I) Présentation de la Maladie surrénalienne du furet

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

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

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

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

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

Tableau 1: Fréquence des néoplasies corticosurrénaliennes dans différentes espèces animales

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

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

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

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

MCours.com

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

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

1. Les glandes surrénales : structure anatomique et histologique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

On peut distinguer deux zones principales constituant une glande surrénale : la corticosurrénale et la médullosurrénale. La médullosurrénale, d'origine ectoblastique, en partie interne de la glande surrénale, est la principale source corporelle de catécholamines (adrénaline et noradrénaline). La corticosurrénale, aussi appelée cortex, est d'origine mésoblastique. Situé en partie externe de la glande surrénale, il est le lieu de production de stéroïdes.
Chez la plupart des mammifères, le cortex surrénalien est divisé en trois zones principales : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée.

Les minéralocorticoïdes sont produits dans la couche la plus externe, la zone glomérulée, tandis que les glucocorticoïdes et les précurseurs des androgènes sont synthétisés dans la zone fasciculée et réticulée.
Deux zones moins importantes ont été décrites chez le furet et d'autres carnivores : la zone intermédiaire et la zone juxta-médullaire, bien que la fonction de ces zones reste mal définie (Bielinska *et al* 2006 ; Holmes, 1961).
Les surrénales sont enfermées dans une fine capsule de tissu conjonctif formée de larges faisceaux de fibres de collagène, contenant des nerfs et des vaisseaux sanguins.
Des cloisons de tissu conjonctif s'étendent à partie des niveaux profonds de la capsule et accompagnent les vaisseaux sanguins qui pénètrent au sein du parenchyme glandulaire (Bielinska *et al.*, 2009 ; Holmes, 1961).

Sous certaines conditions physiologiques, la surrénale de furet produit une quantité limitée de stéroïdes androgéniques : de la déhydroépiandrostènedione (DHEA) et DHEA sulfate (DHEA-S) ou de l'andostènedione.
De nombreuses différences existent, tant au niveau macroscopique que microscopique, parmi les différentes espèces animales, concernant les surrénales (Bielinska *et al.*, 2009 ; Holmes, 1961).
Dans les surrénales de souris, la zone glomérulée et la zone fasciculée sont bien définies sans zone réticulée discernable. Le cortex surrénalien de la jeune souris contient une zone supplémentaire, la zone X, adjacente à la médulla et analogue à la zone fœtale du cortex surrénalien humain. La fonction de cette zone X, qui régresse à la puberté chez les mâles et durant la première gestation chez les femelles n'est pas encore connue. Néanmoins cette zone X/ zone fœtale est formée de cellules contenant des gouttelettes lipidiques, des complexes mitochondriaux particuliers et du réticulum endoplasmique lisse, caractéristiques de cellules sécrétant des stéroïdes.
La zone fœtale chez l'Homme produit de la DHEA-S convertie en œstradiol par le placenta. Elle est importante pour le maintien de la gestation (Keegan et Hammer, 2002).
Chez le furet, il est important de noter qu'aucune zone ne correspond à cette zone X ou zone fœtale (Bielinska *et al.*, 2009 ; Holmes, 1961).

