

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 068

**L'INSULINOME CHEZ LE FURET :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET RETROSPECTIVE
DE 44 CAS ENTRE 2011 ET 2022**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 19 octobre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LAURENT Sandra

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 068

L'INSULINOME CHEZ LE FURET : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET RETROSPECTIVE DE 44 CAS ENTRE 2011 ET 2022

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 19 octobre 2021
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LAURENT Sandra

Liste des enseignants

Date de la dernière version : 20/03/2023

Pr ABITBOL	Marie	Professeur
Dr ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr BECKER	Claire	Professeur
Dr BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr BENOIT	Etienne	Professeur
Pr BERNY	Philippe	Professeur
Pr BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr BUFF	Samuel	Professeur
Pr BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr CHABANNE	Luc	Professeur
Pr CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel



Pr JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr KODJO	Angeli	Professeur
Dr KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
Dr LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr MOUNIER	Luc	Professeur
Dr PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr PIN	Didier	Professeur
Pr PONCE	Frédérique	Professeur
Pr PORTIER	Karine	Professeur
Pr POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr REMY	Denise	Professeur
Dr RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr ROGER	Thierry	Professeur
Dr SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
Pr ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur Didier PIN,

Président du jury, de VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Madame la Docteure Laetitia VOLAIT,

Directrice de thèse, diplômée DVM, MVS, DipECZM (Small Mammal), DABVP (Exotic Companion Mammal)

Pour sa proposition de sujet, son précieux encadrement, ses conseils, sa rigueur et sa gentillesse,

Également pour toutes les connaissances qu'elle a partagées et l'intérêt qu'elle a porté à ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de mon respect le plus profond.

A Madame la Docteure Magalie RENE-MARTELLET,

Première assesseur, de VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté d'encadrer mon travail.

Pour sa disponibilité, ses conseils, sa pédagogie et sa rigueur,

Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE,

Second assesseur, de VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Pour sa disponibilité, ses conseils et l'intérêt porté à notre travail,

Sincères remerciements.

A Madame la Professeure Laetitia JAILLARDON,

*DVM, PhD, Dip. ECVCP, Maître de Conférences en Pathologie Clinique
Directrice LabOniris, Chef de Projet LABERCA-UMR1329 Oniris/INRAE*

Pour son accompagnement tout au long de ce travail,

Pour le partage des dossiers des furets sans quoi cette thèse n'aurait pas existé,

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Sylvain LARRAT,

Vétérinaire exclusif NAC, animaux exotiques, faune sauvage et aquatique

Diplomate of the American College of Zoological Medicine

Pour ses précieux conseils en biostatistique,

Sincères remerciements.

Aux docteurs Charly Pignon et Edouard Reyes-Gomez pour le partage respectif des images chirurgicales et des coupes histologiques. Sincères remerciements.

A tous les docteurs vétérinaires et assistantes vétérinaires ayant pris le temps de répondre au questionnaire et d'envoyer les dossiers médicaux des furets par mail.

Un grand merci.

Table des matières

Liste des annexes	13
Liste des figures.....	15
Liste des tableaux.....	17
Liste des abréviations.....	19
Introduction	21
Partie 1	25
Étude bibliographique : l'insulinome chez le furet	25
I. Étiologie et physiopathogénie	25
1. Rappels anatomiques et physiologiques	25
2. Etiopathogénie.....	26
3. Aspect macroscopique et localisation lésionnelle.....	28
4. Aspect histologique	29
II. Epidémiologie.....	30
1. Age d'apparition	30
2. Sexe.....	30
3. Prévalence	30
4. Pouvoir métastatique	31
III. Signes cliniques observés	32
1. Signes neurologiques	32
2. Autres signes.....	32
IV. Démarche diagnostique.....	33
1. Diagnostic différentiel	33
a. Autres causes d'hypoglycémie	34
b. Autres causes de troubles neurologiques	34
c. Faiblesse musculaire.....	35
d. Ptyalisme	35
e. Splénomégalie	36
2. Diagnostic clinique.....	36
3. Diagnostic de laboratoire	36
a. Mesure de la glycémie.....	36
b. Mesure de l'insulinémie	38
c. Les ratio insuline/glucose.....	40
d. Test de provocation.....	40



e.	Analyses hématologiques.....	41
f.	Analyses biochimiques	41
4.	Imagerie médicale : localisation lésionnelle et bilan d'extension.....	42
a.	Radiographie (corps entier ou abdominale et thoracique).....	42
b.	Échographie abdominale.....	42
5.	Diagnostic de certitude.....	45
a.	Laparotomie exploratrice	45
b.	Biopsie du pancréas.....	46
c.	Étude histopathologique	46
V.	Affections concomitantes	47
VI.	Démarche thérapeutique	48
1.	Traitement hygiénique	49
a.	Modification des habitudes alimentaires.....	49
b.	Gestion des crises d'hypoglycémie	50
2.	Traitement chirurgical	51
a.	Temps préopératoire.....	51
b.	Temps peropératoire : les différentes techniques chirurgicales	52
c.	Temps postopératoire : prise en charge et complications	53
3.	Traitement médical.....	54
a.	Les glucocorticoïdes	54
b.	Diazoxide	55
c.	Octreotide	55
d.	Chimiothérapie.....	56
VII.	Pronostic	56
1.	Pronostic selon les données épidémiologiques	57
2.	Pronostic selon le traitement mis en place	57
a.	Traitement médical seul.....	58
b.	Traitement chirurgical seul.....	58
c.	Association des traitements hygiéniques, médical et chirurgical.....	58
3.	Pronostic selon le type de tumeur	58
VIII.	Prévention.....	59
Partie 2	61
	Étude rétrospective sur 44 cas de furets suspects d'insulinomes dont les sangs ont été analysés au laboratoire Laboniris entre 2011 et 2022	61
I.	Contexte	61



II.	Objectifs	62
III.	Matériel et méthode.....	62
1.	Population d'étude	62
a.	Lot expérimental	62
b.	Lot comparatif	63
2.	Critères d'exclusion.....	63
3.	Récolte des informations	63
a.	Sélection des dossiers	63
b.	Données relatives au patient	65
c.	Provenance des échantillons.....	66
d.	Biochimie sanguine et insulinémie.....	66
e.	Examens d'imagerie	66
f.	Analyse histopathologique.....	66
g.	Traitement.....	67
4.	Suivi de l'animal	67
a.	Analyse de la rémission clinique	68
b.	Analyse de survie.....	68
5.	Analyses statistiques.....	69
IV.	Résultats	69
1.	Sélection et tri des dossiers	69
2.	Origine géographique des 47 furets pour lesquels une réponse au questionnaire a pu être obtenue	73
3.	Sous-groupes élaborés pour répondre aux objectifs de l'étude	74
4.	Analyse descriptive de la population étudiée	75
a.	Répartition des sexes et du statut sexuel	75
b.	Age au diagnostic	76
c.	Circonstances de prise en charge.....	77
d.	Incidence annuelle	77
e.	Maladies concomitantes	78
5.	Données cliniques.....	79
a.	Signes généraux.....	79
b.	Signes neurologiques.....	79
c.	Signes digestifs	80
d.	Autres symptômes.....	81
6.	Diagnostic de l'insulinome.....	81



a.	Examens sanguins	81
b.	Glycémie	82
c.	Insulinémie	86
d.	Ratio insuline/glucose	89
e.	Comparaison des valeurs diagnostiques de la glycémie, de l'insulinémie et du ratio insuline/glucose	90
f.	Courbes de glycémie et d'insulinémie	92
g.	Imagerie médicale	100
h.	Biopsies et résultats histopathologiques	101
7.	Traitement de l'insulinome	102
a.	Prise en charge réalisée.....	102
b.	Traitement médical	103
c.	Traitement chirurgical	103
8.	Rémission clinique	104
9.	Analyse de survie sur 40 furets.....	105
a.	Analyse de survie tout traitement confondu	108
b.	Analyse de survie en fonction du traitement réalisé	108
c.	Analyse de survie en fonction du traitement médical administré.....	109
d.	Analyse de survie en fonction de la technique chirurgicale utilisée.....	110
e.	Analyse de survie en fonction du sexe	111
f.	Analyse de survie en fonction de l'âge.....	111
V.	Discussion	112
1.	Épidémiologie	112
2.	Présentation clinique	113
a.	Signes généraux.....	113
b.	Signes neurologiques.....	113
c.	Signes digestifs	113
d.	Autres anomalies cliniques.....	114
3.	Diagnostic	114
a.	Examens sanguins	114
b.	Imagerie médicale	117
c.	Analyse histologique	118
4.	Traitement	118
5.	Analyse de survie et pronostic.....	119
6.	Limites de l'étude	121



7. Perspectives.....	122
Conclusion.....	123
Bibliographie.....	125
Annexes.....	129



Liste des annexes

Annexe 1 : Questionnaire envoyé par mail aux vétérinaires	129
Annexe 2 : Tableau récapitulatif des différentes caractéristiques des 44 furets du groupe expérimental	140





Liste des figures

Figure 1 : Cavité abdominale du furet illustrant l'anatomie du pancréas.	25
Figure 2 : Nodules pancréatiques d'un insulinome.	28
Figure 3 : Coupes histologiques d'un insulinome chez un furet	29
Figure 4 : Cliché issu de l'échographie abdominale d'un furet atteint d'insulinome	43
Figure 5 : Clichés issu de l'échographie de contraste abdominale d'un chien atteint d'insulinome. ...	44
Figure 6 : Clichés issu d'un scanner avec injection de produit de contraste chez deux chiens atteints d'insulinome.....	44
Figure 7 : Extrait du tableur ayant permis la réalisation du premier tri des dossiers.....	64
Figure 8 : Résultat de la sélection et du tri des dossiers	71
Figure 9 : Résumé des résultats concernant les examens complémentaires, les traitements et le suivi du groupe expérimental	72
Figure 10 : Répartition géographique des vétérinaires ayant répondu au questionnaire	73
Figure 11 : Répartition des âges au moment de l'analyse de l'insulinémie au laboratoire	76
Figure 12 : Date d'apparition des signes cliniques au moment de l'envoi de l'analyse	77
Figure 13 : Répartition des cas d'insulinome diagnostiqués entre 2011 et 2022.....	77
Figure 14 : Répartition du dosage de l'insulinémie des furets du groupe témoin	78
Figure 15 : Évolution du poids des furets au moment du diagnostic	79
Figure 16 : Pourcentage de furets pour lesquels des signes neurologiques sont rapportés au moment du diagnostic	80
Figure 17 : Symptômes digestifs rapportés au moment du diagnostic	80
Figure 18 : Autres symptômes rapportés au moment du diagnostic	81
Figure 19 : Analyses sanguines réalisées à l'admission (autres que la glycémie).....	81
Figure 20 : Méthode d'obtention de la glycémie.....	82
Figure 21 : Valeurs de la première glycémie obtenue pour les 44 furets du groupe expérimental et les 27 furets du groupe témoin	83
Figure 22 : Répartition des furets selon les valeurs de glycémie.....	84
Figure 23 : Valeurs de glycémie selon les différents sous-groupes de l'étude.....	85
Figure 24 : Valeurs des insulinémies associées à la première glycémie chez les 27 furets du lot comparatif et les 44 furets du lot expérimental	86
Figure 25 : Répartition des 44 furets selon les valeurs d'insulinémie	86
Figure 26 : Répartition des 7 furets dont l'insulinome a été confirmé par analyse histologique selon les valeurs d'insulinémie	87
Figure 27 : Répartition des 27 furets du lot comparatif selon les valeurs d'insulinémie	87
Figure 28 : Valeurs d'insulinémie selon les différents sous-groupes de l'étude	88
Figure 29 : Valeurs du ratio insuline/glucose selon les différents sous-groupes de l'étude	89
Figure 30 : Courbes de ROC de la glycémie, de l'insulinémie et du ratio insuline/glucose	91
Figure 31 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 1	94
Figure 32 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 2	94
Figure 33 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 3	95
Figure 34 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 4	96
Figure 35 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 5	96
Figure 36 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 6	97
Figure 37 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 7	98
Figure 38 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 8	98

Figure 39 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 9	99
Figure 40 : Réalisation d'une échographie abdominale.....	100
Figure 41 : Observation de nodules pancréatiques à l'échographie	100
Figure 42 : Présence de métastases à l'échographie	101
Figure 43 : Technique chirurgicale réalisée.....	101
Figure 44 : Nombre de nodules pancréatiques visualisés à la chirurgie.....	101
Figure 45 : Prise en charge réalisée	102
Figure 46 : Évolution clinique des 40 furets pour lesquels existent des données de suivi.....	104
Figure 47 : Durée de suivi des 40 furets.....	106
Figure 48 : Caractéristiques des 40 furets dont les données de suivi ont été rapportées	107
Figure 49 : Courbe de survie en jours, tout traitement confondu.....	108
Figure 50 : Courbes de survie en fonction du traitement.....	109
Figure 51 : Courbe de survie des 19 furets recevant uniquement de la prednisolone	109
Figure 52 : Courbe de survie des 17 furets traités avec de la prednisolone et du diazoxide	110
Figure 53 : Courbes de survie en fonction de la technique chirurgicale utilisée	110
Figure 54 : Courbes de survie en jours en fonction du sexe	111



Liste des tableaux

Tableau I : Valeurs usuelles de la glycémie chez un furet sain, au repos ou à jeun	26
Tableau II : Valeurs d'insulinémie rencontrées chez des furets sains	27
Tableau III : Localisation et caractéristiques des nodules pancréatiques lors d'insulinome	28
Tableau IV : Comparaison de la proportion de mâle et de femelle atteints d'insulinome d'après les principales études issues de la littérature	30
Tableau V : Proportions relatives des signes cliniques de l'insulinome	33
Tableau VI : Diagnostic différentiel des causes de paraparésie/paralyse des postérieurs.....	34
Tableau VII : Efficacité des différents glucomètres disponibles sur le marché	37
Tableau VIII : Valeurs d'insulinémie rencontrées chez des furets sains	39
Tableau IX : état des lieux du nombre de furets atteints d'insulinome ayant une hyperinsulinémie ou une normoinsulinémie	39
Tableau X : Résultats hématologiques issus de l'étude de Caplan et al	41
Tableau XI : Résultats biochimiques issus de l'étude de Caplan et al.....	41
Tableau XII : Caractéristiques des principales affections concomitantes de l'insulinome	47
Tableau XIII : Valeurs pronostiques selon le traitement mis en place chez des furets atteints d'insulinome.....	57
Tableau XIV : Sous-groupes de furets pris en compte pour l'étude	74
Tableau XV : Répartition des sexes et des statuts sexuels des furets de l'étude	75
Tableau XVI : Maladies concomitantes affectant les furets au moment du diagnostic	78
Tableau XVII : Anomalies observées aux analyses sanguines	82
Tableau XVIII : Modèle de glucomètre utilisé	83
Tableau XIX : Médiane des glycémies selon les différents groupes	85
Tableau XX : Médianes et comparaisons des insulinémies selon les différents groupes	88
Tableau XXI : Médiane des ratio insuline/glucose obtenues pour chaque groupe et comparaison des ratios avec le lot comparatif.....	90
Tableau XXII : Nombre de couples de valeurs glycémie/insulinémie obtenus.....	92
Tableau XXIII : Caractéristiques cliniques des 9 furets pour lesquels ont été obtenues des courbes de glycémie/insulinémie avec 4 couples de valeurs	93
Tableau XXIV : Conclusions des analyses histopathologiques	102
Tableau XXV : Molécules administrées	103
Tableau XXVI : Évolution clinique selon le traitement et la présence d'affection concomitante	105
Tableau XXVII : Données de survie en fonction des classes d'âge.....	111





Liste des abréviations

ALAT = Alanine aminotransférase

ASAT = Aspartate aminotransférase

CRI = Constant rate infusion

IC95% = Intervalle de confiance à 95%

NFS = Numération et formule sanguine

PAL = Phosphatases alcalines

PUPD = Polyuro-polydypsie

Se = Sensibilité

Sp = Spécificité

INTRODUCTION

L'histoire du furet remonte à plusieurs milliers d'années. Les furets domestiques sont en réalité une sous-espèce du putois d'Europe (*Mustela putorius*), qui est un petit mammifère carnivore appartenant à la famille des Mustélidés.

Les furets ont été domestiqués par les humains il y a environ 2 500 ans, principalement dans le but de les utiliser pour la chasse aux rongeurs et aux lapins. Leur capacité à entrer dans des terriers étroits et à poursuivre les proies dans des endroits exigus en fait des chasseurs efficaces.

Au fil des siècles, les furets ont également été utilisés pour d'autres tâches, telles que la protection des entrepôts contre les nuisibles et l'aide à la chasse au vol, où ils sont utilisés pour chasser les lapins et les lièvres hors de leur terrier.

Au XVIII^e siècle, la popularité du furet domestique en tant qu'animal de compagnie a commencé à croître, et il est devenu de plus en plus courant de les garder dans les foyers pour leur compagnie. Aujourd'hui, les furets sont largement appréciés comme animaux de compagnie, bien qu'ils nécessitent des soins spécifiques et une attention particulière en raison de leurs besoins alimentaires et comportementaux spécifiques.

Le furet est également un animal de laboratoire très utilisé dans la recherche médicale, notamment dans les domaines de la neuroscience, de l'infectiologie (grippe, sars-cov2) de la pharmacologie et de la toxicologie. Sa petite taille, sa facilité de manipulation et sa physiologie proche de celle de l'homme en font un modèle animal utile pour étudier de nombreuses maladies et développer de nouveaux traitements.

Parmi ces maladies étudiées, il existe une affection tumorale du pancréas qui atteint l'homme mais également d'autres espèces de mammifères étudiées en médecine vétérinaire, comme le chien, le chat ou encore le furet. L'insulinome est une affection endocrinienne courante chez le furet, caractérisée par une prolifération anormale des cellules productrices d'insuline dans le pancréas. Cela entraîne une libération excessive d'insuline, qui abaisse le taux de glucose dans le sang et peut provoquer des crises d'hypoglycémie.

Bien que les connaissances sur cette affection chez cette espèce de carnivore restent limitées, l'identification rapide de l'insulinome, ainsi que la mise en place d'une prise en charge thérapeutique adaptée peuvent grandement améliorer le pronostic chez ces animaux.

Le diagnostic de l'insulinome est souvent présomptif, basé sur la prévalence de cette maladie, les symptômes typiques et l'âge du patient.

Les examens complémentaires, telle que des mesures de la glycémie et/ou l'échographie abdominale ne suffisent pas à établir un diagnostic de certitude. Seul l'examen histopathologique, réalisé lors d'une laparotomie exploratrice, permet de confirmer l'insulinome de manière certaine.

L'utilisation de l'insulinémie, outil diagnostique de choix utilisé dans le diagnostic de l'insulinome canin est, jusqu'à maintenant, peu utilisé chez le furet. Elle présente, pourtant, associée à la mesure de la glycémie, l'avantage de permettre un diagnostic biologique de certitude chez le chien.

L'objectif de notre travail est d'établir la valeur diagnostique de l'insulinémie et son intérêt dans le diagnostic d'insulinome chez le furet.

C'est dans ce contexte que notre étude rétrospective de 44 cas d'insulinome chez le furet a été entreprise.

La première partie de ce manuscrit correspond à une revue bibliographique de l'insulinome chez le furet, afin de comprendre l'étiologie, la physiopathogénie, les signes cliniques, la démarche diagnostique et thérapeutique, le pronostic et la prévention de cette maladie.

La seconde partie correspond à l'étude rétrospective de 44 furets suspects d'être atteints d'insulinome entre 2011 et 2022. Le contexte et les objectifs de l'étude sont rappelés avant d'expliquer le matériel et la méthode puis d'exposer les résultats, eux-mêmes discutés.



PARTIE 1

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE : L'INSULINOME CHEZ LE FURET

I. Étiologie et physiopathogénie

1. Rappels anatomiques et physiologiques

Pour comprendre la localisation des lésions d'insulinome, rappelons l'anatomie du pancréas chez le furet. Le pancréas est un organe allongé et lobulé adoptant une forme de V. Comme l'illustre la *figure 1*, le pancréas est composé de trois parties : d'un corps (base du V), d'un lobe droit (branche droite du V) et d'un lobe gauche (branche gauche du V).

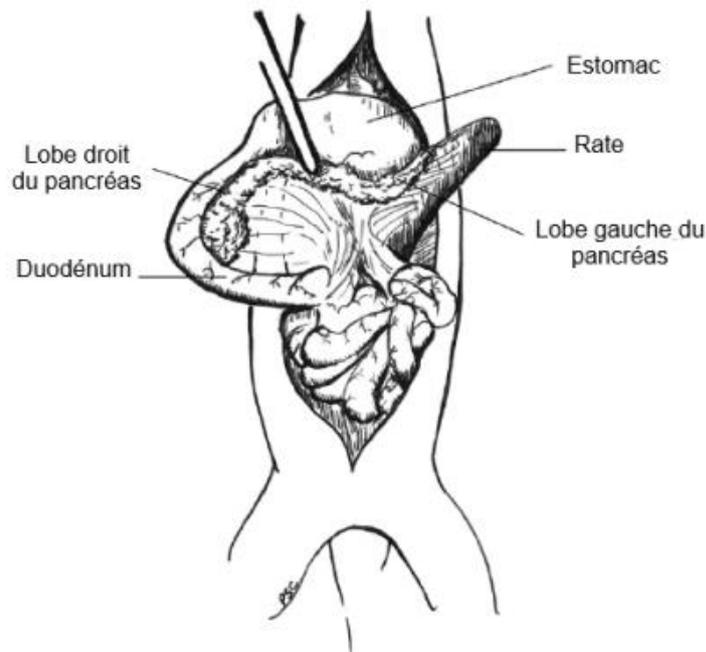


Figure 1 : Cavité abdominale du furet illustrant l'anatomie du pancréas, d'après Chen [1]. L'estomac est rétracté crânialement d'où l'illustration de sa face dorsale.

La proximité des lobes pancréatiques avec des structures anatomiques importantes nécessite une attention particulière lors de toute chirurgie pancréatique [2, p. 389], [3, p. 228], puisque le lobe gauche se juxtapose à la rate, et que le lobe crânial droit est en relation directe avec le duodénum via le canal pancréatique et le canal biliaire.

2. Etiopathogénie

L'insulinome correspond à une tumeur des cellules endocrines bêta des îlots de Langerhans du pancréas.

Pour rappel, le pancréas possède une fonction exocrine via l'excrétion du suc pancréatique, et une fonction endocrine via la synthèse de différentes molécules détaillées plus loin. Le tissu pancréatique endocrine qui nous intéresse ici, représente seulement 2% de l'intégralité du tissu pancréatique [1]. Il est constitué par les îlots de Langerhans, eux-mêmes composés de quatre types de cellules : les cellules dites « alpha », « beta », « delta », et « P » sécrétant respectivement du glucagon, de l'insuline, de la somatostatine et des polypeptides pancréatiques [4].

Chez un animal sain, la quantité d'insuline sécrétée est proportionnelle à la quantité de glucose présente dans le sang [5], [6]. Autrement dit, plus l'animal a une glycémie haute, plus les cellules bêta du pancréas sécrètent de l'insuline donc plus la concentration sanguine en insuline, à savoir l'insulinémie, augmente. A l'inverse, lorsque la glycémie atteint des valeurs en-dessous des normes physiologiques, l'insuline n'est pas sécrétée tandis que d'autres hormones hyperglycémiantes comme le glucagon sont sécrétées pour rétablir la concentration de glucose dans le sang [5].

Les tableaux ci-dessous recensent les valeurs de glycémie et d'insulinémie rencontrées chez des furets sains, issues de la littérature [4].

Tableau 1 : Valeurs usuelles de la glycémie chez un furet sain, au repos ou à jeun d'après [7]

Paramètre	Valeur du Système International (SI)	Valeurs conventionnelles
Glycémie au repos	5,22-11,49 mmol/L	0,94-2,07 g/L
Glycémie à jeun (4-6H)	5,0-6,94 mmol/L	0,9-1,25 g/L

Tableau II : Valeurs d'insulinémie rencontrées chez des furets sains

Insulinémie (μUI/mL)	Insulinémie (pmol/L)	Nombre de furets dans l'étude	Durée de mise à jeun	Etude
6,4-17,6	44-122	15	4H	[8]
4,6-43,3	33-311	30	Toute la nuit	[9]

En cas de tumeur des cellules bêta du pancréas, la sécrétion d'insuline s'effectue en permanence de manière autonome et n'est plus régulée par les facteurs inhibiteurs tels l'hypoglycémie ou l'hyperinsulinémie. Ainsi, il est possible d'observer une hyperinsulinémie ou une normoinsulinémie en cas d'hypoglycémie.

De plus, la production excessive d'insuline entraîne une hypoglycémie via deux mécanismes. D'une part par la suppression de production endogène de glucose par le foie (néoglucogénèse et glycolyse), et d'autre part par l'utilisation excessive du glucose par le foie, les muscles et le tissu adipeux [10].

La cause exacte d'insulinome demeure inconnue chez le furet [4], bien que deux hypothèses restent plausibles à ce jour : une cause génétique et une cause nutritionnelle [1].

La cause génétique s'expliquerait par le faible nombre d'élevage de furets (notamment aux États-Unis) impliquant un manque de diversité génétique. Cette hypothèse est renforcée par le fait que la prévalence d'insulinome est bien moindre chez le cousin du furet non domestiqué, le putois à pieds noir (*Mustela nigripes*) [1], [11].

La cause nutritionnelle s'expliquerait par l'apport de croquettes industrielles riches en carbohydrates. Rappelons que le furet est carnivore et que son métabolisme basal ne nécessite pas de glucides [12].

3. Aspect macroscopique et localisation lésionnelle

Les insulinomes sont des petites tumeurs apparaissant sous forme de nodules de couleur semblable au pancréas, de consistance tissulaire et dont la taille est généralement comprise entre 0,5 et 2 mm de diamètre [13]. Dans de rares cas, la taille peut dépasser le centimètre [1], [13].

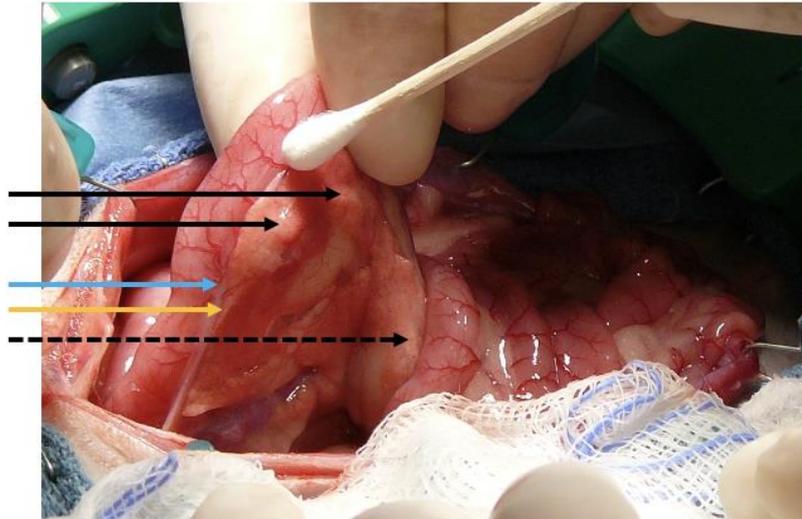


Figure 2 : Nodules pancréatiques d'un insulinome.

Les flèches noires indiquent les nodules de plus grande taille. Les nodules indiqués par les flèches pleines sont localisés sur le lobe crânial droit du pancréas, surplombant le canal pancréatique (flèche jaune) et le canal cholédoque (flèche bleue). La flèche en pointillée indique un nodule sur le lobe gauche du pancréas.

Crédits photos : Charly Pignon, ENVA

Les nodules d'insulinome, uniques ou multiples, peuvent se retrouver dans n'importe quelle région du pancréas, qu'ils se localisent préférentiellement sur une région donnée ou bien simultanément sur les différentes parties du pancréas (cf. *tableau 2*).

Tableau III : Localisation et caractéristiques des nodules pancréatiques lors d'insulinome

	Caplan et al [14]	Weiss et al [15]	Wu et al [16]
Nombre de furets	32	66	6
Nodules sur le lobe droit	9%	30%	50%
Nodules sur le lobe gauche	34%	56%	46,4%
Nodules sur le corps du pancréas	3%	14%	3,6%

Unique nodule	/	39%	/
2 à 5 nodules	/	54%	/
7 à 10 nodules	/	7%	/

4. Aspect histologique

A l'histologie, les cellules tumorales sont polyhédriques et éosinophiliques, formant des cordes au sein d'un fin stroma fibrovasculaire [1]. La plupart des tumeurs sont bénignes (Edouard REES-GOMEZ, comm. pers.). D'un point de vue histologique, l'insulinome peut être soit un adénome, soit un adénocarcinome. Dans la plupart des cas, les cellules répondent positivement à l'immunomarquage par l'insuline [1], [17].

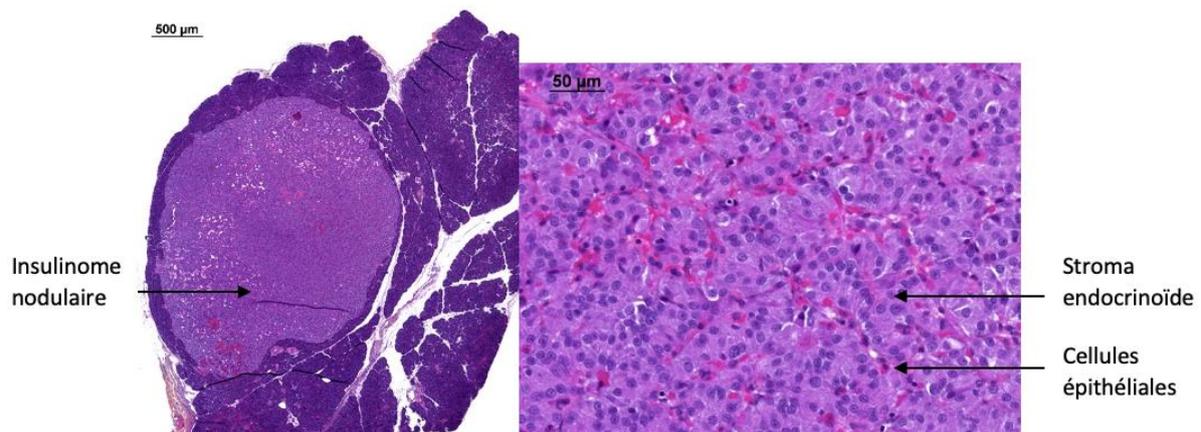


Figure 3 : Coupes histologiques d'un insulinome chez un furet à faible (à gauche) et fort (à droite) grossissements.

La lésion est bien délimitée et constituée de travées de cellules épithéliales monomorphes à cytoplasme amphophile abondant, dépourvues d'atypies. Entre les travées, on note un fin stroma endocrinoïde (coloration hémalum-éosine-safran).

Crédits photos : Edouard REYES-GOMEZ, Laboratoire d'anatomocytopathologie, BioPôle Alfort, EnvA

II. Epidémiologie

1. Age d'apparition

La plupart des insulinomes sont diagnostiqués à l'âge adulte, entre 2 et 8 ans, la médiane se situant à l'âge de 5 ans [10], [14], [15], [18]. Ces âges concordent avec l'âge moyen d'apparition des différentes tumeurs chez le furet, à savoir 4 à 7 ans [10], [19].

2. Sexe

Dans les trois principales études (*cf. tableau 2*) concernant l'insulinome chez le furet, les mâles étaient plus souvent atteints que les femelles, sans que la différence ne soit statistiquement significative.

Tableau IV : Comparaison de la proportion de mâle et de femelle atteints d'insulinome d'après les principales études issues de la littérature

Etude	Nombre de furets étudiés	% de mâles	% de femelles
<i>Caplan et al</i> [14]	57	56	44
<i>Ehrt et al</i> [18]	20	65*	35*
<i>Weiss et al</i> [15]	66	59	41

*Calculé à partir du sex ratio 1,9/1 indiqué dans l'article

Néanmoins, il semblerait qu'il s'agisse d'un biais de sélection plutôt que d'une réelle prédisposition sexuelle. Ainsi, aucune prédisposition liée au sexe n'est actuellement admise pour cette maladie [4], [18]

3. Prévalence

D'après une étude japonaise réalisée sur 945 furets atteints de diverses néoplasies, 211 furets (soit 22,3% d'entre eux) étaient atteints d'insulinome, faisant de cette maladie la tumeur la plus représentée dans l'étude [20]. Dans ce classement, les tumeurs surrenaliennes (21,9%) et le lymphome (16,1%) apparaissent juste derrière.

Ce résultat est équivalent pour une étude américaine réalisée sur 574 furets, avec l'insulinome classé en première position (21,7%), suivi par la tumeur surrénalienne (16,7%) et par le lymphome (11,9%) [19].

Ainsi, l'insulinome correspond à la néoplasie la plus souvent diagnostiquée chez le furet, et l'on s'accorde à dire qu'elle représente 20 à 25% des tumeurs rencontrées dans cette espèce [19], [21]. Par comparaison, la prévalence d'insulinome chez le chien est bien moindre et correspond à 0,2-0,4% des tumeurs diagnostiquées.

Bien que non prouvé à ce jour, des auteurs [1], [12] suggèrent que la prévalence de l'insulinome dépendrait également du régime alimentaire du furet, en relation avec la pathogénie de la maladie. Ils suggèrent que les furets adoptant un régime riche en carbohydrates seraient prédisposés à développer cette tumeur, contrairement à ceux nourris avec des proies entières dont la composition est moins riche en sucre mais cela reste à démontrer. D'autres causes potentielles de l'insulinome seraient génétiques, notamment lors de consanguinité.

Ainsi, la prévalence augmentée de la maladie chez des furets nourris avec des croquettes industrielles reste encore à être démontrée de manière factuelle et constitue une piste d'étude intéressante à ce jour.

4. Pouvoir métastatique

Contrairement au chien, l'insulinome métastase très peu chez le furet [13], [14], ce qui rallonge le temps de survie de l'animal suite à son diagnostic. Cependant, bien que les métastases soient rares, l'insulinome peut récidiver au sein du pancréas après une prise en charge médicale ou chirurgicale [1], [22].

Lorsqu'elles sont présentes, les métastases apparaissent au niveau des nœuds lymphatiques loco-régionaux ainsi qu'au niveau du foie et de la rate [2], [23]. Chez le chien, l'atteinte métastatique du nœud lymphatique pancréatico-duodéal en particulier est bien documenté [24]. En revanche, aucune donnée de la littérature ne précise à ce jour les nœuds lymphatiques loco-régionaux atteints chez le furet.

III. Signes cliniques observés

1. Signes neurologiques

Les signes neurologiques sont causés par la neuroglycopenie liée à l'hypoglycémie, avec l'apparition de ce que l'on nomme communément « une crise d'hypoglycémie ». On peut alors observer une paraparésie parfois même une ataxie pouvant être accompagnée de signes de désorientation, aboutissant dans certains cas à des chutes. Les crises épileptiformes sont rares contrairement à ce que l'on observe chez le chien. Cela peut s'expliquer entre autres par la conduite d'élevage différente : la nourriture est donnée *ad libitum* chez le furet et ce dernier est souvent placé dans une cage, limitant son activité physique à des sorties sous surveillance.

Le surdosage d'insuline peut provoquer une stimulation du système nerveux autonome, qui se traduit cliniquement par l'apparition de nausée [25]. Cette dernière peut s'objectiver par la présence de ptyalisme ou encore par ce que les anglosaxons nomment « pawing at the mouth », c'est-à-dire lorsque le furet se frotte la cavité buccale à l'aide de ses membres antérieurs. Les propriétaires peuvent aussi remarquer un regard anormal « dans le vide » de leur furet.

L'observation de tels signes neurologiques en association avec une hypoglycémie illustre la notion de la **triade de Whipple**. Cette dénomination existe depuis 1930, en l'honneur du chirurgien Allen Whipple spécialisé en chirurgies pancréatiques humaines.

Plus précisément, cette triade de Whipple est constituée par l'association des trois caractéristiques spécifiques suivantes [2] :

- 1) Une hypoglycémie (glycémie inférieure à 0,60g/L chez le furet)
- 2) L'observation de signes cliniques neurologiques en lien avec cette hypoglycémie
- 3) La résolution de ces signes cliniques lors d'administration de glucose

2. Autres signes

D'autres signes cliniques peuvent apparaître en conséquence de l'hypoglycémie, tel de la fatigue, une faiblesse générale qui se traduit concrètement par une baisse d'activité, allant parfois jusqu'à de la léthargie.

De même, des vomissements et une perte de poids sont possibles.

Le *Tableau V* synthétise la proportion de ces signes cliniques retrouvés dans la littérature chez le furet.

