

Dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques auto-immunes du chien et du chat : Intérêts en pathologie comparée – Mise au point bibliographique

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2009
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Claire, Paulette, Danièle VIGREUX
Née le 23 Mars 1983 à ROUEN (Seine-Maritime)

Directeur de thèse : Mme. le Professeur Lydie BRET-BENNIS

JURY

PRESIDENT :
M. Philippe CARON

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
Mme. Lydie BRET-BENNIS
Mme. Nathalie PRIYMENKO

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VÉTÉRAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires : M. G. VAN HAVERBEKE
M. P. DESNOYER

Professeurs honoraires :

| | | |
|---------------|-----------------|---------------------------------|
| M. L. FALIU | M. J. CHANTAL | M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE |
| M. C. LABIE | M. J.-F. GUELFY | |
| M. C. PAVAU | M. ECKHOUTTE | |
| M. F. LESCURE | M. D. GRIESS | |
| M. A. RICO | M. CABANIE | |
| M. A. CAZIEUX | M. DARRE | |
| Mme V. BURGAT | M. HENROTEAUX | |

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie Biologiques et Médicales*
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie Générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^o CLASSE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie Oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2^o CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistique, Modélisation*
M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie Infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions Animales*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. TAMZALI Youssef, *Responsable Clinique Equine*
M. REYNOLDS Brice, *Médecine, Ophtalmologie*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
M. SEVERAC François, *Professeur d'Anglais*

MAITRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRE DE CONFERENCES (Classe Normale)

- M. AZIMUS Erik, *Pathologie Chirurgicale*
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie Biologiques et Médicales*
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie Infectieuse*
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie Cellulaire et Moléculaire*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie Générale et Médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des Ruminants*
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie Médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, (Disponibilité) *Pathologie Médicale des Equidés et des Carnivores*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du Bétail*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique des Animaux de Rente*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques Biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *pathologie Chirurgicale*
M. MEYER Gilles, *Pathologie des Ruminants*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie Médicale*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des Animaux de Compagnie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie Pathologique*
Mme TROGELER-MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*
M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL

- Mlle BUCK-ROUCH, *Médecine Interne des Animaux de Compagnie*
M. CASSARD Hervé, *Pathologie du Bétail*
M. DOUET Jean-Yves, *Ophtalmologie*
M. SEGUELA Jérôme, *Médecine Interne des Animaux de Compagnie*
M. VERST Michaël, *Chirurgie des Animaux de Compagnie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie Médicale*
M. GIN Thomas, *Production et Pathologie Porcine*
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la Reproduction*
M. RABOISSON Didier, *Productions Animales*
Mlle TREVENNEC Karen, *Epidémiologie, Gestion de la Santé des Elevages Avicoles et Porcins*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur Philippe CARON,
Professeur de Médecine à l'Université Paul Sabatier de Toulouse,
Unité pédagogique d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

**Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Avec toute ma gratitude, hommages respectueux.**

A Madame le professeur Lydie BRET-BENNIS,
Maître de Conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Unité pédagogique de physique et chimie biologiques et médicales

**Qui nous a fait l'honneur de nous proposer ce travail et nous a guidé dans sa réalisation.
Merci pour votre disponibilité et vos nombreux conseils qui nous ont permis d'organiser
plus clairement (et intelligemment) notre travail.
Très sincères remerciements.**

A Madame le professeur Nathalie PRIYMENKO,
Maître de Conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Unité pédagogique d'alimentation

**Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.
Très sincères remerciements.**

DEDICACES

A Adrien,

Pour ta gentillesse, ta générosité, ton humour et pour m'accompagner depuis 5 ans déjà. Je sais que j'ai une chance incroyable de t'avoir rencontré et j'espère que l'aventure dans laquelle nous nous lançons tous les deux, loin de nos familles respectives, nous laissera de bons souvenirs et anecdotes à raconter lorsque nous aurons gagné au LOTO® (la super-cagnotte bien sûr !).

A mes parents,

Pour avoir toujours crû en moi (et certainement plus que moi-même) et m'avoir soutenu tout ce temps (et oui les études longues ça coûte cher !).
Vous être des modèles de courage, de gentillesse et de générosité (parfois un peu trop pour toi maman). J'espère qu'avec Adrien nous serons (plus tard) des parents à votre image car, en toute modestie, vous avez plutôt bien réussi avec Charles et moi.
Je vous aime...

A mes grands parents,

Paule et Jean-Claude, vous être un peu mes deuxièmes parents : toujours là pour moi, prêts à traverser la France pour me rendre visite (et faire les magasins !). J'espère vous avoir auprès de moi encore de nombreuses années.
Mamie Danie, ta gentillesse n'a pas d'égale et j'espère en avoir hérité une partie (à l'instar de maman). Papy Jean, j'aurais aimé que tu sois encore parmi nous mais j'aime à croire que tu veilles sur nous de là où tu es.

A Charles et Joséphine,

Mon petit frère préféré, même si je n'ai pas toujours été très aimable avec toi, je t'adore (et pour cause "qui aime bien châtie bien"). Tu es un vrai show-man (les sosies de Claude François et des Blues Brothers ont du souci à se faire !) ce qui te permettra de te reconvertir en animateur de soirée si jamais EDF ne veut pas de toi ;o)
Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta (grande et belle) Jojo ; décidemment dans la famille on aime bien les Ch'ti !

A ma belle famille,

Annick, Mélanie, Gabrielle, Pascal et Antoine, c'est toujours un plaisir de remonter dans le Nord pour vous voir. Vous incarnez la gentillesse et la générosité des Ch'ti si bien que je me sens un peu comme à la maison chez vous. Un grand merci pour m'avoir tout de suite accueilli dans votre famille.

A Nathalie,

Je te souhaite beaucoup de bonheur (et de courage) dans ta nouvelle vie avec papa. Merci de le rendre heureux et de prendre soin de lui.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines

Marie-Françoise, tes nombreux livres m'ont accompagné lors des soirées et week-end de garde. Mimi, Mama, Claire, Julie, Sophie, Emilie, Patrick, Dominique, Laurent, Brice, Pierre et Jean-Philippe j'apprécie nos réunions de famille et vos (très nombreuses) anecdotes et histoires drôles (Patrick est intarissable).

Anne, Cécile, Lise, Camille, Louise, Jeanne, Jérôme, Hervé, Franck, Paul et Louis je ne vous vois pas aussi souvent que je ne le voudrais mais c'est toujours un plaisir (heureusement qu'il y a internet pour rester en contact entre cousins).

A Véronique, Guy, Romain et Florian Foiret,

Vous m'avez fait découvrir la vie à la ferme et m'avez fait partager votre amour des animaux. Merci pour votre immense générosité et j'espère vous rendre visite bientôt avec Adrien.

A Frank le Ch'timi,

J'espère que l'on aura encore l'occasion de se voir quand je serai de passage en Normandie. Tu incarnes toi aussi cette gentillesse des gens du Nord, si bien que tu aurais eu ta place dans le film de Dany Boon ;o) J'attends avec impatience de te décerner les trois étoiles du bricolage.

A mes amis,

Coralie, on se connaît depuis les couches-culottes et pourtant notre amitié dure toujours ! On en a fait des tours en vélo, construit des cabanes dans les arbres, etc... je te souhaite beaucoup de bonheur avec Sébastien et ton bout de chou.

Mélanie, Aurélie, Adeline et Cécile vous êtes des amies fidèles depuis le collège. Bien que nous soyons maintenant installées aux quatre coins de la France, on arrive parfois à s'organiser des soirées en Normandie et j'espère que ça restera toujours possible.

Amandine, nous avons partagé deux années difficiles en prépa (Cécile nous ayant "abandonné" après la première année) et c'est certainement à cause de toi (ou plutôt grâce à toi) que j'ai choisi Toulouse ("ah l'amitié quand tu nous tiens !"). Et oui, en tant que fan de rugby il fallait absolument que tu te rapproches du stade Toulousain ("qui ne saute pas n'est pas Tou-lou-sain !!"). En tout cas, venir dans le Sud Ouest nous a plutôt réussi, le seul point négatif c'est que nous ne sommes pas prêtes de retourner vivre en Normandie !

Alexia, Gwen, Sandy, Stéphanie, Marie-Laure, Marie-Cécile, Cyril et Edouard ma "famille" toulousaine. Je me rappelle encore nos soirées de poulots : il était rare de ne pas manger ensemble le week-end comme la semaine. Au programme : jeux de table, soirées ciné, boums, etc... Ah le bon vieux temps !

Enfin à Snoopy,

Le plus gentil chat du monde, c'est grâce à toi qu'est née ma vocation de vétérinaire : "Comment ça ? il existe vraiment un métier qui consiste à soigner les animaux ?". Merci tonton Jérôme de m'avoir choisi un si gentil compagnon (et d'avoir convaincu papa de le garder).