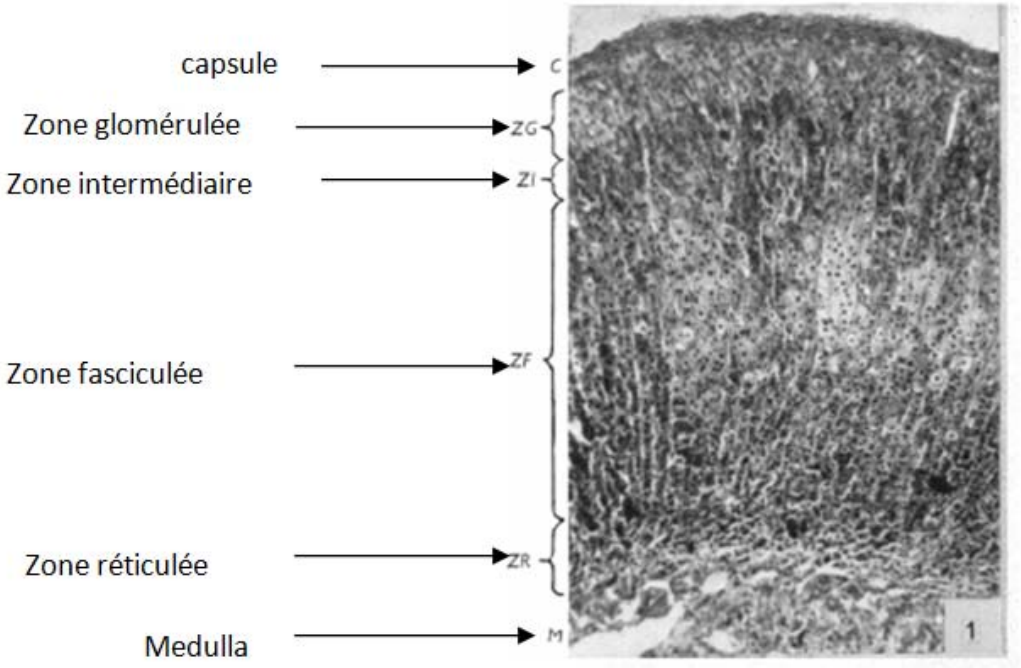
Chez les chats, Bennet (1940) a remarqué que la zone constituée de cellules pauvres en lipides formant la partie interne de la zone fasciculée était absente chez les jeunes et que la partie externe de la zone fasciculée, formée de cellules riches en lipides était souvent plus volumineuse chez les femelles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