Tableau V : Proportions relatives des signes cliniques de l'insulinome observés dans les trois principales études sur l'insulinome chez le furet [14], [15], [18]

	Ehrhart et al [18]	Caplan et al [14]	Weiss et al [15]
Nombre de furets	20	57	66
Léthargie	45%	91%	95%
Faiblesse musculaire	x	88%	82%
Ptyalisme	35%	18%	61%
Ataxie ou parésie des postérieurs	25%	23%	36%
Chutes	x	47%	21%
Crise épileptiforme	60%	11%	9%
Perte de poids	10%	x	47%
« Pawing at the mouth »¹	x	x	58%

¹Frottement de la cavité buccale avec les antérieurs

IV. Démarche diagnostique

Comme toute affection, l'hypothèse d'insulinome repose sur l'association d'éléments épidémiologiques (âge du furet) et cliniques..

1. Diagnostic différentiel

De nombreuses affections peuvent donner un tableau clinique similaire à celui d'un insulinome chez le furet. Il est important de les connaître pour mener un diagnostic clinique adéquat.

a. Autres causes d'hypoglycémie

Comme expliqué précédemment (III.1), la triade de Whipple est utile dans la suspicion clinique d'insulinome puisqu'elle met en évidence des signes cliniques liés à une hypoglycémie. Or, les causes d'hypoglycémie sont multiples [1] et ne concernent pas que l'insulinome. Il faut donc les connaître pour les exclure.

Une hypoglycémie peut être secondaire à une hépatopathie sévère, un sepsis, une malnutrition sévère ou une anorexie prolongée, un hypoadrénocorticisme, une hyperinsulinémie iatrogénique ou encore correspondre à un artéfact (appareil de mesure mal calibré, analyse tardive sur un prélèvement non centrifugé...).

b. Autres causes de troubles neurologiques

L'atteinte des postérieurs avec paraparésie ou ataxie est fréquente chez le furet. Elle peut être la conséquence de nombreuses affections résumées dans le *tableau 5*

Tableau VI : Diagnostic différentiel des causes de paraparésie/paralysie des postérieurs chez le furet

Origine traumatique	Atteinte du plexus lombo-sacré [26] Atteinte du disque intervertébral [26]	
Origine infectieuse	Virale	Maladie aléoutienne (parvovirus) [26] Rage (Lyssavirus) [2] Maladie d'Aujeszky ou pseudorage (alphaherpesvirus) [2] Infection systémique au coronavirus [2]
	Parasitaire	Toxoplasmose (<i>Toxoplasma gondii</i>) [2]
Origine organique	Pathologie cardiaque [2]	➤ Dégénérescence des valves ➤ Arythmies ➤ Cardiomyopathie dilatée ➤ Cardiomyopathie hypertrophique [26]
	Pathologie rénale	Insuffisance rénale avec crise urémique [2]
	Pathologie vasculaire	Thrombo-embolisme [26]

Origine métabolique	Carence en magnésium [2] Hypoglycémie [2], [26] Déficience en L-carnitine [26]
Origine endocrinienne	Insulinome [2], [26] Hypothyroïdie [26]
Origine tumorale	Lymphosarcome [27] Myélome [26] Lésion métastatique (carcinome adrénocortical) [28] Chordome cervical ou thoracique [27]
Origine toxique	Intoxication au Zinc [2], Intoxication aux rodenticides contenant de la brométhaline [26], Intoxication au xylitol (chewing gum) [26]
Origine auto-immune	<i>Myasthenia gravis</i> [26]
Origine nutritionnelle	Anorexie prolongée [2]

c. Faiblesse musculaire

La faiblesse musculaire n'est pas spécifique de l'insulinome. Plusieurs causes [7] peuvent en être à l'origine, qu'elles soient :

- Toxiques : intoxication au mercure [2],
- Infectieuses,
- Métaboliques : carence en magnésium ou en riboflavine (vitamine B2) [2], anémie
- Tumorale : lymphome
- Liée à une cardiopathie

d. Ptyalisme

Le ptyalisme correspond à une sécrétion excessive de salive et constitue un symptôme notable lors d'état d'hypoglycémie. Cependant, d'autres causes peuvent en être responsable. Lorsqu'un furet salive abondamment, le propriétaire aura tendance à penser en priorité à une affection de la cavité buccale (ulcère, maladie parodontale, gingivite, corps étranger). Mais le ptyalisme peut apparaître suite à la présence d'un corps étranger situé dans l'œsophage ou au niveau de l'estomac. De même, le ptyalisme peut s'observer en cas de gastro-entérite. Il peut aussi être d'origine virale (Rage dû à un Lyssavirus et maladie d'Aujeszky dû à un alphaherpesvirus), ou encore lié à la présence d'un mégaoesophage [2].

e. Splénomégalie

Même si l'étude de Caplan [14] a mis en évidence une forte prévalence de splénomégalie chez des furets atteints d'insulinome (40 furets sur 57, soit 70 %), l'augmentation de taille de la rate n'est pas pathognomonique d'un insulinome. Elle est fréquemment décrite chez le furet lors d'affections endocriniennes (hyperadrénocorticisme), infectieuses (fongique ou virale dont la maladie aléoutienne dû à un parvovirus), tumorales (lymphosarcome, hémangiome, hémangiosarcome), d'origine organiques (affections cardiaques, torsion splénique [29]) ou d'origine iatrogène (anesthésie gazeuse à l'isoflurane) [14].

2. Diagnostic clinique

Le diagnostic de présomption s'appuie principalement sur les signes cliniques (cf. partie 3), ainsi que sur les éléments épidémiologiques. Il ne s'agit en aucun cas d'un diagnostic de certitude.

3. Diagnostic de laboratoire

Étant donné la pathogénie de l'insulinome, une analyse sanguine est intéressante pour objectiver les valeurs de glycémie et d'insulinémie. Le diagnostic biologique basé sur l'insulinémie permet de confirmer ou d'exclure le diagnostic d'insulinome. D'autre part, des analyses sanguines hématologiques et biochimiques cette fois-ci moins spécifiques, peuvent orienter le diagnostic sur un insulinome ou une affection concomitante.

a. Mesure de la glycémie

La mesure de la glycémie peut s'effectuer de deux manières, à l'aide d'un glucomètre portatif ou via un analyseur biochimique.

Un glucomètre permet de mesurer la glycémie au chevet de l'animal. Cette technique a l'avantage d'être facile d'utilisation et peu invasive puisqu'il suffit de prélever une goutte de sang, la plupart du temps au niveau du coussinet. Cependant, plusieurs

modèles (humains ou vétérinaires, *Tableau VII*) existent et ne sont pas calibrés de la même manière, pouvant alors sous-estimer ou à contrario surestimer la glycémie [30], [31]. De manière générale, les glucomètres humains ne sont pas adaptés pour mesurer la glycémie chez le furet. Des auteurs suggèrent que le furet possède un hématicrite très supérieur à celui rencontré chez l'espèce humaine, interférant alors le résultat de la glycémie sur l'appareil.

Tableau VII : Efficacité des différents glucomètres disponibles sur le marché d'après les études de Summa et al [25], et Petritz et al [26]

Glucomètre portatif	Marque	Efficacité
Humain	AccuCheck Aviva ®	Faible car sous-estime la glycémie
	OneTouch ultra 2 ®	Faible car sous-estime la glycémie
	Contour ®	Faible car sous-estime la glycémie
Vétérinaire	AlphaTrack ® mode félin	Faible car sous-estime la glycémie
	Alpha Track ® mode canin	Modérée, seul glucomètre actuellement recommandé à ce jour. Il faut toutefois préférer, dans la mesure du possible, l'utilisation d'un analyseur biochimique

La mesure de la glycémie peut être réalisée à l'aide d'un analyseur biochimique. Cette méthode a l'avantage d'être plus fiable puisque l'on s'affranchit plus facilement des défauts de calibrage. Cependant, elle nécessite un prélèvement sanguin de quelques millilitres, et se révèle ainsi plus invasive et plus difficile pour un vétérinaire n'ayant pas l'habitude de réaliser des actes techniques sur cette espèce. De plus, il existe un autre problème vis-à-vis du prélèvement sanguin : à température ambiante, le glucose est consommé de 0,3 à 0,5mmol/heure lorsqu'il est en contact avec les érythrocytes, pouvant alors sous-estimer la valeur de la glycémie [1], [31]. Ainsi est-il préconisé de centrifuger le prélèvement et d'envoyer le sérum ou le plasma au laboratoire.

Un furet sain possède une glycémie comprise entre 0,9 et 2,07 g/L (**Error! Reference source not found.**).

L'hypoglycémie évocatrice d'un insulinome est variable selon les auteurs, pour certains la glycémie doit être inférieure à 0,7 g/L [1] et pour d'autres elle doit-être inférieure à 0,6 g/L [1], [2], [26].



Dans le cas où l'on a une glycémie comprise entre 0,6 et 0,9g/L, il est conseillé [26] de réitérer la mesure 2h après. Si la valeur est inférieure à 0,6g/L, cela suggère un insulinome.

b. Mesure de l'insulinémie

La mesure de l'insulinémie n'est pas communément réalisée en routine. En effet, peu de praticiens sont familiers avec l'utilisation de cet outil biologique et peu de laboratoires d'analyses vétérinaires la proposent chez le furet. De plus, il existe peu de données sur la valeur diagnostique de l'insuline dans les ouvrages de référence récents. La mesure de l'insulinémie, dissociée de la mesure du glucose sanguin, peut manquer de spécificité. En effet, une valeur normale peut s'expliquer par le caractère pulsatile de la sécrétion d'insuline [2], [10], [32].

Chez l'homme, une mise à jeun de 48h est recommandée avant de doser l'insulinémie [33] afin de comparer la valeur dans un contexte d'hypoglycémie. Chez le furet, il est recommandé de retirer la nourriture 4h avant le dosage de l'insulinémie [13]. Si, à ce moment-là, le furet présente une glycémie comprise entre 60 et 90mg/dL, il est conseillé de réitérer le dosage 2h après en laissant le furet à jeûn [13].

Cette mesure s'effectue dans un laboratoire de référence ayant validé la méthode pour le dosage de l'insulinémie chez le furet. En France, seul le laboratoire Laboniris basé sur le campus de l'école nationale vétérinaire de Nantes réalise cette mesure. Pour cela, il faut réaliser un prélèvement sanguin au niveau de la veine jugulaire ou de la veine cave crâniale, conserver l'échantillon dans un tube sec ou hépariné et l'envoyer au laboratoire par courrier postal sous 48h.

D'un point de vue technique, la mesure de l'insulinémie est réalisée par une méthode de dosage immunohistochimique.

Pour rappel, les valeurs usuelles d'insulinémie chez un furet sain sont indiquées sur le *Tableau VIII*.

Tableau VIII : Valeurs d'insulinémie rencontrées chez des furets sains

Insulinémie (μUI/mL)	Insulinémie (pmol/L)	Nombre de furets dans l'étude	Durée de mise à jeun	Etude
6,4-17,6	44-122	15	4H	[8]
4,6-43,3	33-311	30	Toute la nuit	[9]
5-35	35-243	/	/	[10]

Lorsque des valeurs d'insulinémies sont supérieures à l'intervalle usuel, et que le furet est en hypoglycémie, l'insulinome est fortement suspecté. Si une hypoglycémie est constatée associée avec une normoinsulinémie, l'insulinome est aussi fortement suspectée. En effet, des valeurs anormales associées sont caractéristiques d'une boucle de régulation dysfonctionnelle.

Le *Tableau IX* illustre les données issues des deux études rétrospectives conduites à ce sujet.

Tableau IX : état des lieux du nombre de furets atteints d'insulinome ayant une hyperinsulinémie ou une normoinsulinémie

	Caplan et al [14]	Marini et al [8]
Nombre de furets atteints d'insulinome	48	6
Technique de dosage d'insulinémie validée chez le furet	Oui	Non
% de furets ayant une insulinémie augmentée	83% (40/48)	100% (6/6)
% de furets ayant une insulinémie dans les valeurs usuelles	17% (8/48)	0

Bilan sur les mesures de glycémie et d'insulinémie

Actuellement, le protocole idéalement recommandé correspond à une mesure de ces deux paramètres sur un même prélèvement sanguin pour diminuer les incertitudes.

Une partie de ce prélèvement doit être centrifugé et envoyé rapidement au laboratoire d'analyse pour **mesurer la glycémie** à l'aide d'un analyseur biochimique et limiter les artéfacts liés à la consommation de glucose par les érythrocytes.

L'autre partie du prélèvement doit être envoyée à un laboratoire de référence afin de **mesurer l'insulinémie** par une technique validée chez le furet.

L'idéal est de réaliser la première mesure sur un furet à jeun depuis 2 à 4h, puis de réitérer trois à quatre autres mesures à 2h d'intervalle, afin d'obtenir la courbe de glycémie et d'insulinémie.

c. Les ratio insuline/glucose

Autrefois, le calcul de différents ratio impliquant la concentration en insuline et en glucose était utilisé comme un outil d'aide au diagnostic de l'insulinome. Ainsi, un insulinome était très fortement suspecté lorsque les conditions suivantes étaient simultanément présentes [34]:

- Ratio Glucose/Insuline < 2,5 mg/μU
- Ratio Insuline/Glucose > 0,3 μU/mg
- Ratio modifié Insuline/Glucose > 30, dont la formule du ratio modifié est la suivante :

$$\text{Ratio modifié} = \frac{\text{Insuline } (\mu\text{U/mL}) \times 100}{\text{Glucose } (\text{mg/dL}) - 30}$$

Cependant, en raison des nombreux faux positifs qu'elle engendre, cette méthode n'est actuellement plus utilisée ni recommandée [1].

d. Test de provocation

A ce jour, aucun test de provocation n'a été développé pour une utilisation chez le furet. Chez les autres espèces, ce test n'a pas donné de résultats plus fiables que l'analyse de la glycémie et de l'insulinémie. C'est pourquoi il est peu réalisé [1].

e. Analyses hématologiques

Lorsqu'un animal présente un tableau clinique évocateur d'un insulinome, la réalisation d'une analyse hématologique est intéressante pour orienter le diagnostic. Dans le cas de l'insulinome, il est possible d'observer une leucocytose liée à une monocytose et une neutrophilie [34].

Tableau X : Résultats hématologiques issus de l'étude de Caplan et al [14]

Etude	Caplan et al [14]
Leucocytose	10,6% (6/57)
Monocytose	33% (~1/3)
Neutrophilie	18% (10/55)
Hémoglobine augmentée	Environ 50%

f. Analyses biochimiques

De même que pour l'analyse hématologique, une analyse biochimique est intéressante pour orienter le diagnostic. Outre l'hypoglycémie, lors d'insulinome les résultats d'analyse biochimique ne sont pas spécifiques. Il est possible d'observer une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT). Deux raisons expliquent ce dysfonctionnement organique. La première correspond à une lipidose hépatique consécutive à la diminution de la glycémie associée à l'insulinome [1], [34]. La seconde, beaucoup plus rare, s'explique par l'apparition de métastases dans le foie [34].

Tableau XI : Résultats biochimiques issus de l'étude de Caplan et al [14]

Etude	Caplan et al
ALAT augmentée	25% (14/57)
ASAT augmentée	15% (8/52)
Urée augmentée	16% (9/56)
Créatinine augmentée	20 % (11/55)

Si d'autres anomalies biochimiques sont observées, il faut les confronter aux possibles maladies concomitantes (maladie surrénalienne, lymphome, hématoïèse extra-médullaire) qui apparaissent également chez les furets moyennement âgés [2].

4. Imagerie médicale : localisation lésionnelle et bilan d'extension

L'imagerie médicale est intéressante pour localiser des lésions pancréatiques voire hépatiques en cas de rares métastases. Elle ne permet pas de poser un diagnostic de certitude quant à l'insulinome mais elle a l'avantage d'orienter le diagnostic face à la présence d'éventuelles affections concomitantes.

a. Radiographie (corps entier ou abdominale et thoracique)

La radiographie n'est pas un examen d'imagerie suffisamment sensible pour visualiser les nodules pancréatiques, ni les métastases hépatiques et ne permet donc pas d'établir de diagnostic d'insulinome.

D'après l'étude de Caplan et al [14], des radiographies en vue latérale et ventrodorsale de 28 furets atteints d'insulinome n'ont pas permis d'observer les nodules pancréatiques ni les métastases hépatiques qui étaient pourtant présentes lors de la chirurgie. En revanche, ces images radiographiques ont permis l'observation de splénomégalie (54%), d'hépatomégalie (7%) et de néphromégalie (4%).

b. Échographie abdominale

L'échographie abdominale est plus sensible que la radiographie du fait de sa meilleure résolution. Outre l'identification de maladie concomitantes comme la maladie surrénalienne ou le lymphome digestif, l'examen échographique permet de repérer la présence de certains nodules pancréatiques et d'éventuelles métastases au niveau du foie, facilitant la préparation en amont de la chirurgie et donnant une première idée du pronostic.

Cependant, comme le tissu néoplasique est diffus et qu'un grand nombre de nodules pancréatiques sont de taille millimétrique (0,5 à 2 mm), leur visualisation à l'échographie est difficile [2], [14], [26], [34]. Ainsi, seuls des nodules de grande taille sont observables à l'échographie. Pour autant, il est impossible de conclure à un insulinome tant que le nodule n'a pas été analysé dans un laboratoire d'histologie.

Dans l'étude de Caplan et al, une minorité de clichés échographiques ont permis la mise en évidence de nodules pancréatiques (5 furets sur 23 furets échographiés) et de métastases hépatiques (3/23). En revanche, d'autres anomalies ont été observées sur ces images échographiques, à savoir 70% de splénomégalie et 13% d'hépatomégalie.

L'étude de Wu et al [16] conduite sur 6 furets en 2017 s'est intéressée aux caractéristiques échographiques des nodules pancréatiques sur ces furets atteints d'insulinome. Au total, 28 nodules ont été observés à l'échographie, dont 89,3% étaient hypoéchogènes, 46,4% d'aspect homogène et 78,6% présentaient un bord lisse.

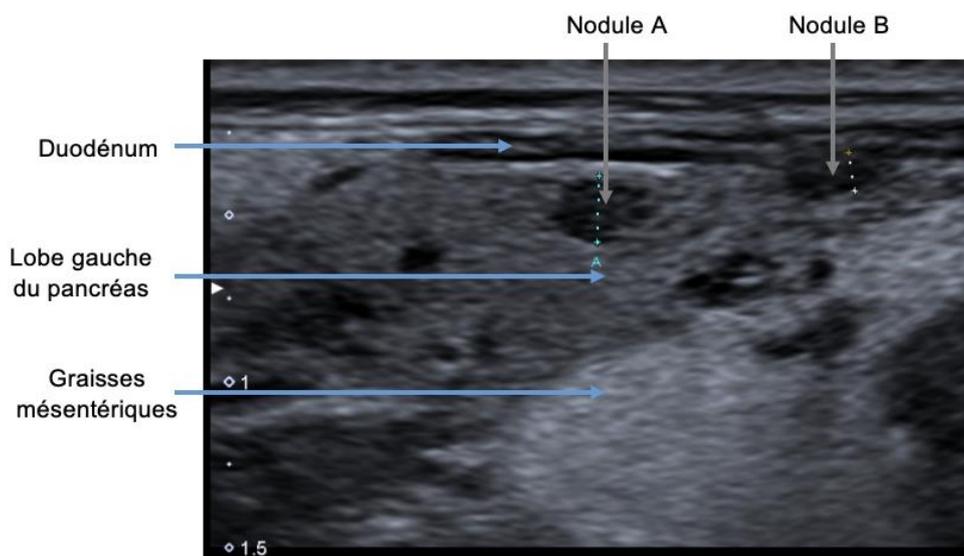


Figure 4 : Cliché issu de l'échographie abdominale d'un furet atteint d'insulinome

Les lignes pointillées mesurent le diamètre des nodules pancréatiques
(Nodule A = 2mm, nodule B = 1,2 mm),
Ces nodules apparaissent hypoéchogènes comparé au tissu pancréatique
Crédits photos : Service d'imagerie de VetAgro Sup

- ❖ Nota Bene : D'autres méthodes d'imagerie existent en médecine canine et humaine pour réaliser un bilan d'extension de l'insulinome [35], mais elles ne sont actuellement pas utilisées chez le furet (excepté le scanner).
- L'échographie de contraste. L'utilisation d'un produit de contraste (à base de microbulles de gaz) injecté par voie intraveineuse permet de réaliser des échographies de contraste, aidant à la visualisation des nodules pancréatiques.

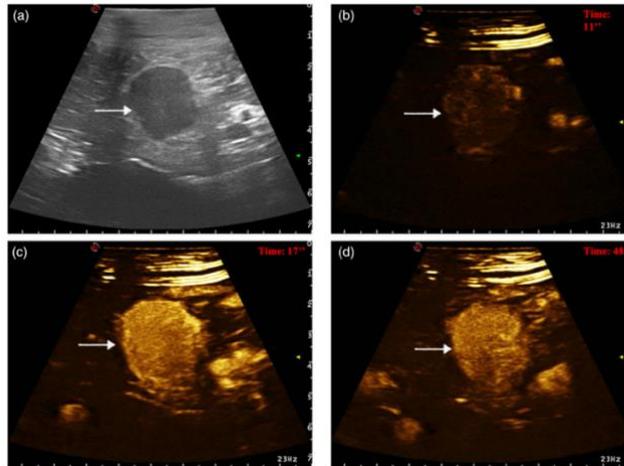


Figure 5 : Clichés issu de l'échographie de contraste abdominale d'un chien atteint d'insulinome (d'après [36]). La flèche indique le nodule pancréatique.

(a) cliché obtenu avec échographie abdominale simple, (b) image obtenue lors de l'injection de produit de contraste, (c) image obtenue au pic du contraste, (d) image obtenue durant la phase de lavage

- Le scanner, du fait de sa meilleure sensibilité que l'échographie, permet de détecter et de mieux délimiter les nodules quand bien même ils sont de petite taille. Le scanner par angiographie, qui utilise également un produit de contraste localisé dans les vaisseaux sanguins, est encore plus sensible puisqu'il permet de visualiser les nodules par contraste avec les veines porte et splénique. En médecine humaine, il s'agit actuellement de la technique d'imagerie la plus sensible pour réaliser le bilan d'extension [35].

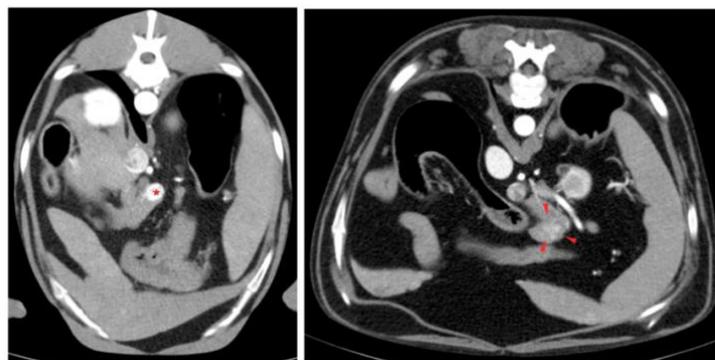


Figure 6 : Clichés issu d'un scanner avec injection de produit de contraste chez deux chiens atteints d'insulinome (d'après [37]). L'étoile indique un nodule pancréatique bien délimité à gauche, et les flèches rouges désignent des nodules pancréatiques infiltrants à droite.

- La scintigraphie est une méthode d'imagerie utilisant une molécule radioactive dont les radiations viennent se fixer sur le tissu cible recherché. En médecine canine, la molécule en question est le pentetrotide marqué à l'indium 111. L'octréotide est un analogue de la somatostatine, connu pour se fixer sur les récepteurs à la

somatostatine exprimés par l'insulinome. Ainsi, cet examen permet de mettre en évidence la localisation des nodules pancréatiques d'insulinome.

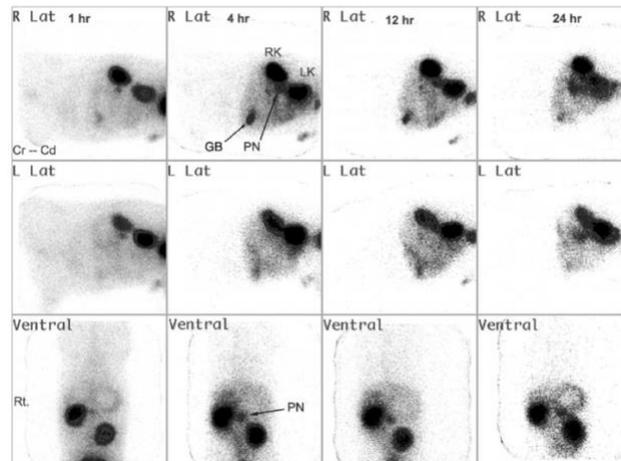


Figure 8 : Clichés issus d'un OctreoScan de chien atteint d'insulinome (d'après [38]). La scintigraphie de l'abdomen est réalisée avec le pentetreotide marqué à l'indium 111.

Les activités sont détectées à 1, 4, 12 et 24h selon différentes vues (R lat = vue latérale droite ; Cr-Cd = orientation crânio-caudale ; L Lat = vue latérale gauche ; ventral = vue ventrale). Les activités apparaissent en zone dorsale de l'abdomen, médialement au rein droit. RK = Right kidney (rein droit) ; LK = Left Kidney (rein gauche) ; PN = Pancreatic nodule (nodule pancréatique) ; GB = gallbladder (vessie)

5. Diagnostic de certitude

Le diagnostic de certitude nécessite un acte chirurgical invasif puisqu'il faut réaliser une biopsie du pancréas dont l'échantillon tissulaire est analysé dans un laboratoire agréé pour l'espèce furet. L'étude histopathologique est le seul moyen de trancher quant au diagnostic différentiel du nodule pancréatique, à savoir une hyperplasie du pancréas, un adénome ou un adénocarcinome [22].

a. Laparotomie exploratrice

La laparotomie exploratrice permet de faire l'état des lieux des organes abdominaux et de réaliser un bilan d'extension. Pour cela, chaque organe est palpé dans son ensemble pour vérifier la présence ou l'absence d'anomalie et notamment les nœuds lymphatiques loco-régionaux ainsi que le foie pour s'assurer (ou non) de l'absence de métastases. C'est aussi l'occasion d'observer les signes d'affections concomitantes, et notamment de prêter attention aux glandes surrénales. Bien entendu, une attention toute particulière est accordée au pancréas. Si un ou plusieurs

nodules pancréatiques sont observés, ils sont prélevés pour deux raisons. La première raison est diagnostique, le prélèvement est envoyé pour une analyse histologique. La seconde raison est thérapeutique comme cela sera détaillée dans la partie VI.2.

b. Biopsie du pancréas

L'exérèse chirurgicale peut s'avérer délicate en fonction de la localisation du nodule. Si le nodule est présent dans la région du corps pancréatique, la manœuvre est rendue difficile par la présence du conduit pancréatique qu'il est nécessaire de contourner. En effet, il est vivement recommandé de ne pas léser cette structure indispensable à la fonction digestive. Si les nodules sont localisés dans l'un des deux lobes, il est préférable de réaliser une exérèse plus large pour retirer les possibles nodules invisibles à l'œil nu, souvent responsables de récurrence. La pièce d'exérèse est fixée et conservée dans du formol à 10%, avant d'être envoyée au laboratoire d'histopathologie.

c. Étude histopathologique

Au laboratoire d'histopathologie, l'échantillon est déshydraté, mis sous paraffine, puis sectionné en lamelle de 5µm d'épaisseur avant d'être coloré par une technique de coloration standard à l'hémalun-éosine.

L'observation au microscope optique permet alors de décrire la lésion et de différencier l'origine du nodule, à savoir une hyperplasie des îlots de Langerhans ou bien une tumeur des cellules bêta (*cf. partie 1.4*). La tumeur peut être bénigne (adénome), ou maligne (adénocarcinome). Dans les deux cas, les nodules tumoraux possèdent de nombreux granules sécrétant de l'insuline.

D'après l'étude de Caplan et al [14], sur 57 furets atteints d'insulinome, 34 furets (60%) présentaient un carcinome simple, tandis que 23 furets (40%) présentaient à la fois un carcinome associé à une hyperplasie et/ou un adénome.

V. Affections concomitantes

Comme l'insulinome affecte des furets d'âge moyen, il est fréquent que d'autres maladies rencontrées à cet âge-là affectent également le même individu. Le *Tableau XII* résume les principales caractéristiques de ces autres maladies.

Tableau XII : Caractéristiques des principales affections concomitantes de l'insulinome [21], [39]–[41]

	Affection	Epidémiologie	Principales caractéristiques cliniques et résultats des examens complémentaires
Origine néoplasique	Maladie surrénalienne (maladie concomitante la plus fréquente [21])	<u>Age moyen d'apparition</u> : 3- 6 ans <u>Prédisposition sexuelle</u> : Mâle et femelle, Stérilisé > entier <u>Prévalence</u> : 1,1-2,2% [19] [20]	<u>Mâle et femelle</u> : Alopécie +/- saisonnière au niveau de la queue et de la zone lombo-sacrée <u>Femelle stérilisée</u> : hypertrophie de la vulve, agressivité. <u>Mâle</u> : dysurie voire anurie par strangurie si prostatomégalie <i>Augmentation du taux d'hormones stéroïdiennes (oestradiol, 17-hydroxyprogestérone, androstenediol)</i>
	Lymphome	Furet de tout âge <u>Prévalence</u> : 7,6% d'après une étude sur 697 furets [41], tous types de lymphomes confondus	Anorexie, perte de poids, léthargie, lymphadénopathie, splénomégalie... + signes cliniques spécifiques en fonction de l'organe atteint <i>Visualisation des masses thoraciques et abdominales à la radiographie ou échographie</i> <i>Anémie modérée dans 2/3 des lymphomes, lymphocytopénie</i>

Origine organique	Pathologie rénale ➤ Insuffisance rénale / glomérulopathie chronique ➤ Glomérulonéphrite/néphrite interstitielle chronique	Furet d'âge moyen à vieillissant <u>Prévalence</u> d'après [41] ➤ 6,9% (IR) ➤ 5% (glomérulonéphrites)	Abattement, léthargie, anorexie, perte de poids (cachexie), méléna, déshydratation, faiblesse, inconfort abdominal (bruxisme, nausée, ptyalisme). Parfois : vomissements, ulcères oraux, PUPD. <i>Néphromégalie à la palpation, à la radiographie, à l'échographie</i> <i>Urée augmentée, hyperphosphatémie associée à une hypocalcémie</i>
	Pathologie cardiaque ➤ Mycardiopathie (dilatée (CMD) > hypertrophique (CMH)) ➤ Maladie valvulaire	Furet d'âge moyen à vieillissant <u>Prévalence</u> d'après [41] ➤ 3,4 % CMD > 1,3% CMH ➤ 4,9 % (maladie valvulaire)	Faiblesse, dyspnée, muqueuses pâles ou cyanosées, intolérance à l'effort, faiblesse des membres postérieurs, souffle cardiaque lors de CMD <i>Cardiomégalie à la radiographie</i> <i>À l'échocardiographie, épaississement des parois du myocarde lors de CMH, dilatation et augmentation du volume des ventricules lors de CMD, défaut de fermeture des valves lors de maladie valvulaire</i>

La splénomégalie est un signe d'origine plurifactoriel retrouvé chez 70% des furets atteints d'insulinome (*cf. IV.1.e*).

VI. Démarche thérapeutique

Le traitement d'un insulinome consiste à appliquer des règles hygiéniques strictes en association avec une approche chirurgicale et/ou médicale. Le choix d'un traitement médical ou chirurgical dépend de facteurs pronostics dont l'âge du furet, la présence éventuelle d'affections concomitantes et prend également en compte les moyens financiers du propriétaire. Comme pour toute affection, un consentement éclairé est nécessaire pour choisir le traitement le plus adapté.

1. Traitement hygiénique

Le traitement hygiénique est primordial et consiste à corriger l'alimentation du furet afin de stabiliser son métabolisme et à adopter les bons gestes en cas de crise hypoglycémique.

a. Modification des habitudes alimentaires

Le furet doit être nourri avec des aliments riches en protéines et pauvres en carbohydrate [2], [12]. Ceci implique d'arrêter l'apport régulier de toute source de sucre ou de carbohydrate, à savoir les friandises, les gels commerciaux de type nutrigel®, les suppléments vitaminiques. En général, il est recommandé de regarder attentivement l'étiquette de chaque aliment et de s'assurer qu'il ne contienne pas de molasse, de fructose, de sirop de maïs, ni toute autre source de sucre. En effet, l'ingestion de telles substances induit une augmentation de l'insulinémie et par conséquent une hypoglycémie [1], [42]. Une ration ménagère enrichie en protéine à base de foie de bœuf, d'œufs et de lait (de chèvre ou de vache) est une option, recommandée par l'équipe de Lewington [34]. Les ingrédients sont mélangés en proportion égale afin de former une crème de consistance épaisse. Cette dernière, associée à une quantité de lait plus importante, peut-être congelée sous forme de glaçons. Le furet peut alors recevoir un cube (5-10mL) décongelé par jour [34].

Il est indispensable de réaliser une transition alimentaire et de s'assurer que le furet mange les nouveaux aliments. Pour éviter les crises d'hypoglycémie, la nourriture doit être accessible *ad libitum*. Pour les furets qui vivent en liberté dans la maison, il est préférable de répartir la nourriture à plusieurs endroits pour qu'elle soit toujours accessible [43].

b. Gestion des crises d'hypoglycémie

La consultation d'un furet suspect ou atteint d'insulinome nécessite un temps d'échange important avec le propriétaire pour l'éclairer sur la gravité de la maladie et les options thérapeutiques et lui donner les consignes à suivre en cas de crise. Il est en effet possible de minimiser les signes cliniques en adoptant une conduite d'urgence adéquate, conférant un meilleur confort pour l'animal.

Le propriétaire doit avant tout savoir reconnaître les signes annonciateurs de la crise, à savoir un furet en léthargie ou qui salive abondamment. Dans ce cas, il doit nourrir son furet. Si le furet est comateux ou en crise convulsive, le propriétaire doit déposer une solution riche en sucre (miel, sirop de glucose) au niveau de ses muqueuses buccales (lèvres, langue, gencives) [34]. L'absorption étant rapide, cela permet de lutter temporairement contre l'hypoglycémie le temps d'amener le furet à la clinique vétérinaire. Si le furet est encore dans le coma à son arrivée, un cathéter intraveineux est mis en place pour débiter un bolus de glucose à 50%, soit 0,25 à 2 mL sur 1 à 3 min, accompagné d'un titrage à effet [26]. Si le furet continue la crise convulsive malgré le bolus, du diazépam (Valium®) peut être administré par voie intraveineuse en CRI à 0,5-1,5mg/kg/h [44]. Enfin, si le diazépam est sans effet, le phénobarbital peut être utilisé [23]. Pour prévenir l'hypoglycémie rebond après le bolus de glucose, il est recommandé de placer le furet sous fluidothérapie avec une solution de glucose à 2,5 ou 5% [2], [26]. Pour limiter cette hypoglycémie rebond, l'idéal serait d'utiliser le glucagon, mais cela demeure très rare à ce jour chez le furet. Récemment, l'utilisation de glucagon par voie intraveineuse à une dose de 15 à 40 ng/kg/min a été rapportée dans le cas d'un furet réfractaire aux autres traitements [26]. Cette molécule permet de rehausser la glycémie et de stopper les signes cliniques, mais elle est onéreuse et disponible que dans très peu de centres de référés. Il est ainsi quasiment impossible d'en disposer dans une clinique vétérinaire de routine. Le glucagon est depuis longtemps connue en médecine humaine et commence seulement à être utilisée en médecine vétérinaire. En pratique, l'hyperglycémie est souvent réalisée en première intention par l'administration de corticoïdes (Prednisone, prednisolone, dexaméthasone), plus facile d'accès, puisque cette famille de molécule stimule la néoglucogénèse [13].

2. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical semble être la meilleure solution pour éliminer la cause de l'insulinome, à savoir éliminer du tissu pancréatique, source de production excessive d'insuline. Cependant, le propriétaire doit être informé que la chirurgie n'est pas totalement curative bien qu'elle permette de ralentir la progression de la maladie [1].

Le temps préopératoire est important pour stabiliser l'animal, notamment sa glycémie. Il existe deux techniques chirurgicales, la nodulectomie ou la pancréatectomie partielle. Le choix de ces techniques dépend de plusieurs paramètres dont la localisation et le nombre de nodules ou encore la préférence du chirurgien. Comme toute intervention chirurgicale, des complications existent.

a. Temps préopératoire

Avant l'intervention chirurgicale, il est préférable de mettre le furet à jeun pour limiter les vomissements et les fausses déglutitions lors de l'anesthésie. En pratique, un jeun d'une heure maximum est recommandé pour les furets diagnostiqués pour un insulinome. Cependant, pour minimiser le risque de sévères hypoglycémie, un contrôle pré-opératoire de la glycémie est également fortement recommandé pour adapter la perfusion pré-opératoire glucosée et/ou l'administration d'autres molécules (corticostéroïdes, glucagon par voie IV).