TABLE DES MATIERES

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Index des figures | 12 |
| Index des tableaux | 13 |
| Liste des abréviations | 14 |
| | |
| Introduction | 17 |
| | |
| <u>Première partie : les dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes</u> | 19 |
| | |
| 1. Anatomie et fonctionnement normal de la glande thyroïde | 21 |
| 1.1. La thyroïde : glande endocrine | 21 |
| 1.1.1. Organogénèse | 21 |
| 1.1.2. Conformation anatomique | 21 |
| 1.1.3. Vascularisation | 25 |
| 1.1.4. Innervation | 25 |
| 1.1.5. Structure histologique | 26 |
| 1.2. Les hormones thyroïdiennes | 27 |
| 1.2.1. Synthèse des hormones thyroïdiennes iodées | 27 |
| 1.2.2. Devenir des hormones thyroïdiennes iodées | 33 |
| 1.2.3. Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes | 37 |
| 1.2.4. Rôles des hormones thyroïdiennes iodées | 40 |
| 1.2.4.1. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes iodées | 40 |
| 1.2.4.2. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes iodées | 41 |
| | |
| 2. Dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes | 45 |
| 2.1. Généralités, définitions | 45 |
| 2.1.1. Affections thyroïdiennes auto-immunes | 45 |
| 2.1.1.1. Thyroïdite de Hashimoto et thyroïdite lymphocytaire | 47 |
| 2.1.1.2. La maladie de Basedow | 50 |
| 2.1.2. Perturbation de la fonction thyroïdienne | 50 |
| 2.1.2.1. Goitre ou hypertrophie thyroïdienne | 50 |
| 2.1.2.2. Hypothyroïdie | 51 |
| 2.1.2.3. Hyperthyroïdie | 56 |
| 2.2. Mécanismes auto-immuns intra-thyroïdiens : immuno-pathophysiologie . . . | 59 |
| 2.2.1. Destruction sélective des cellules folliculaires lors de thyroïdite chronique auto-immune | 59 |
| 2.2.2. Résistance à l'apoptose des thyrocytes lors de maladie de Basedow . | 61 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.2.3. Auto-anticorps mis en évidence | 63 |
| 2.2.3.1. Anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg) | 63 |
| 2.2.3.2. Anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO) | 66 |
| 2.2.3.3. Anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-R-TSH) | 68 |
| 2.2.3.4. Anticorps anti-symport sodium/iodure (Ac anti-NIS) | 74 |
| 2.2.3.5. Anticorps anti-mégaline | 74 |
| 2.2.3.6. Anticorps anti-hormones thyroïdiennes (anti-T3 et anti-T4) | 75 |
| 2.2.3.7. Autres auto-anticorps mis en évidence | 77 |
| 2.2.4. Facteurs prédisposants et déclenchants des thyroïdites auto-immunes | 77 |
| 2.2.4.1. Susceptibilité génétique | 77 |
| 2.2.4.2. Facteurs environnementaux | 90 |
| | |
| 2.3. Différentes manifestations cliniques des maladies thyroïdiennes auto-immunes | 93 |
| 2.3.1. Maladie de Hashimoto et thyroïdite lymphocytaire | 93 |
| 2.3.2. Maladie de Basedow | 96 |
| 2.3.3. Désordres auto-immuns associés aux thyroïdites auto-immunes | 98 |
| | |
| 2.4. Diagnostic et traitement des dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes | 99 |
| 2.4.1. Diagnostic et traitement d'une thyroïdite chronique auto-immune | 99 |
| 2.4.1.1. Diagnostic de l'hypothyroïdie primaire | 99 |
| 2.4.1.2. Diagnostic de la thyroïdite auto-immune | 103 |
| 2.4.1.3. Traitement des thyroïdites chroniques auto-immunes | 106 |
| 2.4.2. Diagnostic et traitement de l'hyperthyroïdie auto-immune | 110 |
| 2.4.2.1. Diagnostic de la maladie de Basedow | 110 |
| 2.4.2.2. Traitement de la maladie de Basedow | 111 |
| | |
| <u>Deuxième partie : Auto-immunité et diabète sucré</u> | 117 |
| | |
| 1. Etude comparative morphologique et histologique du pancréas | 119 |
| 1.1. Organogénèse | 119 |
| 1.2. Conformation anatomique | 119 |
| 1.3. Vascularisation | 121 |
| 1.4. Innervation | 121 |
| 1.5. Structure histologique | 122 |
| | |
| 2. Diabète sucré : définition, classification, épidémiologie | 123 |
| 2.1. Classification des différents types de diabète sucré | 125 |
| 2.2. Données épidémiologiques du diabète sucré | 128 |
| | |
| 3. Perturbations métaboliques lors du diabète sucré | 133 |
| 3.1. Rôle central de l'insuline dans les différentes voies métaboliques | 133 |
| 3.1.1. Structures et synthèse de l'insuline | 133 |
| 3.1.2. Mode d'action de l'insuline | 135 |
| 3.1.3. Différents rôles de l'insuline sur l'organisme | 137 |
| 3.1.4. Régulation de la sécrétion d'insuline | 142 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.2. Rôles des autres hormones pancréatiques dans le métabolisme glucidique . . . | 143 |
| 3.2.1. Effet hyperglycémiant du glucagon | 143 |
| 3.2.2. Effets paracrines de la somatostatine | 145 |
| 3.3. Conséquences d'un déficit insulinique | 147 |
| 3.3.1. Pathophysiologie du diabète sucré | 147 |
| 3.3.2. Pathophysiologie des complications du diabète sucré | 148 |
| 4. Mécanismes auto-immuns pancréatiques | 152 |
| 4.1. Destruction sélective des cellules β par le système immunitaire | 153 |
| 4.2. Auto-anticorps "anti-pancréas" mis en évidence | 157 |
| 4.2.1. Auto-anticorps dirigés contre la structure cellulaire des cellules β . . . | 159 |
| 4.2.1.1. Anticorps anti-cellules d'îlots de Langerhans | 159 |
| 4.2.1.2. Anticorps anti-Glima | 160 |
| 4.2.1.3. Anticorps anti-glycolipides | 160 |
| 4.2.1.4. Anticorps anti-sulfatides | 161 |
| 4.2.2. Auto-anticorps dirigés contre les enzymes pancréatiques | 161 |
| 4.2.2.1. Anticorps anti-glutamate-décarboxylase (Ac anti-GAD65) . . . | 161 |
| 4.2.2.2. Anticorps anti-islet-cell antigen 2 (Ac anti-IA-2) | 163 |
| 4.2.2.3. Anticorps anti-phogrin (Ac anti-IA-2 β) | 164 |
| 4.2.2.4. Anticorps anti-carboxypeptidase (Ac anti-CPH) | 164 |
| 4.2.3. Anticorps anti-insuline et autres auto-anticorps | 164 |
| 4.2.3.1. Auto-anticorps anti-insuline (IAA) | 164 |
| 4.2.3.2. Autres auto-anticorps | 166 |
| 4.3. Comparaison des types diabétiques chez l'homme, le chien et le chat. | 166 |
| 4.4. Facteurs prédisposants et déclenchants du diabète sucré de type 1 | 171 |
| 4.4.1. Susceptibilité génétique | 171 |
| 4.4.2. Facteurs environnementaux | 176 |
| 4.4.3. Pancréatite concomitante | 178 |
| 4.5. Désordres auto-immuns associés au diabète sucré de type 1 | 179 |
| 5. Présentations cliniques du diabète sucré | 182 |
| 5.1. Diabète sucré de type 1 chez l'homme | 182 |
| 5.2. Diabète sucré de type 1 chez le chien | 182 |
| 5.3. Diabète sucré chez le chat | 184 |
| 5.4. Signes cliniques du diabète acido-cétosique | 184 |
| 5.5. Complications lors d'hyperglycémie chronique | 184 |
| 6. Diagnostic et traitement du diabète sucré de type 1 | 185 |
| 6.1. Diagnostic au stade clinique | 185 |
| 6.2. Diagnostic au stade préclinique du DS1 | 192 |
| 6.3. Traitement du diabète sucré de type 1 | 197 |
| 6.4. Pronostic du diabète sucré chez les carnivores domestiques | 202 |
| Conclusion | 207 |
| Bibliographie | 211 |

INDEX DES FIGURES

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1 A et B : Représentation anatomique de la thyroïde après dissection de la région cervicale crânio-ventrale chez le chien | 22 |
| Figure 2 : Vascularisation artérielle de la glande thyroïde chez le chien (profil gauche) | 24 |
| Figure 3 : Vascularisation veineuse de la glande thyroïde chez le chien (vue ventrale) | 24 |
| Figure 4 : Structure des dérivés tyrosyles mono- et di-iodés (MIT et DIT) et des hormones thyroïdiennes iodées | 28 |
| Figure 5 : Modèle du métabolisme de l'iode dans le follicule thyroïdien | 32 |
| Figure 6 : Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées | 36 |
| Figure 7 : Mécanismes de la rupture de la tolérance périphérique | 58 |
| Figure 8 : Représentation anatomique du pancréas chez le chien (vue ventrale) | 118 |
| Figure 9 : Vascularisation artérielle du pancréas chez le chien (vue ventrale) | 120 |
| Figure 10 : Structure covalente de l'insuline humaine | 132 |
| Figure 11 : Structure de la proinsuline humaine | 132 |
| Figure 12 : Effets de la fixation de l'insuline sur son récepteur | 134 |
| Figure 13 : Représentation des principales voies métaboliques du glucose dans un hépatocyte | 138 |
| Figure 14 : Pathophysiologie de l'hyperglycémie lors d'un déficit insulinaire | 146 |
| Figure 15 : Pathophysiologie de la déficience en insuline | 146 |