1.1.1. Structure histologique de la corticosurrénale

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

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

x110
Coloration de Masson
Tiré de: Holmes, 1961



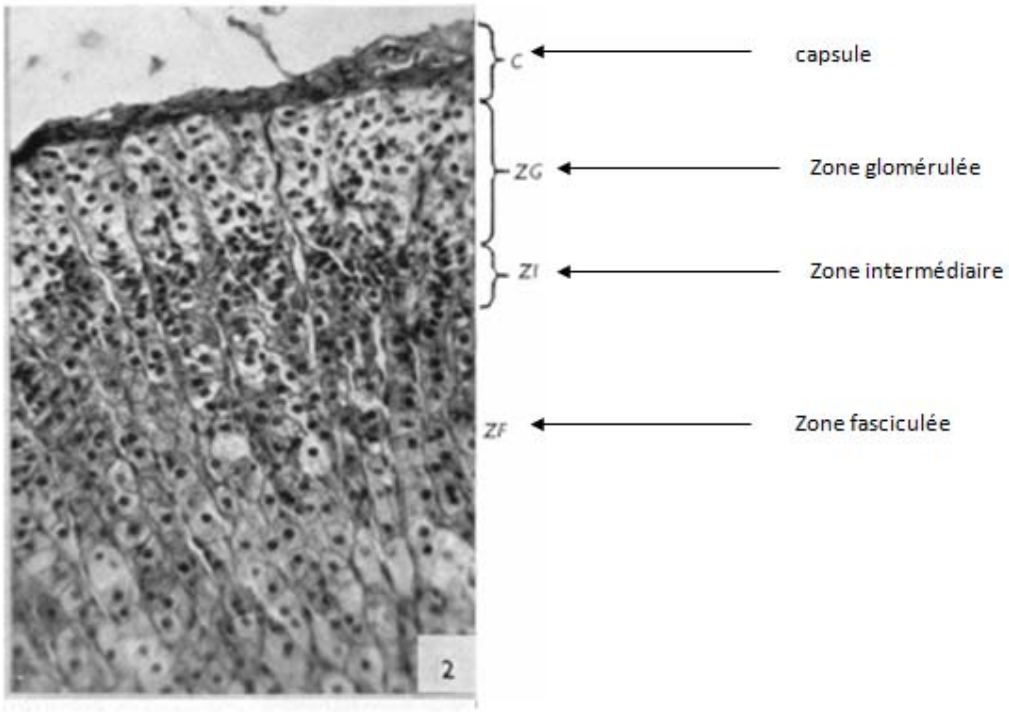
1.1.1.1 La zone glomérulée

La zone glomérulée, toujours bien développée, est formée de cellules disposées en une ou deux colonnes formant des boucles juste sous la capsule externe.
Les arcs cellulaires périphériques et les colonnes de cellules sont souvent séparées par des larges travées de tissu conjonctif.
Les cellules sont de taille très variable mais sont souvent cylindriques et chacune contient un noyau rond et volumineux.
Cette zone est souvent plus claire contrastant avec les niveaux plus profonds du cortex (voir Figure 1, Figure 2, Figure 3 et Figure 4) (Holmes, 1961).

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

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

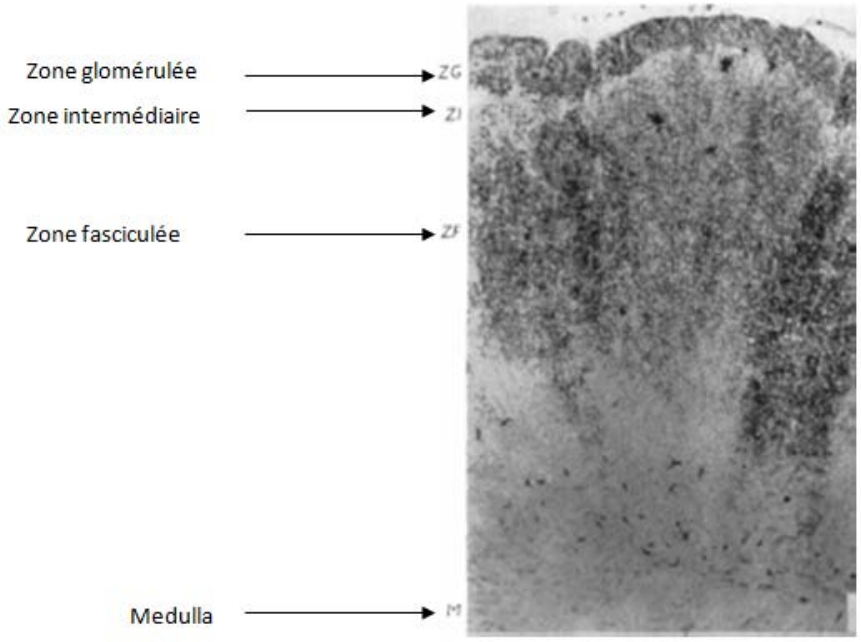
x 195
Coloration de Masson
Tiré de: Holmes, 1961



Chez les animaux en anoestrus, les cellules de la ZG contiennent beaucoup de lipides, qui se colorent fortement avec la coloration à l'huile rouge.
Les gouttelettes lipidiques sont souvent de grande taille et occupent quasiment tout le cytoplasme des cellules (Holmes, 1961).

Figure 3 : Section de surrénale de furet

On peut voir la distribution typique des lipides dans le cortex
x80
Coloration à l'huile rouge
Tiré de: Holmes, 1961



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

1.1.1.2. La zone fasciculée

La zone fasciculée, située entre la zone glomérulée et la zone réticulée, est le lieu de synthèse de glucocorticoïdes. Elle est constituée de cordons de cellules radiaires et représente près de 75% de l'épaisseur du cortex surrénalien.
.Entre la zone glomérulée et la zone fasciculée se trouve une bande étroite et irrégulière de cellules formant la **zone intermédiaire (zI)**. Les cellules de cette zone sont plus petites que celles des zones adjacentes, et apparaissent souvent comprimées ou à contour irrégulier. À de nombreux endroits les limites des cellules ne sont pas bien distinguables. Cette zone est nettement visible en raison des noyaux très serrés.
Elle a aussi été décrite chez d'autres carnivores comme les chiens et les chats et chez d'autres animaux comme les rats et les bovins.
Une transition se fait souvent graduellement de la zone intermédiaire à la zone fasciculée. Chez le furet, cette ZF peut être subdivisée en deux parties : la partie interne et la partie externe, même s'il n'existe pas de limite nette entre ces deux parties.
Les cellules de la partie externe de la ZF sont les plus larges de la cortico-surrénale, de forme polygonale, contenant un seul noyau placé au centre de la cellule, entouré d'un abondant cytoplasme qui, sur une coupe en paraffine, apparait souvent vacuolisé ou spongieux (spongiocytes). Les cellules sont souvent disposées en colonnes s'étendant vers la medulla, bien qu'en certains endroits la formation en colonnes ne soit pas très développée.