Le furet est placé en décubitus dorsal, en contact avec une source de chaleur adéquate (tapis chauffant, soufflerie) pour lutter contre l'hypothermie liée à l'anesthésie et à l'intervention chirurgicale. La mise en place d'un monitoring cardio-respiratoire est fortement conseillée. La glycémie doit être régulièrement contrôlée avant et tout au long de la chirurgie pour adapter la perfusion glucosée et/ou l'administration d'autres molécules (corticostéroïdes, glucagon par voie IV), pour éviter un épisode d'hypoglycémie.

Différents protocoles anesthésiques existent selon les préférences du vétérinaire. D'une manière générale, la prémédication se réalise par voie intraveineuse puis l'induction et l'entretien est réalisée à l'aide d'isoflurane, ce qui suppose d'intuber le furet avec une sonde endotrachéale.

b. Temps peropératoire : les différentes techniques chirurgicales

La chirurgie débute par une laparotomie médiane. La peau est incisée le long de la ligne blanche. A l'ouverture de la cavité abdominale, chaque organe est examiné avec attention pour rechercher d'éventuelles anomalies. Pour cela, la palpation est réalisée à l'aide de gants humidifiés pour éviter de léser les organes. La palpation délicate du pancréas est nécessaire afin d'identifier les nodules pancréatiques. En effet, certains nodules difficilement identifiables à l'échographie du fait de leur petite taille, sont palpables manuellement. Une attention particulière est accordée au foie (recherche de métastases), aux nœuds lymphatiques régionaux (bilan d'extension), et aux glandes surrénales (maladie surrénalienne). Puis, il existe deux techniques chirurgicales concernant le pancréas : la nodulectomie et la pancréatectomie partielle. Le choix de la technique peut être réalisée dans certains cas au moment de la laparotomie, car l'imagerie réalisée au préalable peut dans certains cas ne pas être suffisamment sensible (opérateur dépendant) [4]. Pour rappel (I.3), la majorité des furets présentent 2 à 7 nodules, localisés surtout sur le lobe gauche du pancréas.

La nodulectomie consiste à retirer le nodule uniquement par une technique de dissection fine. On l'utilise lorsque très peu de nodules (un ou deux) sont présents sur le pancréas, ou bien lorsque les nodules sont localisés sur le lobe crânial droit [2], [3] en raison de la proximité anatomique avec le canal pancréatique qui contre-indique la pancréatectomie partielle pour éviter toute lésion de cette structure.

La pancréatectomie partielle consiste à prélever une partie du pancréas par une technique conventionnelle dite de « fracture-suture » plus rapide qu'une dissection fine du parenchyme pancréatique. Cette technique requiert une ligature préalable des vaisseaux spléniques pour préserver la rate. La « fracture » est réalisée de manière précautionneuse pour ne pas léser les vaisseaux ou conduits pancréatiques [7]. La « suture » s'effectue en réalité par une ligature en masse à l'aide de fil non résorbable. Une fois l'exérèse de pancréas terminée, les organes sont lavés au sérum physiologique pour éliminer les débris cellulaires et les enzymes pancréatiques déversées lors de la manipulation.

Cette technique est indiquée lorsque plusieurs nodules sont présents et permet ainsi d'éliminer du tissu tumoral diffus ou des nodules en formation, difficilement détectables à l'œil nu [15]. Pour autant, il est recommandé de ne pas retirer trop de tissu pancréatique car cela favorise l'apparition de diabète *mellitus* (de type 1) qui nécessiterait un lourd traitement médical.

Bilan sur le choix de la technique chirurgicale

Si un nodule est localisé sur le lobe pancréatique crânial droit, préférer une nodulectomie ou une pancréatectomie partielle méticuleuse pour ne pas léser le canal pancréatique ou le canal biliaire [2], [3].

Pour toute autre localisation des nodules, préférer une pancréatectomie partielle en raison du caractère souvent diffus de l'insulinome afin de limiter les récives.

c. Temps postopératoire : prise en charge et complications

Après la chirurgie, le furet est hospitalisé au minimum 48h. Les deux premiers jours, le furet reçoit une perfusion intraveineuse de glucose à 2,5 ou 5% (2-3 mL/kg/h) en fonction du contrôle régulier de la glycémie. Le troisième jour, le furet peut commencer à manger de la nourriture pauvre en glucide et riche en protéine [34]. Des suivis réguliers de la glycémie sont recommandés. Le furet peut développer une hyperglycémie et une glucosurie transitoire suite à la chirurgie, mais celle-ci doit se résoudre en quelques jours [22], [34]. Dans le cas où le furet était sous traitement corticoïde avant la chirurgie, ce traitement doit être continué mais la dose doit être diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt complet s'il y a une résolution biologique (normoglycémie répétée) et une résolution clinique. Malheureusement, la cytoréduction chirurgicale ne permet pas toujours une résolution biologique/clinique. Elle ne permet, par définition, que de réduire la tumeur et de limiter son expansion.

Deux complications sont possibles : la pancréatite et le diabète de type I. Le retrait du tissu pancréatique est généralement rapide et les complications de pancréatite sont rares malgré la manipulation du pancréas [14], [15], [34]. Pour détecter l'éventuelle apparition de diabète hyperosmolaire, il est recommandé de surveiller la glycémie et la glucosurie du furet à 48h, 2 semaines et 2 à 3 mois après la chirurgie [34]. Un cas de syndrome hyperglycémique hyperosmolaire en post-opératoire immédiat de

pancréatectomie partielle chez un furet mâle castré de 4 ans atteint d'insulinome et réfractaire au traitement médical depuis 5 mois a récemment été décrit avec une hyperglycémie persistante (>600mg/dL), une hyperosmolarité (>350mOsm) [45]

3. Traitement médical

Le traitement médical consiste en l'utilisation d'une ou plusieurs molécules appartenant à trois familles pharmacologiques : des glucocorticoïdes (prednisone, prednisolone), une benzothiadiazine (diazoxide) et une molécule de synthèse, analogue de la somatostatine (octreotide).

a. Les glucocorticoïdes

Cette famille pharmacologique est utilisée dans ce cas précis pour deux propriétés. D'une part, elle permet d'accroître l'activité de la néoglucogénèse hépatique [46]. Par conséquent, la synthèse de glucose est augmentée au niveau du foie et *a posteriori* dans le sang. D'autre part, les glucocorticoïdes agissent sur les tissus périphériques en diminuant l'absorption de glucose circulant dans le sang, et en se fixant sur les récepteurs à l'insuline, inhibant alors leur action. Ainsi, l'augmentation de la synthèse de glucose d'une part, et la diminution de son absorption d'autre part, conduisent à une augmentation de la glycémie, permettant de lutter contre l'hypoglycémie.

La posologie varie entre 0,25 et 2 mg/kg per os toutes les 12h [2], [22], [34]. La prednisone peut être administrée en plus haute concentration mais l'excipient associé, riche en alcool, a des effets sédatifs qui peuvent être confondus avec les effets de l'hypoglycémie [34]. La dose initiale est adaptée et diminuée en fonction de la réponse clinique et/ou biologique. Les furets sont connus pour être extrêmement cortico-résistants et aucun cushing iatrogène n'est documenté à ce jour. Une numération et formule sanguine est conseillée en plus de la surveillance de la glycémie. Cette NFS permet l'identification de cytopénies consécutive à l'utilisation de corticostéroïdes à une dose immunosuppressive (2mg/kg/j).

b. Diazoxide

Cette molécule appartient à la famille des benzothiadiazides. En France, on la trouve sous la forme commerciale Proglycem®. Elle est utilisée lorsque le traitement à base de glucocorticoïdes ne suffit plus à atteindre la normoglycémie. Etant donné son action antidiurétique, elle est contre-indiquée chez les furets atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque congestive. Cela s'explique plus précisément par les rétentions de sodium et de fluide engendrées. Comme les glucocorticoïdes, le diazoxide stimule la néoglucogénèse hépatique ainsi que la diminution d'absorption du glucose par les tissus périphériques. Cependant, le mécanisme d'action est différent [46]. Contrairement aux glucocorticoïdes qui agissent directement, le diazoxide agit de manière indirecte en stimulant le relargage d'épinéphrine. Si le diazoxide est utilisé dans un contexte d'insulinome, c'est surtout pour ses propriétés d'inhibition de la sécrétion pancréatique d'insuline. Il agit en inhibant le relargage intracellulaire de calcium ionisé qui assure normalement l'exocytose des granules d'insuline.

La posologie varie de 5 à 10 mg/kg per os toutes les 12h, et peut être augmentée progressivement jusqu'à 30 mg/kg per os toutes les 12h au maximum [34]. Pour éviter les effets indésirables de la molécule (anorexie, vomissement, diarrhée), il est recommandé d'administrer le comprimé lors du repas [47].

c. Octreotide

L'octreotide peut être utilisée en dernier recours, lorsque les molécules précédentes ne fonctionnent pas ou ne sont plus efficaces. En France, on la trouve sous la forme commerciale Sandostatine®. Cette molécule est utilisée chez le chien et ne montre pas d'effets secondaires chez cette espèce. Il s'agit d'une molécule de synthèse analogue à la somatostatine. Elle permet d'inhiber la sécrétion d'insuline, mais également de glucagon, de sécrétine, de gastrine et de motiline. Pour autant, elle n'est pas systématiquement utilisée en médecine vétérinaire car elle n'est pas efficace sur certains types d'insulinome, à savoir ceux qui expriment peu de récepteurs à la somatostatine. De plus, elle a l'inconvénient d'inhiber la sécrétion de glucagon. Cette molécule régule la glycémie par son action stimulante. Donc une inhibition de sécrétion

de glucagon a pour conséquence une hypoglycémie, ce que l'on cherche pourtant à résoudre.

Cette molécule n'a pas été évaluée chez le furet mais la posologie a été calculée à 1-2µg/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 à 18h [34], [47].

Bilan sur le traitement médical

- En médecine canine, le traitement médical de l'insulinome utilise en première intention des glucocorticoïdes per os BID à raison de 0,25 à 2mg/kg par prise. Puis, en seconde intention, les glucocorticoïdes sont associés au diazoxide per os BID à raison de 5 à 10 mg/kg par prise.
- En médecine exotique, la grande majorité des vétérinaires utilisent directement l'association des corticostéroïdes et le diasoxide pour bénéficier des mécanismes différents et complémentaires
- En cas d'inefficacité, l'octreotide pourrait être utilisé en derniers recours per os BID à raison de 1-2µg/kg par prise mais on manque de recul quant à l'utilisation de cette molécule chez le furet.

d. Chimiothérapie

L'utilisation de chimiothérapie est rarement rapportée chez le furet pour le traitement de l'insulinome. Chez les chiens et les chats, diverses molécules (streptozotocine, alloxan, doxorubicine) ont montré leur efficacité pour lutter contre les symptômes de l'insulinome, sans pour autant agir comme anticancéreux [1]. L'utilisation de doxorubicine a été testée sur 12 furets [48], montrant un retour à l'état normoglycémique chez 8 furets. Cependant le faible effectif ne permet pas de conclure de manière certaine quant à l'efficacité de la molécule.

VII. Pronostic

A ce jour, les données à valeur pronostiques demeurent rares chez le furet.

1. Pronostic selon les données épidémiologiques

Il existe une relation inversement proportionnelle entre la durée des signes cliniques avant le diagnostic, et la durée de survie du furet après le diagnostic [2]. Autrement dit, un furet ayant eu des signes cliniques sur une longue période avant le diagnostic aura une espérance de vie plus courte malgré le traitement mis en place.

L'âge est un facteur pronostic également important. Un furet âgé a un pronostic plus sombre qu'un furet plus jeune sans métastases.

2. Pronostic selon le traitement mis en place

Les moyennes de survie avec ou sans traitement médical et/ou chirurgical varient en fonction des études.

Tableau XIII : Valeurs pronostiques selon le traitement mis en place chez des furets atteints d'insulinome

Traitement	Temps de survie (jours)	Moyenne de la période sans signe clinique après début du traitement (jours)	Nombre de furets
Médical seul	180-267 [49]	-	3
	0-504 [39]	-	3
	186 (36-273) [50]	22	10
Chirurgical +/- médical	46-503 [8]	-	6
	-	240 [39]	17
	510 (14-1207) [49]	-	20
Nodulesctomie [50]	456 (93-826)	234	27
Nodulesctomie +/- pancréatectomie partielle [50]	668 (219-1002)	365	29

a. Traitement médical seul

D'après l'étude de Weiss et al [15], les 10 furets traités médicalement avec de la prednisolone (0,5-1mg/kg PO SID) associé si besoin à du diazoxide (15mg/kg PO SID) ne montrent pas de signes cliniques pendant 22 jours en moyenne, et peuvent vivre jusqu'à 6 mois après la mise en place du traitement.

b. Traitement chirurgical seul

Après un traitement chirurgical, les signes d'hypoglycémie réapparaissent inévitablement, entre 240 et 365 jours selon les études [2], [14], [15], [18].

Suite à une pancréatectomie partielle, les signes cliniques réapparaissent en moyenne après un an, même si certains furets peuvent redéclarer des signes jusque trois ans après [10], [15]. La réapparition des signes cliniques est majoritairement liée à la présence de nouvelles tumeurs plutôt qu'aux métastases des tumeurs retirées [34].

Suite à une nodulectomie, les furets vivent en moyenne 15 mois avec une réapparition des signes cliniques à 8 mois [15].

Suite à une nodulectomie associée à une pancréatectomie partielle, la durée de rémission des signes cliniques est de 1 an, et l'espérance de vie est de 2 ans en moyenne [15].

c. Association des traitements hygiéniques, médical et chirurgical

Tout traitement confondu, le furet peut vivre 1 à 3 ans après la date du diagnostic [34].

3. Pronostic selon le type de tumeur

D'après l'étude d'Ehrhart et al [18], la nature de la tumeur, qu'elle soit un adénome ou un adénocarcinome, n'a pas d'influence significative sur les temps de rémission et de survie des furets.

En résumé : Le pronostic est variable selon l'âge du furet, la durée des signes cliniques, la présence ou non de métastases, le traitement effectué et la présence d'affections concomitantes. Le pronostic est meilleur chez un jeune furet traité chirurgicalement tandis qu'il est sombre à réservé chez un furet âgé traité médicalement uniquement en raison du risque anesthésique.

VIII. Prévention

L'un des moyens de prévenir l'apparition de la maladie consiste à proposer une alimentation adéquate, adaptée au régime hypercarnivore du furet. L'alimentation doit être suffisamment riche en protéine, et pauvre en glucide ou carbohydrates, comme cela est expliqué dans les *paragraphes 1.1 et 6.1.1*.

La prévention s'effectue aussi de manière plus active par la réalisation d'un bilan gériatrique lors de consultation de médecine préventive, à l'occasion d'un rappel vaccinal par exemple. Selon l'étude de Johnson-Delanay [51], les consultations gériatriques débutent idéalement à l'âge de 3 ans chez le furet. Outre le suivi de poids, le bilan gériatrique doit inclure un examen clinique réalisé idéalement deux fois par an, un examen dentaire, une analyse sanguine et des examens d'imagerie (radiographie et échographie abdominale). L'analyse sanguine comprend une analyse hématologique et biochimique.

PARTIE 2

ÉTUDE RETROSPECTIVE SUR 44 CAS DE FURETS SUSPECTS D'INSULINOMES DONT LES SANGS ONT ETE ANALYSES AU LABORATOIRE LABONIRIS ENTRE 2011 ET 2022

I. Contexte

L'insulinome est une tumeur sécrétante des cellules bêta du pancréas et représente le processus néoplasique le plus souvent décrit chez le furet. Plusieurs études rapportent une prévalence de l'insulinome allant de 20% à 25% chez les furets [19], [52]. L'âge médian d'apparition de l'insulinome chez le furet est 5 ans (avec un intervalle allant de 2 à 8 ans)[19], [52].

L'échographie, réalisée le plus souvent en première intention pour évaluer l'aspect du pancréas et rechercher la présence de nodules, ne permet pas d'établir de diagnostic de certitude (caractère diffus de certaines tumeurs, petite taille des nodules pancréatiques, possibles nodules d'hyperplasie pancréatique). Seule l'analyse histologique d'un prélèvement de pancréas permet de poser un diagnostic de certitude d'insulinome or cet acte est invasif.

Alors qu'en médecine canine, l'insulinémie a une valeur diagnostique certaine et est mesurée en routine lors d'une suspicion d'insulinome, cette mesure n'est pas réalisée systématiquement dans l'exploration de l'insulinome chez le furet [53].

En effet, certaines données de la littérature rapportent qu'une insulinémie normale associée à une hypoglycémie ne permettent pas d'exclure un insulinome chez le furet en raison du présumé caractère pulsatile de la sécrétion d'insuline [10], [32].

En réalité, très peu d'études se sont intéressées à la valeur diagnostique de l'insulinémie chez le furet [8], [49].

Il apparaît dès lors légitime et intéressant d'approfondir l'intérêt diagnostique du dosage de l'insulinémie afin de savoir si ce paramètre peut (ou non) être une aide pertinente au diagnostic de l'insulinome chez le furet. Si tel est le cas, il s'agirait d'un outil précieux pour le clinicien.

II. Objectifs

Comme expliqué précédemment, dans de nombreux ouvrages il est mentionné que le dosage de l'insuline chez le furet n'est pas pertinent et sans justification valable mais cela est étayé par peu d'études scientifiques.

La présente étude vise donc à :

- Confirmer ou infirmer l'hypothèse d'une valeur diagnostique de l'insulinémie lors de suspicion d'insulinome chez le furet
- Établir des données de survie selon différents paramètres (sexe, prise en charge médicale ou chirurgicale) à partir de cas cliniques issues de différentes structures vétérinaires

Si l'insulinémie s'avérait être un paramètre sensible et spécifique pour la caractérisation de l'insulinome chez le furet, cela permettrait d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient et d'améliorer la surveillance des animaux traités (réponse thérapeutique et évolution biologique au long terme).

III. Matériel et méthode

1. Population d'étude

a. Lot expérimental

La population étudiée correspond à des furets de tout âge et de tout sexe suspects d'insulinome sur base de :

- L'anamnèse
- L'examen clinique (triade de Whipple, signes cliniques décrits ci-dessus)
- Des valeurs persistantes d'hypoglycémie $< 0.6\text{g/l}$

Et le cas échéant (si disponibles) :

- D'images échographiques en faveur de nodules pancréatiques et de lésions associées
- D'analyses histologiques de biopsies pancréatiques

b. Lot comparatif

Il s'agit de furets de tout âge et de tout sexe pour lesquels :

- une demande de dosage d'insulinémie a été réalisée au laboratoire,
- aucun traitement corticoïde n'a été administré dans les 72h précédant l'analyse sanguine
- la glycémie associée à l'insulinémie est dans les normes de référence de l'espèce selon les valeurs retrouvées dans le livre *Exotic animal formulary 5th édition [54]*.

Il ne s'agit pas d'un lot témoin étant donné que les furets ne sont pas sains mais ont présenté des signes cliniques compatibles avec une hypothèse d'insulinome (puisque les vétérinaires ont demandé un dosage d'insulinémie dans le cadre de leur démarche diagnostique) .

2. Critères d'exclusion

Les patients exclus de l'étude sont des patients pour lesquels manquent :

- Age et sexe du patient
- Des signes cliniques évocateurs d'insulinome, triade de Whipple
- Une mesure de glycémie et d'insulinémie

3. Récolte des informations

a. Sélection des dossiers

Les cas ont été sélectionnés grâce à une recherche sur le logiciel du laboratoire LabOniris.

La recherche a été établie à partir des mots clés « insulinome » et « furet ». Une liste de numéro de dossiers a été obtenue. Seuls les dossiers ultérieurs à l'année 2011 ont été récoltés car les dossiers papiers antérieurs ne figuraient plus dans les archives.

Tous les dossiers correspondant à cette recherche ont été numérisés afin de faciliter le travail à distance. Chaque dossier a été ouvert pour réaliser un premier tri. Pour cela, des premières données ont été reportées dans un tableur Excel®, à savoir le nombre de mesures d'insulinémies réalisées, ainsi que le nombre de couple insuline/glucose compatible avec un insulinome.

La Figure 7 illustre un extrait de ce tableur pour les années 2011 à 2015.

	2011			2012			2013			2014			2015		
	313	3	3	2092	3	2	612	4	2	546	1	0	137	1	0
	583	2	1	5824	4	2	1146	4	2	2251	5	2	637	4	0
	10444	1	0	8233	3	0	1801	4	3	5235	4	0	1468	3	0
	10936	1	1	8466	4	0	3564	4	4	7884	4	2	4337	4	2
	15168	1	1	10609	2	0	7648	3	0	8301	1	0	5943	1	0
	15527	3	0	10833	1	0	11094	4	4	9580	1	0	7028	1	0
	15962	3	0	11827	4	1	11187	1	1	10107	3	3	7177	1	1
	16338	4	4	12143	4	0	11094	1	1	10117	4	2	8204	1	1
	18838	4	4	12233	1	0	12669	1	1	10225	1	1	10786	1	1
	20949	3	2	13381	2	2	13547	4	4	12354	1	1	10958	1	1
N° de dossier du furet	21224	3	1	13840	4	1	14103	2	1	14243	1	0	10944	1	0
				14084	4	0	15601	3	0	17685	1	0	11796	1	0
				14166	4	3	17337	4	4	17731	1	0	12925	0	0
Nombre de mesures d'insulinémie et de glycémie				15340	4	3	22124	4	3	18129	3	1	13033	1	1
				15778	4	0				18939	1	1	13476	1	1
				16951	4	2				19847	1	1	13563	1	1
				20530	4	0				20088	1	0	14001	2	0
				22116	4	0				20397	2	0	16158	1	0
													16199	1	0
													17179	1	1
													17640	4	4
													21134	4	3
Nombre de couple insuline/glucose compatible avec un insulinome													22850	1	1

Figure 7 : Extrait du tableur ayant permis la réalisation du premier tri des dossiers

Un couple « compatible » correspond aux valeurs de glycémie <0,6g/L associées à des valeurs d'insulinémie obtenues au même instant t du prélèvement sanguin. Selon les furets, le nombre de couple de valeurs glycémie-insulinémie compatibles avec un insulinome varie entre 0 et 4. Les furets dont aucun couple de valeur n'est compatible

ont été exclus (valeur 0). Ainsi, seuls les furets avec l'observation d'au moins un couple de valeurs compatibles (cases bleues) ont été retenus pour l'étude.

Ont été ajoutées pour chaque cas les données correspondantes :

- au patient (nom, sexe, date de naissance, âge, statut sexuel, signes cliniques et leur durée d'évolution, valeurs des glycémies et insulïnémies),
- au propriétaire (nom),
- au vétérinaire (nom, mail)
- à l'analyse (date d'analyse des valeurs de glycémie et d'insulïnémie).

Les vétérinaires ont été contactés par mail afin de compléter les dossiers. Il leur a été demandé de fournir, s'ils étaient d'accord, le dossier clinique complet de l'animal, ou *minima* de répondre à un questionnaire en ligne (Annexe 1).

b. Données relatives au patient

Les informations relatives au patient ont été récupérées sur le formulaire d'envoi de l'analyse d'insulïnémie au laboratoire Oniris. Dans le cas où ce formulaire était incomplet, elles ont été récupérées grâce au questionnaire (*Annexe 1*) envoyé par mail au vétérinaire. Ainsi ont été récoltées les informations suivantes :

- le nom du furet
- le nom du vétérinaire traitant,
- la date de naissance,
- le sexe et le statut sexuel (entier/stérilisé chimiquement (implant de desloréline)/stérilisé chirurgicalement/stérilisé chirurgicalement puis implanté (implant de desloréline)),
- les symptômes au moment de l'envoi de l'analyse au laboratoire (perte de poids ; prise de poids ; poids stable ; dysorexie ; anorexie ; fatigabilité ; ptyalisme ; faiblesse ; trémulation musculaire ; crise convulsive ; ataxie ; parésie ; amyotrophie ; PUPD ; prurit au niveau des babines ; distension abdominale ; dépilation au niveau de la queue ; diarrhée ; vomissement),
- la durée d'apparition de ces symptômes (<2 semaines ; 2-4 semaines ; 1-6 mois ; >6 mois avant la consultation).

c. Provenance des échantillons

Les informations sur l'origine des échantillons ont été récupérées sur le logiciel de LabOniris.

d. Biochimie sanguine et insulinémie

Les valeurs de glycémie ont été récoltées à l'aide du formulaire de demande d'analyse du laboratoire. La glycémie a le plus souvent été réalisée au chevet de l'animal, chez le vétérinaire demandeur, avec un glucomètre (vétérinaire ou humain) ou bien à l'aide d'un analyseur biochimique. Cette précision est demandée aux vétérinaires à l'aide du questionnaire envoyé par mail.

Les résultats des autres analyses biochimiques (urée, créatinine, PAL, ALAT etc.), lorsqu'elles ont été réalisées par le vétérinaire, ont également été récoltées via le formulaire de demandes d'analyse et le questionnaire envoyé par mail.

Les valeurs d'insulinémies sont exclusivement récoltées auprès du laboratoire LabOniris et figurent sur le formulaire de demande d'analyse.

e. Examens d'imagerie

Les informations relatives aux examens d'imagerie réalisés sur les animaux suspects d'insulinome apparaissent sur le formulaire de demande d'analyse du laboratoire LabOniris. Ces informations étant souvent partielles ou fragmentaires, des précisions ont été demandées via le questionnaire en ligne, avec la possibilité d'envoyer par mail les clichés numériques.

f. Analyse histopathologique

Les informations relatives aux résultats des analyses histopathologiques (si réalisées), ont été récoltées via le questionnaire en ligne. En effet, le formulaire de demande d'analyse de l'insulinémie ne permet pas de récolter cette information puisque *de facto*, cette demande s'inscrit dans la démarche d'un diagnostic de suspicion, et non pas de certitude.

g. Traitement

La récolte des données relatives au traitement est réalisée grâce au formulaire en ligne envoyé par mail aux vétérinaires.

Si une chirurgie a eu lieu, la date est précisée, ainsi que l'aspect des lésions, le nombre de nodules pancréatiques observés (aucun/un seul/ 1-5/ >5), la méthode de retrait des nodules (nodulectomie/pancréatectomie partielle), la présence ou l'absence de métastases (localement et/ou à distance).

Si un traitement médical a été instauré, le formulaire demande de renseigner les molécules utilisées ainsi que la posologie minimale efficace en début de traitement, la date du début du traitement et la durée de ce traitement.

4. Suivi de l'animal

Les données relatives au suivi de l'animal sont récoltées sur le formulaire en ligne exclusivement. Le questionnaire permet de récolter l'âge du furet lors de son diagnostic d'insulinome, l'évolution de ses signes cliniques après traitement médical et/ou chirurgical (amélioration / amélioration puis rechute / aggravation / stabilité / aucun suivi).

- En cas de rechute, la date de réapparition des signes cliniques a été demandée.
- Si le furet est mort lors de la réponse au questionnaire, la date de décès est indiquée.
- Si le furet n'est plus suivi par le vétérinaire, la date de sa dernière consultation est récoltée.

a. Analyse de la rémission clinique

La rémission clinique peut être complète ou partielle. Elle est qualifiée de complète lorsque la totalité des signes cliniques disparaissent et partielle lorsque certains symptômes perdurent malgré la prise en charge thérapeutique. L'analyse de la rémission clinique s'effectue grâce aux données relatives au suivi.

Dans notre étude, la rémission clinique est calculée différemment selon le statut du furet :

- Si le furet présente une amélioration ou une stabilité clinique après le traitement, la rémission clinique correspond à la période séparant le début du traitement de :
 - La date de décès s'il est mort d'une autre cause que l'insulinome
 - La date de la dernière consultation si le vétérinaire a perdu le suivi du furet
 - La date de fin d'étude (1^{er} février 2023) si le furet est encore vivant
 - La date de la rechute si le furet présente une rechute.
- Si le furet présente une aggravation de ses signes cliniques après la prise en charge thérapeutique, la rémission clinique est considérée comme nulle.

b. Analyse de survie

L'analyse de survie est réalisée à l'aide des données relatives au suivi. Selon le statut du furet à la fin de l'étude, il existe plusieurs manières d'analyser la survie :

- Si le furet est encore vivant à la fin de l'étude, la durée de survie correspond à la période séparant la date du diagnostic de l'insulinome à la date de fin d'étude (1^{er} février 2023)
- Si le furet n'est plus suivi par le vétérinaire, la durée de survie correspond à la période séparant la date du diagnostic de l'insulinome à la date de la dernière consultation
- Si le furet est mort avant la fin de l'étude, la durée de survie correspond à la période séparant la date du diagnostic d'insulinome à la date de décès du furet.

5. Analyses statistiques

Les données sont analysées via un tableur numérique et le logiciel RStudio (Posit team (2023). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston, MA. URL <http://www.posit.co/>)

Afin de comparer les sexes au sein du lot comparatif et du lot expérimental, le test du khi-2 est utilisé.

Les valeurs ne suivant pas une loi normale, les tests non paramétriques de Wilcoxon des rangs signés sont utilisés pour comparer les valeurs des différents groupes. La différence est considérée significative pour une valeur de p-value inférieure à 0,05.

L'obtention des intervalles de référence est réalisé à l'aide du *package referenceInterval* et de la fonction *refLimit()*.

Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été tracées à l'aide du *package plotROC* et des fonctions *geom_roc()* et *style_roc()*.

L'estimation des courbes de survie est réalisée avec la méthode de Kaplan Meier (*package Survival* pour utiliser les fonctions *Surv()* et *Survfit()*).

IV. Résultats

1. Sélection et tri des dossiers

La résume la méthode et les résultats de la sélection des furets.

Dans un premier temps, l'utilisation du logiciel du laboratoire LabOniris a permis de récolter 156 dossiers de furets à l'aide des mots clés « insuliniémie furet » et « insulinoome furet ». Ces dossiers datent de janvier 2011 à septembre 2022.

Chacun de ces 156 dossiers a été étudié individuellement pour réaliser un premier tri concernant les valeurs de glycémie. Ainsi, seuls 77 dossiers dont la glycémie était inférieure strictement à 0,60 g/L ont été retenus pour constituer le lot expérimental.

L'étude des autres dossiers a permis d'élaborer le lot comparatif. Ce dernier est composé de 27 furets présentant une glycémie dans les valeurs de référence et

n'ayant pas reçu de traitement corticoïdes au minimum 72h avant l'envoi du prélèvement sanguin au laboratoire.

Dans un second temps, un questionnaire (Annexe 1) a été envoyé par mail aux vétérinaires ayant suivi ces 75 furets pour compléter les informations manquantes. Des réponses ont été obtenues pour 47 furets, soit un total de 63% de réponses. Parmi ces 47 furets, les dossiers médicaux de 3 furets ont été perdus.

Dans la suite de l'étude, nous nous sommes concentrés sur les données issues des 44 furets dont le dossier a été complété. Ces 44 furets constituent le lot expérimental, c'est-à-dire le groupe de furets suspect d'insulinome de notre étude. Ils présentent tous des signes cliniques compatibles avec un insulinome et une glycémie $<0,6\text{g/L}$.

La Figure 9 résume les examens complémentaires, la prise en charge et les données de suivi récoltées pour le lot expérimental.

Les Annexe 2 et présentent les résultats individualisés de chaque furet. Afin de respecter le règlement RGPD, les noms des furets ne sont pas divulgués. Ils sont ainsi numérotés de 1 à 44 pour les distinguer.

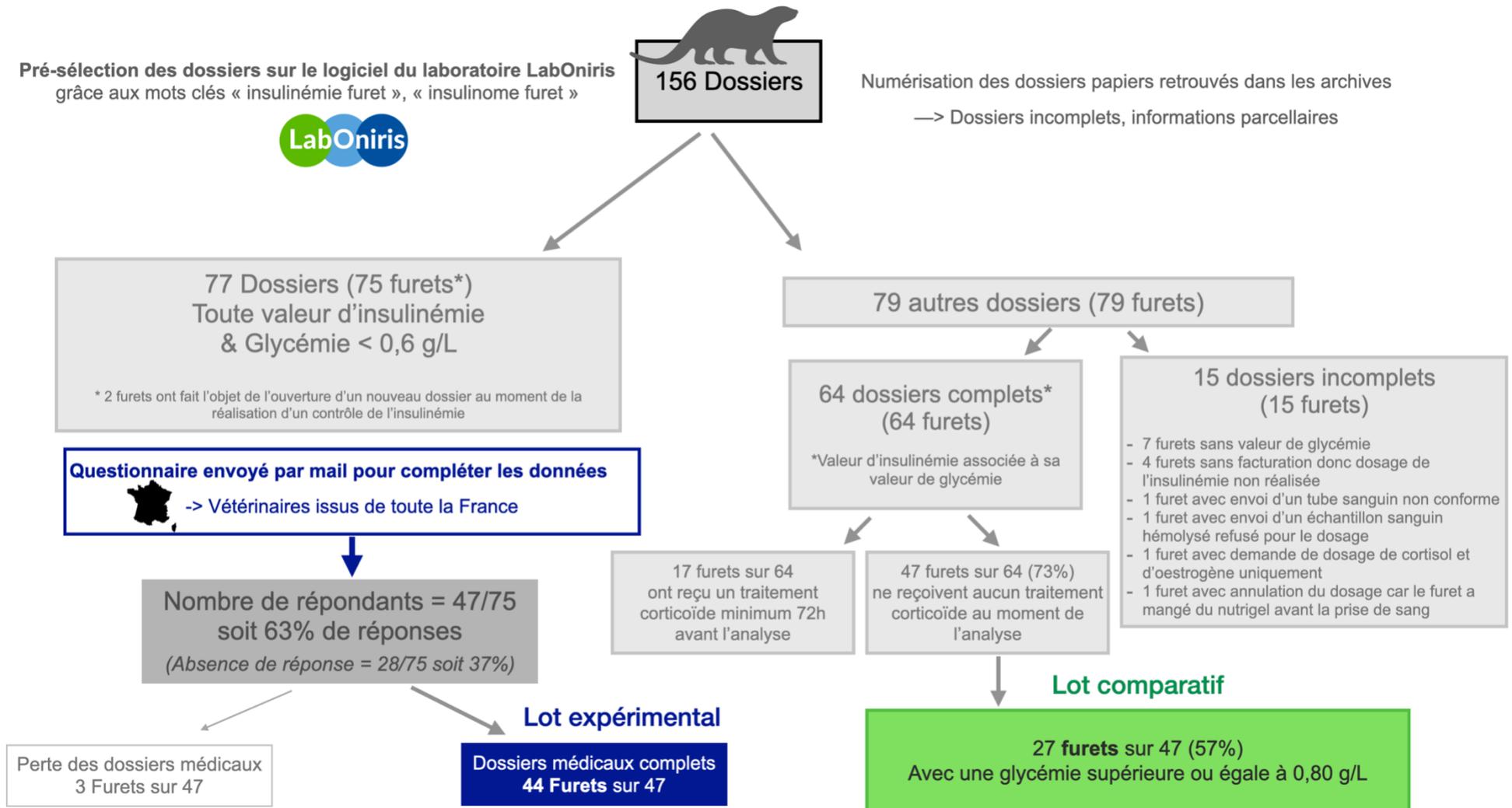


Figure 8 : Résultat de la sélection et du tri des dossiers

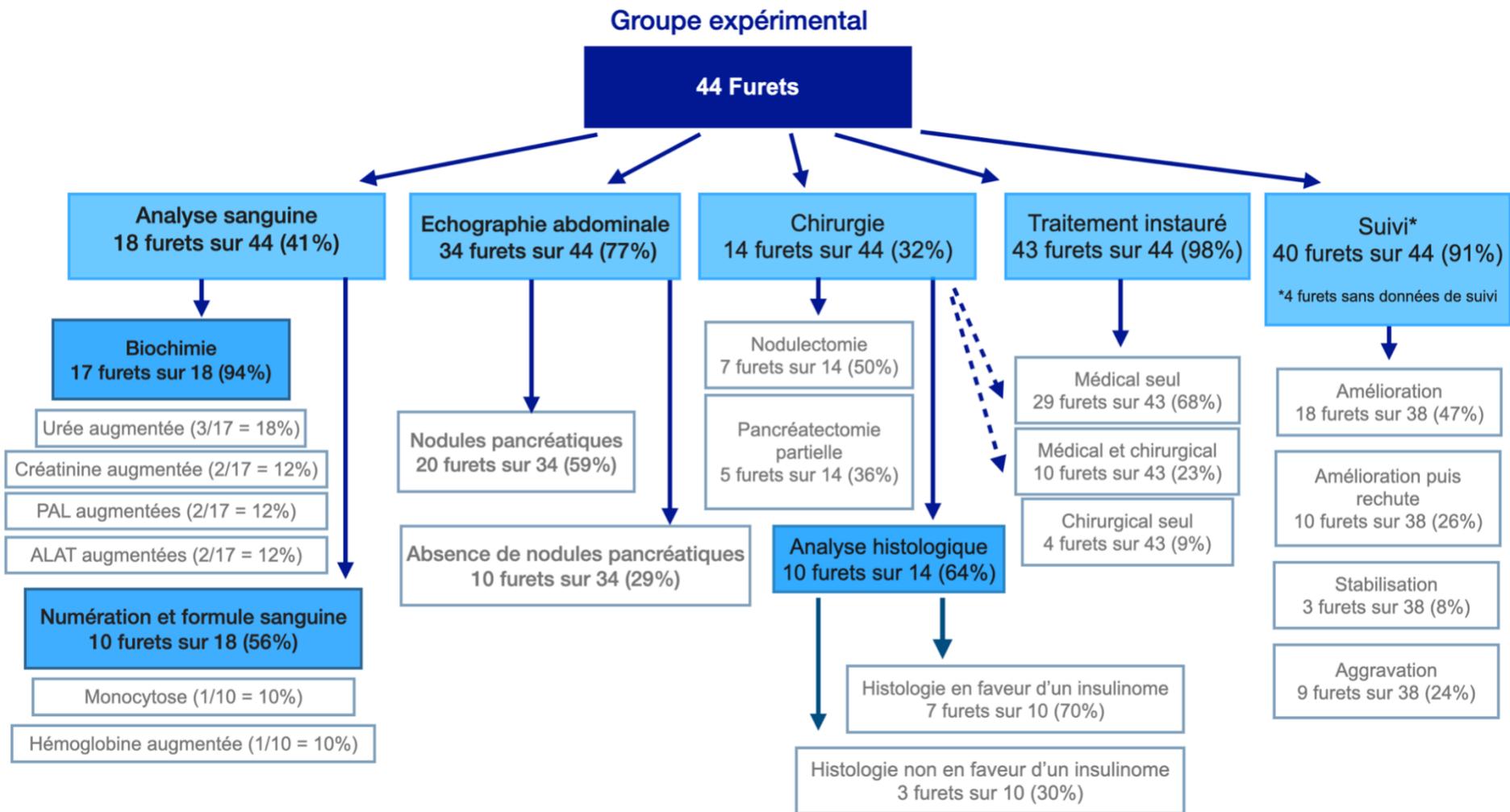


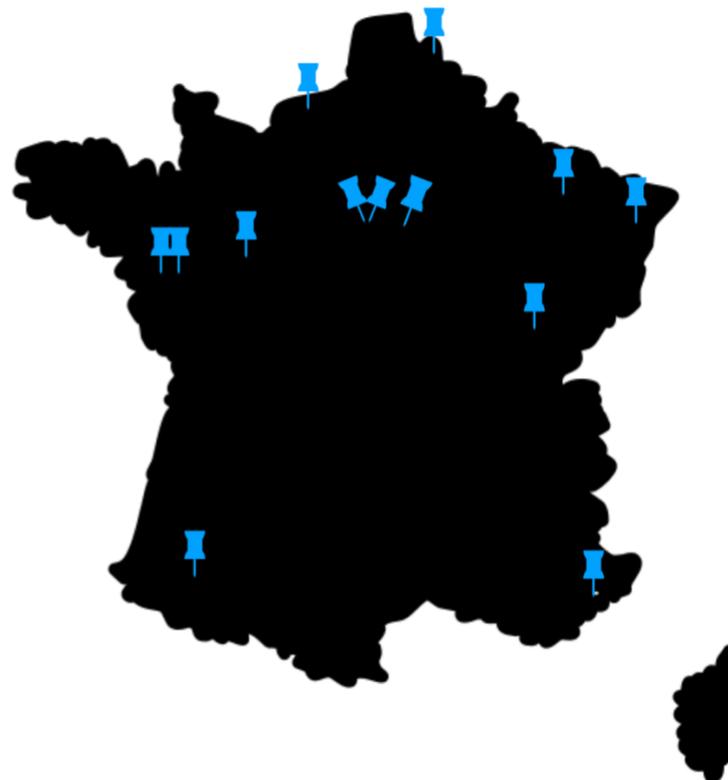
Figure 9 : Résumé des résultats concernant les examens complémentaires, les traitements et le suivi du groupe expérimental



2. Origine géographique des 47 furets pour lesquels une réponse au questionnaire a pu être obtenue

Les vétérinaires ayant répondu au questionnaire proviennent de toute la France métropolitaine et de l'île de la Réunion (Figure 10).

