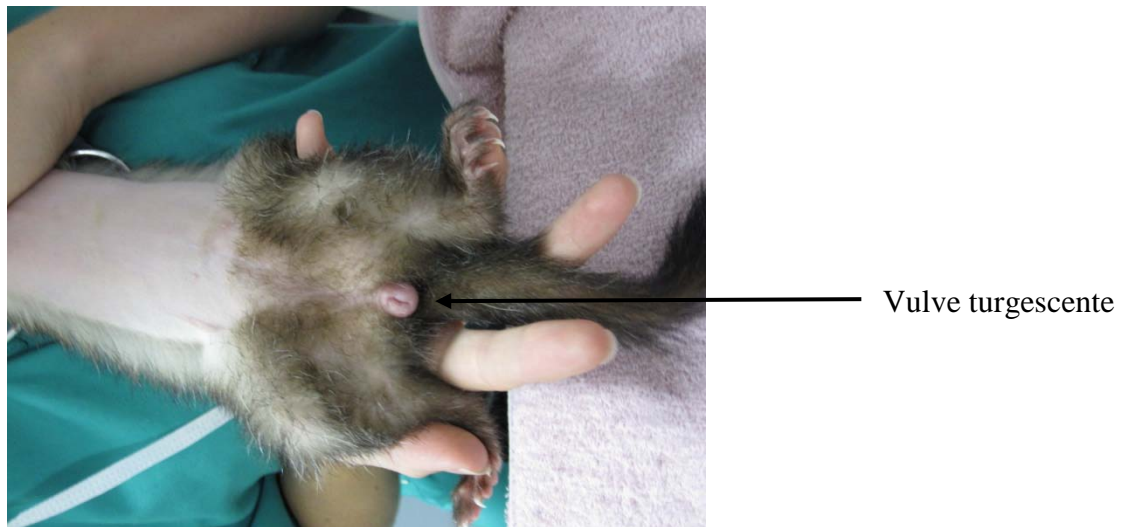
- Vulve turgescence :

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

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

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

Photographie personnelle



- Hypertrophie prostatique :

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

Figure 16 : Vessie en globe et hypertrophie prostatique

Photographie d'un furet mâle atteint de maladie surrénalienne

Tiré de : Simone-Freilicher, 2008



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

- Léthargie :

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

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

3. Facteurs favorisant la maladie surrénalienne du furet

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

3.1 Influence de l'âge et du sexe

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

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

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

3.2 Rôle de la stérilisation

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

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

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

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

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

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

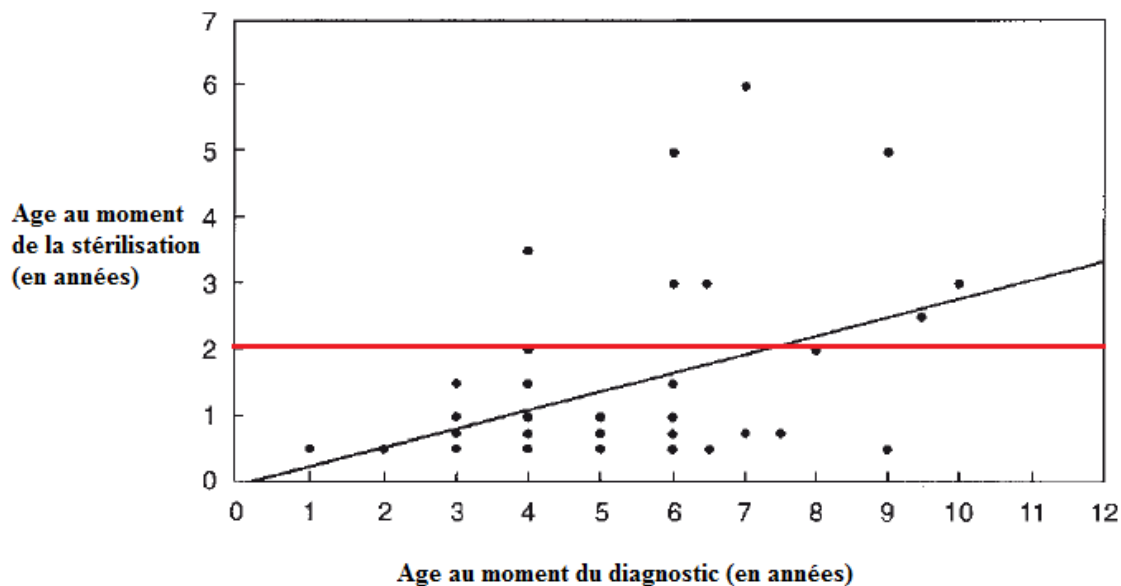
D'après cette étude, Schoemaker *et al.*, ont établi une corrélation linéaire significative entre l'âge précoce de la castration et le développement de la maladie surrénalienne chez le furet.