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

Les lipides

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

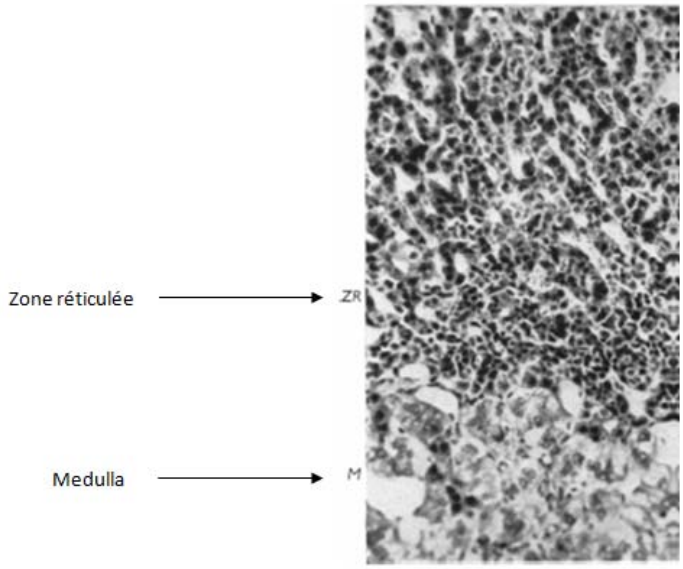
Dans la zone fasciculée, les lipides sont souvent plus présents dans les cellules appartenant à la moitié ou aux deux tiers externes de cette zone, où l'intensité de couleur est souvent égale à celle de la zone glomérulée, bien que les gouttelettes soient souvent plus petites dans la ZF.
La coloration irrégulière de la ZF résulte le plus souvent du fait que les colonnes de cellules contiennent plus de lipides que les cellules voisines (Holmes, 1961).

1.1.1.3. La zone réticulée

La zone réticulée varie beaucoup selon les individus, tant au niveau de sa constitution cellulaire que de son importance.
Les cellules de cette zone sont plus petites que les autres cellules de la corticosurrénale (excepté les cellules de la zone intermédiaire) (Figure 4).
Quelques cellules ressemblent à celles de la partie interne de la ZF, tandis que d'autres possèdent un noyau sombre, petit et irrégulier, entouré d'un cytoplasme peu important (Holmes, 1961).