Clinique vétérinaire	Ville	Furets
Advetia	Vélizy	10
Caduvet	Lille	8
Faunevet	Nantes	6
Cordeliers	Meaux	5
ENVA	Maison-Allfort	3
Du coq à l'âne	Bizanos	2
Du château Fiat	Haguenau	2
Oniris	Nantes	1
Des Jasmins	Vence	1
St-jean-de-Linières	St-jean-de-Linières	1
Anidoc'	Hautot sur mer	1
Argos	Saint-Julien-les-Metz	1
Bozon	Versailles	1
De Pirey	Pirey	1
De grand fond	Saint-Gilles-les-bains	1



Île de la Réunion

Total = 44 furets

Figure 10 : Répartition géographique des vétérinaires ayant répondu au questionnaire

3. Sous-groupes élaborés pour répondre aux objectifs de l'étude

Afin d'étudier la valeur diagnostique de l'insulinémie ainsi que la survie des furets en fonction des différentes prises en charges thérapeutiques, les 44 furets suspects d'insulinome (=FI) ont été divisés en sous-groupes pour être comparés au groupe « témoin ». Ces sous-groupes sont présentés dans le *Tableau XIV*.

Tableau XIV : Sous-groupes de furets pris en compte pour l'étude

Objectif de l'étude	Sous-groupe utilisé	Nombre de furets
Étudier la valeur diagnostique de l'insulinémie selon la « stratégie diagnostique »	Furets hypoglycémiques avec confirmation histologique d'insulinome (=ICH)	7
	Furets hypoglycémiques avec nodules pancréatiques à l'échographie et sans confirmation histologique (=NP)	16
	Furets hypoglycémiques sans nodules pancréatique à l'échographie et sans confirmation histologique(=ANP)	7
	Furets normoglycémiques (lot comparatif)	27
Étudier la survie des furets en fonction de la prise en charge thérapeutique	Furets hypoglycémiques traités médicalement seulement	29
	Furets hypoglycémiques traités chirurgicalement *	4
	Furets hypoglycémiques traités médicalement et chirurgicalement*	10
	<i>Nombre total de furets traités médicalement</i>	39
	<i>Nombre total de furets traités chirurgicalement*</i>	14

**chirurgicalement = pancréatectomie partielle et/ou nodulectomie*

Dans le premier cas, on note que le nombre total de furets ($7 + 16 + 7 = 30$) ne correspond pas au total des 44 furets étudiés. En effet, parmi les 14 furets restants ($44-30$), 10 n'ont pas été échographiés et 4 furets ont été échographiés sans que les résultats n'aient été communiqués (absence de réponse du vétérinaire ou oubli).

Dans le second cas, on note que le nombre total de furets ($29+4+10$ ou $39+14 = 43$) ne correspond pas aux 44 furets. En effet, un des furets n'a reçu aucun traitement comme cela est expliqué dans la *figure 11*.

4. Analyse descriptive de la population étudiée

a. Répartition des sexes et du statut sexuel

Le Tableau XV résume la répartition des sexes et le statut sexuel des 44 furets du lot expérimental et des 27 furets du lot comparatif.

Pour le lot expérimental, une majorité de mâles est notée sans que la différence ne soit significative d'après le test du chi 2 ($p = 0,13$, soit $p > 0,05$). Idem pour le lot comparatif ($p = 0,68$).

Tableau XV : Répartition des sexes et des statuts sexuels des furets de l'étude

Sexe	Nombre (%)		Statut sexuel		Nombre (%)		
	Lot expérimental	Lot comparatif			Lot expérimental		Lot comparatif
Mâle	27 (61%)	13 (48%)	Entier		8 (30%)		3 (23%)
			Stérilisation	Stérilisation chimique (implant)	9 (33%)	19 (60%)	8 (62%)
				Stérilisation chirurgicale	8 (30%)		
				Stérilisation chirurgicale et chimique	2 (7%)		
Inconnu		0 (0%)		2 (15%)			
Femelle	17 (39%)	11 (41%)	Entière				
			Stérilisation	Stérilisation chimique (implant)	5 (29%)	15 (88%)	8 (73%)
				Stérilisation chirurgicale	10 (59%)		
Inconnu		0 (0%)		3 (27%)			
Inconnu	0 (0%)	3 (11 %)					

Qu'il s'agisse du lot expérimental ou du lot comparatif, la majorité des furets, mâles ou femelles, sont stérilisés. Moins d'un quart des femelles sont entières dans le lot expérimental.

b. Age au diagnostic

Pour le lot expérimental, l'âge des furets au moment du dosage de l'insulinémie varie entre 2 et 9 ans. L'histogramme en fréquence (*Figure 11*) révèle une tendance qui suit une loi normale centrée réduite. Pour le lot comparatif, l'âge varie entre 3 et 8 ans. La répartition des âges est semblable au groupe expérimental excepté pour la classe d'âge des jeunes furets de 3 à 4 ans, plus nombreux. Dans les deux cas, la médiane est obtenue pour l'âge de 5 ans.

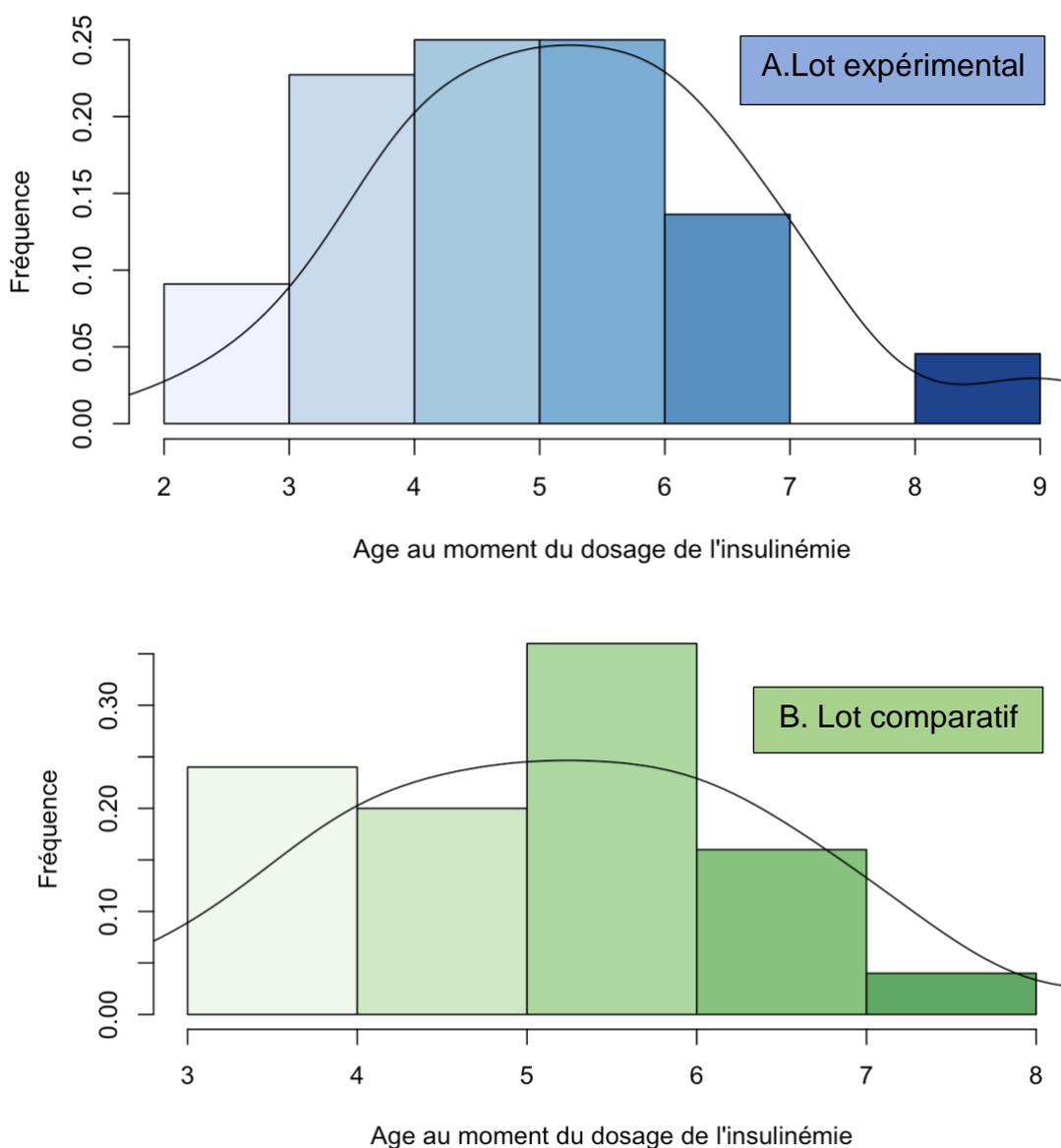


Figure 11 : Répartition des âges au moment de l'analyse de l'insulinémie au laboratoire

A. Lot expérimental, B. Lot comparatif

c. Circonstances de prise en charge

Au moment de l'envoi des analyses au laboratoire, la majorité des 44 furets du groupe expérimental (68%) présentaient des symptômes depuis moins de deux semaines (cf. Figure 12).

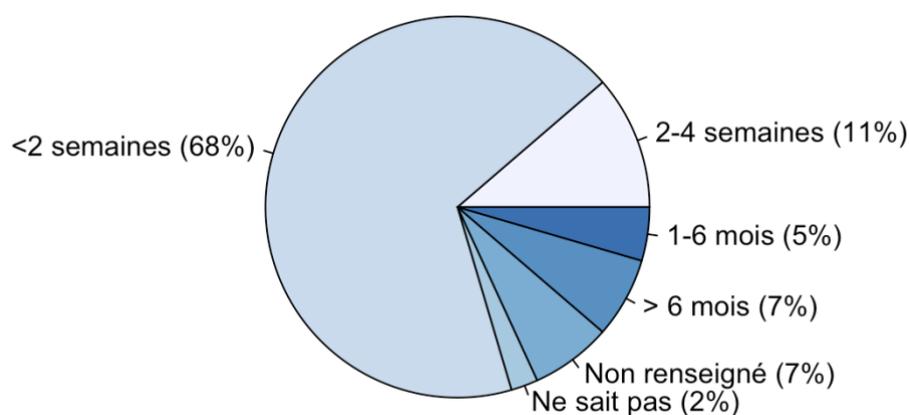


Figure 12 : Date d'apparition des signes cliniques au moment de l'envoi de l'analyse

d. Incidence annuelle

La Figure 13 présente la distribution dans le temps des nouveaux furets inclus dans le groupe expérimental, en fonction de la date de réception par le laboratoire LabOniris du prélèvement pour dosage de l'insulinémie envoyées entre 2011 et 2022.

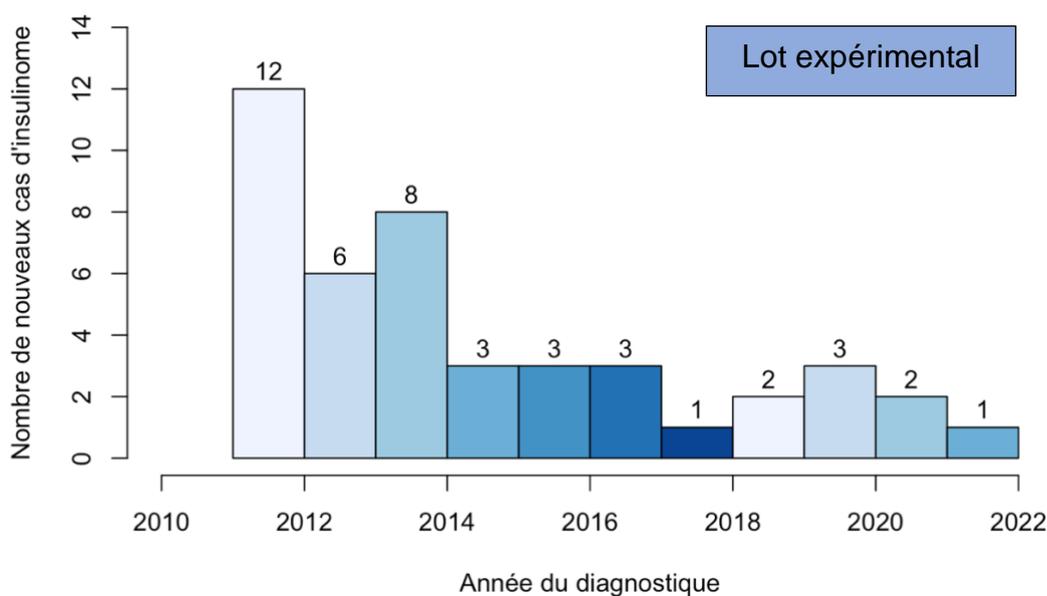


Figure 13 : Répartition des cas d'insulinome diagnostiqués entre 2011 et 2022

Par comparaison, la *Figure 14* présente la distribution dans le temps des furets inclus dans le groupe témoin entre 2011 et 2022.

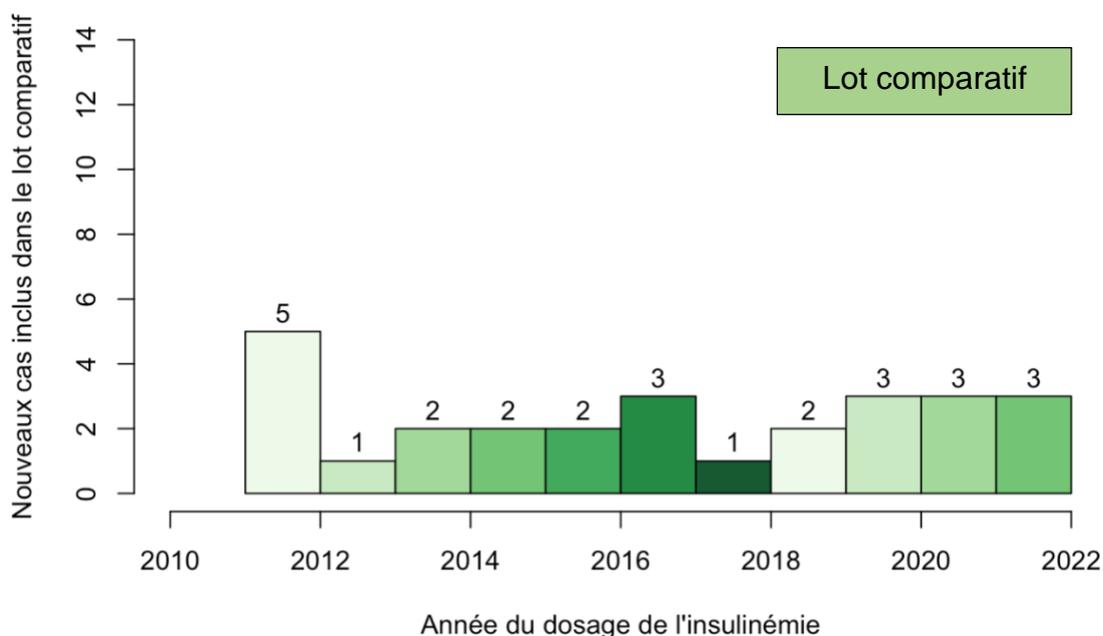


Figure 14 : Répartition du dosage de l'insulinémie des furets du groupe témoin entre 2011 et 2022

Hormis l'année 2012 où l'on suspecte plus de cas d'insulinome, la répartition du groupe expérimental suit la répartition du groupe témoin.

e. Maladies concomitantes

Au moment de l'envoi des analyses au laboratoire, 30% des furets du groupe expérimental (13/44) sont affectés de maladies concomitantes répertoriées dans le *Tableau XVI*. Certains furets sont atteints de plusieurs affections, ce qui explique que la somme des cas du tableau ne correspond pas au nombre de furets impliqués.

Tableau XVI : Maladies concomitantes affectant les furets au moment du diagnostic

Maladie	Nombre de cas
Lymphome médiastinal	1
Cardiomyopathie	4
Maladie surrénalienne	4
Gastrite chronique	1
Cataracte	1
Hépatopathie	2
Chylothorax	1

5. Données cliniques

a. Signes généraux

Parmi les 44 furets, la moitié d'entre eux présente une faiblesse au moment du diagnostic et 55% sont en état de fatigabilité.

L'évolution du poids est variable chez ces 44 furets. Bien que près de la moitié des vétérinaires n'aient pas renseigné les données (48%), presque un tiers d'entre eux (32%) rapportent une perte de poids (*Figure 15*).

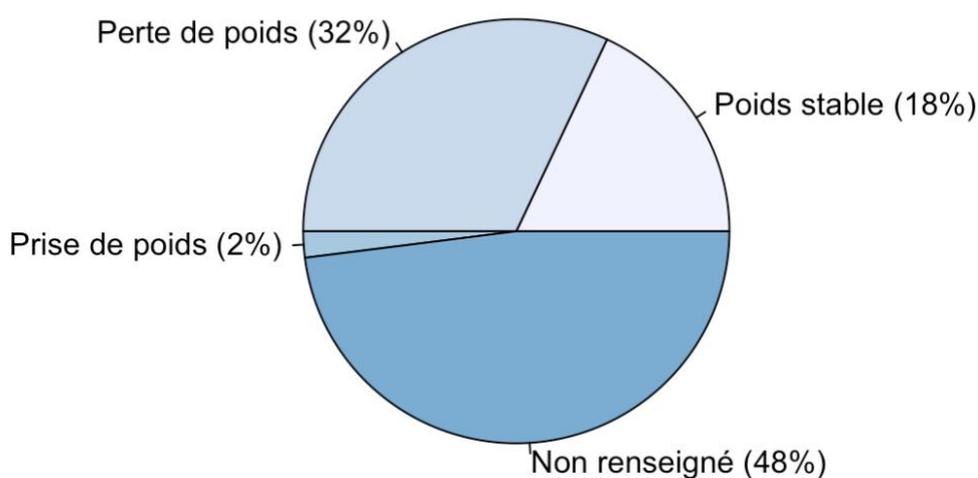


Figure 15 : Évolution du poids des furets au moment du diagnostic

b. Signes neurologiques

A l'admission, 84% des furets (37/44) présentent au moins un signe neurologique décrit dans la *Figure 16*.

L'ataxie prédomine (48%) , suivi de la paraparésie (27%). Environ un furet sur cinq présente des trémulations (20%), des convulsions (18%) ou du ptyalisme (18%).

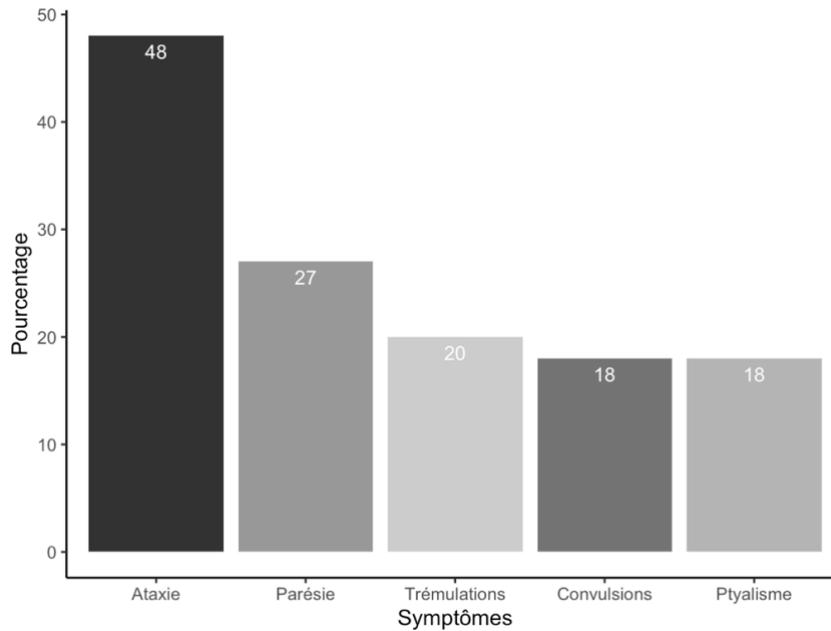


Figure 16 : Pourcentage de furets pour lesquels des signes neurologiques sont rapportés au moment du diagnostic

c. Signes digestifs

A l'admission, 41% des furets (18/44) présentent des signes digestifs représentés sur la Figure 17, dominés par de la dysorexie, parfois de la diarrhée et des vomissements voire une anorexie totale. Les signes de nausée manifestés par du prurit des babines (« pawing at the mouth ») sont rarement observés.

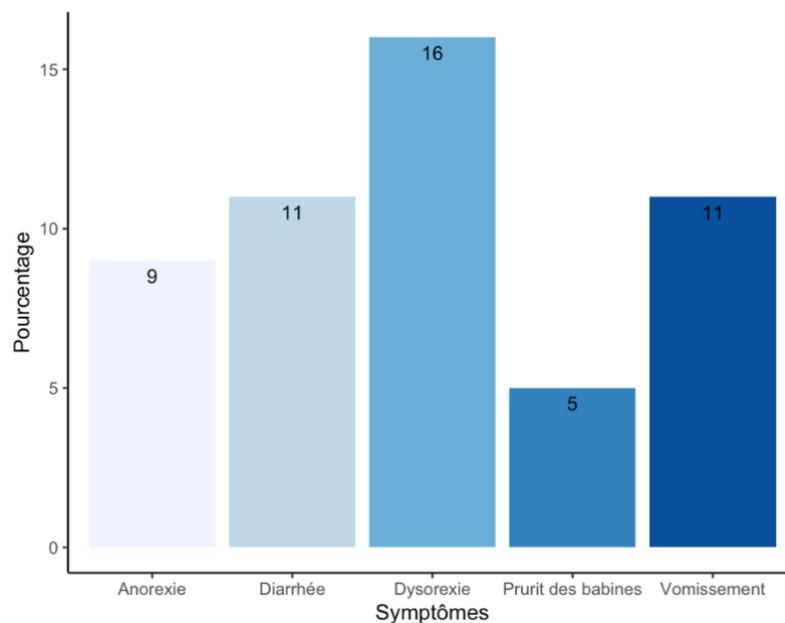


Figure 17 : Symptômes digestifs rapportés au moment du diagnostic

d. Autres symptômes

A l'admission, 25% des furets (11/44) présentent d'autres symptômes précisés sur la *Figure 18*. Un furet sur cinq présente une dépilation de la queue, en lien avec une maladie surrénalienne concomitante.

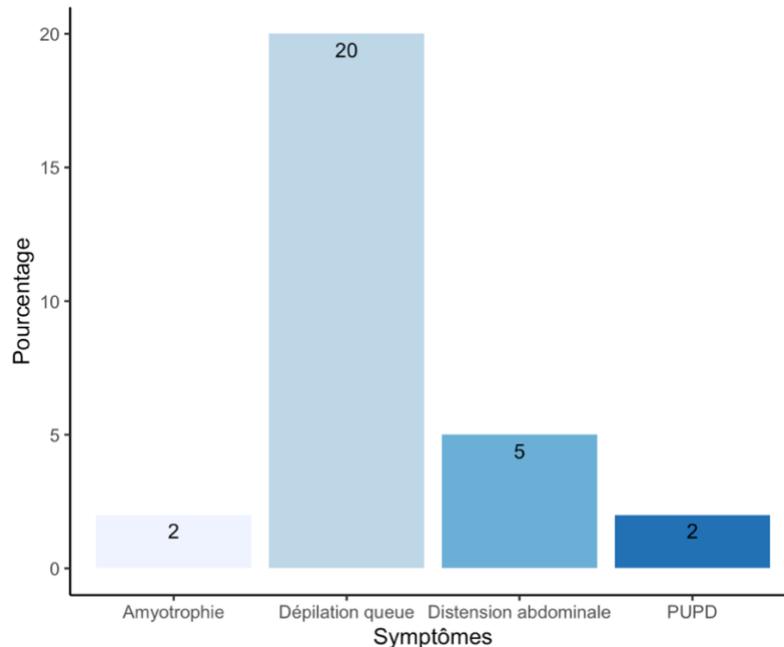


Figure 18 : Autres symptômes rapportés au moment du diagnostic

6. Diagnostic de l'insulinome

a. Examens sanguins

Plus des deux tiers des vétérinaires (18/44) réalisent d'autres examens sanguins (autre que la mesure de la glycémie) lors de la suspicion d'un insulinome, avant de mettre en place un traitement (cf. *Figure 19*).

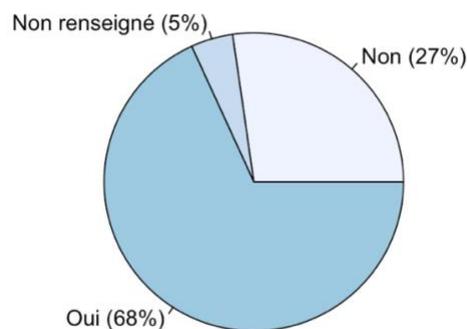


Figure 19 : Analyses sanguines réalisées à l'admission (autres que la glycémie)

Parmi eux, 94 % (17/18) réalisent un bilan biochimique de base et 56 % (10/18) réalisent une numération et formule sanguine.

Les anomalies observées lors de ces analyses sanguines sont répertoriées dans le *Tableau XVII*.

Tableau XVII : Anomalies observées aux analyses sanguines

Analyse sanguine	Anomalie	Nombre d'individus (%)
Biochimie (17 furets)	Augmentation de l'urée	3 (18%)
	Augmentation de la créatinine	2 (12%)
	Augmentation des PAL	2 (12%)
	Augmentation des ALAT	2 (12%)
Numération et formule sanguine (10 furets)	Leucocytose	0
	Neutrophilie	0
	Monocytose	1 (10%)
	Hémoglobine augmentée	1 (10%)

b. Glycémie

Chez les 44 furets, la glycémie est obtenue majoritairement par l'analyseur biochimique de la clinique (24/44) et secondairement avec un glucomètre directement au chevet de l'animal (6/44) (cf. *Figure 20*).

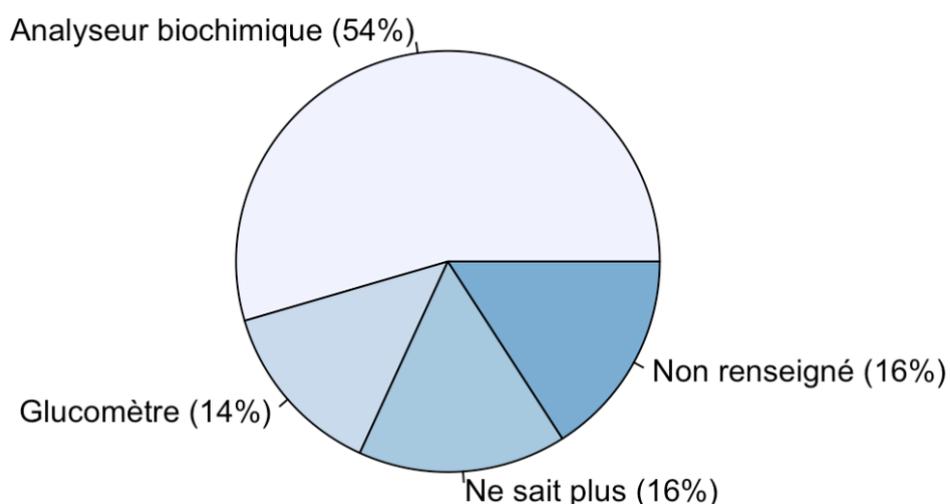


Figure 20 : Méthode d'obtention de la glycémie

Lorsqu'un glucomètre est utilisé, peu de vétérinaires ont renseigné des précisions quant au modèle utilisé (cf. Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Modèle de glucomètre utilisé

	Modèle	Nombre de furets
6 mesures de glycémies au glucomètre	Vétérinaire	1
	Humain	1
	Non renseigné	4

La Figure 21 présente les valeurs de la première glycémie obtenue pour tous les furets des lots expérimental et comparatif.



Figure 21 : Valeurs de la première glycémie obtenue pour les 44 furets du groupe expérimental et les 27 furets du groupe témoin

Les lignes horizontales représentent respectivement le premier quantile, la médiane et le troisième quantile. .

Lorsqu'on s'intéresse à la répartition de ces valeurs grâce à l'histogramme (Figure 22), on note une décroissance du nombre de cas lorsque la glycémie diminue. La médiane est obtenue pour une valeur de glycémie à 0,47g/L. Concernant les quantiles, 25% des furets présentent une glycémie <0,36g/L et 25% des furets une glycémie >0,54g/L.

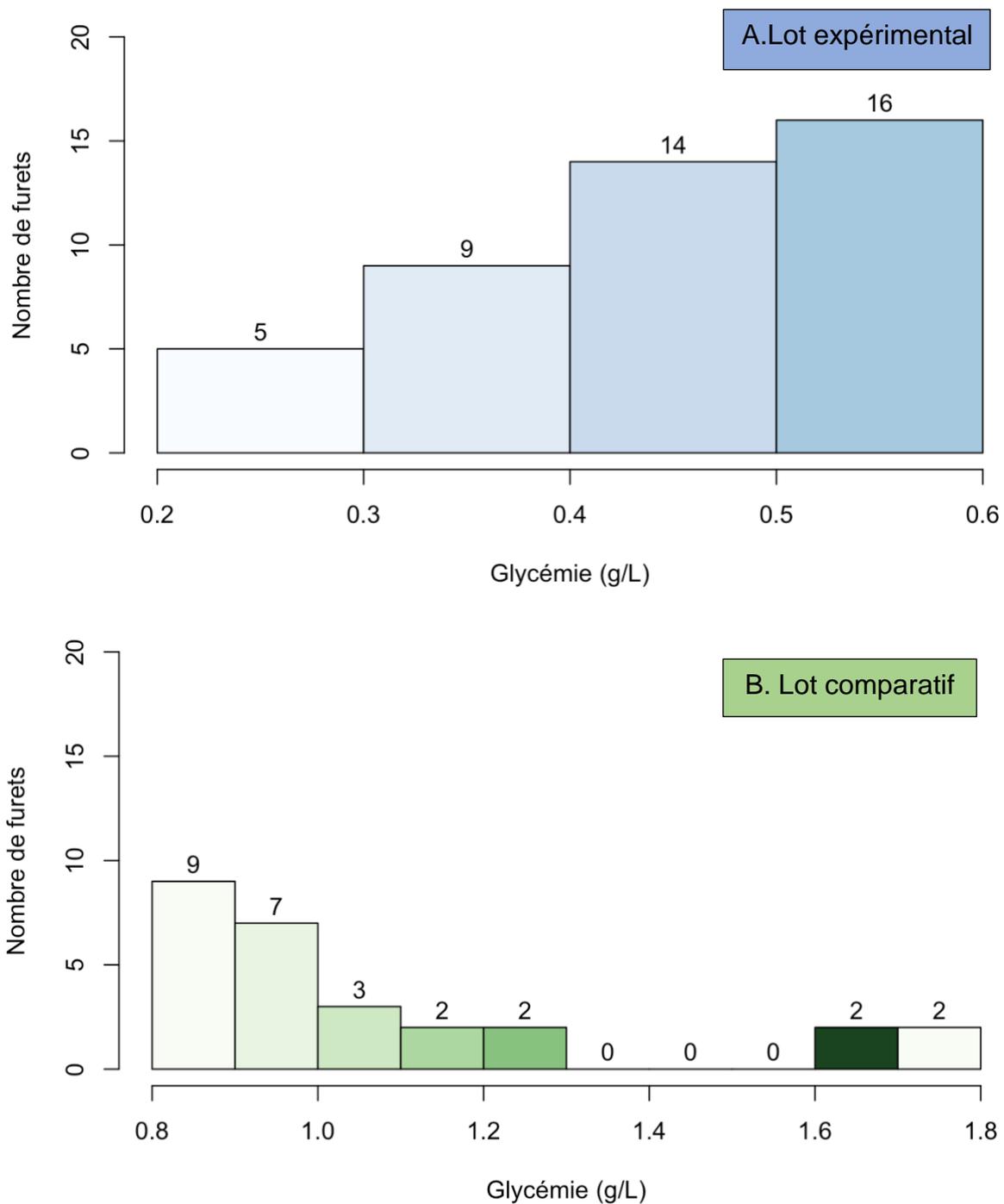


Figure 22 : Répartition des furets selon les valeurs de glycémie dans le groupe expérimental (A) et le groupe témoin (B)

Lorsque l'on cherche à comparer les glycémies des différents sous-groupes du groupe expérimental (

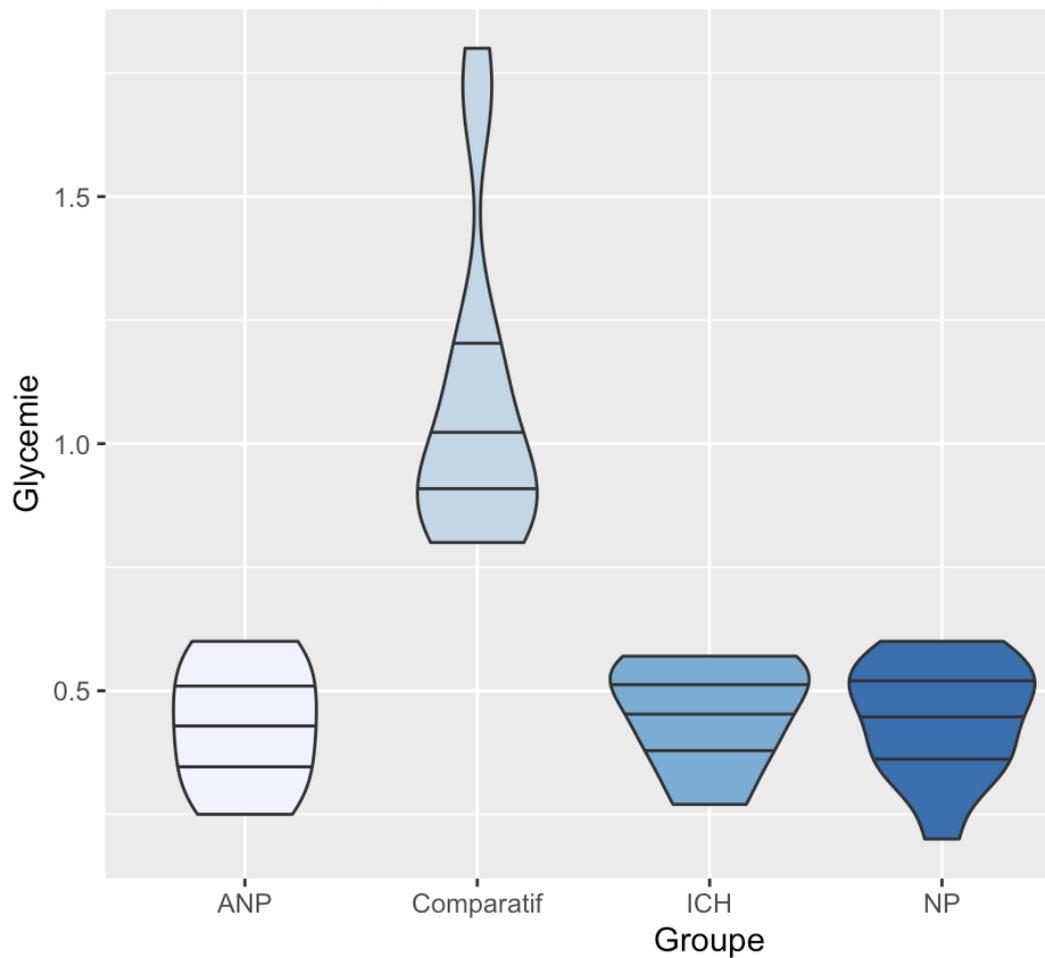


Figure 23), le test non paramétrique de Wilcoxon des rangs signés objective des différences significatives entre chaque sous-groupe du lot expérimental et le lot comparatif (Tableau XIX).