INDEX DES TABLEAUX

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau I : Protéines de transport des hormones thyroïdiennes iodées chez différentes espèces et leur liaison à la thyroxine | 32 |
| Tableau II : Syndromes auto-immuns touchant la thyroïde chez l'homme | 44 |
| Tableau III : Classification clinique des maladies thyroïdiennes auto-immunes chez l'homme | 46 |
| Tableau IV : Comparaison de l'hypothyroïdie primaire chez l'homme et le chien | 52 |
| Tableau V : Fréquence des différentes manifestations cliniques de l'hypothyroïdie chez le chien | 54 |
| Tableau VI : Fréquence des différents signes cliniques de l'hyperthyroïdie chez le chat | 58 |
| Tableau VII : Prévalence des différents auto-anticorps "anti-thyroïdiens" chez les individus souffrants de thyroïdites auto-immunes | 62 |
| Tableau VIII : Prévalence des différents auto-anticorps "anti-thyroïdiens" chez les chiens souffrants ou non d'hypothyroïdie et de thyroïdite lymphocytaire | 62 |
| Tableau IX : Facteurs génétiques de susceptibilité aux thyroïdites auto-immunes chez l'homme et le chien | 76 |
| Tableau X : Ajustement de la posologie en lévothyroxine sodique chez le chien hypothyroïdien | 108 |
| Tableau XI : Classification étiologique du diabète sucré humain | 124 |
| Tableau XII : Facteurs potentiellement impliqués dans l'étiopathogénie du diabète sucré du chien et du chat | 126 |
| Tableau XIII : Comparaison des risques relatifs de développer un diabète sucré chez différentes races canines (aux Etats-Unis) | 130 |
| Tableau XIV : Comparaison des risques relatifs de développer un diabète sucré chez différentes races canines (au Royaume-Uni) | 130 |
| Tableau XV : Variations spécifiques de la séquence en acides α -aminés de l'insuline | 132 |
| Tableau XVI : Liste et fréquence des principaux auto-anticorps anti-pancréas trouvés dans le DS1 chez l'homme | 158 |
| Tableau XVII : Prévalence des auto-anticorps en fonction de la forme clinique du DS1 chez l'homme | 158 |
| Tableau XVIII : Principaux auto-anticorps anti-pancréas lors de diabète sucré chez l'homme, le chien et le chat | 158 |
| Tableau XIX : Facteurs génétique de susceptibilité au DS1 chez l'homme et le chien | 170 |
| Tableau XX : Complications du diabète sucré canin et félin | 186 |
| Tableau XXI : Diagnostic du diabète sucré chez l'homme par le test d'intolérance au glucose | 186 |
| Tableau XXII : Causes d'hyperglycémie chez le chien et le chat | 188 |
| Tableau XXIII : Facteur de risque pour le DS1 d'après le nombre d'anticorps anti-pancréatiques sériques détectés chez l'homme | 194 |

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps
ADN : Acide **D**ésoxyribonucléique
Ag : Antigène
AGE : Advances **G**lycation **E**ndproducts
AIT : Apical **I**odide **T**ransporter (Transporteur Apical d'iodure)
ALAT : Alanine Amino-**T**ransférase
AMPc : Adénosine **M**onophosphate cyclique
ARN : Acide **R**ibonucléique
ARNm : Acide **R**ibonucléique **m**essenger
ATP : Adénosine **T**riphosphate
CD40 : Cluster of **D**ifferentiation **40**
CG : Gonadotrope **C**horionique
CMH : Complexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité
CMH I : Complexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité de type **I**
CMH II : Complexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité de type **II**
CO₂ : Dioxyde de carbone
CoA : Coenzyme **A**
CPH : Carboxypeptidase **H**
CRE : AMPc **R**esponse **E**lement
CREBP : **CRE** **B**inding **P**rotein
CREM : **CRE** **M**odulator
CRF : Corticotrophin **R**eleasing **F**actor
cTg : Thyroglobuline canine
CTLA-4 : Cytotoxic **T**-Lymphocyte-associated **A**ntigen 4
cTSH : **TSH** canine
DAG : Diacylglycérol
DLA : Dog **L**eukocyte **A**ntigen (CMH canin)
DIT : Diiodotyrosyl
DS1 : Diabète **S**ucré de type **1**
DS2 : Diabète **S**ucré de type **2**
EGF : Facteur de croissance épidermique
ELISA : **E**nzyme **L**inked **I**mmunosorbent **A**ssay
EPO : Erythropoïétine
FLA : Feline **L**eukocyte **A**ntigen (CMH félin)
FSH : hormone **S**timulant le **F**ollicule
fT3 : Free **T3** (fraction libre de T3)
fT4 : Free **T4** (thyroxine libre)
GABA : Acide **G**amma-**A**mino**b**utyrique
GAD : **G**lutamic **A**cid **D**ecarboxylase
GH : **G**rowth **H**ormone (hormone de croissance)
HCC : **H**émagglutination passive au **C**hlorure de **C**hrome
HDL : **H**igh-**D**ensity **L**ipoprotein
HLA : **H**uman **L**eukocyte **A**ntigen (CMH humain)
hTg : Thyroglobuline humaine
HTI ; **H**ormones **T**hyroïdiennes **I**odées
I : Iodure
IA-2 : Islet-cell **A**ntigen **2**

IA-2 β : Islet-cell Antigen 2 (Phogrin)
IAA : Insulin Auto-Antibodies
ICA : Islet-Cell Antibodies
IDDM : Insulino-Dependant Diabetes Mellitus
IDL : Intermediate-Density Lipoprotein
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IP₃ : Inositol triphosphate
IRS : Insulin Receptor Substrate
JDF : Juvenil Diabetes Foundation
LB : Lymphocyte B
LADA : Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood
LDL : Low-Density Lipoproteins
LH : Hormone Lutéale
LMP : Large Multifunctional Proteosome
LT : Lymphocyte T
LTa2 : Lymphocyte T auxiliaire de type 2
LTc : Lymphocyte T cytotoxique
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MIT : Monoiodotyrosyl
NIDDM : Non Insulino-Dependant Diabetes Mellitus
NGG : Néoglucogenèse
NIS : Symport Na⁺/I⁻
PAL : Phosphatases Alcalines
PD-1 : Programmed cell Death-1
PDCD1 : Gène codant pour PD-1
PDGF : Facteur de croissance des plaquettes
PEPCK : Phosphoénolpyruvate Carboxykinase
PI3K : Phosphatidyl Inositol 3-Kinase
PKA : Protéine Kinase AMPc dépendante
PKC : Protéine Kinase C
PTPN22 : Protein Tyrosine Phosphatase 22
RAGE : Récepteurs à AGE
RIA : RadioImmuno Assay
R-TRH : Récepteur de la TRH
R-TSH : Récepteur de la TSH
TAP : Transport of Antigen Processing
TBG : Thyroxin Binding Globulin
TBPA : Thyroxin Binding PreAlbumine
TCR : Lymphocyte T Cellular Receptor
Tg : Thyroglobuline
TNF : Facteur Nécrosant les Tumeurs
TPO : Thyroperoxydase
Tr1 : Type 1 Cells
TRE : Elément de Réponse aux hormones Thyroïdiennes
Treg : Cellule T régulatrice
TRH : Thyrotropin Releasing Hormone (Thyréolibérine)
TSH : Thyroid Stimulating hormone (Thyréostimuline)
TSI : Immunoglobuline Stimulant la Thyroïde

TT3 : Fraction Totale de **T3**
TT4 : Thyroxine Totale
VIP : Polypeptide Intestinal Vasoactif
VLDL : Very Low-Density Lipoprotein
VNTR : Variable Number Tandem Repeats

Acides α -aminés

| Nom | Code à 1 lettre | Code à 3 lettres | Nom | Code à 1 lettre | Code à 3 lettres |
|-------------------|-----------------|------------------|----------------------|-----------------|------------------|
| <u>Alanine</u> | A | Ala | <u>Leucine</u> | L | Leu |
| <u>Arginine</u> | R | Arg | <u>Lysine</u> | K | Lys |
| <u>Asparagine</u> | N | Asn | <u>Méthionine</u> | M | Met |
| <u>Aspartate</u> | D | Asp | <u>Phénylalanine</u> | F | Phe |
| <u>Cystéine</u> | C | Cys | <u>Proline</u> | P | Pro |
| <u>Glutamate</u> | E | Glu | <u>Sérine</u> | S | Ser |
| <u>Glutamine</u> | Q | Gln | <u>Thréonine</u> | T | Thr |
| <u>Glycine</u> | G | Gly | <u>Tryptophane</u> | W | Trp |
| <u>Histidine</u> | H | His | <u>Tyrosine</u> | Y | Tyr |
| <u>Isoleucine</u> | I | Ile | <u>Valine</u> | V | Val |

Introduction

L'immunité se définit comme l'ensemble des mécanismes de défense d'un organisme vivant contre les agents étrangers ou "antigènes" ; le terme antigène désignant toute molécule pouvant être reconnue de façon spécifique par les acteurs de l'immunité ou "système immunitaire". Ce dernier, bien qu'indispensable au maintien de l'intégrité de l'organisme vis-à-vis de ses "agresseurs", est soumis à des facteurs de régulation complexes lui permettant de distinguer les agents étrangers, d'adapter son action en fonction de ceux-ci mais également de reconnaître ses propres constituants ou antigènes du "soi" (aussi appelés auto-antigènes). Cependant, il est des situations où le système immunitaire lui-même est à l'origine de maladie ou provoque des effets indésirables. Ces situations peuvent être regroupées en trois catégories : la stimulation du système immunitaire par des antigènes du "soi" (ou auto-immunité), une réponse immunitaire inefficace ou insuffisante (ou immunodéficience) ou encore une exagération de la réponse immunitaire (ou hypersensibilité).

L'auto-immunité se définit comme la rupture de la tolérance aux antigènes du "soi" et se traduit par une stimulation (anormale) du système immunitaire par des auto-antigènes ou par l'induction d'une réponse à l'encontre des auto-antigènes. Des mécanismes complexes entrent en jeu pour établir la tolérance vis-à-vis des constituants du soi au cours du développement des cellules lymphoïdes ; cependant tout mécanisme physiologique comporte un risque d'erreurs et les mécanismes de reconnaissance du "soi" ne font pas exception à cette règle. C'est pourquoi, tous les individus possèdent des cellules immunitaires "auto-réactives" même si tous ne développent pas obligatoirement de maladie auto-immune.

Les maladies auto-immunes sont des immuno-pathologies qui résultent du dysfonctionnement des systèmes régulateurs de l'immunité ; ainsi la réponse auto-immune n'est pas circonscrite mais provoque des lésions tissulaires par le biais de différents mécanismes pathogènes. On a coutume de classer les maladies auto-immunes en deux groupes selon qu'elles soient ou non spécifiques d'un organe (cette dichotomie n'étant malgré tout pas absolue). Dans cette thèse nous allons nous intéresser aux maladies auto-immunes spécifiques de la thyroïde et du pancréas, en comparant les données immuno-pathologiques connues chez l'homme, le chien et le chat.