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

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

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

Tiré de: Schoemaker et al., 2000



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

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

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

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

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

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

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

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

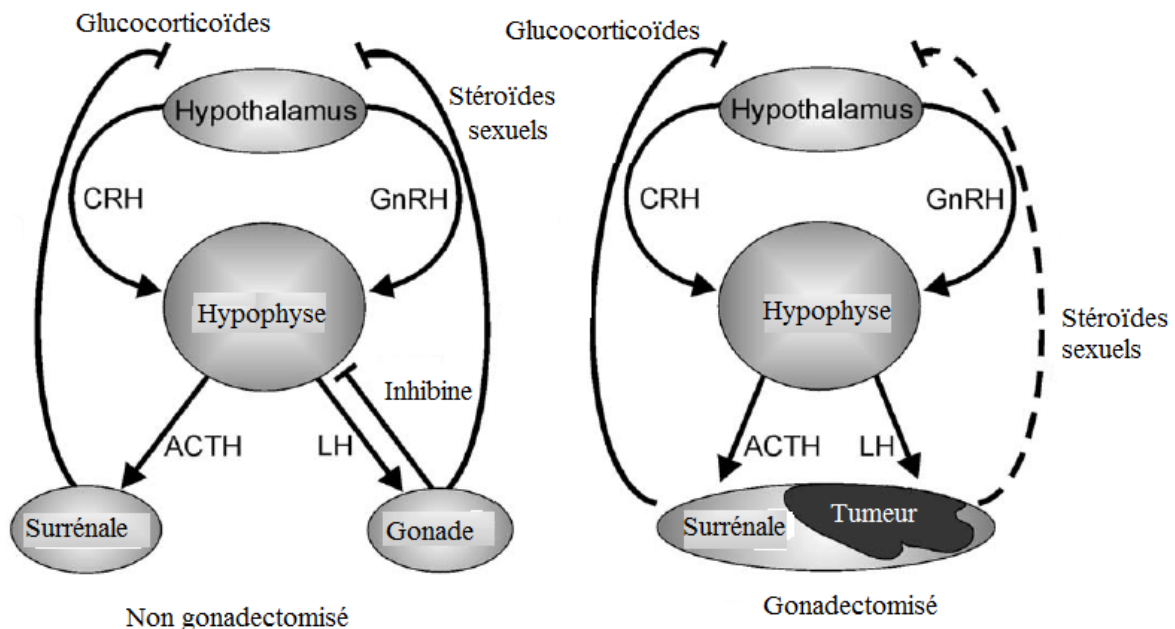
Figure 18 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez des animaux entiers ou gonadectomisés

Légende :

→ et ⊣ indiquent respectivement une régulation positive et négative.

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

D'après: Bielinska *et al.*, 2006



3.3. Rôle de la photopériode

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

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

3.4. Rôle des facteurs génétiques

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

4. Les outils diagnostiques de la maladie surrénalienne :

4.1. Diagnostic différentiel

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

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

4.2. Diagnostic clinique

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

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

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

4.2.2. Dosage du cortisol

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

4.2.3. Rapport cortisol sur créatinine urinaire

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.4 Dosage des stéroïdes sexuels

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

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

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

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

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

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

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