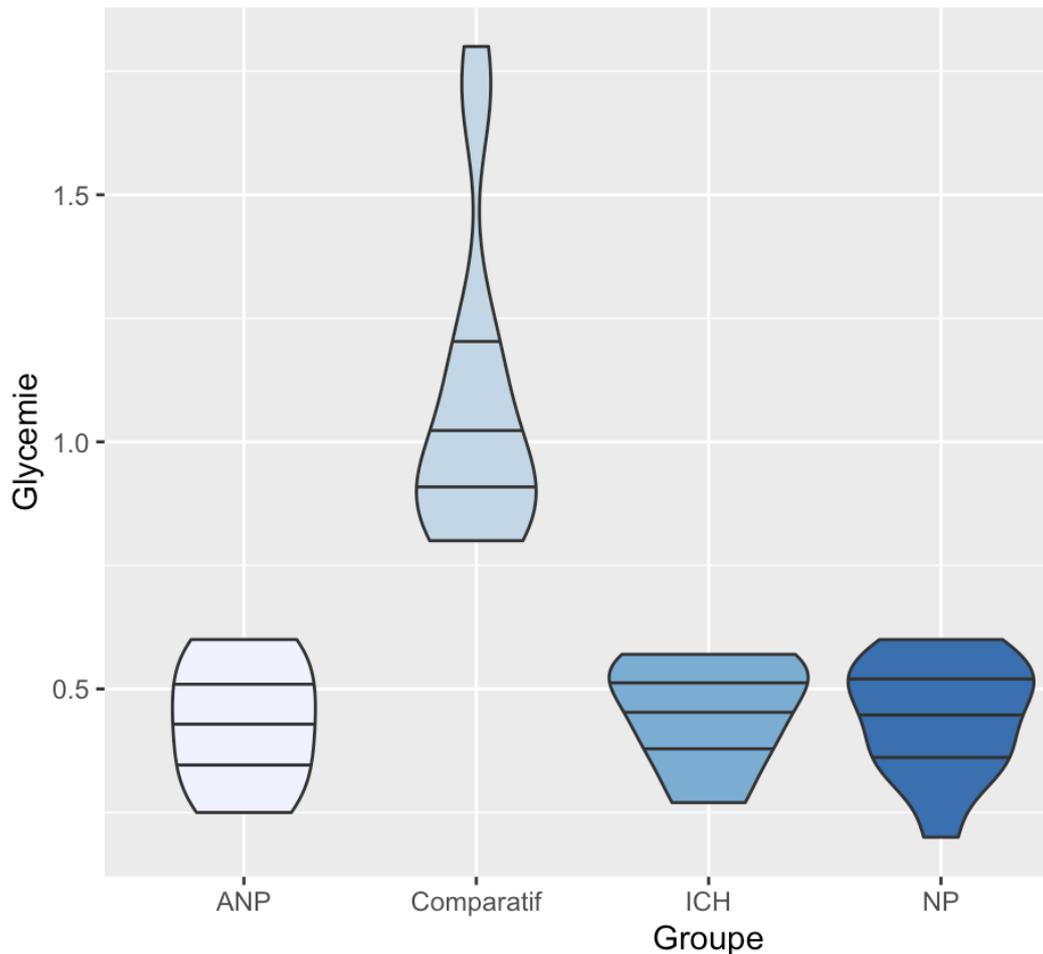


Figure 23 : Valeurs de glycémie selon les différents sous-groupes de l'étude

(ICH=Insulinome confirmé à l'histologie, NP = Nodules pancréatiques visualisés à l'échographie, ANP = Absence de nodules pancréatiques à l'échographie)

Tableau XIX : Médiane des glycémies selon les différents groupes

	Médiane (g/L)	Valeur minimale-maximale (g/L)	Test* <small>*comparaison par rapport au lot comparatif</small>	p-value
Confirmation d'insulinome à l'histologie (ICH, n=7)	0,46	0,27-0,57	Wilcoxon des rangs signés	6.182e-05
Nodules pancréatiques à l'échographie (NP, n=16)	0,45	0,2-0,6	Wilcoxon des rangs signés	1.133e-07
Absence de nodules pancréatiques à l'échographie (ANP, n=7)	0,485	0,25-0,6	Wilcoxon des rangs signés	2.389e-05
Lot comparatif (n=27)	0,97	0,8-1,8	/	/

c. Insulinémie

La Figure 24 présente les valeurs de l'insulinémie associée à la première glycémie obtenue pour chacun des furets des deux lots.

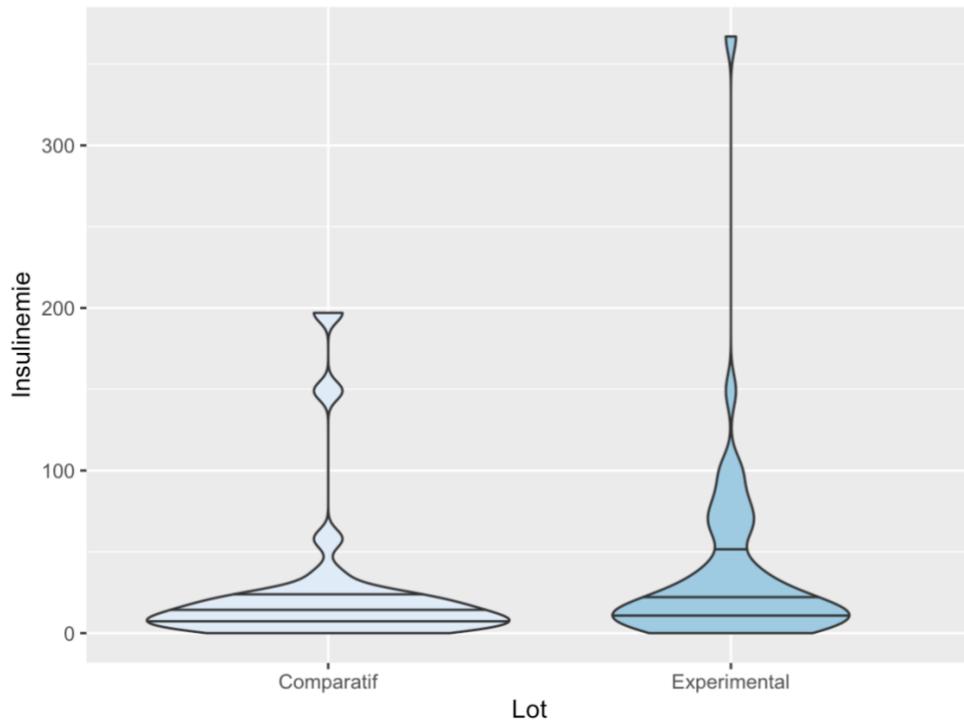


Figure 24 : Valeurs des insulinémies associées à la première glycémie chez les 27 furets du lot comparatif et les 44 furets du lot expérimental

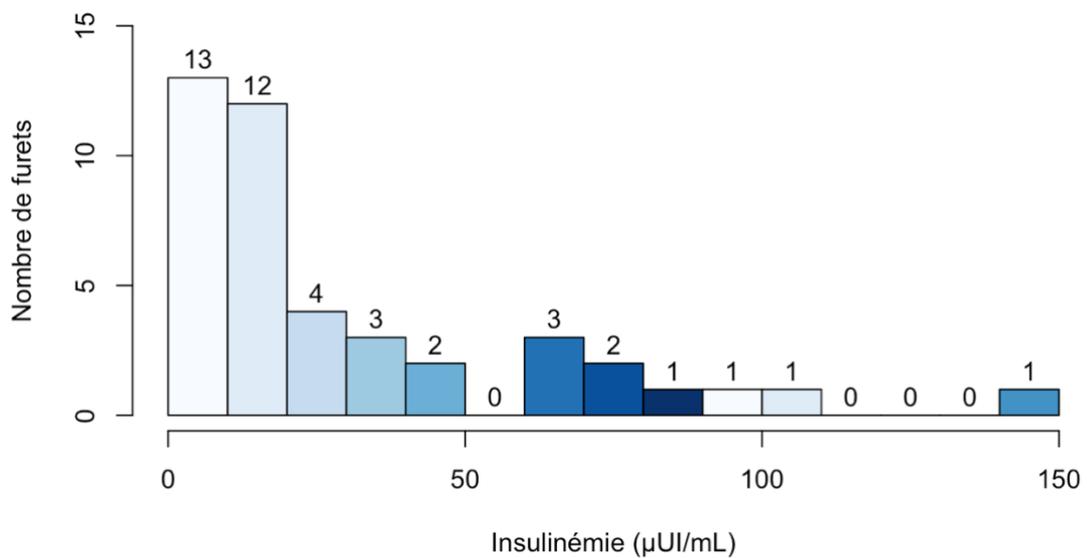


Figure 25 : Répartition des 44 furets selon les valeurs d'insulinémie

La médiane est obtenue pour une valeur d'insulinémie à 14 $\mu\text{UI}/\text{mL}$. Pour les quantiles, 25% des furets présentent une valeur $<9 \mu\text{UI}/\text{mL}$ et 25% une valeur $>38 \mu\text{UI}/\text{mL}$.

Si l'on compare l'histogramme avec le sous-groupe des furets dont l'insulinome a été confirmé à l'analyse histologique, on obtient la même tendance (Figure 26).

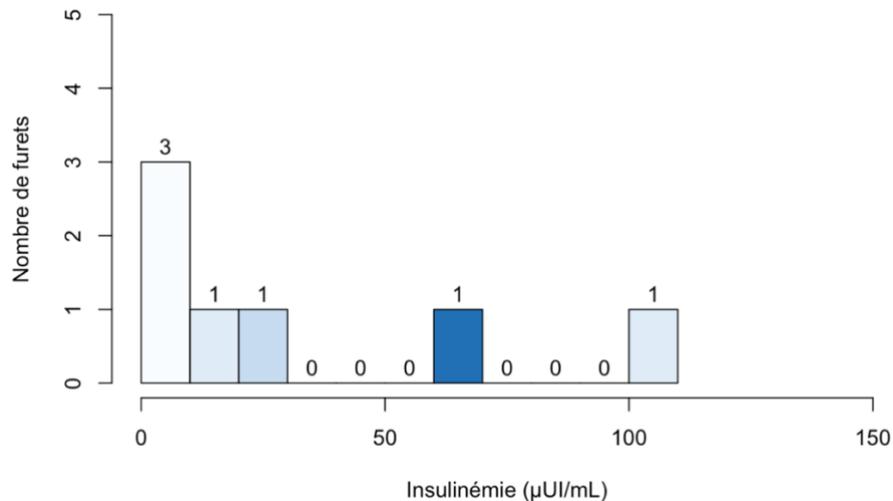


Figure 26 : Répartition des 7 furets dont l'insulinome a été confirmé par analyse histologique selon les valeurs d'insulinémie

Si l'on compare avec l'histogramme des valeurs d'insulinémies obtenues pour le lot comparatif (Figure 27), on observe également la même tendance si ce n'est la présence de deux valeurs d'insulinémie très augmentées.

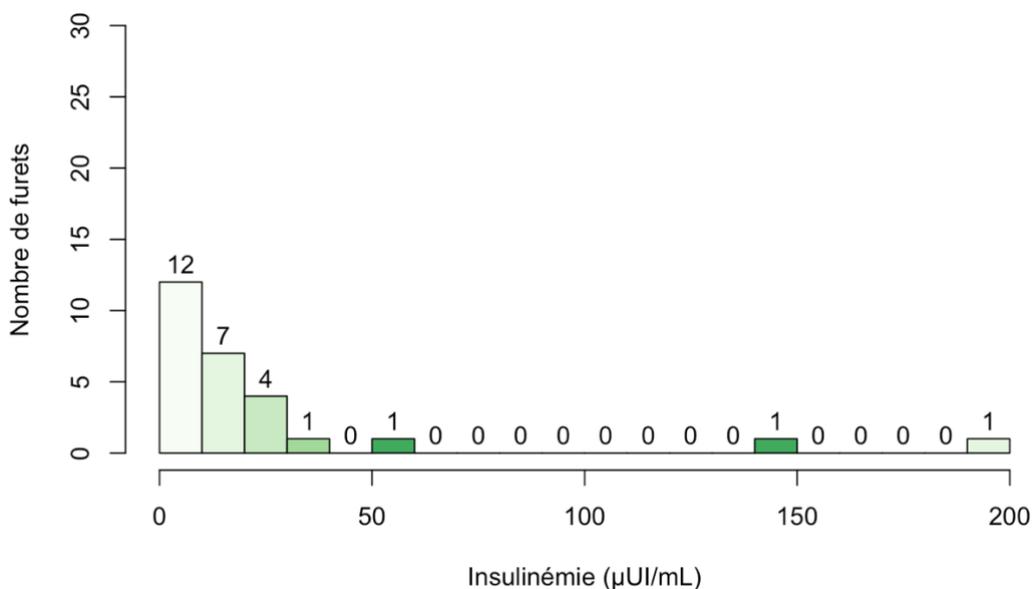


Figure 27 : Répartition des 27 furets du lot comparatif selon les valeurs d'insulinémie

Il n'y a pas de différence significative des valeurs d'insulinémies obtenues selon les différents sous-groupes (cf. Figure 28 et Tableau XX).

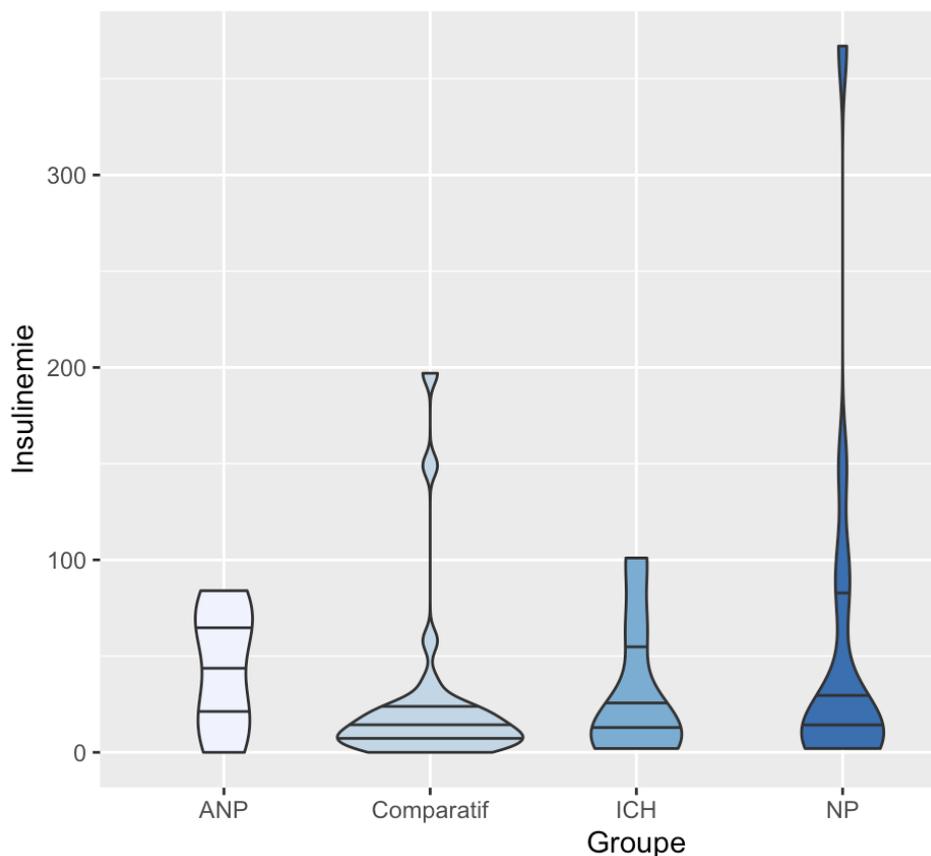


Figure 28 : Valeurs d'insulinémie selon les différents sous-groupes de l'étude

(ICH=Insulinome confirmé à l'histologie, NP = Nodules pancréatiques visualisés à l'échographie, ANP = Absence de nodules pancréatiques à l'échographie)

Tableau XX : Médianes et comparaisons des insulinémies selon les différents groupes, *NA = non applicable

	Médiane (μUI/mL)	Valeur minimale-maximale (μUI/mL)	Test	p-value
Confirmation d'insulinome à l'histologie (n=7)	11	2-101	Wilcoxon des rangs signés	0.7493
Nodules pancréatiques à l'échographie (n=16)	13,5	2-367	Wilcoxon des rangs signés	0.4946
Absence de nodules à l'échographie (n=7)	47	0-84	Wilcoxon des rangs signés	0.07369
Furets normoglycémiques → Lot comparatif	13	0-197	NA	NA

Après suppression de 3 valeurs aberrantes grâce à la méthode de vanderLoo, l'intervalle de référence d'insulinémie (en $\mu\text{UI}/\text{mL}$) obtenue à l'aide des 24 (27-3) furets du lot comparatif est le suivant : [0, 30,4]. Si l'on compare cet intervalle avec les médianes obtenues pour les sous-groupes du lot expérimental (Tableau XIX), il n'y a à priori aucune différence significative concernant les valeurs d'insulinémies mesurées pour des furets atteints ou non d'insulinome.

d. Ratio insuline/glucose

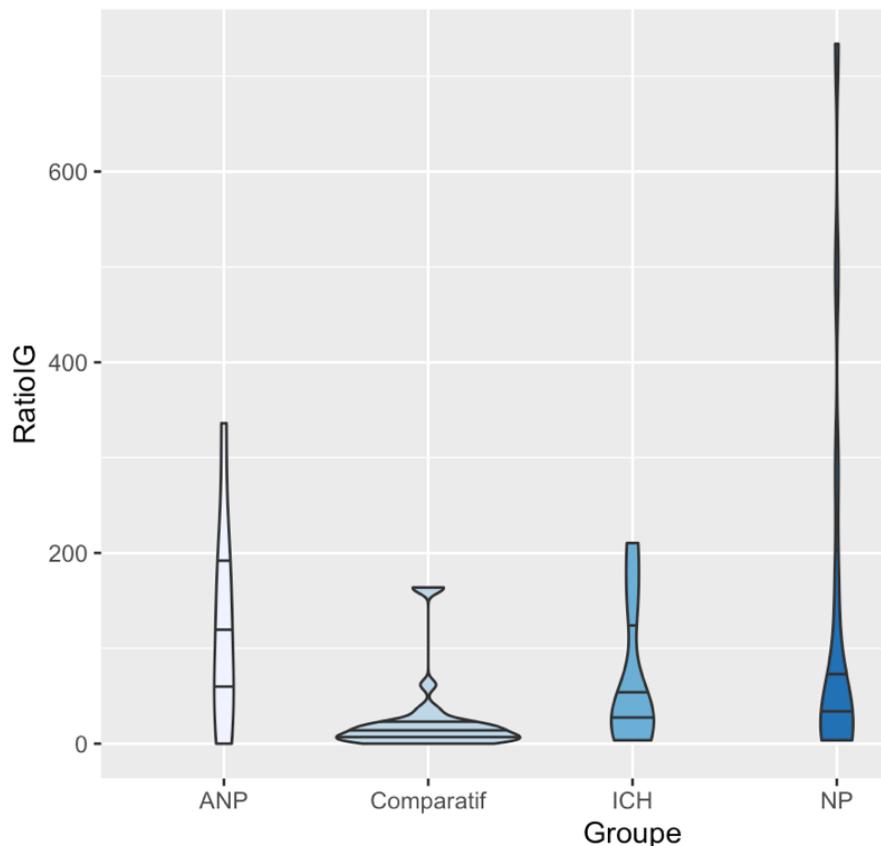


Figure 29 : Valeurs du ratio insuline/glucose selon les différents sous-groupes de l'étude

(ICH=Insulinome confirmé à l'histologie, NP = Nodules pancréatiques visualisés à l'échographie, ANP = Absence de nodules pancréatiques à l'échographie)

Après suppression de 3 valeurs aberrantes grâce à la méthode de vanderLoo, l'intervalle de référence du ratio insuline/glucose (en $\mu\text{UI}/\text{mg}$) obtenue à l'aide des 24 (27-3) furets du lot comparatif est le suivant : [0, 31,2]. Si l'on compare cet intervalle avec les médianes obtenues pour les sous-groupes du lot expérimental (Tableau XX),

il n'y a aucune différence significative concernant les valeurs du ratio insuline/glucose mesurées pour des furets atteints ou non d'insulinome.

Tableau XXI : Médiane des ratio insuline/glucose obtenues pour chaque groupe et comparaison des ratios avec le lot comparatif

	Médiane (μUI/mg)	Valeur minimale- maximale	Test	p-value
Confirmation d'insulinome à l'histologie (n=7)	15,3	0-210	Wilcoxon des rangs signés	0.06091
Nodules pancréatiques à l'échographie (n=16)	17,6	0-734	Wilcoxon des rangs signés	0.007708
Absence de nodules à l'échographie (n=7)	17,5	0-336	Wilcoxon des rangs signés	0.006315
Furets normoglycémiques → Lot comparatif	11	0-164	NA	NA

e. Comparaison des valeurs diagnostiques de la glycémie, de l'insulinémie et du ratio insuline/glucose

A ce stade, il nous a paru intéressant de comparer la valeur diagnostique des différents paramètres énumérés ci-dessus. Pour cela, nous avons utilisé l'outil biostatistique des courbes de ROC (Receiver Operating Characteristic).

Les courbes (Figure 30) sont tracées en fonction des résultats de glycémie, d'insulinémie et du calcul du ratio insuline/glucose de tous les furets de l'étude, à savoir les furets suspects d'insulinome (lot expérimental) et les furets non suspects d'insulinome (lot comparatif). L'axe des abscisses correspond aux faux positifs c'est-à-dire à $1 - Sp$ avec Sp la spécificité. L'axe des ordonnées correspond aux vrais positifs, c'est-à-dire à la sensibilité Se . Lorsque les tests sont parfaits, les courbes sont logarithmiques.

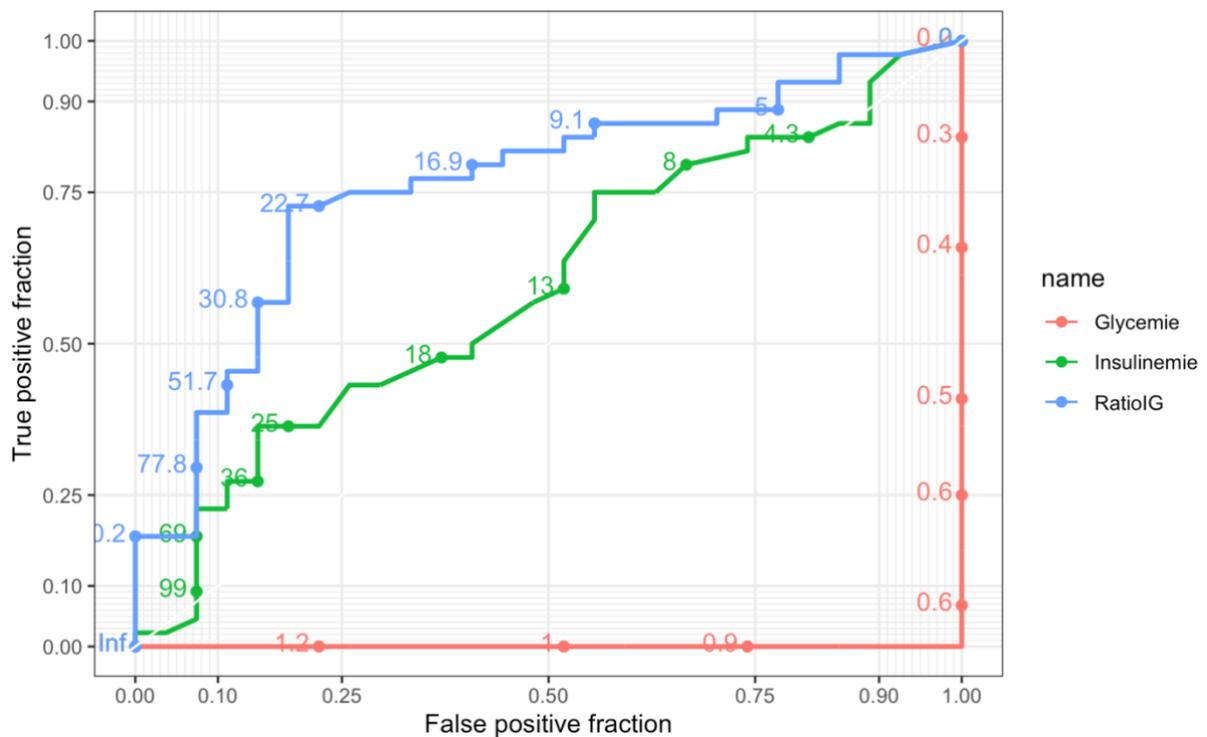


Figure 30 : Courbes de ROC de la glycémie, de l'insulinémie et du ratio insuline/glucose

La courbe de glycémie n'est pas interprétable, probablement parce qu'elle correspond au critère d'inclusion de nos deux lots comparatif et expérimental.

L'aire sous la courbe peut être calculée pour avoir une idée de la fiabilité des paramètres testés, c'est-à-dire leur valeur diagnostique. Plus l'aire sous la courbe est grande, meilleure est la performance du test. L'aire sous la courbe >0.5 indique que les tests donnent une réponse qui n'est pas aléatoire et qui vaut un peu plus qu'un pile ou face pour décider si le patient a un insulinome ou non. Un test parfait (Se=100% et Sp =100%) aurait une valeur d'aire sous la courbe égale à 1. Ici, l'aire sous la courbe du ratio insuline/glucose vaut 0,76. Elle est plus élevée que celle de l'insulinémie à 0,59. Cela signifie que le rapport insuline/glucose est plus fiable que la mesure de l'insulinémie. Toutefois, la performance clinique de ces tests demeure insatisfaisante car l'aire sous la courbe est inférieure à 0,90.

f. Courbes de glycémie et d'insulinémie

Les données récoltées n'ont pas permis d'obtenir les courbes de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps pour tous les furets. Le Tableau XXII résume le nombre de couple de valeurs de glycémie/insulinémie obtenus.

Tableau XXII : Nombre de couples de valeurs glycémie/insulinémie obtenus

Couples de valeur glycémie/insulinémie mesurés	Nombre de furet
1	14
2	10
3	11
4	9

Afin de réaliser ces courbes, le laboratoire préconise de réaliser le même protocole utilisé en médecine canine, à savoir au minimum quatre prises de sang lorsque le furet est à jeun, toutes espacées à une heure d'intervalle. Il s'agit du protocole théorique. En pratique, cela n'est pas toujours réalisé si le furet réalise des crises hypoglycémiques nécessitant d'administrer du glucose en urgence.

Si l'on s'intéresse aux courbes de glycémie/insulinémie en fonction du temps pour les 9 furets ayant 4 couples de valeurs (cf. *figure 31 à 39*), on observe des variations individuelles importantes concernant les valeurs d'insulinémie, dépendant ou non du dernier repas.

Le Tableau XXIII résume les caractéristiques cliniques de chacun de ces 9 furets, afin de mieux comprendre les courbes de glycémie et d'insulinémie.

Tableau XXIII : Caractéristiques cliniques des 9 furets pour lesquels ont été obtenues des courbes de glycémie/insulinémie avec 4 couples de valeurs, *NA = non applicable

Furet	Symptômes	Échographie	Nodule(s) à l'échographie	Prise en charge	Confirmation histologique de l'insulinome	Évolution clinique
N°1 – Femelle implantée de 6 ans	Faiblesse, ataxie et parésie	Non	NA	Médicale (Prednisolone)	NA	Amélioration
N°2 – Femelle stérilisée de 6 ans	Perte de poids, convulsions	Oui	Non	Médicale (Prednisolone)	NA	Amélioration
N°3 – Mâle implanté de 6 ans	Fatigabilité	Oui	Oui	Médicale (Prednisolone)	NA	Amélioration
N°4 – Mâle stérilisé de 5 ans	Perte de poids, trémulations, ptyalisme, prurit des babines	Oui	Non renseigné	Médicale (Prednisolone)	NA	Amélioration
N°5 – Femelle stérilisée de 3 ans	Fatigabilité, faiblesse, ataxie, trémulation, dépilation queue	Oui	Oui	Médicale (Prednisolone et diazoxide)	NA	Aggravation
N°6 – Femelle implantée de 4 ans	Faiblesse, ataxie, parésie, dépilation queue	Oui	Oui	Chirurgicale (Pancréatectomie partielle)	Oui	Amélioration
N°7 – Mâle implanté de 4 ans	Fatigabilité, faiblesse, parésie, trémulation	Oui	Oui	Médicale (Prednisolone et diazoxide)	NA	Amélioration
N°8 – Mâle stérilisé de 2 ans	Fatigabilité, faiblesse, ataxie	Oui	Oui	Médicale (Prednisolone)	NA	Stabilité
N°9 – Mâle implanté de 6 ans	Fatigabilité, faiblesse, perte de poids, ataxie, dépilation queue	Oui	Oui	Médicale (prednisolone, diasoxide) et chirurgicale (nodulectomie)	Non	Aggravation

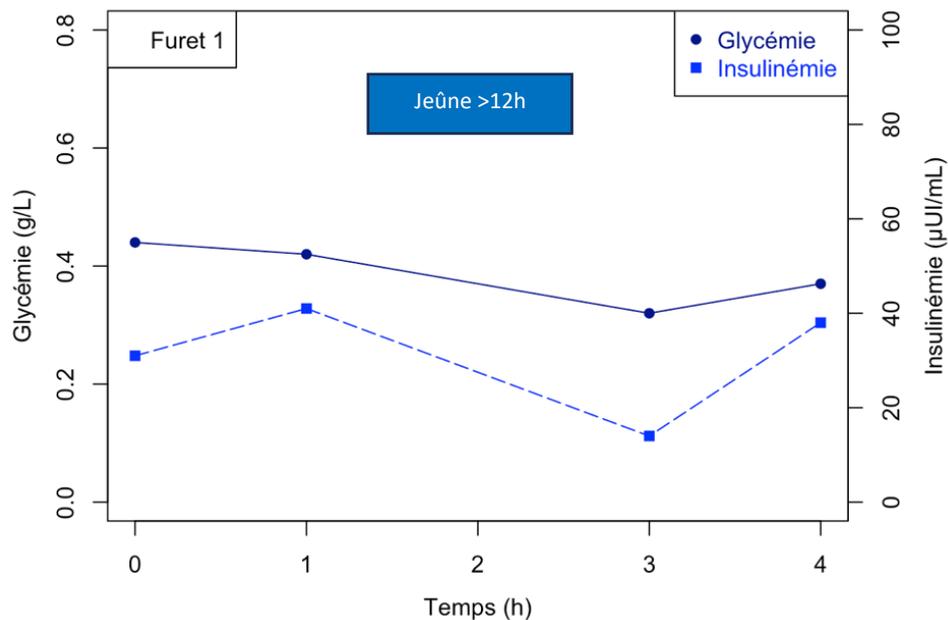


Figure 31 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 1

Le furet n°1 est à jeun depuis la nuit et la première prise de sang est réalisée à 10h30. Il reste à jeun durant toute la procédure, soit jusqu'à 14h30. Ici, toutes les valeurs d'insulinémies sont normales. On observe qu'elles fluctuent avec une forte variabilité en fonction du temps, sans forcément être corrélées aux valeurs de glycémie. L'échographie n'a pas été réalisée. Un traitement médical à base de prednisolone conduit à une amélioration clinique mais l'on ne saura jamais s'il s'agissait ou non d'un insulinome.

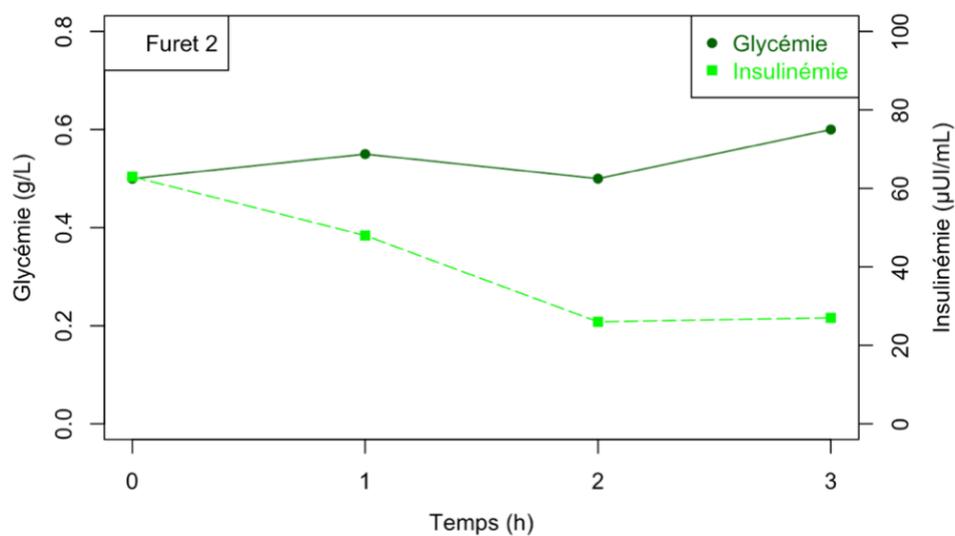


Figure 32 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 2

Chez le furet n°2, la durée de mise à jeun n'est pas précisée. Aucun repas ne lui est fourni durant la procédure. L'insulinémie est augmentée à T0 et T1 puis se normalise. Encore une fois, on observe des fluctuations importantes de la valeur de l'insulinémie en fonction du temps, sans corrélation avec la glycémie. L'échographie n'a pas révélé de nodule pancréatique et l'administration de prednisolone conduit à une amélioration clinique. L'insulinome est fortement suspecté car les couples de valeur sont diagnostiques d'un insulinome (hypoglycémie sévère avec hyperinsulinémie). Cependant, le doute subsiste sur la mise en place d'un jeûne chez ce patient.