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

x 195
Coloration Masson
Tiré de: Holmes, 1961



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

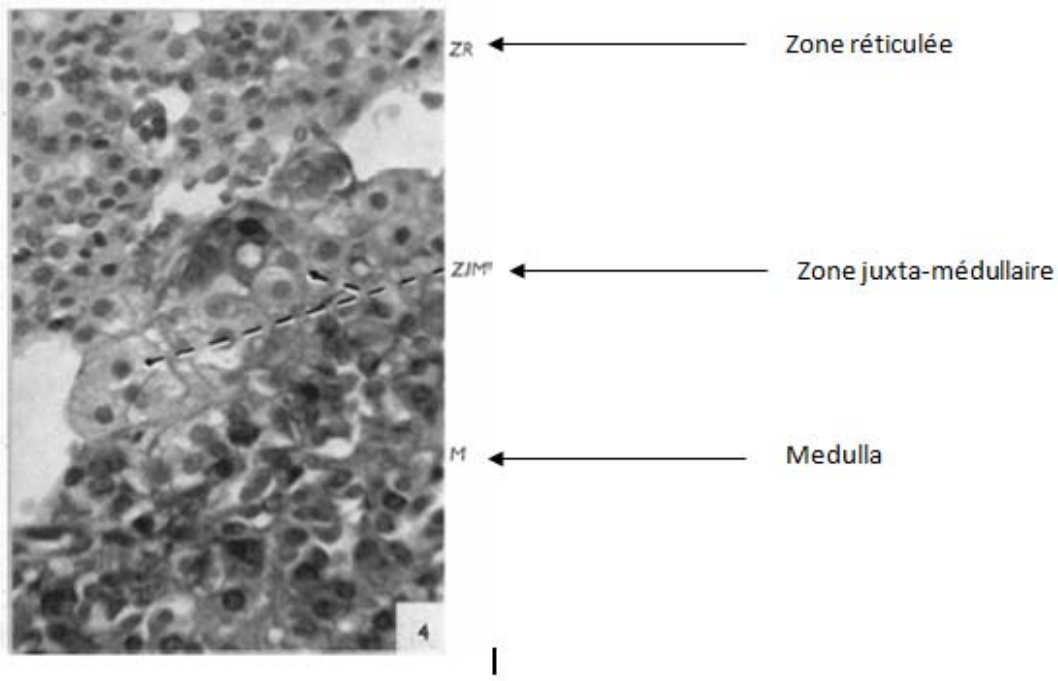
A certains endroits, des cellules de la ZF semblent s'étendre jusqu'à la jonction cortico-médullaire sans interposition d'une zone réticulée typique, mais cette disposition est variable, parfois au sein même d'une section.
Le tissu conjonctif au niveau de la jonction cortico-médullaire est souvent rudimentaire (Holmes, 1961).

Des cellules présentant toutes les caractéristiques morphologiques des cellules de la zone interne de la ZF apparaissent entre la zone réticulée et la medulla à quelques endroits. Ces cellules forment souvent de petits groupes ou s'étendent en courtes lignes (voir Figure 5). Il a été admis qu'elles constituaient **la zone juxta-médullaire.** Cette zone semble pourtant être peu fréquente chez les mammifères.
Nicander (1952) a raporté que cette zone était présente dans les surrénales de chevaux, lapins, et rats mais pas chez les chiens et les chats. Cependant, Benett (1940) a constaté la présence d'îlots de cellules corticales se situant près de la medulla dans des surrénales de chat (Holmes, 1961).

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

<u>Légende</u> :
Des cellules ressemblant à celles de la ZF se trouvent entre la ZR et la medulla (zone juxta-médullaire)
Les cellules de la ZR dans cette section sont plus larges que celles de la Figure 4
x 410
ZJM= zone juxta-médullaire
M= Medulla
Coloration hematoxyline et éosine

Tiré de: Holmes, 1961



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

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

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

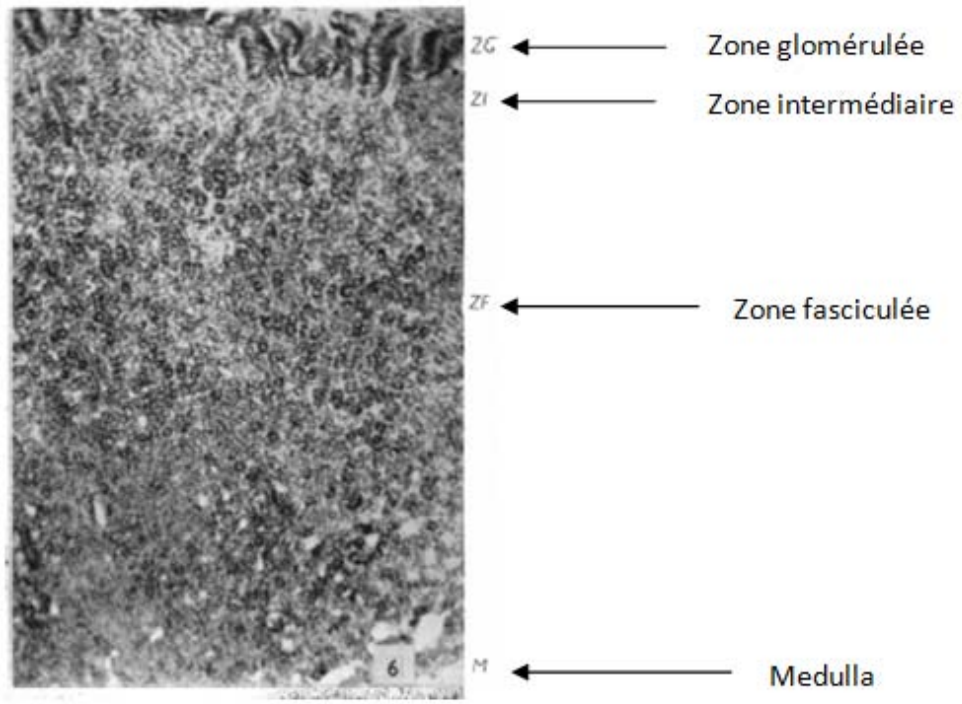
Les cellules de la ZF proches de la ZR contiennent moins de lipides, et celles de la ZR elle-même sont dépourvues de lipides ou contiennent seulement quelques petites enclaves lipidiques.
Les cellules de la zone juxta-médullaire ressemblent à celles de la partie interne de la ZF en ce qui concerne leur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