La thyroïde et le pancréas sont deux glandes endocrines situées respectivement à la base du larynx et le long du duodénum. La thyroïde est responsable, entre-autre, de la synthèse de deux hormones iodées (la T4 ou thyroxine et la T3 ou triiodothyronine) qui interviennent dans toutes les fonctions vitales de l'organisme en contrôlant la vitesse du métabolisme. Le pancréas est une glande mixte (endocrine et exocrine) annexe du tube digestif qui sécrète plusieurs hormones dont l'insuline qui admet un rôle central dans le métabolisme glucidique. Les dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques sont, par définition, des altérations fonctionnelles de ces glandes endocrines qui peuvent se traduire par un fonctionnement en hypo ou en hyper de la glande en question lorsque la sécrétion hormonale est, respectivement, diminuée ou augmentée.

Les dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques sont les affections endocriniennes les plus fréquentes chez l'homme et nos carnivores domestiques. L'objectif de cette thèse est de comparer, à la fois, la part des processus auto-immuns dans l'étiopathogénie de ces dysendocrinies chez les trois espèces citées mais également les mécanismes pathophysiologiques mis en jeu, et enfin les facteurs prédisposants au développement de ces maladies auto-immunes spécifiques d'organe. En effet, bien que la pathogénie des dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques auto-immunes soit très bien documentée chez l'homme, notamment grâce aux modèles animaux (principalement murins), l'étude de ces pathologies spontanées chez le chien et le chat pourraient en faire des modèles pertinents en médecine humaine notamment parce qu'ils ont une durée de vie plus longue que les rongeurs (intéressant pour l'étude des complications à long terme), les portées sont nombreuses (intéressant pour l'étude de l'héritabilité de ces affections), le génome humain présente un degré d'homologie plus important avec le génome canin qu'avec le génome murin (intéressant pour l'étude des facteurs génétiques) et qu'ils partagent notre milieu de vie (utile pour l'étude des facteurs environnementaux).

Première partie :

Les dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes

1. Anatomie et fonctionnement normal de la glande thyroïde

1.1 La thyroïde : glande endocrine

1.1.1. Organogénèse

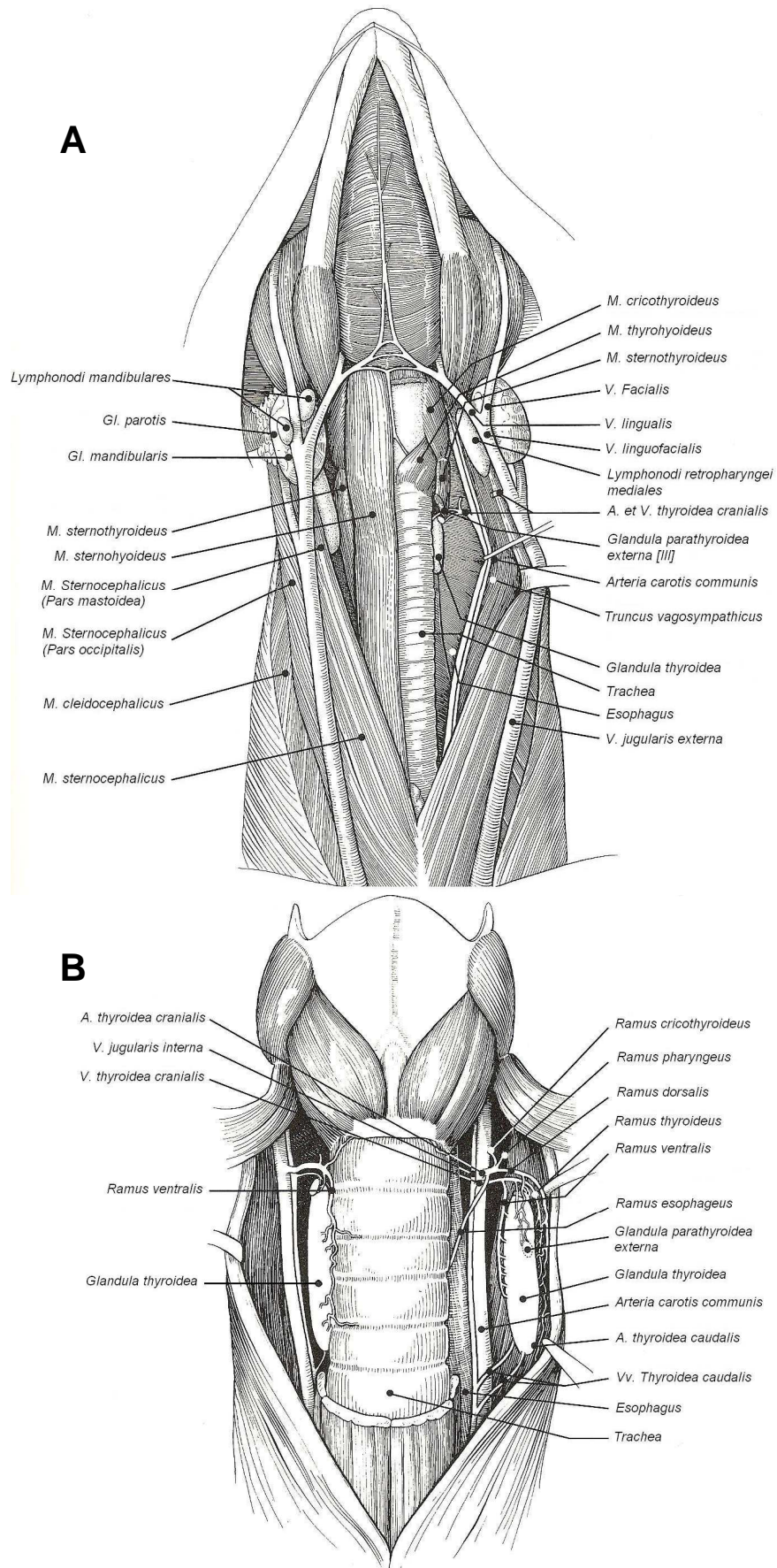
La glande thyroïde (*Glandula thyroidea*) résulte de la fusion de deux ébauches embryonnaires endoblastiques : le tubercule thyroïdien et les corps ultimobranchiaux. Le tubercule thyroïdien est une zone épaisse d'épithélium au milieu du plancher pharyngien fœtal ; pendant le développement fœtal, ce tubercule s'étend jusqu'à la limite caudale du sac aortique et des cellules bourgeonnent latéralement au sac aortique faisant saillie dans la cavité pharyngienne. Les attaches du tubercule thyroïdien au plancher pharyngien deviennent de plus en plus ténues jusqu'à n'être constituées que d'une couche cellulaire qui peut former, chez certains individus, une cavité appelée "conduit thyroglosse". Au cours de la migration tissulaire, quelques amas cellulaires peuvent se détacher du massif thyroïdien pour se développer près de l'os hyoïde, le long de la portion cervicale de la trachée, dans le médiastin et dans les graisses péri-aortiques ; ce tissu thyroïdien ectopique est présent chez tous les embryons et chez environ 50% des chiens adultes (137, 193). Les corps ultimobranchiaux proviennent de la quatrième poche branchiale endoblastique ; ils fusionnent avec la masse cellulaire provenant du tubercule thyroïdien afin de constituer le parenchyme thyroïdien : les cellules parafolliculaires proviennent vraisemblablement des corps ultimobranchiaux.

1.1.2. Conformation anatomique

L'anatomie générale de la thyroïde a, initialement, été illustrée par Léonard de Vinci au 16^{ème} siècle qui avait réalisé de nombreuses dissections humaines. Ce n'est qu'au 17^{ème} siècle que Thomas Wharton attribue le nom de "thyroïde" aux masses glandulaires occupant la partie supérieure de la trachée en raison de leur forme rappelant celle des boucliers grecs (*thuroeidês* en grec).

La thyroïde est une glande endocrine située dans la région sous-hyoïdienne médiane (en avant de la trachée proximale) chez l'homme et ventro-latérale chez le chien et le chat. Elle s'étend depuis le bord caudal du larynx jusqu'aux 5^{ème}-8^{ème} anneau trachéal chez nos carnivores domestiques alors qu'elle se situe généralement en regard des 2^{ème} et 3^{ème} anneaux trachéaux chez l'homme. La thyroïde est limitée dorso-latéralement par l'artère carotide commune, la veine jugulaire interne, le nerf vague et le nerf laryngé récurrent. Elle est

Figure 1 A et B : Représentation anatomique de la thyroïde après dissection de la région cervicale crânio-ventrale chez le chien (12)



recouverte ventralement par les muscles sterno-thyroïdiens, sternocéphaliques et sternohyoïdiens (193) (Figure 1A).

Chez les carnivores domestiques, la thyroïde est constituée de deux lobes latéraux verticaux distincts (Figures 1A et 1B) ; ces lobes sont de forme ovoïde et recouverts d'un fascia qui est étroitement lié à la musculature entourant la thyroïde et à la trachée. Chez l'homme comme chez certains chiens, et plus fréquemment dans les races brachycéphales et quelques races de grand format, les pôles caudaux des deux lobes thyroïdiens sont reliés par un isthme glandulaire horizontal qui tapisse la surface ventrale de la trachée. Chez le chien, quand il est présent, il s'agit d'un vestige étroit de tissu thyroïdien alors que chez l'homme il est large et forme un "lobe" ventral pyramidal connecté aux deux lobes latéraux aussi appelé "lobe pyramidal de Lalouette" (137). Plus exceptionnellement, cet isthme peut être fibreux et non glandulaire (193).