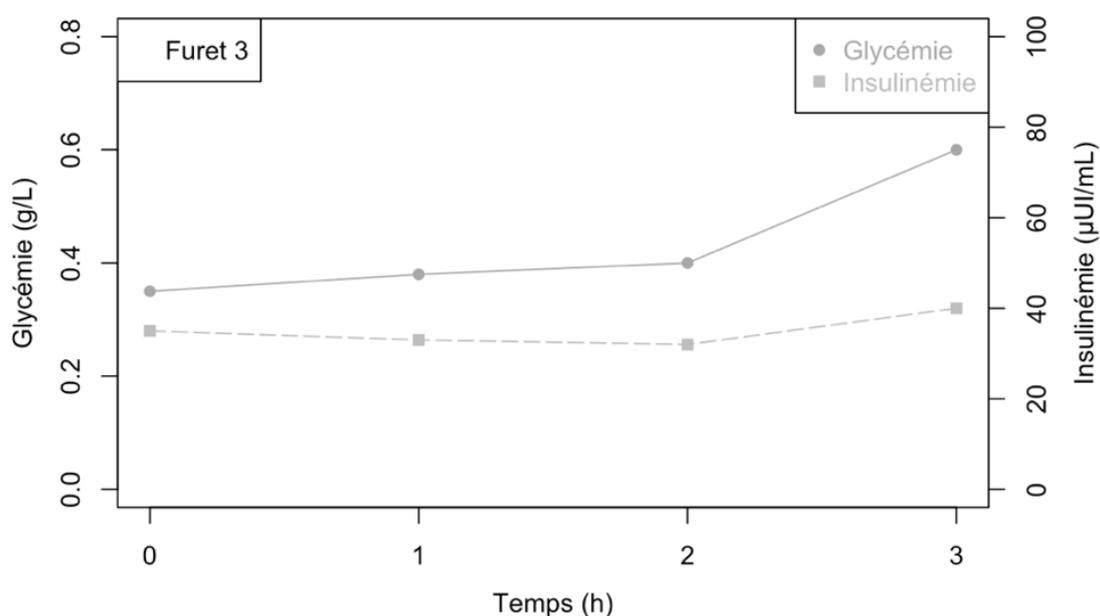


Figure 33 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 3

Chez le furet n°3, aucune précision n'est notée concernant son dernier repas. On suppose qu'il est à jeun durant la procédure. Les valeurs d'insulinémie sont supposées normales, bien que nous n'ayons pas les valeurs de référence du laboratoire. L'échographie révèle la présence de nodules pancréatiques. Un traitement à base de prednisolone améliore la clinique de l'animal. Ici l'insulinome est fortement suspecté, malgré des valeurs d'insulinémie qui sont supposées être dans les normes.

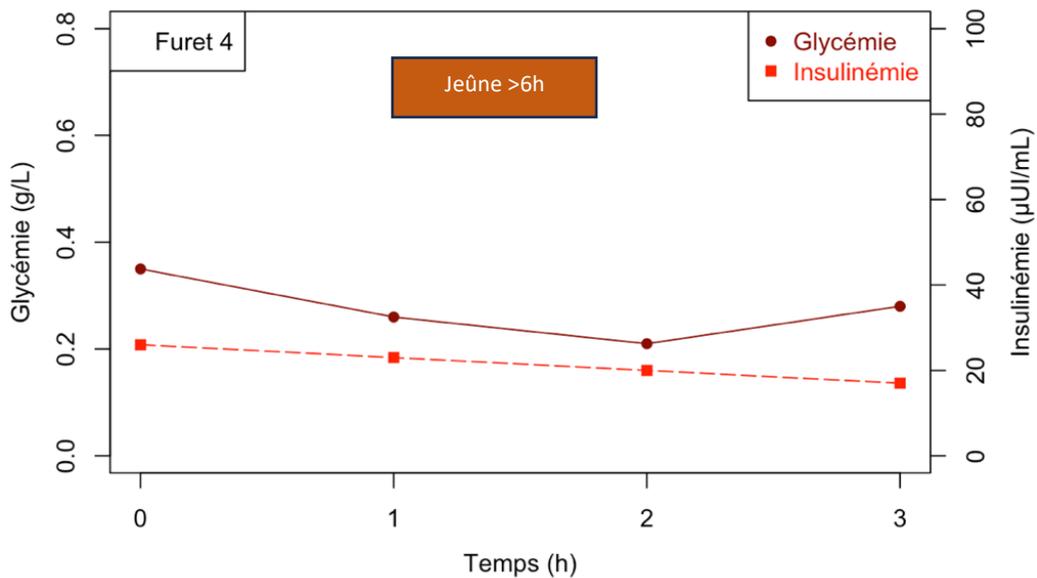


Figure 34 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 4
 Chez le furet n°4, le dernier repas date de 8h et la première prise de sang est réalisée à 14h15. Le furet reste à jeun durant la procédure. Toutes les valeurs d'insulinémies sont dans les normes. Une échographie est réalisée mais la présence de nodule pancréatique n'est pas renseignée. Un traitement médical à base de prednisolone conduit à une amélioration clinique. Encore une fois, l'insulinome est suspecté en raison du couple normoinsulinémie et hypoglycémie puisque la boucle de régulation de l'insuline est anormale. Le succès de l'essai thérapeutique est également en faveur d'un insulinome.

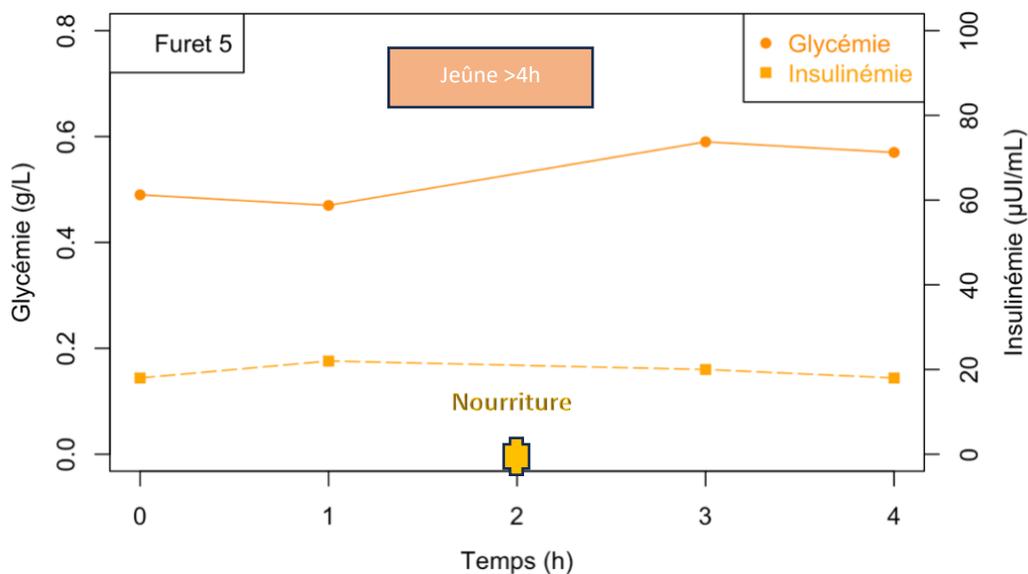


Figure 35 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 5

Le furet n°5 mange son dernier repas à 8h et la première prise de sang est réalisée à 12h20. Il reçoit quelques bouchées à 14h, c'est-à-dire durant la procédure qui se termine à 16h20. Les valeurs d'insulinémie ne sont pas augmentées. A l'échographie, au moins un nodule sur le lobe droit du pancréas est observé. La NFS révèle une anémie et la biochimie une hyperglobulinémie modérée. L'administration de prednisolone et de diazoxide ne permet pas d'amélioration clinique avec une aggravation de la fréquence des crises motivant l'euthanasie. A ce stade, l'hypothèse d'un insulinome ne répondant pas au traitement médical est envisageable, mais la présence d'une autre maladie est probable.

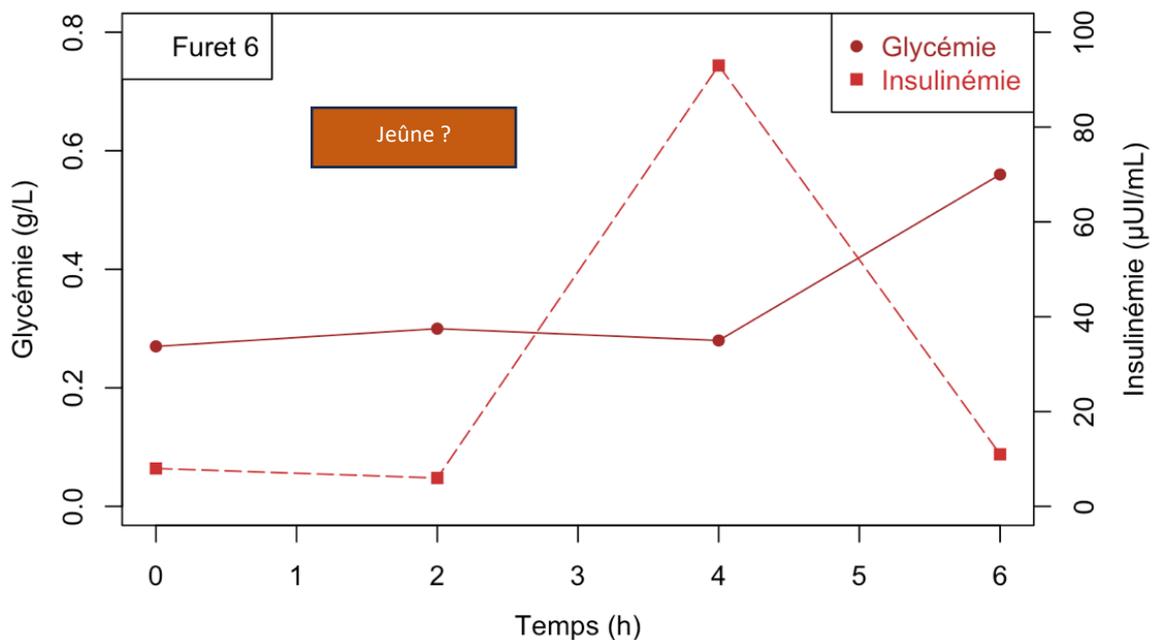


Figure 36 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 6
Aucune information n'est rapportée concernant le dernier repas du furet n°6. Le furet est supposé à jeun durant la procédure mais un doute persiste en raison de l'augmentation de la glycémie à T6. Seule la valeur d'insulinémie à T4 est augmentée. L'histologie confirme l'insulinome. Ce cas illustre l'importance de réaliser une courbe de glycémie sur plusieurs heures car les premières valeurs d'insulinémies étaient normales.

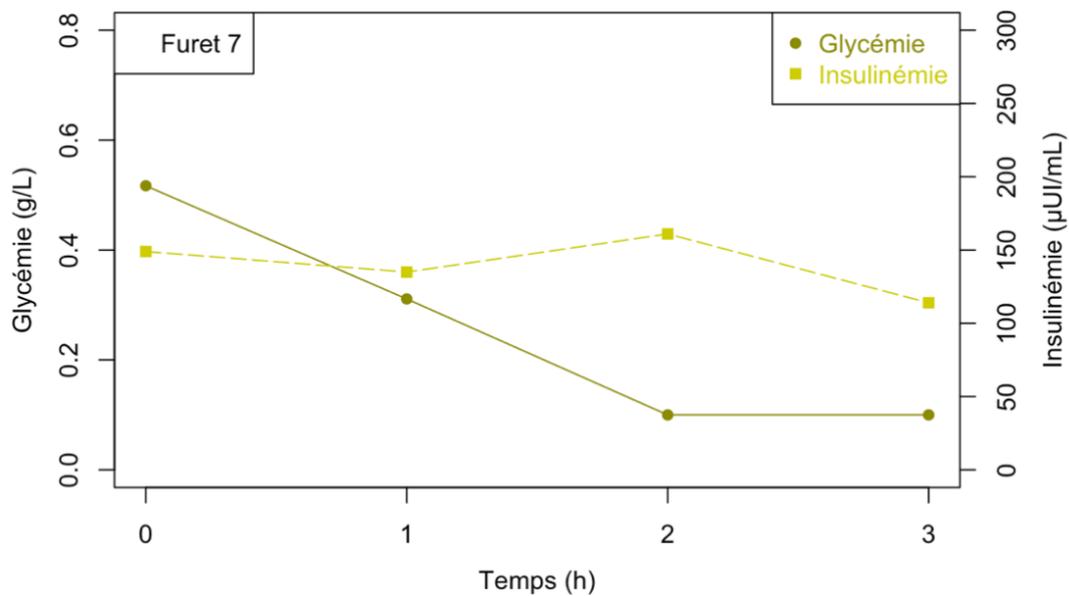


Figure 37 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 7

Aucune information n'est notée concernant le dernier repas du furet n°7. En revanche, il reste à jeun durant la procédure. Les valeurs d'insulinémies sont toutes très augmentées et leurs variations ne sont pas forcément corrélées aux variations de glycémie. Plusieurs nodules pancréatiques sont observés à l'échographie. Une bithérapie à base de prednisolone et de diazoxide permet une amélioration clinique. Ici, toutes les informations sont en faveur d'un insulinome malgré l'absence d'histologie.

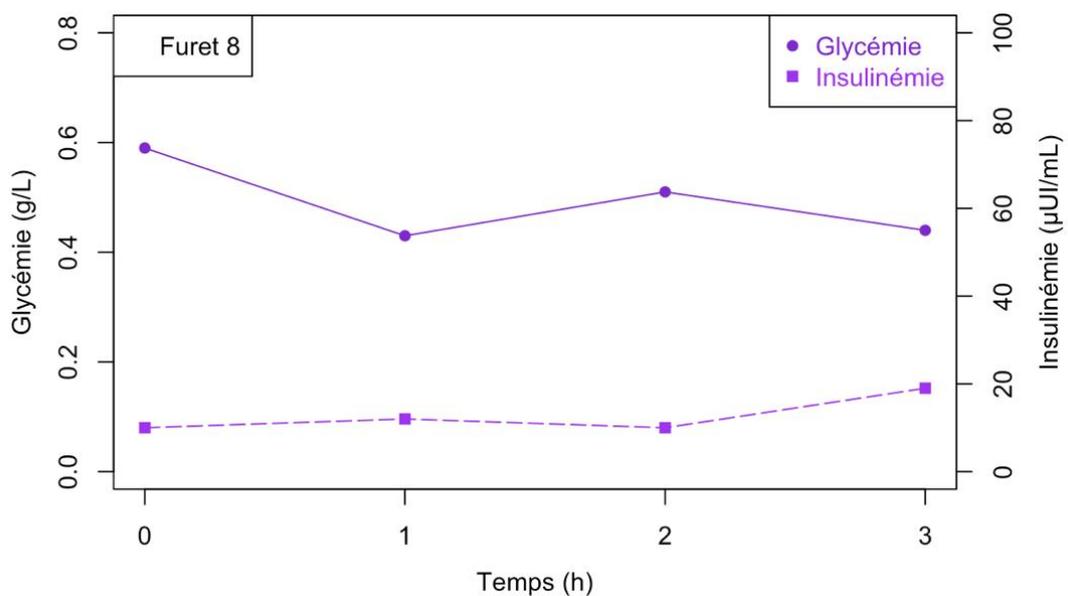


Figure 38 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 8

Aucune information n'est notée concernant le dernier repas du furet n°8. Un doute persiste quant à un possible repas entre T1 et T2. Les valeurs d'insulinémies ne sont pas augmentées. Plusieurs nodules pancréatiques sont visualisés à l'échographie. Un traitement médical à base de prednisolone conduit à une stabilisation des symptômes. Des analyses sanguines (NFS, biochimie et ionogramme) sont réalisées et ne révèlent aucune anomalie. L'hypothèse d'un insulinome ne répondant pas au traitement médical est possible, mais la présence d'une tumeur extra-pancréatique n'est pas à exclure.

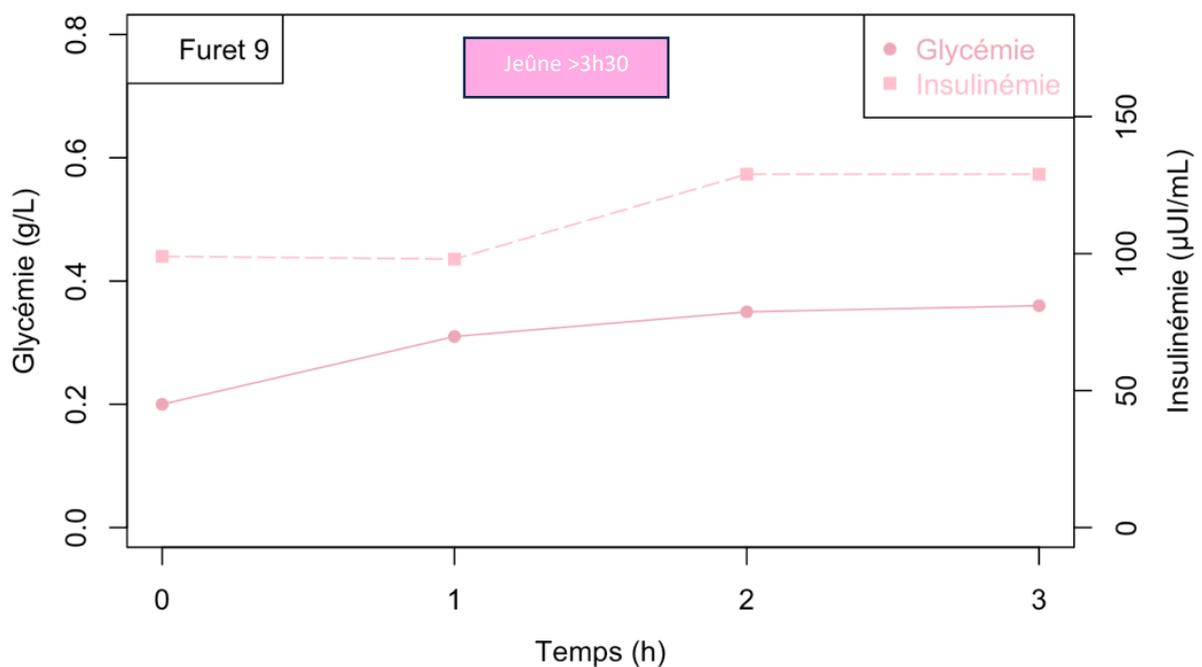


Figure 39 : Courbe de glycémie et d'insulinémie en fonction du temps chez le furet 9

Le furet n°9 mange son dernier repas à 6h30 et la première prise de sang a lieu à 9h. Il reste à jeun durant toute la procédure. Les valeurs d'insulinémie sont toutes fortement augmentées. Un nodule pancréatique est observé à l'échographie et retiré par nodulectomie. L'insulinome n'est pas confirmé à l'histologie mais la clinique et les valeurs d'insulinémie sont en faveur.

g. Imagerie médicale

Pour les 44 furets, la majorité des vétérinaires réalisent une échographie abdominale (cf. Figure 40).

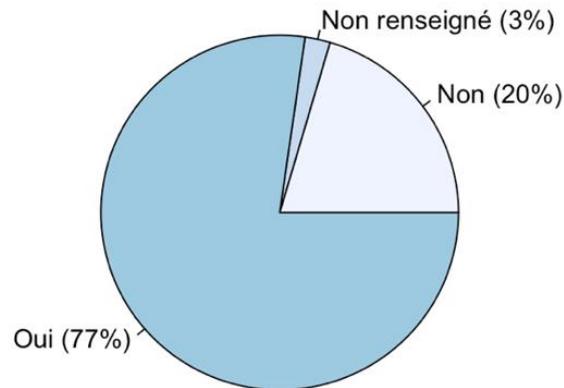


Figure 40 : Réalisation d'une échographie abdominale

Parmi les furets échographiés, les vétérinaires observent des nodules pancréatiques pour 59% d'entre eux (cf. Figure 41).

Dans 35% des cas, un unique nodule est observé.

Dans 65% des cas, les imageurs observent un à cinq nodules.

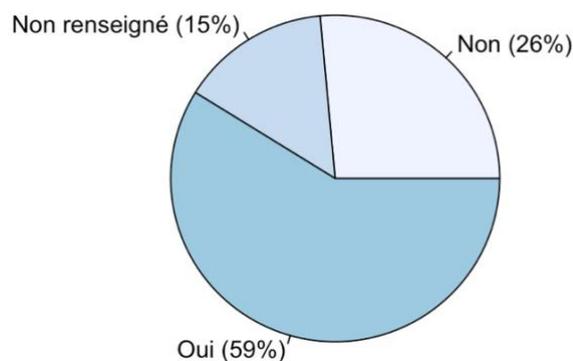


Figure 41 : Observation de nodules pancréatiques à l'échographie

Dans la grande majorité des cas, aucune métastase n'est observée à l'échographie (cf. Figure 42). Seules des adénomégalies locales sont observées mais aucune infiltration du foie n'a été détectée.

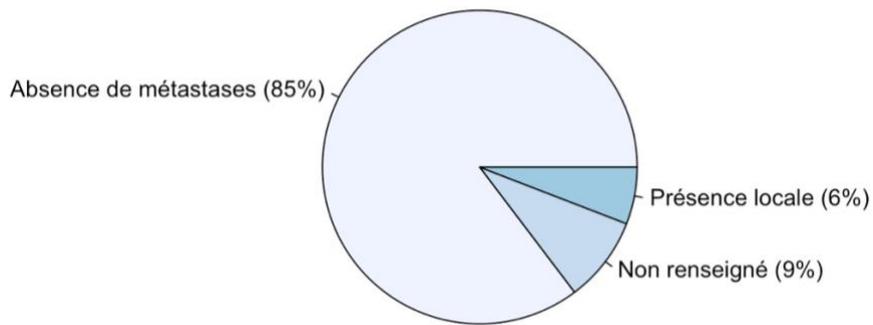


Figure 42 : Présence de métastases à l'échographie

h. Biopsies et résultats histopathologiques

Dans 68% des cas, une chirurgie est réalisée. La moitié des chirurgiens réalise une technique de nodulectomie et plus d'un tiers réalise une pancréatectomie partielle (Figure 43).

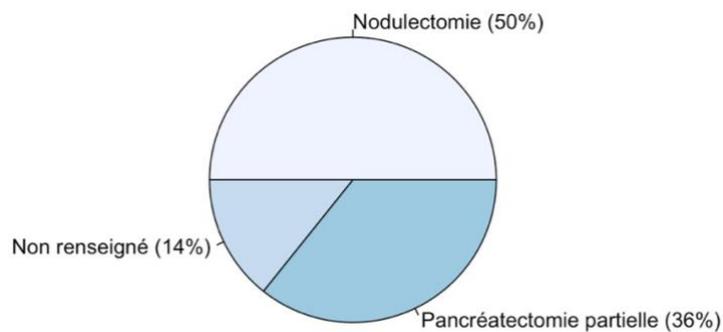


Figure 43 : Technique chirurgicale réalisée

Parmi les répondants ayant renseigné le nombre de nodules visualisés au cours de la chirurgie, aucun n'a observé un seul et unique nodule comme c'était le cas à l'échographie, mais plutôt 2 ou 3 nodules (Figure 44).

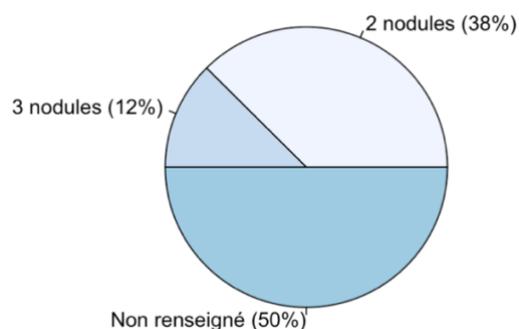


Figure 44 : Nombre de nodules pancréatiques visualisés à la chirurgie

Une analyse histologique est réalisée dans environ un quart des cas (24%) et confirme l'insulinome dans 60% des cas. Les conclusions des analyses sont répertoriées dans le Tableau XXIV. Il est important de constater que l'absence de confirmation d'insulinome ne peut catégoriquement exclure la maladie dans les 40% des cas restants.

Tableau XXIV : Conclusions des analyses histopathologiques

Insulinome	5
Insulinome et nodules d'hyperplasie	1
Tumeur neuro-endocrine (tumeur des cellules du système APUD) + lymphadénopathie	1
Total	7
Hyperplasie nodulaire du pancréas exocrine	2
Total	2

7. Traitement de l'insulinome

a. Prise en charge réalisée

Environ deux tiers des vétérinaires réalisent une prise en charge médicale et un vétérinaire sur dix réalise une prise en charge chirurgicale seule.

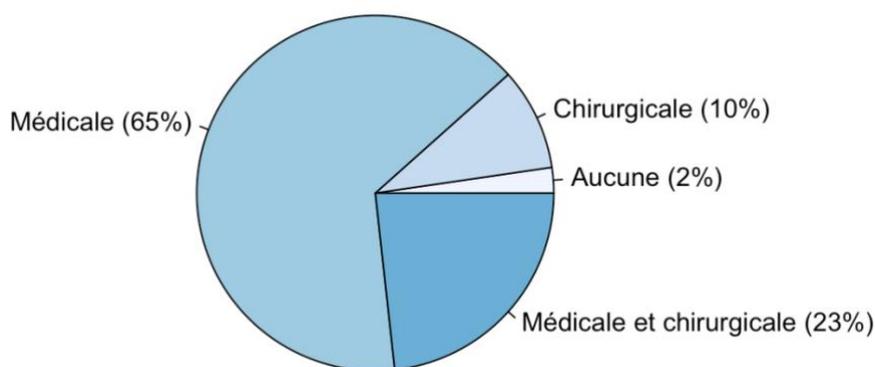


Figure 45 : Prise en charge réalisée

b. Traitement médical

Parmi les 44 furets inclus dans l'étude, 39 reçoivent un traitement médical, soit 89% des furets. Les principales molécules utilisées sont la prednisolone et le diazoxide, utilisées seules ou en association.

Tableau XXV : Molécules administrées

Molécule	Nombre de furets (%)
Prednisolone seul	19/39 (49%)
Diazoxide seul	2/39 (5%)
Prednisolone et diazoxide	18/39 (46%)

c. Traitement chirurgical

Une chirurgie est réalisée chez 14 furets (soit 32% des cas).

La moitié des chirurgiens réalise une technique de nodulectomie (Figure 43).

Parmi les répondants ayant renseigné le nombre de nodules visualisés, aucun n'a observé un seul et unique nodule, mais plutôt 2 ou 3 nodules (Figure 44).

Une analyse histologique est acceptée par les propriétaires dans presque un quart des cas (24%). Malheureusement, très peu d'informations sont renseignées concernant la localisation des nodules vis-à-vis des régions du pancréas, d'où l'absence d'interprétation de ces données dans l'étude.

Des complications chirurgicales sont observées chez 3 furets avec :

- un cas d'hyperglycémie persistante 24h après l'intervention,
- un cas de péritonite entraînant la mort du furet 2 jours après l'intervention chirurgicale
- un cas de pancréatite.

8. Rémission clinique

Les vétérinaires ont été interrogés sur la réalisation ou non d'un suivi pour les animaux intégrés dans l'étude. Les données de suivi ne sont pas renseignées pour 4 furets. Nous n'avons donc des informations sur le suivi que pour 40 des 44 furets.

Sur ces 40 furets, 3 n'ont pas été suivi par les vétérinaires.

Une amélioration clinique sans rechute est obtenue pour 17 furets (soit 43%). Trois furets sont stabilisés (7%) et 9 présentent une amélioration transitoire suivie d'une rechute. Enfin une aggravation est constatée pour 8 furets (20%) malgré la prise en charge. L'aggravation peut s'expliquer par la présence d'affection concomitante dans la moitié des cas.

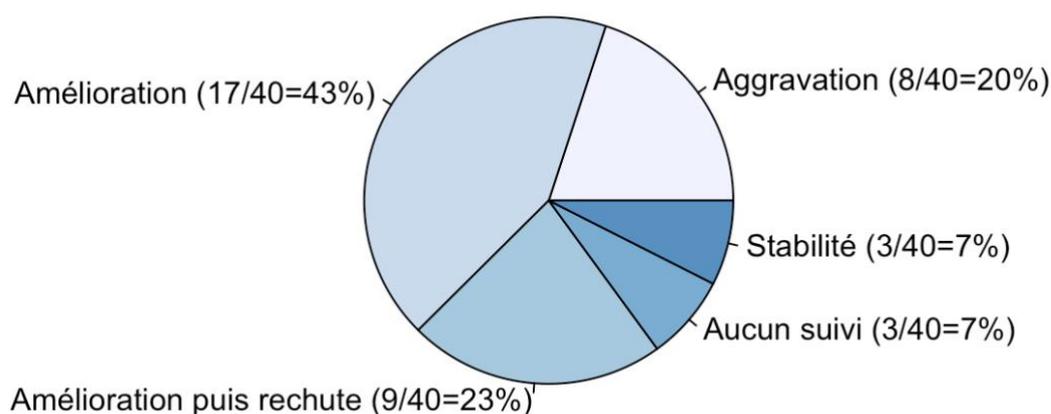


Figure 46 : Évolution clinique des 40 furets pour lesquels existent des données de suivi

Le Tableau XXVI expose l'évolution clinique des furets en fonction de leur traitement et de la détection ou non d'affections concomitantes.

Tableau XXVI : Évolution clinique selon le traitement et la présence d'affection concomitante

Evolution clinique	Furets avec traitement médical seul	Furets avec traitement chirurgical seul	Furets avec traitement médical et chirurgical	Furets sans aucun traitement	Nombre de furets	Nombre de furets avec des affections concomitantes
Aggravation	7	0	1	0	8	4/8 (50%)
Stabilité	3	0	0	0	3	0/3 (0%)
Amélioration puis rechute	3	0	6	0	9	2/9 (22%)
Amélioration	12	2	3	0	17	3/17 (18%)
Aucun suivi	1	1	0	1	3	2/3 (66%)
Total avec données de suivi	26	3	10	1	40	11/40 (28%)
Total de l'étude	29	4	10	1	44	13/44

* Pour rappel (IV.4.e), au total 13 furets sur 44 présentaient des affections concomitantes au moment du diagnostic. Cependant, 2 furets parmi les 13 n'avaient aucun renseignement concernant leur suivi d'où la présentation de 11 cas de furets suivis avec affections concomitantes.

9. Analyse de survie sur 40 furets

Parmi les 40 furets dont on a recueilli les données de survie :

- 20 furets sont morts avec connaissance de la date de décès :
 - 4 furets ont été suivi moins de 6 mois (dont 2 avec aggravation des symptômes en 29 et 56 jours, 1 avec une amélioration sur 179 jours et 1 avec une amélioration puis rechute en 56 jours)
 - 6 furets ont été suivi entre 6 mois et un an (dont 3 aggravations, 2 améliorations et 1 stabilité des signes cliniques)
 - 8 furets ont été suivis entre un an et deux ans (4 améliorations et 4 améliorations puis rechute des signes cliniques)
 - 1 furet a été suivi plus de deux ans avec une amélioration puis une rechute de ses symptômes

- 19 ont été perdus de vue
 - 9 furets ont été suivi moins de 6 mois (dont 2 sans suivi et 7 furets avec amélioration des symptômes)
 - 3 furets ont été suivi entre 6 mois et un an (dont 1 aggravation, 1 amélioration puis rechute et 1 stabilité des signes cliniques)
 - 4 furets ont été suivis entre un an et deux ans (1 aggravation, 1 amélioration, 1 amélioration puis une rechute, 1 stabilité des signes cliniques)
 - 4 furets ont été suivis plus de deux ans (1 aggravation, 1 amélioration, 1 amélioration puis une rechute, 1 sans suivi)
- 1 furet est encore vivant à la fin de l'étude

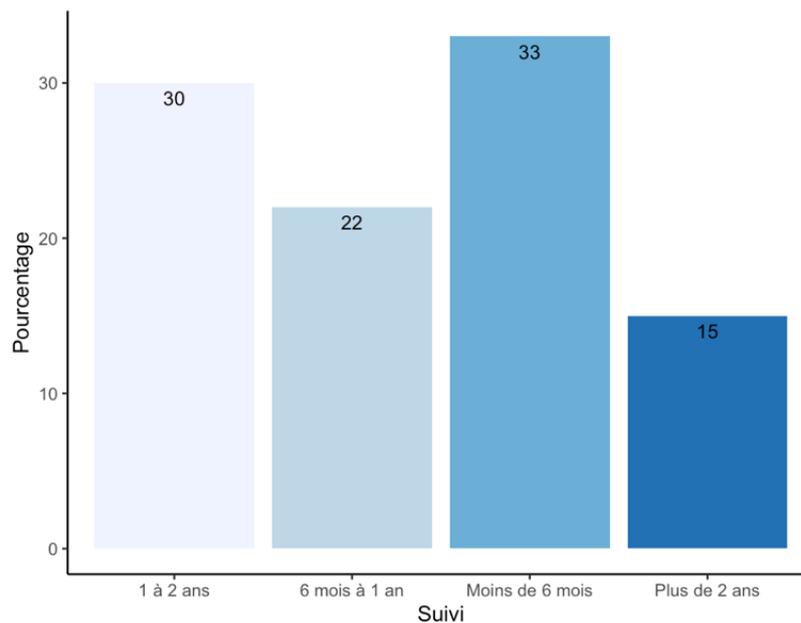


Figure 47 : Durée de suivi des 40 furets

D'après la Figure 48, la majorité des perdus de vue ont lieu dès le tout début du suivi, dans les 6 premiers mois après le dosage de l'insulinémie.

Les furets perdus de vue, le furet encore vivant et les furets pour lesquels aucun suivi n'est réalisé sont censurés pour réaliser l'étude de survie.

Etant donné qu'il y a autant de données non censurées (20 furets) que de données censurées (20 furets), il nous a semblé intéressant de réaliser le modèle de survie de Kaplan-Meier pour obtenir un ordre de grandeur des médianes de survie selon différents critères (tout traitement confondu, selon le traitement, le sexe, l'âge).

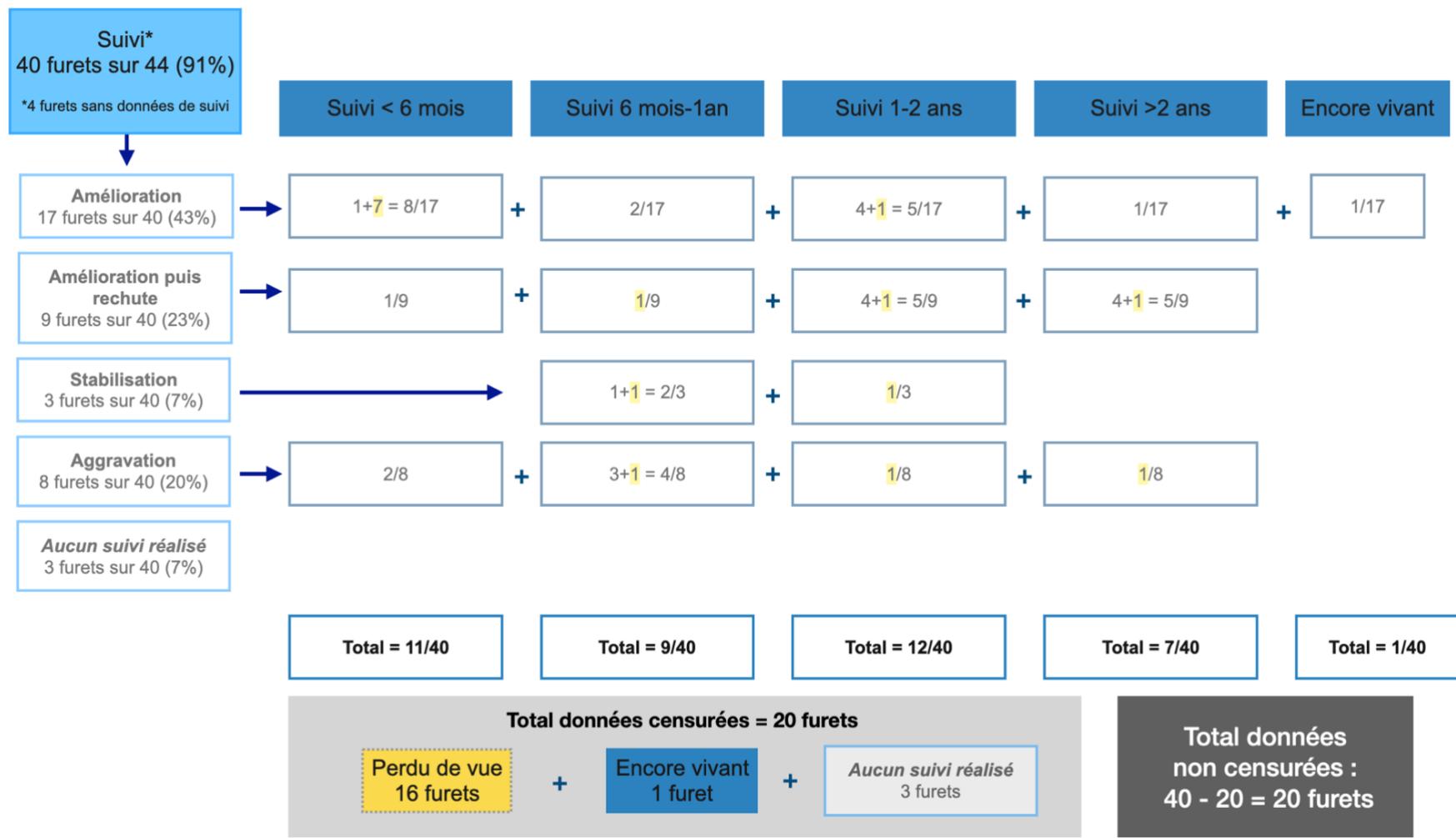


Figure 48 : Caractéristiques des 40 furets dont les données de suivi ont été rapportées



a. Analyse de survie tout traitement confondu

La médiane de survie, tout traitement confondu, est de 479 jours (IC95% = 397-NA) (Figure 49). Concrètement, parmi les 40 furets de l'étude, cela signifie qu'on estime que 50% d'entre eux (soit 20 furets) sont encore en vie 479 jours (soit 1 an et 3 mois) après leur dosage d'insulinémie.