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

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

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

x80
Coloration à l'huile rouge
Tiré de: Holmes, 1961

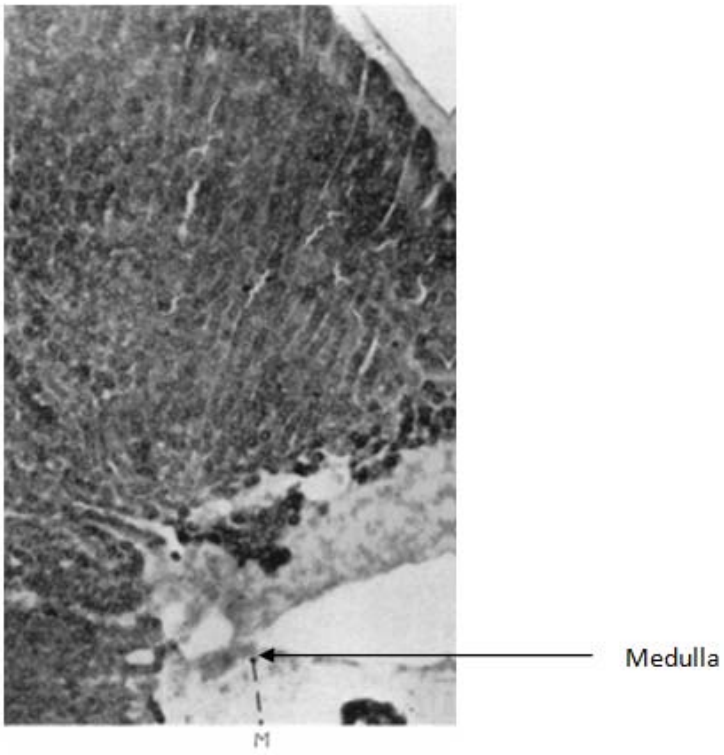


Estérase non spécifique :

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

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

Cette coloration permet de visualiser des îlots de cellules corticales dans la medulla (coloration foncée)
x80
Section congelée
Coloration avec la methode α-naphthyl acetate
Tiré de: Holmes, 1961



1.1.2. La médullo-surrénale

La médullo-surrénale est la principale source de catécholamines : l'adrénaline et la noradrénaline.
Sur une coupe en paraffine, les cellules de la medulla apparaissent de grande taille et pâles, avec un cytoplasme granuleux entourant un noyau rond et volumineux. Elles sont généralement organisées en rangées doubles ou en îlots entre les capillaires. Elles montrent une réaction typique chromaffine après fixation au dichromate de formol.
Des groupes de larges cellules ganglionnaires sont parfois observés, ceux-ci se situant dans la medulla ou au niveau de la jonction cortico-médullaire (Holmes, 1961).

MCours.com