La glande thyroïde peut être palpée chez nos carnivores domestiques le long de la trachée, juste en arrière de l'angle mandibulaire, cette palpation reste difficile à l'état normal alors qu'elle est facilitée lorsque la thyroïde est hypertrophiée (= goitre). La thyroïde a une consistance molle et une surface lisse légèrement lobulée. Les lobes thyroïdiens sont relativement mobiles et peuvent se déplacer crânio-caudalement notamment pendant la déglutition. Ils sont de taille variable selon le gabarit de l'animal et souvent asymétriques ; leur taille est, de plus, augmentée pendant l'œstrus et la gestation chez la chienne (comme c'est le cas chez la femme). Chez l'homme la thyroïde mesure en moyenne 6 cm de haut sur 6 cm de large ; chez le chien de race moyenne, chaque lobe mesure 3 cm de haut sur 1,5 cm de large et 0,5 cm d'épaisseur (72). La masse thyroïdienne normale est de 30 g chez l'homme (légèrement plus importante chez la femme) alors qu'elle varie de 40 à 400 mg/kg de poids vif chez le chien adulte selon la teneur en iode de son alimentation. Des masses allant de 80 à 1600 mg/kg ont été rapportées chez des chiens vivant dans des régions carencées en iode et constitueraient une augmentation (souvent sub-clinique) de la taille de la thyroïde : on parle alors de goitre. Chez l'homme on parle de goitre lorsque la masse thyroïdienne atteint 100 à 150 g (193).

Figure 2 : Vascularisation artérielle de la glande thyroïde chez le chien (profil gauche) (12)

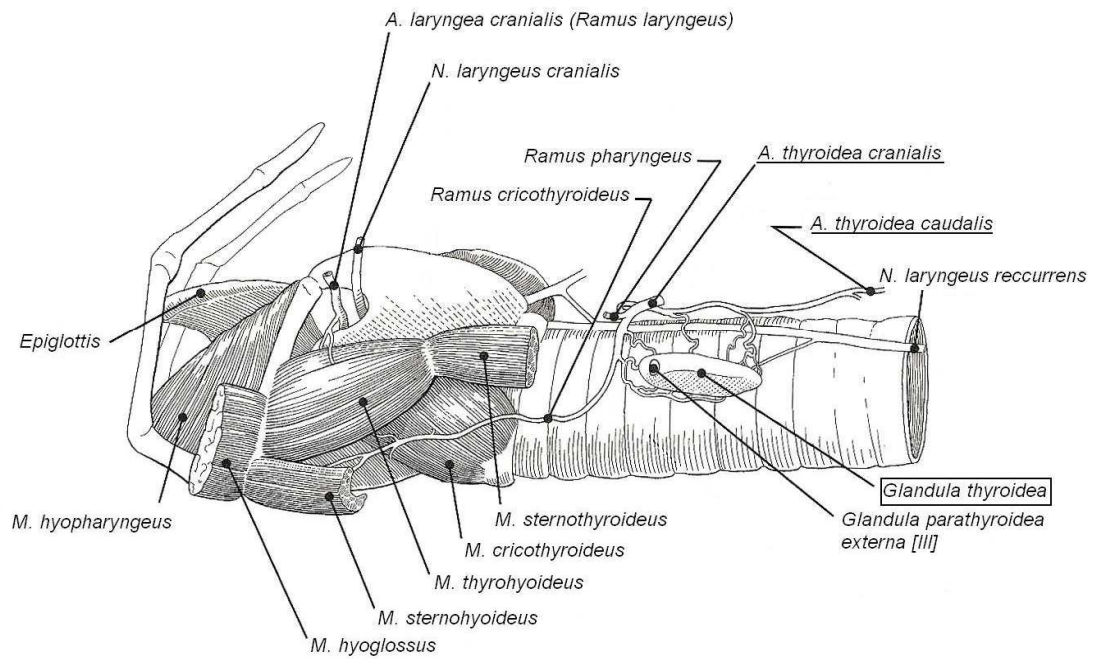
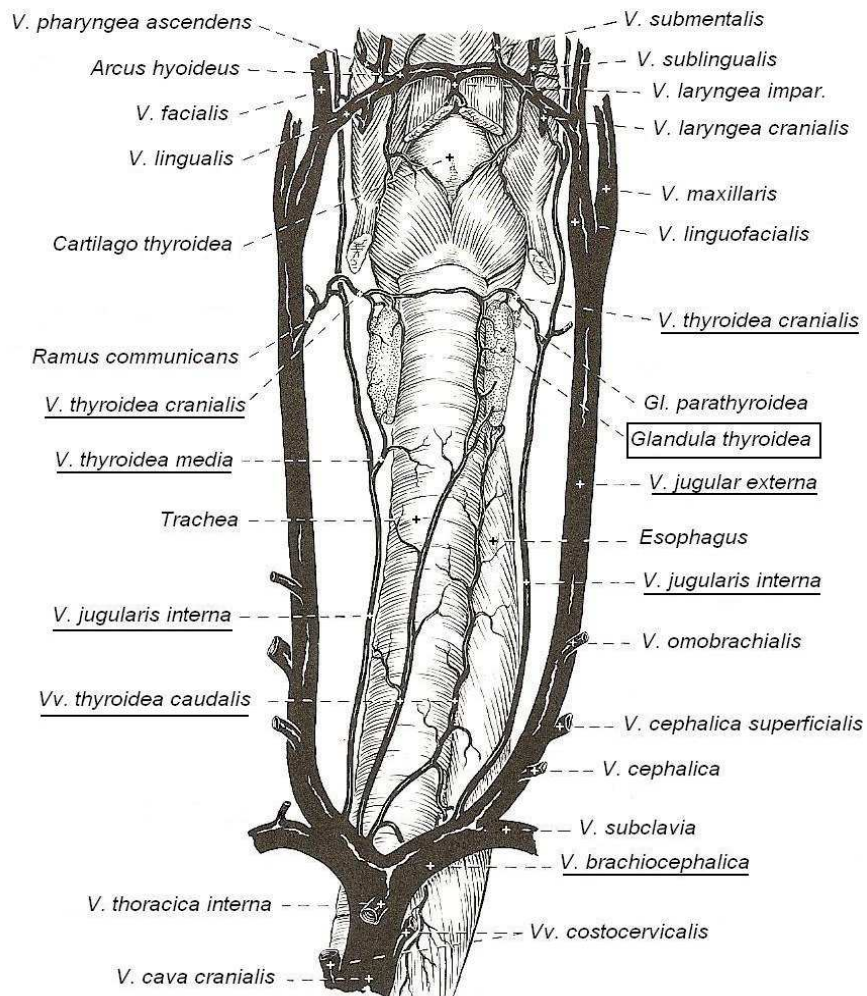


Figure 3 : Vascularisation veineuse de la glande thyroïde chez le chien (vue ventrale) (12)



1.1.3. Vascularisation

Chez l'homme comme l'animal, la thyroïde est très richement vascularisée, l'apport sanguin est assuré par deux artères (Figure 2) (193, 264) :

- L'artère thyroïdienne crâniale (*A. thyroidea cranialis*) qui provient de l'artère carotide commune (*A. carotis communis*) et qui se divise en 2 avant de pénétrer le pôle crânial des lobes thyroïdiens.
- L'artère thyroïdienne caudale (*A. thyroidea caudalis*), issue également de l'artère carotide commune (ou exceptionnellement de l'artère cervicale superficielle), pénètre la thyroïde au niveau de sa face postérieure.

Il existe des anastomoses entre les artères thyroïdiennes crâiales et caudales formant un véritable cercle artériel péri-thyroïdien.

Les veines thyroïdiennes sont satellites des artères de la glande (Figure 3). Elles sont drainées par la veine thyroïdienne crâniale (*V. thyroidea cranialis*) et la veine thyroïdienne moyenne (*V. thyroidea media*) qui rejoignent la veine jugulaire interne (*V. jugularis interna*) et la veine thyroïdienne caudale (*V. thyroidea caudalis*) qui se jette dans la veine jugulaire externe (*V. jugularis externa*) ou directement dans le tronc brachio-céphalique (*V. brachiocephalica*).

Les vaisseaux lymphatiques sont nombreux, ils accompagnent le réseau artério-veineux et le drainage lymphatique est assuré par des nœuds lymphatiques locorégionaux tels que les nœuds lymphatiques rétromandibulaires (*Lymphonodi retropharyngei*), cervicaux (*Lymphonodi cervicales*) et médiastinaux (*Lymphonodi mediastinales*). La lymphe provenant des pôles caudaux des lobes thyroïdiens peut aussi passer directement dans la circulation veineuse (par le biais de la veine jugulaire interne).

1.1.4. Innervation

Chez l'homme et les carnivores domestiques, l'innervation de la thyroïde est assurée par le nerf thyroïdien qui est constitué de fibres parasympathiques postganglionnaires, provenant du nerf laryngé crânial, et de fibres sympathiques postganglionnaires émergeant du ganglion cervical crânial. Il n'y a aucune preuve d'une stimulation sécrétoire nerveuse directe, de plus aucune fibre nerveuse n'innervent les cellules folliculaires. Il semble que les nombreux plexus veineux des parois des vaisseaux thyroïdiens influencent indirectement, et légèrement, la libération des hormones thyroïdiennes en régulant le débit sanguin dans la glande (193).

1.1.5. Structure histologique

Chaque lobe thyroïdien est entouré d'une capsule conjonctive de laquelle partent des cloisons fibreuses (ou trabécules) qui sont empruntées par les vaisseaux et nerfs thyroïdiens. Ces cloisons pénètrent dans le parenchyme et le divisent en lobules contenant le tissu thyroïdien. Chaque lobule est constitué d'une trentaine ou quarantaine de follicules thyroïdiens de différentes tailles, de cellules parafolliculaires (anciennement "îlots de Wolfler"), de capillaires sanguins fenestrés, des capillaires lymphatiques borgnes et de fibres nerveuses. Chez le chien, on retrouve cette histologie caractéristique dès 16 semaines d'âge.