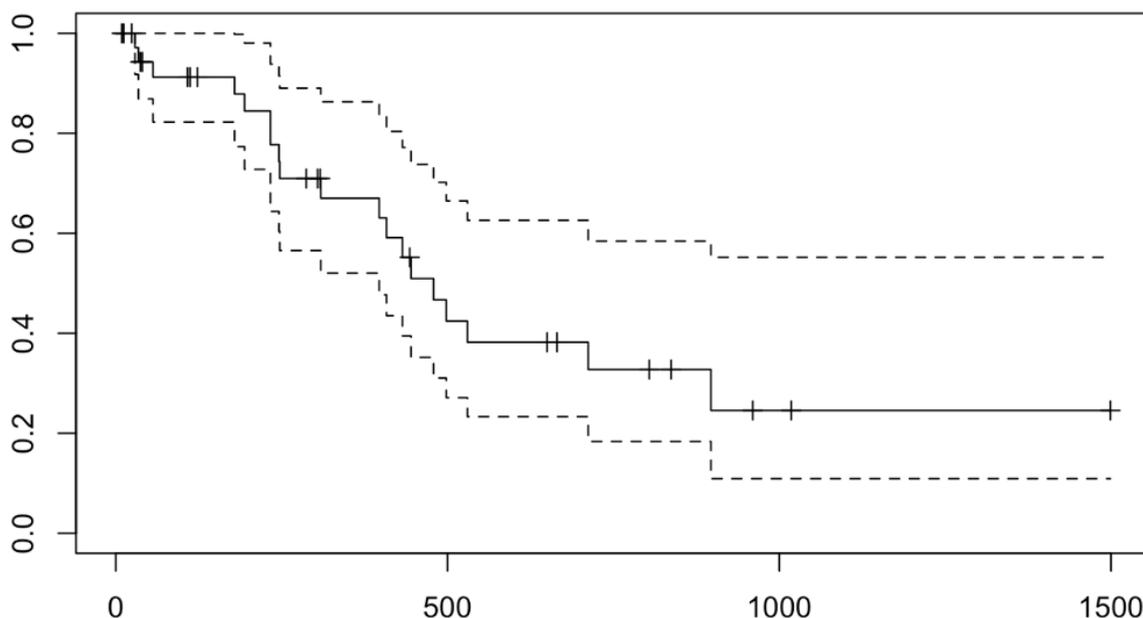


Figure 49 : Courbe de survie en jours, tout traitement confondu

La ligne continue indique l'estimation de la fonction de survie et les lignes en pointillées représentent l'estimation de l'intervalle de confiance à 95%.

b. Analyse de survie en fonction du traitement réalisé

Les courbes de survies sont tracées pour 2 prises en charge chirurgicale, 28 prises en charge médicale et 10 prises en charge médicale et chirurgicale.

La médiane de survie est de 530 jours (IC95% = NA-NA) après traitement chirurgical, 432 jours (IC95% = 309-NA) après traitement médical seul et 498 jours (IC95% = 408-NA) après l'association d'un traitement médical et chirurgical (Figure 50).

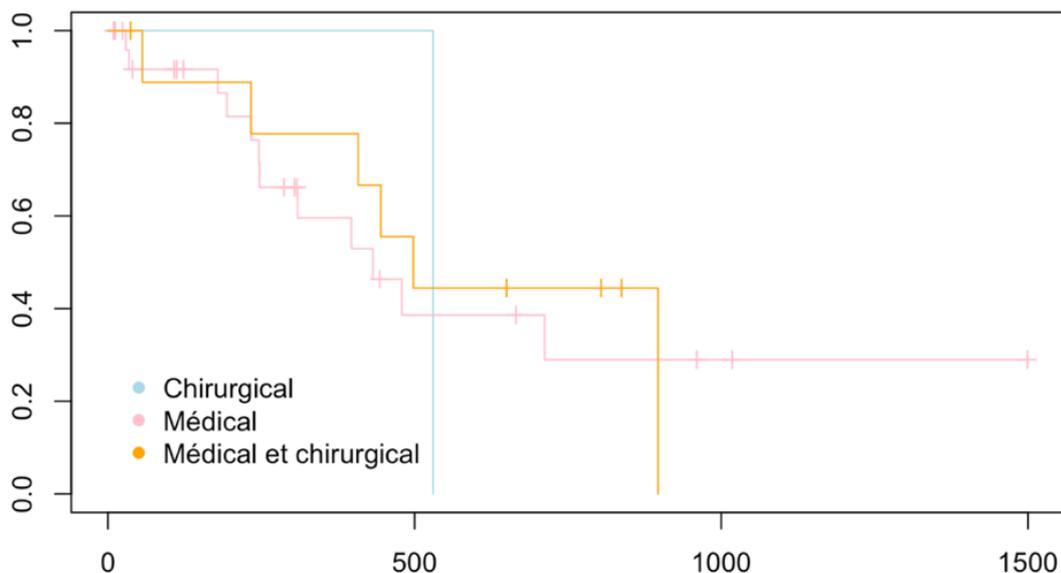


Figure 50 : Courbes de survie en fonction du traitement

c. Analyse de survie en fonction du traitement médical administré

Les courbes de survie (Figure 51 et Figure 52) sont tracées pour 19 furets recevant uniquement de la prednisolone et 17 furets recevant à la fois de la prednisolone et du diazoxide. La médiane de survie est meilleure avec une monothérapie (479j, IC95% =309-NA), qu’avec une bithérapie (432j, IC95% =397-NA).

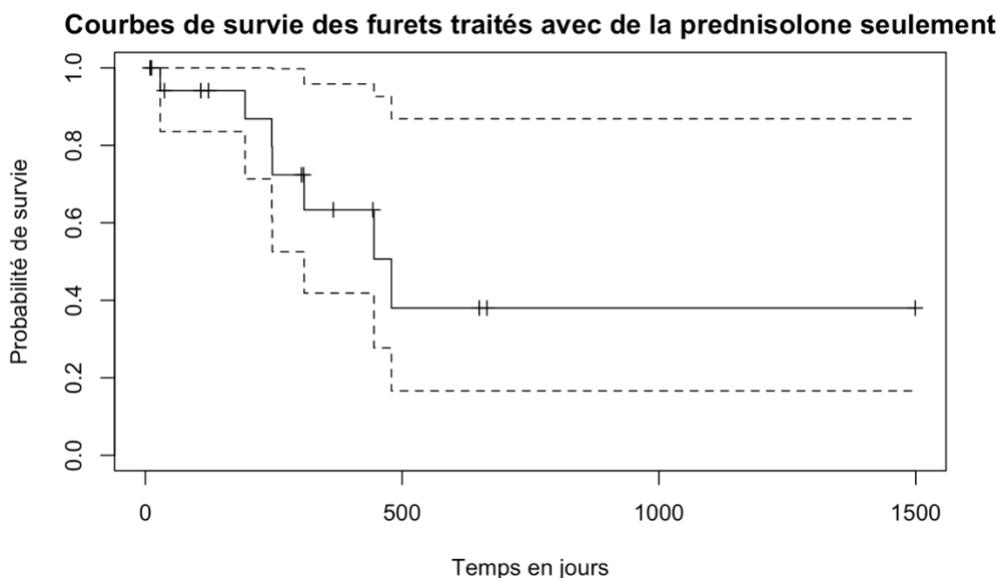


Figure 51 : Courbe de survie des 19 furets recevant uniquement de la prednisolone



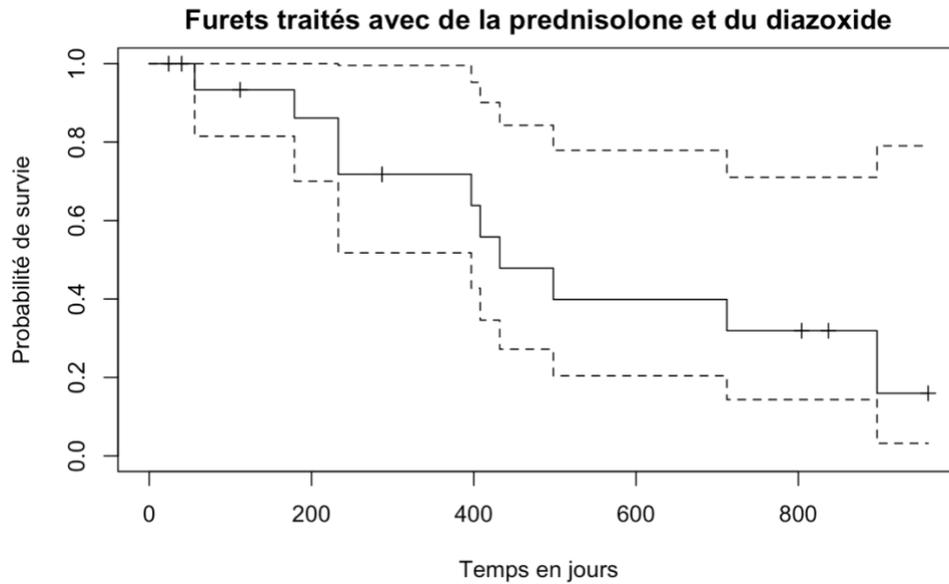


Figure 52 : Courbe de survie des 17 furets traités avec de la prednisolone et du diazoxide

d. Analyse de survie en fonction de la technique chirurgicale utilisée

Les courbes de survie sont tracées pour 3 prises en charge par nodulectomie et 4 prises en charge par pancréatectomie partielle.

La médiane de survie est de 897 jours (IC95% = 445-NA) avec nodulectomie et de 453 jours (IC95% = 56-NA) avec pancréatectomie partielle.

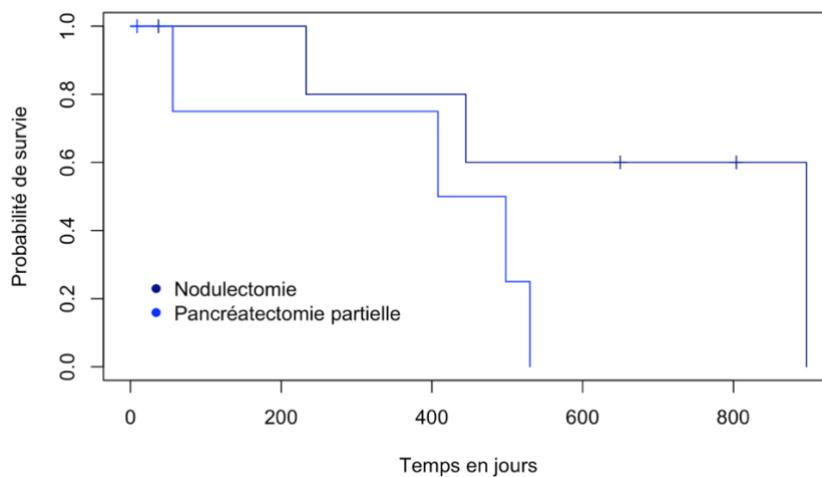


Figure 53 : Courbes de survie en fonction de la technique chirurgicale utilisée

e. Analyse de survie en fonction du sexe

Les courbes de survie sont tracées pour 15 femelles et 24 mâles. La médiane de survie est de 479 jours (IC95% =246-NA) chez les femelles et de 498 jours (IC95% = 408-NA) chez les mâles (cf. Figure 54).

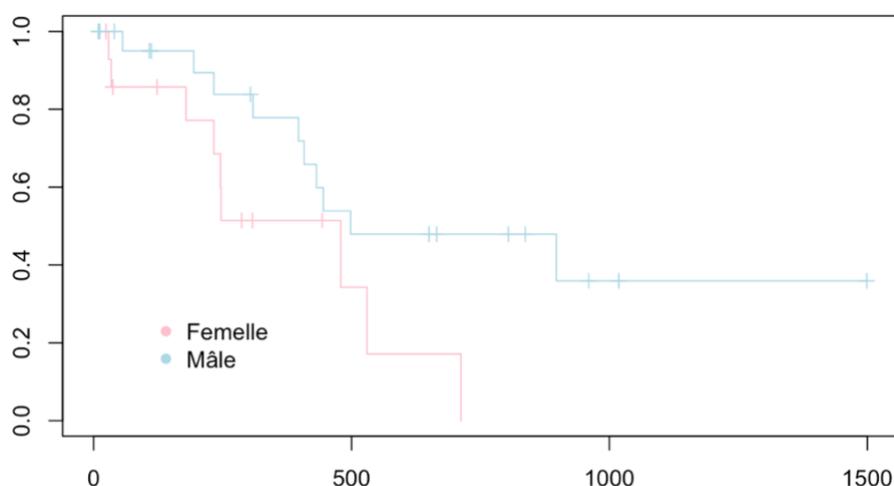


Figure 54 : Courbes de survie en jours en fonction du sexe

f. Analyse de survie en fonction de l'âge

Le Tableau XXVII renseigne les données concernant chaque classe d'âge. Le faible nombre d'individu compris dans chaque classe ne permet pas d'interpréter les résultats.

Tableau XXVII : Données de survie en fonction des classes d'âge

Age (ans)	Nombre de furets	Médiane de survie (jours)	Intervalle de confiance à 95%
2	1	309	NA-NA
3	3	34	34-NA
4	9	530	408-NA
5	10	NA	179-NA
6	10	479	247-NA
7	5	465	233-NA
9	2	213	29-NA

V. Discussion

1. Épidémiologie

L'épidémiologie est semblable à celle retrouvée dans les études de Weiss, Ehrhart et Caplan [15], [18], [49]. La moyenne d'âge des furets atteints d'insulinome est également obtenue à l'âge de 5 ans. Alors que les âges varient de 2 à 6-7 ans dans les études antérieures, le furet le plus âgé dans notre étude a 9 ans, ce qui pourrait s'expliquer par un allongement de l'espérance de vie des furets ces dernières années. D'une part, le développement de la médecine exotique en général avec une meilleure qualité de la médecine préventive permet une détection plus précoce de certaines maladies (cardiaque, endocrinopathies)[56]. D'autre part, la diminution drastique de certaines pratiques comme la castration chirurgicale des furets les rend moins susceptibles de développer une maladie surrénalienne.

On retrouve également une atteinte préférentielle des mâles (61%) sans qu'une réelle prédisposition de sexe ne soit avancée. C'était également le cas dans les études de Weiss, Ehrhart et Caplan avec 56 à 65% de mâles [39], [49], [50].

L'incidence annuelle des cas envoyés au laboratoire semble décroître, qu'il s'agisse du groupe expérimental ou du groupe témoin. Soit la population de furet observé en consultation diminue, soit les praticiens vétérinaires proposent de moins en moins l'analyse de mesure de l'insulinémie. Une seule étude qui date de 2018 s'est intéressée à la population française de furet, donc il n'y a pas de référence antérieure pour parler d'accroissement ou de ralentissement de la population [56]. En revanche, si l'on considère le nombre de furets présentés à de futurs spécialistes en médecine zoologique en Europe (European College of Zoological medicine, spécialité petits mammifères), on observe effectivement une nette diminution de la population de furets présentés en consultation de nos jours, comparé à il y a dix ans (Laetitia Volait, comm. pers).

2. Présentation clinique

a. Signes généraux

Dans notre étude, 50% des furets présentent un état de faiblesse/léthargie. Ce pourcentage est bien inférieur à celui rencontré dans les études de Weiss [13] et Caplan [43] avec respectivement 95% et 91% de léthargie. Néanmoins, il se rapproche du résultat de l'étude de Ehrhart où 45% des furets présentent cet état.

La perte de poids est observée dans 32% des furets, contre 10% dans l'étude d'Ehrhart et 47% dans l'étude de Weiss. Cependant, il est nécessaire de rappeler que la moitié des répondants n'ont pas fourni d'informations concernant le poids des furets donc le pourcentage est potentiellement surestimé ou sous-estimé.

b. Signes neurologiques

Comme dans les autres études, le tableau clinique d'anomalie de la locomotion des membres pelviens (ataxie et parésie des postérieurs) prédomine. On retrouve un pourcentage de ptyalisme (18%) et de convulsions (18%) en adéquation avec ce qui est rapporté dans les études de Caplan (18% et 10%), d'Ehrhart (35% et 60%) et de Weiss (61% et 9%). En revanche, aucun furet ne présente un port de tête penchée, contrairement à ce qu'avait constaté l'équipe d'Ehrhart dans 10% des cas.

c. Signes digestifs

Dans notre étude, 16% des furets sont dysorexiques, ce qui n'a jamais été dénombré dans aucune étude. Dans 9% des cas, les furets présentent une anorexie, ce qui avait déjà été rapporté par l'étude de Caplan (14%).

Dans 11% des cas, les furets présentent des vomissements, ce qui concorde avec les observations des études de Caplan (19%) et de Weiss (8%).

Cependant, notre étude constate également la présence de diarrhée dans 11% des cas, ce qui n'est rapporté dans aucune étude. Sur les 5 furets présentant de la diarrhée, aucun n'a été opéré donc aucune analyse histologique n'est réalisée. Cependant, l'échographie révèle la présence de nodules pancréatiques pour 3 des 5 furets.

Les signes de nausées qui se manifestent par du prurit des babines (« Pawing at the mouth ») sont sous-représentés (5%) par rapport aux résultats de l'étude de Weiss (58%). Peut-être est-ce dû au caractère rétrospectif de l'étude où l'absence d'une grille standardisée des symptômes à observer induit des oublis de regarder ce signe ou de poser la question au propriétaire. Néanmoins, ce symptôme ne figurait pas dans les études de Caplan et Ehrhart.

d. Autres anomalies cliniques

Aucune splénomégalie n'a été objectivée par les vétérinaires, alors qu'il s'agit d'un signe prédominant lors d'insulinome d'après les études de Caplan (70%) [49] et de Weiss (64%) [50]. Peut-être que les furets n'ont pas été palpés avec cette attention particulière contrairement à ce qui aurait été fait lors d'une étude prospective.

Un furet sur cinq (20%) présente une dépilation de la queue, prioritairement en lien avec une maladie surrénalienne concomitante. L'alopecie est également rapportée dans les études de Caplan (17%), de Weiss (18%) et d'Ehrhart (20%).

3. Diagnostic

a. Examens sanguins

Hématologie

L'hématologie révèle l'absence de leucocytose et de neutrophilie pour les 9 furets dont nous avons les données. Or, ce sont des anomalies décrites lors d'un insulinome. Ces marqueurs signent une inflammation, probablement du pancréas. Les anomalies sont retrouvées respectivement dans 10,6% et 33% des furets de l'étude de Caplan [49]. La présence d'une monocytose est retrouvée dans un seul cas tandis que cela avait été repéré dans 18% des cas de l'étude de Caplan [49]. De même, l'hémoglobine est augmentée dans un seul cas (11%), tandis que cette anomalie était repérée dans la moitié des cas de l'étude de Caplan [49]. Cependant, il peut s'agir simplement d'un marqueur non spécifique de déshydratation et aucun lien n'a été prouvé vis-à-vis de l'insulinome.

Biochimie

Pour les 17 furets dont nous avons les données, les examens biochimiques révèlent une augmentation des paramètres rénaux avec l'urée augmentée chez trois furets (19% des cas). L'un de ces furets est atteint de cardiomyopathie et les deux autres n'ont à priori aucune affection concomitante. La créatinine est également augmentée chez deux furets (13% des cas) atteints de cardiomyopathies concomitantes. Ces valeurs sont également retrouvées dans l'étude de Caplan avec une urée augmentée dans 16% des cas et une créatinine augmentée dans 20% des cas, chez des furets atteints d'affections concomitantes telles que des lymphomes, des cardiomyopathies ou encore des maladies rénales.

De même, les paramètres hépatiques sont modifiés chez deux furets avec une augmentation des PAL et des ALAT (soit 13% des cas). Ces anomalies sont également retrouvées dans 15% des cas de l'étude de Caplan. La raison de ces modifications n'est pas encore connue bien que l'on ne puisse écarter l'hypothèse de métastases hépatiques. Parmi nos deux furets concernés, l'un ne recevait aucun traitement lors de l'analyse sanguine, tandis que l'autre a reçu de la prednisolone 48h avant la prise de sang, au moment de la suspicion clinique de l'insulinome. Or, on sait que les corticoïdes peuvent être à l'origine d'une induction de l'activité enzymatique hépatique, ce qui pourrait être à l'origine de l'élévation des paramètres hépatiques. Dans les deux cas, l'examen échographique n'a pas révélé la présence de métastases hépatiques. Aucune prise en charge chirurgicale n'a été réalisée donc nous n'avons pas plus d'informations concernant la présence d'éventuelles métastases. Ainsi, il est important de ne pas exclure les autres maladies qui causent une élévation des paramètres hépatiques. Le diagnostic différentiel de l'augmentation des enzymes hépatiques chez le furet est similaire à celui que l'on rencontre chez le chien [57] :

- Hépatopathie toxique (notamment en cas de sepsis et de libération de toxines bactériennes),
- Hépatopathie iatrogénique (corticoïdes, anticonvulsivants),
- Hypoxie à l'origine de nécrose des hépatocytes
- Toute altération métabolique causant l'accumulation de lipides dans les hépatocytes (lipidose hépatique),
- Insuffisance hépatique chronique (foie terminal),
- Toute anomalie de l'architecture du parenchyme hépatique (abcès, néoplasie, métastase)

Glycémie et insulïnémie

Si l'on considère les valeurs d'insulïnémie chez des furets sains retrouvées dans la littérature, à savoir [6,4-17,6] ; [4,6-43,3] ; [5,35] d'après les équipes respectives de Marini [8], de Mann [9] et Rosenthal [10] et que l'on choisit arbitrairement la valeur supérieure la plus haute (soit 44 μ UI/mL en arrondissant) comme valeur seuil à partir de laquelle on définirait une hyperinsulïnémie, notre étude montre que moins de 25% des furets présentent une hyperinsulïnémie à l'admission lors de la première mesure d'insulïnémie. Si l'on considère maintenant l'intervalle de référence que nous avons obtenu avec le lot comparatif, à savoir [0, 30.4], notre étude montre que 34% des furets présentent une hyperinsulïnémie à l'admission lors de la première mesure d'insulïnémie.

Or, les courbes de glycémie et d'insulïnémie montrent effectivement que les valeurs d'insulïnémie fluctuent au cours du temps et selon l'individu en question, d'où l'intérêt de réitérer les mesures sur une période donnée. Parmi les 9 furets de l'étude dont on a tracé la courbe de glycémie et d'insulïnémie avec 4 valeurs, seuls 4 furets (soit 44%) présentent au moins une valeur d'insulïnémie supérieure à 44 μ UI/mL. Pourtant, tous les furets présentent des signes (clinique, échographique ou concordant à un essai thérapeutique) compatibles avec un insulïnome. Ainsi, il semblerait que les individus atteints d'insulïnome n'aient pas obligatoirement des valeurs d'insulïnémie augmentées. Il serait intéressant de réitérer des courbes avec quatre valeurs sur un plus grand nombre de furets dont on aurait les résultats de l'analyse histologique, afin de confirmer ou d'infirmer la présente hypothèse. Toutefois, l'étude montre que parmi les premières mesures d'insulïnémie réalisées sur les 7 furets dont l'analyse histopathologique confirme l'insulïnome, seuls 2 furets (soit 29%) présentent une hyperinsulïnémie à la première prise de sang. D'où l'intérêt de réaliser une courbe de glycémie, comme le démontre la courbe du furet n°6 pour laquelle l'hyperinsulïnémie apparaît seulement à la troisième prise de sang.

Concernant le protocole de réalisation des courbes de glycémie et insulïnémie, il est important de discuter de la mise en place du jeûn chez ces furets déjà hypoglycémiques. En effet, le jeûn est contre-indiqué pour deux raisons :

- Afin de prévenir toute aggravation de l'hypoglycémie sur un patient déjà sujet à l'hypoglycémie (avec les complications potentielles)
- Une hypoglycémie consécutive à un jeun prolongé (>3h) peut accentuer les valeurs d'hypoglycémie relatives à l'insulinome.

Le ratio insuline/glucose ne varie pas de manière significative entre le lot expérimental et le lot comparatif et ne permet vraisemblablement pas d'aider au diagnostic chez le furet. Cependant, les courbes de ROC révèlent qu'il s'agit d'un outil diagnostique plus performant que la valeur d'insulinémie seule. Chez le chien, le ratio insuline/glucose supérieur à 30 était autrefois considéré comme un critère diagnostique d'insulinome. Mais son manque de spécificité vis-à-vis des autres causes d'hypoglycémie n'en fait pas un consensus [24]. Chez l'homme, le ratio insuline/glucose est de plus en plus utilisé en première approche diagnostique en raison de sa bonne spécificité (73%) et de sa sensibilité (82%) [58].

b. Imagerie médicale

Cette étude indique l'observation échographique de nodules pancréatiques pour 59% des cas où l'examen échographique est réalisé. Ce chiffre est plus élevé que celui qu'on retrouve dans l'étude de Caplan [49] qui date de 1996 avec 22% de détection des nodules à l'échographie. Peut-être que cela s'explique par le développement de l'imagerie clinique avec des appareils échographiques plus sensibles qu'il y a vingt ans. Cependant, notre étude prouve que le diagnostic échographique n'est pas le plus sensible puisque plusieurs cas ont montré l'existence de nodules pancréatiques visualisés lors de la chirurgie qui n'avaient pas été repérés lors de l'examen échographique. Plusieurs hypothèses expliquent ce phénomène. D'une part la sensibilité de l'échographe ne permet pas de détecter les nodules pancréatiques de petite taille, millimétriques ou inframillimétriques. D'autant plus que certaines formes d'insulinome sont diffus avec l'absence de nodules. D'autre part, il s'agit d'un examen qui requiert de l'expérience et donc manipulateur dépendant.

c. Analyse histologique

L'analyse histologique est réalisée dans seulement 24% des cas. Il n'est pas toujours précisé dans les comptes rendus s'il s'agit d'adénome ou d'adénocarcinome. Chez le chien, la distinction ne se fait pas à l'analyse histologique mais plutôt sur la clinique de l'animal. En effet, l'insulinome chez le chien métastase fréquemment, bien que leur apparence histologique soit en faveur d'un adénome [59]. Chez le furet, l'insulinome métastase dans de très rares cas mais des récidives locales sont fréquentes [39]. La classification histologique de la tumeur ne semble pas avoir de valeur pronostic chez le furet. Le seul facteur pronostic connu à ce jour correspond à la durée des signes cliniques avant la mise en place du traitement : les durées de rémission et les durées de survie sont plus grandes chez des furets dont la durée des signes cliniques est moindre [39].

4. Traitement

Le choix du traitement résulte d'échanges entre le vétérinaire et les propriétaires sur les bénéfices et risques de chaque option thérapeutique. La majorité des furets sont traités médicalement (88%) tandis que les propriétaires semblent plus réfractaires à la prise en charge chirurgicale (32%). Cela peut s'expliquer entre autres par le coût et les risques plus élevés de la chirurgie.

Parmi les traitements médicaux réalisés, 95% des vétérinaires utilisent de la prednisolone et 53% du diazoxide. La prednisolone est un glucocorticoïde qui agit selon deux mécanismes d'actions pour réguler l'hyperinsulinémie [60]. A l'échelle cellulaire, elle antagonise les effets de l'insuline en diminuant l'utilisation cellulaire du glucose et augmente par conséquent la concentration intracellulaire de glucose. D'autre part, à l'échelle moléculaire, elle stimule la gluconéogenèse hépatique ainsi que la glycogénolyse. Le diazoxide est une molécule de la famille des benzothiadiazide qui inhibe la sécrétion d'insuline et stimule la gluconéogenèse hépatique [61]. Les dossiers médicaux étudiés n'informent pas sur la présence éventuelle d'effets indésirables de la prednisolone et du diazoxide. Aucun vétérinaire n'a utilisé l'octreotide, probablement car son administration par voie sous-cutanée la rend moins envisageable sur du long terme (en dehors d'une hospitalisation) que les

deux autres molécules qui s'administrent par voie orale. Il s'agit d'une molécule analogue de la somatostatine qui inhibe la sécrétion d'insuline.

Seul un furet traité chirurgicalement (par nodulectomie) a subi une reprise chirurgicale (par pancréatectomie partielle), trois mois après la première intervention. Des complications chirurgicales sont observées chez trois furets avec :

- une hyperglycémie persistante 24h après l'intervention,
- la mort d'un furet des suites d'une péritonite deux jours après la chirurgie
- une pancréatite

Le diabète sucré et les pancréatites sont les complications les plus couramment rapportées bien qu'elles demeurent rares [49]. Aucun cas de péritonite n'a été précédemment rapporté dans les cas de prise en charge chirurgicale d'insulinome chez le furet pourtant, il s'agit d'une complication non spécifique, possible lors de toute laparotomie exploratrice. En réalité, peu d'autopsies sont réalisées par les praticiens devant la réticence des propriétaires, d'où une potentielle sous-estimation de cette complication.

Selon l'étude de Weiss [50], le traitement de choix de l'insulinome demeure le traitement chirurgical par combinaisons des techniques de nodulectomie et de pancréatectomie partielle. En raison du risque de développer un diabète sucré, l'auteur recommande de réaliser des contrôles de la glycémie en post-opératoire immédiat, un mois après la chirurgie puis tous les trois mois jusqu'à la fin de vie du furet. Dans notre étude, les contrôles de la glycémie sont réalisés à chaque post-opératoire immédiat mais les contrôles à long terme sont rarement réalisés et dépendent de l'assiduité du suivi par les propriétaires.

5. Analyse de survie et pronostic

La médiane de survie, tout traitement confondu sur les 40 furets, est de 479 jours. Ce nombre est similaire à celui retrouvé dans l'étude d'Ehrhart [39] avec une médiane de survie à 483 jours sur 20 furets et dans l'étude de Caplan avec une médiane de survie à 17 mois (soit environ 510 jours) sur 57 furets. Toutefois, notons que les critères d'inclusion de ces deux études résidaient en la présence d'une analyse histologique

confirmant l'insulinome, ce qui n'est pas le cas dans notre étude, donc cette médiane de survie ainsi que toutes les autres sont à nuancer.

Si l'on s'intéresse à l'analyse de survie en fonction du type de traitement, notre étude montre que la médiane de survie est plus élevée avec une prise en charge chirurgicale seule (530 jours) qu'avec une prise en charge médicale et chirurgicale (498 jours) ou une prise en charge médicale seule (432 jours). Ainsi, la prise en charge de choix de l'insulinome résiderait effectivement par un traitement chirurgical, comme l'avait déjà recommandé l'étude de Weiss [50]. Toutefois, dans notre étude, ces trois sous-groupes ne comprennent pas le même nombre de furets donc le résultat est à relativiser, d'autant plus que la moitié des furets de notre étude correspondent à des données censurées.

Si l'on s'intéresse au traitement médical, notre étude semble montrer qu'il n'y a pas d'intérêt particulier à réaliser une bithérapie (prednisolone associée à du diazoxide) puisque la médiane de survie est meilleure avec une monothérapie (479 jours) qu'avec la bithérapie (432 jours). Encore une fois, ce résultat est à relativiser en raison de la moitié des données censurées. De plus, l'idéal aurait été de comparer des furets dans des situations cliniques comparables (état d'avancement de la tumeur et glycémie similaire au départ) avant l'initiation du traitement médical, ce qui n'est pas le cas. Nous ne connaissons pas les raisons exactes ayant motivé la bithérapie plutôt que la monothérapie dans chacun des cas (molécule indisponible, refus du propriétaire pour raisons financières ou pragmatiques d'éviter une autre prise orale...).

Si l'on s'intéresse à la comparaison des techniques chirurgicales, les furets opérés par nodulectomie présentent une médiane de survie deux fois plus élevée (897 jours) que les furets traités par pancréatectomie partielle (453 jours). Pourtant, l'étude de Weiss [50] trouvait des résultats inverses avec une meilleure médiane de survie pour des furets opérés par pancréatectomie partielle (668 jours) que par nodulectomie (456 jours). Encore une fois, ce résultat reste à nuancer en raison du faible nombre d'individu dans chaque groupe de notre étude (4 et 5 furets) par rapport à l'étude de Weiss (27 et 29 furets).

L'analyse de survie en fonction du sexe est globalement du même ordre de grandeur, bien que les groupes n'aient pas le même nombre d'individus non plus.

L'analyse de survie en fonction de l'âge indique que plus le furet vieillit, plus la médiane de survie diminue. Ce résultat est logique étant donné l'augmentation de la présence d'affections concomitantes avec l'âge.

6. Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique dont les données sont recueillies auprès de différents vétérinaires. Seules les valeurs d'insulinémie sont finalement obtenues avec la même méthode de dosage et par la même équipe technique. Concernant les réponses au questionnaire, il existe un biais d'information liés aux oublis et au changement de personnel. C'est le cas notamment pour les dossiers les plus anciens qui datent de 2011, reçus parfois par des confrères ne travaillant plus dans la structure actuellement et dont les vétérinaires actuels ont transmis le dossier médical.

Le choix de notre groupe comparatif est critiquable. Ce groupe ne correspond pas à un groupe témoin car il ne s'agit pas de furets sains mais de furets présentant divers symptômes. La possibilité d'interférence de la valeur de l'insulinémie liée à d'autres maladies concomitantes est à ce jour mal connue mais reste possible. Il existe ainsi un biais de recrutement quant au choix de ce groupe témoin qui n'est pas idéal.

Si l'on s'intéresse aux valeurs hématologiques et biochimiques, il existe également un biais de mesure et de réalisation en raison des automates différents selon les cliniques. En effet, le calibrage n'est pas le même selon les automates ou le glycomètre utilisé.

L'interprétation des courbes de glycémie et d'insulinémie sont réalisées en prenant en compte les valeurs de référence d'insulinémie obtenues dans un laboratoire américain qui utilise une autre méthode de dosage de l'insulinémie.

Si l'on s'intéresse aux résultats d'imagerie par échographie, il existe des biais de mesure liés à la réalisation et à la subjectivité du manipulateur. Chaque vétérinaire a interprété ses images de manière indépendante, sans qu'il n'y ait un seul et unique relecteur spécialisé en imagerie.

Les analyses histopathologiques sont envoyées à différents laboratoires donc il existe des biais de mesure liés à la réalisation et à la subjectivité lors de la lecture des lames par les différents histopathologistes.

7. Perspectives

Malheureusement, le laboratoire LabOniris n'a pas établi de valeurs de référence d'insulinémie chez les furets sains avec sa propre méthode de dosage. Se baser sur des valeurs de référence issues d'autres laboratoires avec d'autres méthodes de dosage n'est pas la méthode scientifiquement la plus rigoureuse.

Initialement, cette étude devait réaliser des prélèvements sanguins chez des furets sains afin d'établir des valeurs de référence propre au laboratoire mais le comité d'éthique n'était pas en faveur du projet. C'est pourquoi nous avons choisi de constituer notre propre groupe témoin à partir des furets normoglycémiques pour lesquels un dosage de l'insulinémie a été demandé pour tenter d'obtenir une première approche d'un intervalle de référence. Toutefois nous avons conscience qu'il s'agissait de furets non sains et donc pas d'un groupe témoin au sens propre du terme.

Ainsi, il serait intéressant d'obtenir des valeurs de référence issues de furets sains afin de comparer nos données. L'idéal serait de récupérer des échantillons sanguins à la faveur de bilans sanguins souhaités par les propriétaires chez de jeunes furets, si possible vigile pour éviter une anesthésie et les risques qui l'accompagnent.

Initialement, le projet de cette thèse était de réaliser une étude prospective sur trois années avec l'inclusion des furets présentant une confirmation histologique de l'insulinome. Malheureusement, la situation sanitaire liée à la pandémie de la COVID-19 a converti ce projet en étude rétrospective.

Une étude prospective serait idéale pour calculer la sensibilité et la spécificité d'un tel dosage d'insulinémie, et d'obtenir des valeurs seuils du ratio insuline/glucose permettant de faciliter l'approche diagnostique de l'insulinome chez le furet.

CONCLUSION

L'insulinome est une entité clinique fréquente chez le furet pour laquelle il n'existe pas de consensus quant au diagnostic. Ce travail s'est intéressé à la valeur de l'insulinémie pour le diagnostic de l'insulinome chez le furet.

Le calcul du ratio insulinémie/glycémie est un outil sensible et spécifique reconnu pour orienter le diagnostic de l'insulinome chez le chien. Son utilité pour le diagnostic de l'insulinome chez le furet reste sujet à controverse.

La synthèse bibliographique a permis de réaliser un état des lieux des connaissances et des incertitudes sur cette affection chez le furet.

L'étude rétrospective de 44 cas de furets suspects d'insulinome pour lesquels un dosage d'insulinémie et de glycémie a été réalisé montre combien les résultats sont variables d'un individu à l'autre. Cette étude rétrospective et multicentrique n'a pas permis de démontrer un intérêt évident du dosage de l'insulinémie pour le diagnostic de l'insulinome chez le furet. Elle a permis néanmoins de donner une description détaillée de la prise en charge, de l'évolution clinique et des valeurs d'insulinémie et de glycémie pour 44 cas de furets suspects d'insulinome.

La réalisation de nouvelles études prospectives, avec renouvellement régulier des dosages et suivi sur le long terme est indispensable pour confirmer ou non l'intérêt diagnostique du dosage insulinémie/glycémie pour le diagnostic de l'insulinome chez le furet et améliorer la prise en charge des animaux atteints de cette affection.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Chen, « Pancreatic endocrinopathies in ferrets », *Veterinary Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, vol. 11, n° 1, p. 107-123, vii, janv. 2008, doi: 10.1016/j.cvex.2007.09.001.
- [2] J. G. Fox et R. P. Marini, Éd., *Biology and diseases of the ferret*, 3. édition. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc, 2014, p.387-392.
- [3] L. W. Bartlett, « Ferret soft tissue surgery », *Semin. Avian Exot. Pet Med.*, vol. 11, n° 4, p. 221-230, oct. 2002, doi: 10.1053/saep.2002.126572.
- [4] N. J. Schoemaker et Y. R. A. van Zeeland, « Endocrine Diseases of Ferrets », in *Ferrets, Rabbits, and Rodents*, Elsevier, 2021, p. 77-91. doi: 10.1016/B978-0-323-48435-0.00007-1.
- [5] R. W. Nelson, « Chapter 9 - Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma », in *Canine and Feline Endocrinology (Fourth Edition)*, E. C. Feldman, R. W. Nelson, C. E. Reusch, et J. C. R. Scott-Moncrieff, Éd., St. Louis: W.B. Saunders, 2015, p. 348-375. doi: 10.1016/B978-1-4557-4456-5.00009-2.
- [6] R. W. Nelson, « Chapter 9 - Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma », in *Canine and Feline Endocrinology (Fourth Edition)*, E. C. Feldman, R. W. Nelson, C. E. Reusch, et J. C. R. Scott-Moncrieff, Éd., St. Louis: W.B. Saunders, 2015, p. 348-375. doi: 10.1016/B978-1-4557-4456-5.00009-2.
- [7] V. Defalque et C. Carozzo, « Insulinome chez un furet mâle castré âgé de cinq ans », *Point Vét.*, n° 234, p. 64-68, avr. 2003.
- [8] R. P. Marini, E. B. Ryden, W. D. Rosenblad, J. C. Murphy, et J. G. Fox, « Functional islet cell tumor in six ferrets », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 202, n° 3, p. 430-433, févr. 1993.
- [9] F. Mann, S. Stockham, et M. Freeman, « Reference intervals for insulin concentrations and insulin:glucose ratios in the serum of ferrets. », p. 79-83, 1993.
- [10] K. L. Rosenthal et N. R. Wyre, « Chapter 7 - Endocrine Diseases », in *Ferrets, Rabbits, and Rodents (Third Edition)*, K. E. Quesenberry et J. W. Carpenter, Éd., Saint Louis: W.B. Saunders, 2012, p. 86-102. doi: 10.1016/B978-1-4160-6621-7.00007-5.
- [11] S. Lair, I. K. Barker, K. G. Mehren, et E. S. Williams, « Epidemiology of neoplasia in captive black-footed ferrets (*Mustela nigripes*), 1986-1996 », *J. Zoo Wildl. Med.*, vol. 33, n° 3, p. 204-213, sept. 2002, doi: 10.1638/1042-7260(2002)033[0204:eonicb]2.0.co;2.
- [12] S. Piazza et M. Diez, « L'alimentation du furet (*Mustela furo*) : bases théoriques et besoins nutritionnels. État des connaissances », *Prat. Medicale Chir. Anim. Cie. - PRAT MED CHIR ANIM CIE*, vol. 44, p. 69-76, juill. 2009, doi: 10.1016/j.anicom.2009.06.001.
- [13] N. J. Schoemaker, « Ferret Oncology: Diseases, Diagnostics, and Therapeutics », *Veterinary Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, vol. 20, n° 1, p. 183-208, janv. 2017, doi: 10.1016/j.cvex.2016.07.004.
- [14] E. R. Caplan *et al.*, « Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986-1994) », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 209, n° 10, p. 1741-1745, nov. 1996.
- [15] C. A. Weiss, B. H. Williams, et M. V. Scott, « Insulinoma in the ferret: clinical findings and



treatment comparison of 66 cases », *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, vol. 34, n° 6, p. 471-475, déc. 1998, doi: 10.5326/15473317-34-6-471.

[16] R.-S. Wu *et al.*, « Ultrasonographic features of insulinoma in six ferrets », *Vet. Radiol. Ultrasound*, vol. 58, n° 5, p. 607-612, 2017, doi: <https://doi.org/10.1111/vru.12522>.

[17] A. S. Fix et C. A. Harms, « Immunocytochemistry of Pancreatic Endocrine Tumors in Three Domestic Ferrets (*Mustela putorius furo*) », *Vet. Pathol.*, vol. 27, n° 3, p. 199-201, mai 1990, doi: 10.1177/030098589002700308.

[18] N. Ehrhart, S. J. Withrow, E. J. Ehrhart, et J. H. Wimsatt, « Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases (1986-1994) », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 209, n° 10, p. 1737-1740, nov. 1996.

[19] X. Li, J. G. Fox, et P. A. Padrid, « Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997) », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 212, n° 9, p. 1402-1406, mai 1998.

[20] Y. Miwa, A. Kurosawa, H. Ogawa, H. Nakayama, H. Sasai, et N. Sasaki, « Neoplastic diseases in ferrets in Japan: a questionnaire study for 2000 to 2005 », *J. Vet. Med. Sci.*, vol. 71, n° 4, p. 397-402, avr. 2009, doi: 10.1292/jvms.71.397.

[21] Y. Miwa, A. Kurosawa, H. Ogawa, H. Nakayama, H. Sasai, et N. Sasaki, « Neoplastic diseases in ferrets in Japan: a questionnaire study for 2000 to 2005 », *J. Vet. Med. Sci.*, vol. 71, n° 4, p. 397-402, avr. 2009, doi: 10.1292/jvms.71.397.

[22] D. Perpiñán, « Insulinoma in ferrets: diagnosis and management », *Companion Anim.*, vol. 19, n° 5, p. 270-273, mai 2014, doi: 10.12968/coan.2014.19.5.270.

[23] N. Antinoff et K. Hahn, « Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics », *Veterinary Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, vol. 7, n° 3, p. 579-625, vi, sept. 2004, doi: 10.1016/j.cvex.2004.05.001.

[24] C. M. Goutal, B. L. Brugmann, et K. A. Ryan, « Insulinoma in dogs: a review », *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, vol. 48, n° 3, p. 151-163, 2012, doi: 10.5326/JAAHA-MS-5745.

[25] W. H. Bachrach, « Action of insulin hypoglycemia on motor and secretory functions of the digestive tract », *Physiol. Rev.*, vol. 33, n° 4, p. 566-592, oct. 1953, doi: 10.1152/physrev.1953.33.4.566.

[26] C. A. Johnson-Delaney et Taylor & Francis (Londyn), *Ferret medicine and surgery*. Boca Raton; London; New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2018, p.207-211.

[27] A. Fafard, « Clinical Veterinary Advisor: Birds and Exotic Pets », *Can. Vet. J.*, vol. 55, n° 12, p. 1179, déc. 2014.

[28] H. M. Householder, E. D. Cassmann, R. White, A. Fales-Williams, A. K. Viall, et B. A. Zaffarano, « Paraplegia in a Domestic Ferret (*Mustela putorius furo*) Secondary to Metastatic Adrenocortical Carcinoma with Myxoid Differentiation », *J. Exot. Pet Med.*, vol. 29, p. 63-69, avr. 2019, doi: 10.1053/j.jepm.2018.10.006.

[29] T. Rooney, S. Gardhouse, K. Berke, N. Cassel, T. Walsh, et D. Eshar, « Diagnosis and surgical treatment of a primary splenic torsion in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*) », *J. Small Anim. Pract.*, vol. 62, n° 11, p. 1026-1029, 2021, doi: 10.1111/jsap.13341.

[30] N. M. Summa, D. Eshar, B. Lee-Chow, S. Larrat, et D. C. Brown, « Comparison of a human portable glucometer and an automated chemistry analyzer for measurement of blood glucose



concentration in pet ferrets (*Mustela putorius furo*) », *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.*, vol. 55, n° 9, p. 865-869, sept. 2014.

[31] O. A. Petritz, N. Antinoff, S. Chen, P. H. Kass, et J. R. Paul-Murphy, « Evaluation of portable blood glucose meters for measurement of blood glucose concentration in ferrets (*Mustela putorius furo*) », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 242, n° 3, p. 350-354, févr. 2013, doi: 10.2460/javma.242.3.350.

[32] A. E. Jergens et D. P. Shaw, « Hyperinsulinism and hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumor in a ferret », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 194, n° 2, p. 269-271, janv. 1989.

[33] B. Hirshberg *et al.*, « Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, n° 9, p. 3222-3226, sept. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.9.6807.

[34] J. H. Lewington, Éd., « Chapter 14 - Endocrine diseases », in *Ferret Husbandry, Medicine and Surgery (Second Edition)*, Edinburgh: W.B. Saunders, 2007, p. 346-379. doi: 10.1016/B978-0-7020-2827-4.50020-6.

[35] C. M. Goutal, B. L. Brugmann, et K. A. Ryan, « Insulinoma in Dogs: A Review », *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, vol. 48, n° 3, p. 151-163, mai 2012, doi: 10.5326/JAAHA-MS-5745.

[36] S. Burti *et al.*, « Contrast-enhanced ultrasound features of focal pancreatic lesions in dogs », *Vet. Rec.*, vol. n/a, n° n/a, p. e2080, doi: 10.1002/vetr.2080.

[37] P. Coss, O. Gilman, C. Warren-Smith, et A. C. Major, « The appearance of canine insulinoma on dual phase computed tomographic angiography », *J. Small Anim. Pract.*, vol. 62, n° 7, p. 540-546, 2021, doi: 10.1111/jsap.13336.

[38] O. A. Garden, J. C. Reubi, N. L. Dykes, A. E. Yeager, S. P. McDonough, et K. W. Simpson, « Somatostatin Receptor Imaging In Vivo by Planar Scintigraphy Facilitates the Diagnosis of Canine Insulinomas », *J. Vet. Intern. Med.*, vol. 19, n° 2, p. 168-176, 2005, doi: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02678.x.

[39] N. Ehrhart, S. J. Withrow, E. J. Ehrhart, et J. H. Wimsatt, « Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases (1986-1994) », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 209, n° 10, p. 1737-1740, nov. 1996.

[40] X. Li, J. G. Fox, et P. A. Padrid, « Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997) », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 212, n° 9, p. 1402-1406, mai 1998.

[41] A. Castellier, « Prévalence des affections du furet présenté en consultation vétérinaire en France. Thèse de doctorat vétérinaire. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'alimentation Nantes Atlantique », 2019, p.100 et p.108.

[42] K. L. Rosenthal, « Feeding the hypoglycemic ferret », *Proc. North Am. Vet. Conf. Orlando*, p. 1766, janv. 2006.

[43] S. Chen, « Pancreatic endocrinopathies in ferrets », *Veterinary Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, vol. 11, n° 1, p. 107-123, vii, janv. 2008, doi: 10.1016/j.cvex.2007.09.001.

[44] J. K. Morrissey et M. S. Johnston, « Ferrets - Exotic animal formulary », in *Exotic Animal Formulary*, Elsevier, 2018, p. 532-557. doi: 10.1016/B978-0-323-44450-7.00011-4.

[45] K. N. Pierce, S. Lee, R. Pacheco, et M. J. Sadar, « Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*) following a partial pancreatectomy », *J. Exot. Pet Med.*, vol. 34, p. 15-17, juill. 2020, doi: 10.1053/j.jepm.2020.02.017.

[46] D. C. Plumb, *Plumb's veterinary drug handbook*, 6th ed. Stockholm, Wis. : Ames, Iowa:



PharmaVet ; Distributed by Blackwell Pub, 2008, p232 -233.

- [47] K. Meleo et M. Peterson, « Treatment of insulinoma in the dog, cat, and ferret », in *Current veterinary therapy XIII*, 2014, p. e130-e134.
- [48] M. A. Dutton, « Case studies on doxorubicin for the treatment of ferret insulinoma (12 cases) », *Journal of Exotic Mammal Medicine and Surgery*, p. 1-7, 2004.
- [49] E. R. Caplan *et al.*, « Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986-1994) », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 209, n° 10, p. 1741-1745, nov. 1996.
- [50] C. A. Weiss, B. H. Williams, et M. V. Scott, « Insulinoma in the ferret: clinical findings and treatment comparison of 66 cases », *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, vol. 34, n° 6, p. 471-475, déc. 1998, doi: 10.5326/15473317-34-6-471.
- [51] C. A. Johnson-Delaney, « Geriatric Ferrets », *Veterinary Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, vol. 23, n° 3, p. 549-565, sept. 2020, doi: 10.1016/j.cvex.2020.04.002.
- [52] B. H. Williams et N. R. Wyre, « Neoplasia in Ferrets », in *Ferrets, Rabbits, and Rodents*, Elsevier, 2020, p. 92-108. doi: 10.1016/B978-0-323-48435-0.00008-3.
- [53] J. G. Fox et R. P. Marini, Éd., *Biology and diseases of the ferret*, 3. edition. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc, 2014, p.387-392.
- [54] J. K. Morrissey et M. S. Johnston, « Ferrets », in *Exotic Animal Formulary*, Elsevier, 2018, p. 532-557. doi: 10.1016/B978-0-323-44450-7.00011-4.
- [55] T. B. Bays, « Geriatric Care of Rabbits, Guinea Pigs, and Chinchillas », *Veterinary Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.*, vol. 23, n° 3, p. 567-593, sept. 2020, doi: 10.1016/j.cvex.2020.05.006.
- [56] G. Blanchard, M. Marsot, R. Bourassin, B.-M. Paragon, J.-J. Benet, et A. Linsart, « Characterisation of the French ferret population, husbandry, reported medical care and feeding habits », *J. Nutr. Sci.*, vol. 7, p. e4, 2018, doi: 10.1017/jns.2017.51.
- [57] S. Jaensch, « Veterinary hematology and clinical chemistry. 2nd edn. Edited by MA Thrall , G Weiser , RW Allison and T Campbell », *Aust. Vet. J.*, vol. 91, n° 9, p. 762, 2013, doi: 10.1111/avj.12090.
- [58] X. Li *et al.*, « Diagnosis of insulinoma using the ratios of serum concentrations of insulin and C-peptide to glucose during a 5-hour oral glucose tolerance test », *Endocr. J.*, vol. 64, n° 1, p. 49-57, janv. 2017, doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0292.
- [59] R. W. Nelson, « Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma », in *Canine and Feline Endocrinology*, Elsevier, 2015, p. 348-375. doi: 10.1016/B978-1-4557-4456-5.00009-2.
- [60] J. D. Baxter et P. H. Forsham, « Tissue effects of glucocorticoids », *Am. J. Med.*, vol. 53, n° 5, p. 573-589, nov. 1972, doi: 10.1016/0002-9343(72)90154-4.
- [61] N. Altszuler, J. Hampshire, et E. Moraru, « On the Mechanism of Diazoxide-induced Hyperglycemia », *Diabetes*, vol. 26, n° 10, p. 931-935, oct. 1977, doi: 10.2337/diab.26.10.931.



ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire envoyé par mail aux vétérinaires

Étude rétrospective sur la valeur diagnostique de l'insulinémie lors d'insulinome chez le furet

Bonjour, je m'appelle Sandra LAURENT et je réalise ma thèse d'exercice vétérinaire à l'école vétérinaire de Lyon (VetAgro Sup).

Dans le cadre d'une étude rétrospective (2011-2021) effectuée à LabOniris sur le diagnostic d'insulinome chez le furet par mesure de l'insulinémie, nous nous permettons de vous solliciter pour récolter des données supplémentaires sur le(s) furet(s) pour le(s)quel(s) vous avez effectué ce dosage. Ce questionnaire ne vous prendra que quelques minutes. Un grand merci pour votre précieuse collaboration !

* Indique une question obligatoire

Cette thèse d'exercice encadrée par le Dr Magalie RENE MARTELLET est réalisée sous la direction du Dr Laetitia JAILLARDON Directrice de LabOniris avec la collaboration du Dr Laetitia VOLAIT (Vétérinaire exclusive NAC à Stockholm, ancienne résidente à Alfort, diplômée ECZM (Petits mammifères), DABVP) et du Dr Sylvain LARRAT (vétérinaire exclusif NAC à Auray, diplômé ACZM).



COMMEMORATIFS, ANAMNESE ET SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

1. Nom du propriétaire (Dans le cadre de la règle RGPD, il ne fera pas l'objet de * publication mais nous permettra de retrouver facilement les dossiers pour l'étude des données)



2. Nom du furet *

3.

Date de naissance *

Exemple : 7 janvier 2019

4. Sexe *

Une seule réponse possible.

Mâle

Femelle

5. Statut sexuel *

Une seule réponse possible.

Entier(e)

Implanté(e)

Stérilisé(e) chirurgicalement

Stérilisé(e) chirurgicalement puis implanté(e)

Les questions qui suivent s'intéressent aux différents symptômes du furet au moment de l'envoi de l'analyse au laboratoire

6. Le furet a : *

Une seule réponse possible.

- Perdu du poids
- Pris du poids
- Un poids stable
- Je ne sais pas

7. Quels troubles digestifs le furet a-t'il présenté ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Aucun
- Anorexie
- Dysorexie
- Prurit au niveau des babines
- Ptyalisme
- Vomissement
- Diarrhée
- Je ne sais pas

8. Quels troubles neuro-musculaires le furet a-t'il présenté ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Aucun
- Fatigabilité
- Faiblesse
- Amyotrophie
- Trémulation musculaire
- Ataxie
- Parésie
- Crise convulsive
- Je ne sais pas

9. Le furet a-t-il présenté les symptômes suivants ? *

Plusieurs réponses possibles.

- PUPD
- Distension abdominale
- Dépilation au niveau de la queue
- Non, aucun
- Je ne sais pas

10. Quand sont apparus les premiers symptômes ? *

Une seule réponse possible.

- <2 semaines avant la consultation
- 2 à 4 semaines avant la consultation
- 1 à 6 mois avant la consultation
- > 6 mois avant la consultation
- Je ne sais pas

EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

11. Outil utilisé pour mesurer la glycémie *

Une seule réponse possible.

- Glucomètre humain
- Glucomètre vétérinaire
- Analyseur biochimique
- Je ne sais plus

12. Marque de l'outil utilisé pour mesurer la glycémie

13. Si un glucomètre vétérinaire a été utilisé, quel était le réglage ?

Une seule réponse possible.

- Chien
- Chat
- Je ne m'en souviens plus
- Autre

14. Une analyse sanguine (autre que la glycémie) a-t-elle été réalisée ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne m'en souviens plus

15. Si oui, merci de joindre le résultat des analyses.

Fichiers envoyés :

ECHOGRAPHIE ABDOMINALE

16. Une échographie du furet a-t-elle été réalisée ? *

Une seule réponse possible.

- Oui *Passer à la question 17*
- Non *Passer à la question 21*

PRECISIONS SUR L'ECHOGRAPHIE ABDOMINALE

17. Quel était le résultat ?

18. Combien de nodules pancréatiques ont été détectés ?

Une seule réponse possible.

- Aucun
- Un seul
- Plusieurs (1-5)
- Plusieurs (>5)
- Je ne m'en souviens plus

19. Des métastases ont-elles été observées ?

Une seule réponse possible.

- Non
- Oui, localement
- Oui, localement et à distance

20. Si possible, merci d'insérer le compte rendu détaillé de l'échographie avec les images en pièce jointe.

CHIRURGIE

21. Une chirurgie a-t-elle été réalisée ? *

Une seule réponse possible.

Oui *Passer à la question 22*

Non *Passer à la question 29*

PRECISIONS SUR LA CHIRURGIE

22. A quelle date a eu lieu la chirurgie ?

Exemple : 7 janvier 2019

23. Quel était l'aspect des lésions ?

24. Combien de nodules pancréatiques ont été observés ? *

Une seule réponse possible.

Aucun

Un seul

Plusieurs (1-5)

Plusieurs (>5)

25. Si des nodules ont été observés, comment ont-ils été retirés ? *

Une seule réponse possible.

- Ils n'ont pas été retiré
- Par nodulectomie
- Par pancréatectomie partielle
- Je ne sais pas

26. Des métastases ont-elles été observées ? *

Une seule réponse possible.

- Non
- Oui, localement
- Oui, localement et à distance

ANALYSE HISTOPATHOLOGIQUE

27. Une analyse histopathologique a-t-elle été réalisée ? *

Une seule réponse possible.

- Oui *Passer à la question 28*
- Non *Passer à la question 29*

RESULTATS DE L'ANALYSE HISTOPATHOLOGIQUE

28. Si possible, merci de joindre les résultats d'analyse.

Fichiers envoyés :

TRAITEMENT MEDICAL

29. Un traitement médical a t'il été instauré ? *

Une seule réponse possible.

Oui *Passer à la question 30*

Non *Passer à la question 32*

PRECISIONS SUR LE TRAITEMENT MEDICAL

30. Veuillez renseigner la ou les molécule(s), la posologie minimale efficace en * début de traitement et la durée du traitement.

31. Veuillez indiquer la date de mise en place du traitement

Exemple : 7 janvier 2019

SUIVI DU FURET

32. Quel était l'âge du furet lors du diagnostic d'insulinome ?

33. Evolution des signes cliniques après traitement chirurgical et/ou médical *

Une seule réponse possible.

- Amélioration
- Amélioration puis rechute
- Aggravation
- Stabilité
- Aucun suivi

34. En cas de rechute, pouvez-vous indiquer la date de réapparition des signes cliniques ?

Exemple : 7 janvier 2019

35. Le furet est-il mort à l'heure actuelle ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

36. Si oui, indiquez sa date de décès

Exemple : 7 janvier 2019

37. Dans le cas de la perte de suivi, quelle était la date de la dernière consultation documentée?

Exemple : 7 janvier 2019

38. Avez-vous des commentaires ?

39. Souhaitez-vous être informé(e) des résultats de l'étude ? *

Une seule réponse possible.

Oui

Non

40. Si oui, merci de laisser vos coordonnées électroniques

Merci infiniment pour votre précieuse collaboration !

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des différentes caractéristiques des 44 furets du groupe expérimental

Furet n°	Signalement *C = chirurgicalement ** I = implant	Symptômes (apparition)	Glycémie (g/L) *G = glucomètre, AB, NR	Insulinémie (μUI/mL)	Analyse de sang	Échographie *NP, AN	Chirurgie (technique) et histologie	Traitement médical	Evolution clinique et temps de suivi / survie en jours *	Affection concomitante
1	Femelle stérilisée (C) 9 ans	Convulsions, Anorexie, Distension abdominale (< 2 semaines)	0,36 (NR)	69	Non	Oui, AN	Non	Prednisolone	Aggravation (29 j)	NA
2	Femelle stérilisée (C) de 4 ans	Fatigabilité, Ataxie (< 2 semaines)	0,44 (AB)	14	Non	Oui, NP (1)	Non	Prednisolone	Amélioration (443j)	NA
3	Femelle entière de 6 ans	Ataxie, Parésie, Amyotrophie, Dépilation queue (Ne sait pas)	0,59 (AB)	41	Non	Oui, (NR)	Non	Prednisolone, diazoxide	Amélioration (712j)	NA
4	Femelle entière de 7 ans	Fatigabilité, Faiblesse,	0,4 (AB)	72	Oui (NFS, Biochimie)	Oui, AN	Non	Prednisolone, diazoxide	Aucun suivi (24j)	Oui

		Perte de poids, Ataxie, Parésie, Dysorexie, Diarrhée (> 6 mois)								
5	Femelle stérilisée (C) de 5 ans	Convulsions (< 2 semaines)	0,6 (AB)	31	Non	Oui, AN	Oui, nodulectomie (Non)	Prednisolone	Amélioration (37j)	NA
6	Femelle stérilisée (C) de 6 ans	Ataxie (< 2 semaines)	0,56 (AB)	19	Non	Non, NA	Non	Prednisolone	Amélioration (479j)	NA
7	Femelle stérilisée (I) de 7 ans	Fatigabilité, faiblesse, perte de poids, ataxie, parésie, dépilation queue, diarrhée (Non renseigné)	0,52 (AB)	10	Oui (NFS, Biochimie)	Oui (1)	Non	Prednisolone, diazoxide	Aggravation (233j)	Oui
8	Femelle stérilisée (C) de 5 ans	Fatigabilité, faiblesse, perte de poids, parésie,	0,27 (G)	23	Oui (NFS, Biochimie)	Non (NA)	Non	Prednisolone, diazoxide	Amélioration (179j)	Oui

		trémulation, ptyalisme, diarrhée (< 2 semaines)								
9	Femelle stérilisée (I) de 4 ans	Fatigabilité, faiblesse, ataxie, convulsions, ptyalisme (>6 mois)	0,35 (G)	8	Non	Non (NA)	Non	Prednisolone	Amélioration puis rechute (308j)	NA
10	Femelle stérilisée (I) de 4 ans	Fatigabilité, perte de poids, ataxie, parésie, trémulations musculaires (< 2 semaines)	0,25 (NSP)	84	Non	Oui, AN	Non	Prednisolone	Aggravation (246j)	NA
11	Femelle stérilisée (C) de 5 ans	Fatigabilité, faiblesse, parésie (< 2 semaines)	0,40 (NR)	13	Oui (Biochimie)	Oui (1-5)	Non	Prednisolone, diazoxide	Aggravation (287j)	NA
12	Femelle stérilisée (C) de 7 ans	Fatigabilité, faiblesse, dysorexie (< 2 semaines)	0,39 (G)	12	Oui (NFS, biochimie)	Oui (1-5)	Non	Prednisolone, diazoxide	Amélioration puis rechute (NA)	Oui

13	Femelle stérilisée (I) de 6 ans	Faiblesse, poids stable, ataxie, parésie (>6 mois)	0,44 (AB)	31	Oui (Biochimie)	Non, NA	Non	Prednisolone	Amélioration (123j)	NA
14	Femelle stérilisée (C) de 6 ans	Perte de poids, convulsions (< 2 semaines)	0,5 (AB)	63	Non	Oui, AN	Non	Prednisolone	Amélioration (247j)	NA
15	Femelle stérilisée (C) de 3 ans	Fatigabilité, faiblesse, ataxie, trémulations musculaires, dépilation queue (< 2 semaines)	0,29 (NR)	18	Oui (NFS, Biochimie)	Oui (1)	Non	Diazoxide	Aggravation (34j)	NA
16	Femelle stérilisée (I) de 4 ans	Faiblesse, poids stable, ataxie, parésie, dépilation queue (2 à 4 semaines)	0,27 (G)	8	Non	Oui (1-5)	Oui, pancréatectomie partielle (Oui)	/	Amélioration (530j)	NA
17	Mâle stérilisé (C) de 5 ans	Fatigabilité, prise de poids, dysorexie,	0,6 (AB)	14	Oui (Biochimie)	Oui (1-5)	Non	Diiazoxide	Aggravation (1018j)	Oui

		diarrhée (1 à 6 mois)								
18	Mâle stérilisé (I) de 3 ans	Convulsions, ptyalisme (< 2 semaines)	0,54 (AB)	42	Non	Oui, NR	Oui, non renseigné (Non)	Prednisolone, diazoxide	Amélioration puis rechute (837j)	NA
19	Mâle entier de 4 ans	Convulsions (< 2 semaines)	0,6 (NR)	14	Oui (NFS, Biochimie)	Oui, NR	Non	Prednisolone	Aucun suivi (12j)	Oui
20	Mâle entier de 4 ans	Fatigabilité, faiblesse, ptyalisme (< 2 semaines)	0,47 (AB)	80	Non	Oui (1)	Oui, nodulectomie (Non)	Prednisolone, diazoxide	Amélioration puis rechute (897j)	NA
21	Mâle stérilisé (I) de 4 ans	Fatigabilité, perte de poids, ataxie, ptyalisme, anorexie (< 2 semaines)	0,55 (NSP)	6	Non	Oui, AN	Oui, pancréatectomie partielle (Oui)	Prednisolone, diazoxide	Amélioration (408j)	NA
22	Mâle entier de 6 ans	Fatigabilité, faiblesse, ataxie, vomissements, dépilations queue (< 2 semaines)	0,32 (NSP)	2	Oui (NFS)	Oui (1-5)	Oui, nodulectomie (Oui)	Prednisolone, diazoxide	Amélioration (804j)	Oui

23	Mâle entier de 6 ans	Fatigabilité, distension abdominale, PUPD (< 2 semaines)	0,49 (NSP)	1	Oui (Biochimie)	Non, NA	Non	Prednisolone	Stabilité (304j)	NA
24	Mâle stérilisé (I) de 7 ans	Fatigabilité, faiblesse, perte de poids, dysorexie, diarrhée, dépilation queue (< 2 semaines)	0,5 (G)	1669	Oui (Biochimie)	Oui (1)	Non	Prednisolone, diazoxide	Amélioration (960j)	NA
25	Mâle stérilisé (I) de 5 ans	Poids stable, trémulations musculaires (2 à 4 semaines)	0,42 (AB)	63	Oui (Biochimie)	Oui (1-5)	Oui, nodulectomie (Oui)	/	Amélioration (NAj)	NA
26	Mâle stérilisé (C) de 4 ans	Faiblesse, ataxie (< 2 semaines)	0,42 (AB)	23	Non	Non	Non	Prednisolone	Stabilité (665j)	NA
27	Mâle stérilisé (C) de 5 ans	Fatigabilité, perte de poids, ptyalisme, dysorexie (< 2 semaines)	0,47 (AB)	11	Oui (NFS, Biochimie)	Oui, AN	Non	Prednisolone	Amélioration (9j)	NA

28	Mâle entier de 4 ans	Non renseigné	0,54 (NR)	23	Non	NR, NA	Oui, non renseigné (Oui)	/	Aucun suivi (NA)	NA
29	Mâle stérilisé (I) de 5 ans	Perte de poids, ataxie, trémulations musculaires, dysorexie (< 2 semaines)	0,37 (AB)	11	Oui (NFS, Biochimie)	Oui, AN	Oui, pancréatectomie partielle (Oui)	Prednisolone, diazoxide	Amélioration puis rechute (56j)	NA
30	Mâle stérilisé (C) de 7 ans	Fatigabilité, faiblesse, poids stable, ataxie, parésie, anorexie (< 2 semaines)	0,57 (AB)	2	Oui (Biochimie)	Oui (1-5)	Oui pancréatectomie partielle (Oui)	Prednisolone, diazoxide	Amélioration puis rechute (498j)	NA
31	Mâle stérilisé (I) de 5 ans	Faiblesse, ataxie, vomissement, dépilation queue (< 2 semaines)	0,45 (NR)	7	Non	Non	Non	Prednisolone	Aucun suivi (1499j)	NA
32	Mâle stérilisé (C) de 6 ans	Fatigabilité, faiblesse,	0,48 (NR)	16	Non	Non	Non	/	Aggravation (NA)	Oui

		ataxie (< 2 semaines)								
33	Mâle stérilisé (C) de 5 ans	Faiblesse, poids stable, anorexie (2 à 4 semaines)	0,48 (AB)	101	Non	Oui (1-5)	Oui, nodulectomie (Oui)	Prednisolone	Amélioration puis rechute (445j)	Oui
34	Mâle stérilisé (C) de 7 ans	Faiblesse, perte de poids, parésie, vomissements (1 à 6 mois)	0,44 (NSP)	12	Non	Oui, NR	Non	Prednisolone	Amélioration puis rechute (432j)	NA
35	Mâle entier de 3 ans	Trémulations musculaires, convulsions (2 à 4 semaines)	0,57 (NSP)	2	Non	Oui (1)	Oui, pancréatectomie partielle (Oui)	Diiazoxide	Amélioration (9j)	NA
36	Mâle entier de 6 ans	Perte de poids, ataxie (< 2 semaines)	0,33 (NR)	3	Oui (NFS, Biochimie)	Oui (1-5)	Non	Prednisolone, diazoxide	Amélioration (112j)	Oui
37	Mâle stérilisé (I) de 6 ans	Fatigabilité, poids stable (< 2 semaines)	0,35 (AB)	35	Non	Oui (1-5)	Non	Prednisolone	Amélioration (194j)	NA
38	Mâle stérilisé (C) de 5 ans	Perte de poids, trémulations musculaires, prurit babine,	0,35 (G)	26	Non	Oui, NR	Non	Prednisolone	Amélioration (108j)	NA

		ptyalisme (< 2 semaines)								
39	Mâle stérilisé (I) de 6 ans	Fatigabilité, faiblesse, perte de poids, ataxie, dépilation queue (< 2 semaines)	0,2 (AB)	99	Non	Oui (1)	Oui, nodulectomie (Oui)	Prednisolone, diazoxide	Aggravation (233j)	Oui
40	Mâle stérilisé (I) de 4 ans	Fatigabilité, faiblesse, poids stable, parésie, trémulations musculaires (< 2 semaines)	0,52 (AB)	149	Non	Oui (1-5)	Non	Prednisolone, diazoxide	Amélioration (40j)	NA
41	Mâle stérilisé (C) de 2 ans	Fatigabilité, faiblesse, ataxie (< 2 semaines)	0,59 (AB)	10	Non	Oui (1-5)	Non	Prednisolone	Stabilité (309j)	NA
42	Mâle entier de 9 ans	Faiblesse, ataxie, trémulations musculaires, vomissement	0,58 (AB)	0	Non	Oui, AN	Non	Prednisolone, diazoxide	Amélioration puis rechute (397j)	Oui

		(Non renseigné)								
43	Mâle stérilisé (C) de 5 ans	Perte de poids, convulsions, vomissement, dépilation queue (2 à 4 semaines)	0,53 (AB)	11	Non	Oui (1-5)	Oui, nodulectomie (Non)	Prednisolone	Amélioration puis rechute (650j)	NA
44	Femelle stérilisée (C) de 6 ans	Poids stable, parésie, prurit babine (< 2 semaines)	0,56 (AB)	1	Oui (Biochimie)	Non	Non	Prednisolone	Aggravation (366j)	Oui





L'INSULINOME CHEZ LE FURET : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET RETROSPECTIVE DE 44 CAS ENTRE 2011 ET 2022

Auteur

LAURENT Sandra

Résumé

Les furets sont fréquemment atteints d'insulinome. Or, nous possédons actuellement peu de données sur la valeur diagnostique de la mesure de l'insulinémie pour diagnostiquer cette maladie. Cette étude propose un état des lieux de la bibliographie disponible sur cette affection. Une étude expérimentale menée sur 44 individus montre que le calcul du Ratio Insuline/Glucose est plus fiable que la mesure d'insulinémie en elle-même. Les courbes d'insulinémie et de glycémie avec quatre valeurs sont également un bon outil diagnostique pour s'affranchir des variations liées à la sécrétion pulsatile d'insuline par la tumeur. Cependant, ces outils sont une aide et ne se substituent en aucun cas au seul diagnostic de certitude qui est l'analyse histopathologique. L'étude réalise également un état des lieux de la prise en charge des furets atteints d'insulinome en France durant cette dernière décennie. La majorité des furets sont traités médicalement uniquement (65%), quand d'autres sont traités chirurgicalement seulement (10%) ou avec l'association d'un traitement médical et chirurgical (23%). Pourtant, l'analyse de survie indique un meilleur pronostic à long terme avec une prise en charge chirurgicale seule (médiane de survie de 897 jours) qu'avec un traitement médical associé à une intervention chirurgicale (498 jours) ou à un traitement médical seul (432 jours). Une monothérapie corticoïde (479 jours) semble préférable à une bithérapie combinant corticoïde et diazoxide (432 jours).

Mots-clés

Insulinémie, Insulinome, Furet

Jury

Président du jury : Pr **PIN Didier**

Directeur de thèse : Dr **VOLAIT Laetitia**

1er assesseur : Pr **RENE-MARTELET Magalie**

2ème assesseur : Pr **CADORE Jean-Luc**