Le follicule est l'unité fonctionnelle de la glande thyroïde. Il se présente sous la forme d'une sphère de 30 à 160 µm de diamètre constituée d'un épithélium simple, formé de cellules cubiques reposant sur une basale, et d'une "cavité" centrale remplie d'une substance amorphe glycoprotéique appelée colloïde. L'épithélium est composé de deux types cellulaires distincts (193) :

- Les thyrocytes, qui représentent 90% des cellules du parenchyme thyroïdien, synthétisent la colloïde et sécrètent les hormones thyroïdiennes iodées (T4 et T3). Leur pôle basal repose sur la lame basale du follicule (mince couche de collagène) ; leur pôle apical présente des pseudopodes (ressemblant à des microvillosités) qui se projettent dans la colloïde. Le cytoplasme contient des organites nombreux dont la position traduit la polarité cellulaire : le noyau est en position parabasale ou centrale, le réticulum endoplasmique rugueux occupe l'espace entre le pôle basal et le noyau tandis que l'appareil de Golgi est supranucléaire. De plus, de nombreux lysosomes, phagosomes ("gouttelettes de colloïde") et phagolysosomes se concentrent au pôle apical.
- Les cellules claires (ou cellules C), provenant comme les cellules parafolliculaires des corps ultimobranchiaux, sécrètent une autre hormone thyroïdienne : la calcitonine à activité hypocalcémiant et hypo-phosphatémiant. Ces cellules sont situées contre la lame basale des follicules et n'entrent jamais en contact avec la colloïde. Elles se distinguent également des thyrocytes par un cytoplasme plus clair.

Les faces latérales des cellules folliculaires sont réunies à celles des cellules adjacentes par des complexes de jonction qui assurent une étanchéité totale entre ces cellules. Le contenu de la lumière folliculaire (= la colloïde) est donc inaccessible aux cellules immunitaires et donc potentiellement hautement immunogène car les antigènes, séquestrés dans la colloïde, n'ont pas fait l'objet d'une acquisition de tolérance.

L'aspect microscopique des thyrocytes varie selon leur degré d'activité. En cas d'hyperactivité, leur volume augmente et ils deviennent prismatiques ; conjointement le volume de la colloïde diminue et parfois la lumière intrafolliculaire disparaît totalement. En cas d'hypoactivité thyroïdienne, les thyrocytes diminuent de taille et deviennent cubiques voire aplatis alors que la colloïde augmente de volume et devient acidophile.

La colloïde a un aspect transparent et jaunâtre, elle est constituée à 95% de thyroglobuline, polypeptide macromoléculaire très riche en résidus tyrosyles, synthétisée par les thyrocytes. La colloïde contient aussi une autre protéine non iodée appelée deuxième antigène de la colloïde (CA2) impliquée dans certaines réactions auto-immunes.

1.2. Les hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde produit deux hormones peptidiques dérivées de la tyrosine (Figure 4) : la 3,5,3'-triiodothyronine (T3) et la 3,5,3',5'-tétraiodothyronine (T4 ou thyroxine) depuis longtemps reconnues pour leur importance dans la régulation du métabolisme général, du développement et de la différenciation tissulaire. La synthèse des hormones thyroïdiennes iodées requiert l'iode comme oligo-élément. Dans la plupart des régions du monde, l'iode est un constituant rare du sol et donc présent en faible quantité dans les aliments. Un mécanisme complexe, dont les différentes étapes sont détaillées ci-après, s'est développé pour acquérir et retenir cet élément essentiel mais aussi pour le transformer en une forme appropriée pour son incorporation dans les composés organiques (203).

Les cellules claires des follicules thyroïdiens sécrètent une troisième hormone, la calcitonine, qui intervient dans l'homéostasie phosphocalcique. Cependant, dans la suite de ce travail seules les hormones thyroïdiennes iodées (HTI) seront étudiées. En effet, les hormones thyroïdiennes iodées interviennent dans de nombreux processus métaboliques et la perturbation de la fonction thyroïdienne, par le biais de ces HTI, est responsable en grande partie de la symptomatologie des affections thyroïdiennes auto-immunes (*cf. infra*).

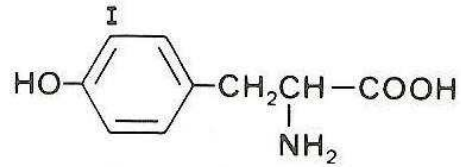
1.2.1. Synthèse des hormones thyroïdiennes iodées

• Synthèse d'un précurseur : la thyroglobuline

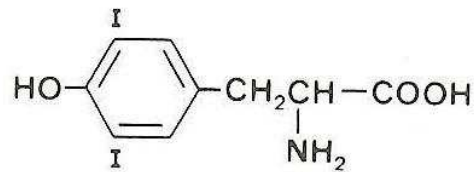
La biosynthèse des hormones thyroïdiennes met en jeu un grand nombre de réactions cellulaires au sein des thyrocytes. Ces hormones sont synthétisées à partir d'un précurseur macromoléculaire : la thyroglobuline (Tg). Il s'agit d'une protéine glycosylée de 660 kDa et

Figure 4 : Structure des dérivés tyrosyles mono- et di-iodés (MIT et DIT)
et des hormones thyroïdiennes iodées (203)

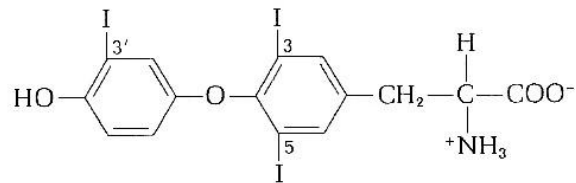
3-Moniodotyrosine (MIT)



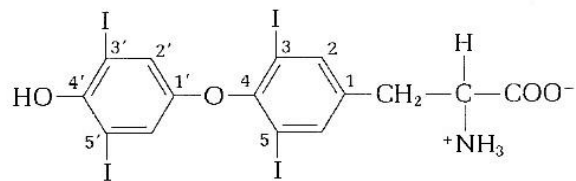
3,5-Diiodotyrosine (DIT)



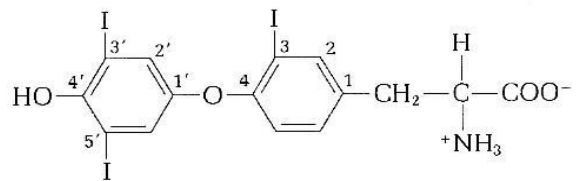
T3 ou 3,5,3'-triiodothyronine



T4 ou Thyroxine ou
3,5,3',5'-tétraïodothyronine



rT3 ou T3 inversée (reverse T3)
ou 3,3',5'-triiodothyronine



2748 acides α -aminés chez l'homme (hTg) contre 2743 chez le chien (cTg) dont la structure primaire est homologue à 78,1% chez ces deux espèces. Chez le chat, la structure primaire de la thyroglobuline n'a pas encore été identifiée, on considère cependant qu'elle partage un fort degré d'homologie avec les Tg humaines et canines. La thyroglobuline est une glycoprotéine homodimérique formée de l'association de deux sous-unités (de 330 kDa) ; elle possède un nombre variable de résidus tyrosyles selon les espèces (115 chez l'homme et 66 chez le chien dont 58 sont identiques à ceux de la hTg) qui sont des sites potentiels d'iodation (168, 203). La thyroglobuline est synthétisée dans la portion basale du thyrocyte, elle est ensuite excrétée dans la lumière folliculaire où elle représente près de 95% de la colloïde et constitue une forme d'emmagasinement des hormones thyroïdiennes.

• Transport de l'iode du milieu extracellulaire jusqu'à la lumière folliculaire

L'iode minéral (I_2) d'origine alimentaire est transformée en iodures (I^-) dans l'estomac ; les iodures sont ensuite absorbés par les entérocytes de l'intestin grêle et passent dans la circulation sanguine où ils peuvent être captés par la thyroïde ($\approx 20\%$) ou éliminés par le rein ($\approx 70\%$). Les iodures plasmatiques sont captés par les thyrocytes selon un processus actif sous l'effet d'un gradient de concentration entre le milieu extracellulaire et le cytoplasme de la cellule thyroïdienne. Cette étape, située au pôle basolatéral des cellules folliculaires met en jeu un transporteur d'ions iodures, découvert en 1996 par Dai G. *et al.*, communément nommé symport Na^+/I^- (NIS) ou "pompe à iode thyroïdienne". L'énergie nécessaire au transport actif des iodures est générée par le gradient de concentration transmembranaire en sodium maintenu grâce à la pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante. Ce processus de capture active est très efficace puisqu'il permet d'obtenir des concentrations intracellulaires en iode 20 à 40 fois (voire 100 fois) supérieures aux concentrations plasmatiques. Plusieurs molécules peuvent perturber le transport transmembranaire de l'iode : les inhibiteurs de la pompe Na^+/K^+ ATPase (par exemple l'ouabaïne), les inhibiteurs compétitifs du symport Na^+/I^- (les ions thiocyanates SCN^-) et différents anions (les perchlorates ClO_4^- , les nitrates, les bromures et les bromates) inhibent le passage membranaire des iodures. Bien que localisé principalement au niveau de la membrane basolatérale des thyrocytes, le symport Na^+/I^- (NIS) a été mis en évidence sur des épithéliums d'organes excréteurs comme l'estomac, les glandes salivaires, les corps ciliés de l'œil, le plexus choroïde, la glande mammaire au cours de la gestation et de la lactation, la muqueuse placentaire. Le rôle du NIS dans ces tissus n'est pas encore élucidé. Il a également été mis en évidence au niveau du tissu rénal néphrotique

(non glomérulaire) où il jouerait un rôle majeur dans l'homéostasie de l'iode de l'organisme en adaptant l'élimination rénale de l'iode (231).

Au sein des thyrocytes, les iodures captés rejoignent le stock d'iodures d'origine endogène, résultant de la désiodation intrathyroïdienne des iodotyrosines et iodothyronines (*cf. infra*), et atteignent la membrane apicale possédant deux transporteurs potentiellement impliqués dans le transport passif des iodures dans la lumière folliculaire : la pendrine, mise en évidence en 1997 par Everett L.A. *et al.* en 1997 (78), et le transporteur apical d'iodure (AIT) mis en évidence par Rodriguez A.M. *et al.* en 2002 (252). La pendrine, localisée essentiellement au pôle apical des thyrocytes et au niveau des cellules intercalaires des canaux collecteurs rénaux, est une protéine transmembranaire dont le rôle est d'assurer le transport d'anions, notamment des chlorures, des formates, des nitrates et des bicarbonates indépendamment du sodium. Bien que son implication dans le transport des iodures ait été établie dans différents modèles expérimentaux, sa participation réelle dans l'efflux des iodures thyroïdiens vers la lumière folliculaire a été controversée et semble actuellement exclue. L'hypothèse d'un fonctionnement de la pendrine avec un cotransporteur au sein d'un complexe multiprotéique a été suggérée mais n'a pas été formellement démontrée (185). L'AIT (Apical Iodide Transporter), localisé lui-aussi au niveau de la membrane apicale des thyrocytes, a été impliqué dans le transport passif des ions iodures dans la cavité folliculaire (252). Actuellement, il semble que l'AIT assure principalement le transport des ions monocarboxyles contre un gradient de sodium sans action sur le transport des iodures (185).

• **Organification de l'iode**

La thyroïde est le seul tissu à pouvoir oxyder les iodures à une valence plus élevée, étape obligatoire dans l'organification de l'iode et dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Cette étape nécessite la présence d'une peroxydase contenant un groupement hème, la thyroperoxydase (TPO = hémoprotéine glycosylée insérée dans la membrane apicale du thyrocyte), et s'effectue à la surface luminale de la cellule folliculaire ; elle nécessite également de l'eau oxygénée (H_2O_2) comme agent oxydant et qui est produit par une enzyme dépendante du NADPH et ressemblant à la cytochrome c réductase (203). L'organification des iodures est inhibée de façon compétitive par d'autres anions monovalents, comme le perchlorate, ou par des dérivés soufrés tels que la thio-urée, le thio-uracile, le propylthio-uracile et le méthimazole, qui font partie des substances anti-thyroïdiennes de la classe des thio-urées.

Une fois l'oxydation des ions iodures effectuée, l'iode sous forme oxydée (radical libre I^{\cdot} ou ion iodonium I^+) est capable de se fixer aux résidus tyrosyles de la thyroglobuline : il s'agit de l'étape de l'iodation des résidus tyrosyles de la thyroglobuline qui aboutit à la formation de la monoiodotyrosine (MIT) et de la diiodotyrosine (DIT) quand, respectivement, la position 3 du noyau aromatique du résidu tyrosyle est iodée ou que les positions 3 et 5 de ce même noyau phénol sont iodées (Figure 4). Cette réaction, aussi appelée organification, s'effectue en quelques secondes dans la thyroglobuline luminale.

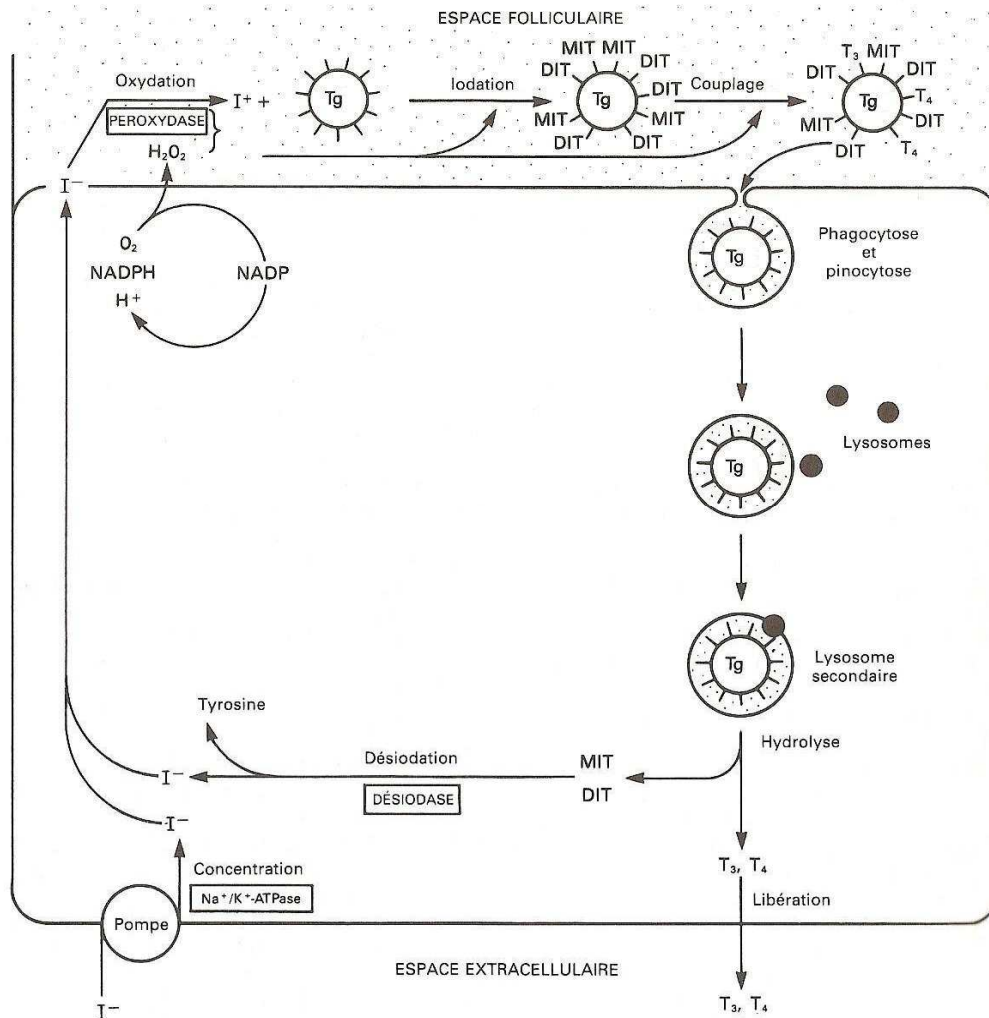
• Couplage des résidus tyrosyles iodés

Dès que l'iodation de la thyroglobuline est terminée, il se produit un couplage de deux résidus tyrosyles iodés MIT-DIT ou DIT-DIT pour former respectivement la triiodothyronine (T3 ou 3,5,3'-triiodothyronine) et la thyroxine (T4 ou 3,5,3',5'-tétraïodothyronine) sous l'action d'une seconde peroxydase, avec un rapport T4/T3 de 7/1 en présence de sources suffisantes d'iode . Presque toutes les molécules de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) nouvellement formées restent liées à la thyroglobuline jusqu'à ce que cette dernière soit dégradée par protéolyse enzymatique après réabsorption folliculaire de la colloïde. Environ 70% de l'iode de la thyroglobuline se retrouve dans les précurseurs inactifs, MIT et DIT, et les 30% qui restent sont dans les résidus iodothyronyles T4 et T3.

• Libération des hormones thyroïdiennes iodées

La thyroglobuline iodée est internalisée dans les thyrocytes par des processus d'endocytose (phagocytose et pinocytose) sous la forme de micro-gouttelettes de colloïde notamment grâce à la mégaline, lipoprotéine exprimée au pôle apical des thyrocytes, qui est un récepteur de haute affinité pour la thyroglobuline (71). Ces vacuoles (phagosomes) fusionnent ensuite avec des lysosomes riches en endopeptidases (cathepsines) et exopeptidases (aminopeptidases et carboxypeptidases). Ces enzymes protéolytiques hydrolysent la thyroglobuline iodée et libèrent donc T3 et T4. Les deux hormones thyroïdiennes sont sécrétées activement au niveau du pôle basal des thyrocytes et se retrouvent rapidement dans le courant circulatoire grâce aux nombreux capillaires sanguins irriguant les follicules thyroïdiens. La sécrétion thyroïdienne est composée à 80% de T4 chez l'homme (et 20% de T3) contre 90% de T4 chez nos carnivores domestiques (137). La production en hormones thyroïdiennes iodées est plus de 2 fois plus importante chez les carnivores domestiques que chez l'homme : elle est estimée à 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ chez le chien et 5,6

Figure 5 : Modèle du métabolisme de l'iode dans le follicule thyroïdien (203)



Tg : Thyroglobuline ; MIT : monoiodotyrosine ; DIT : diiodotyrosine ; T₃ : Triiodothyronine ; T₄ : Tétraiodothyronine

L'iode, sous la forme d'iodure, entre dans la thyroïde de manière active par le biais d'une pompe à iodure puis diffuse passivement dans la colloïde. Il est oxydé par la thyroperoxydase, au niveau du pôle apical du thyrocyte, avant de se lier aux résidus tyrosyls de la thyroglobuline pour former des dérivés mono- et di-iodés : MIT et DIT. Le couplage de deux résidus tyrosyls iodés MIT-DIT ou DIT-DIT aboutit à la synthèse de triiodothyronine (T₃) et tétraïodothyronine (T₄ ou thyroxine) respectivement qui sont toujours liés à la thyroglobuline. Cette dernière est alors endocytée afin de subir une hydrolyse enzymatique qui permet la libération de T₃ et T₄ (qui seront excrétées activement au niveau du pôle basal du thyrocyte) mais également de MIT et DIT qui subiront d'autres transformations intracellulaires permettant un recyclage de l'iode et de la tyrosine. De faibles quantités de MIT et DIT peuvent toutefois être libérées dans la circulation générale.

Tableau I : Protéines de transport des hormones thyroïdiennes iodées chez différentes espèces et leur liaison à la thyroxine (137)

| Espèce | TBG | TBPA | Albumine | α -globuline |
|--------|------|------|----------|---------------------|
| Homme | 73 % | 17 % | 10 % | |
| Chien | 60 % | 17 % | 12 % | 11 % |
| Chat | | 39 % | 61 % | |

Abréviations : TBG : Thyroid Binding Globulin ; TBPA : Thyroxin Binding PreAlbumine

$\mu\text{g/kg/j}$ chez le chat pour la thyroxine (T4) et à 0,8-1,5 $\mu\text{g/kg/j}$ chez le chien et 0,4 $\mu\text{g/kg/j}$ chez le chat pour la triiodothyronine (T3) (35, 138). De plus, chez l'homme comme l'animal, de faibles quantités de produits iodés biologiquement inactifs (MIT, DIT et rT3) peuvent être libérées dans la circulation générale en même temps que les hormones T3 et T4.

Les différents produits de dégradation de la thyroglobuline (MIT, DIT, acides α -aminés et résidus glucidiques) vont pouvoir être réutilisés : les iodotyrosines résiduelles sont immédiatement transformées par une NADPH-iodotyrosine désiodase, d'une part en tyrosine qui gagne le stock des acides α -aminés circulants, d'autre part en iodures qui passent dans la lumière folliculaire pour servir de nouveau de substrat d'iodation. L'iode ainsi enlevé à la MIT et à la DIT constitue une réserve importante dans la thyroïde puisqu'il représente les deux tiers de l'iode disponible pour la biosynthèse des hormones thyroïdiennes iodées chez l'homme et l'animal ; le tiers restant provient des iodures sanguins capturés par les thyrocytes (203).

L'ensemble des étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes est schématisée dans la figure 5.

1.2.2. Devenir des hormones thyroïdiennes iodées

• Transport des hormones thyroïdiennes iodées

Dans la circulation générale les hormones thyroïdiennes iodées se trouvent sous 2 formes et la grande majorité (plus de 99%) est liée à des protéines plasmatiques. Ces protéines de transport peuvent être spécifiques des hormones thyroïdiennes comme la TBG (Thyroid Binding Globulin qui est absente chez plusieurs espèces dont le chat) et la TBPA (Thyroxin Binding PreAlbumine), ou non spécifiques telles que l'albumine et certaines lipoprotéines (High Density Lipoproteins : HDL, α -globuline) (Tableau I) (137). Chez l'homme, environ 0,3% de T3 et 0,03% de T4 circulent à l'état libre (= fractions libres fT3 et fT4) alors que fT4 représente 0,1 à 0,3% de la thyroxine totale chez le chien et moins de 1% chez le chat (81). Ainsi, bien que les concentrations totales en hormones thyroïdiennes chez le carnivore domestique soient 3 à 5 fois plus faibles que chez l'homme, les titres en fT4 sont sensiblement identiques, voire supérieurs, chez le chien et le chat (85). Même si seule la forme non liée à une protéine plasmatique possède une activité biologique (à l'inverse des fractions liées), les protéines de transports remplissent diverses fonctions indispensables : en premier lieu, elles permettent de solubiliser les hormones thyroïdiennes iodées lipophiles dans le plasma aqueux ; ensuite elles empêchent la filtration glomérulaire des formes liées et

préviennent donc les pertes urinaires des hormones thyroïdiennes iodées ; enfin, elles constituent un véritable réservoir d'hormones circulantes.

Chez l'homme et le chien, la synthèse de la TBG s'effectue dans le foie et est soumise à des facteurs régulateurs qui peuvent influencer les concentrations totales de T4 et de T3 (TT4 et TT3 = sommes respectives des fractions liées aux protéines sériques et des fractions libres) sans toutefois changer les fractions libres. Par exemple, les œstrogènes endo- et exogènes stimulent la synthèse de TBG alors que les thérapies à base d'androgènes ou de glucocorticoïdes et certaines maladies hépatiques diminuent la production de TGB. Il faut bien entendu en tenir compte dans l'interprétation des épreuves diagnostiques de la fonction thyroïdienne lorsque les dosages effectués concernent les fractions totales (TT4 et TT3). La liaison de la thyroxine avec la TBG est moins solide chez le chien que chez l'homme ; par conséquent, la concentration en totale en T4 est plus basse chez le chien que chez l'homme et la fraction libre de T4 (fT4) plus élevée (293). Ceci explique en partie que le temps de demi-vie de la thyroxine soit approximativement de 7 jours chez l'homme contre 10 à 15 heures chez le chien (85).

La TBPA est une protéine sécrétée par les hépatocytes et les cellules du plexus choroïde ; elle est, en effet, très importante dans le transport des hormones thyroïdiennes dans le système nerveux central.

• Métabolisme et élimination des hormones thyroïdiennes iodées

Environ 80 à 90 % de la sécrétion thyroïdienne est composée de T4 dont moins de 1% se trouve sous forme libre dans la circulation générale. Cette forme libre, à l'inverse de la forme liée, est capable de se fixer aux récepteurs cellulaires spécifiques ou d'être transformée en T3, forme métaboliquement la plus active. Près de 80% de la T4 circulante sont ainsi transformés en T3 ou en rT3 dans les tissus extra-thyroïdiens par un mécanisme de désiodation. La désiodation en position 5' (par la désiodase de type II) aboutit à la formation de T3 (forme métaboliquement active) dans la cellule cible alors que la désiodation en position 5 (par la désiodase de type I) conduit à la formation de rT3 (forme biologiquement inactive). Dans certaines conditions, telles que les états de dénutrition, la fièvre, les affections rénales ou hépatiques, la thyroxine est transformée principalement en rT3, ce qui freine l'action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme basal ("euthyroid sick syndrom" ou

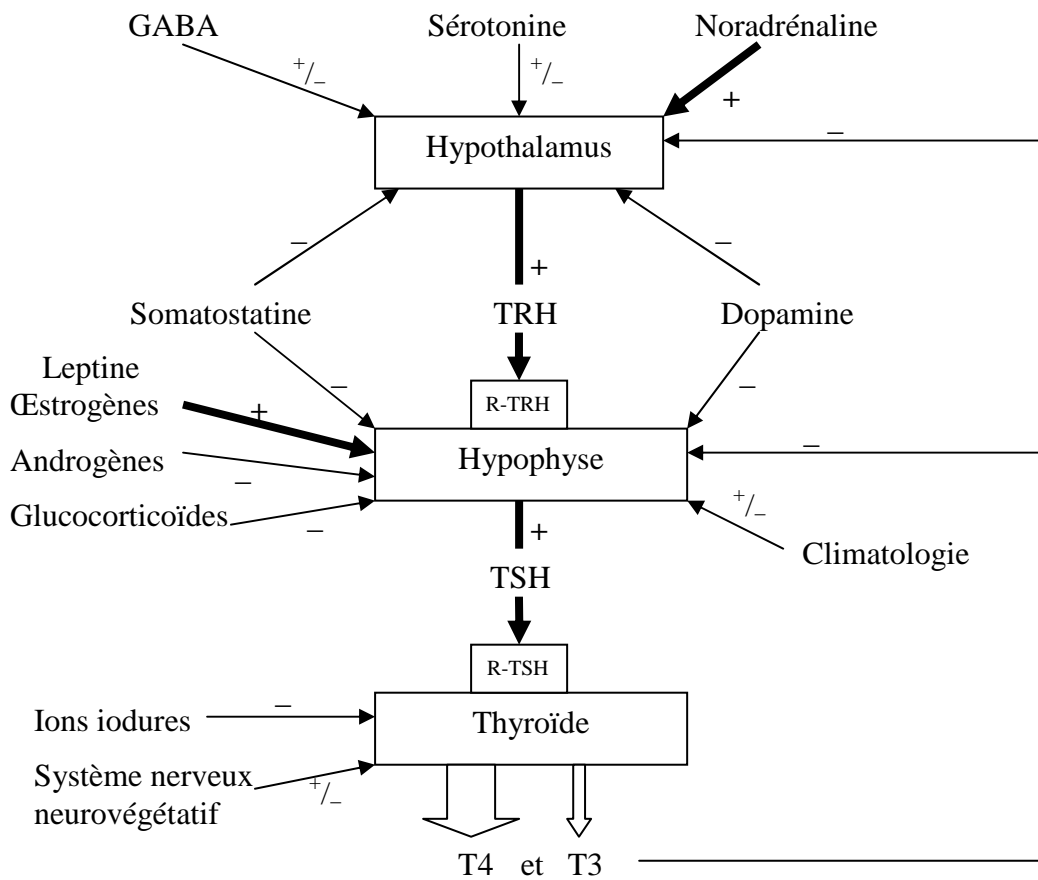
“syndrome de la T3 basse”). De plus, certains médicaments peuvent inhiber la conversion périphérique de la T4 et T3 tels que les glucocorticoïdes, les salicylates, la quinidine, les agents de radio-contraste, les barbituriques, les thiourées etc... (58, 85).

Les hormones libres non utilisées sont métabolisées par le foie et, dans une moindre mesure, par le rein : elles subissent une désiodation totale ainsi qu'une conjugaison avec des sulfates et l'UDP glucuronate. La glucuroconjugaison et la sulfatation hépatique conduisent à la formation de molécules plus hydrophiles qui sont excrétées dans la bile et en partie réabsorbées dans l'intestin (cycle entéro-hépatique). Chez le chien, seulement 15% des hormones thyroïdiennes iodées sont réabsorbés dans l'intestin alors que chez l'homme ce pourcentage s'élève à 70% pour la T4 et 100% pour la T3. Par conséquent, la dose quotidienne d'hormones thyroïdiennes lors d'hypothyroïdie chez un chien de 10 kg est équivalente à celle d'un homme adulte (293).

Une faible proportion des hormones thyroïdiennes peut être métabolisée dans le rein et ensuite excrétée sous forme de glucuroconjugué dans l'urine. Les hormones thyroïdiennes peuvent subir également une inactivation par désamination ou décarboxylation (203).

Chez les carnivores domestiques, le catabolisme des hormones thyroïdiennes iodées est beaucoup plus élevé que chez l'homme et, associé au faible recyclage de l'iode organique, il explique que les besoins iodés soient plus importants chez le chien et le chat que chez l'homme. Chez l'homme, environ 50 µg d'iode sont sécrétés quotidiennement dans les hormones thyroïdiennes iodées ; avec une incorporation intestinale moyenne de 25-30% de l'iode ingéré, les besoins quotidiens en iode sont de 150 à 200 µg chez l'adulte. Par comparaison, les besoins minimums en iode pour un Beagle adulte sont de 140 µg par jour (26) et les recommandations quotidiennes d'apport en iode sont de 35 µg/kg de poids vif pour les chiens adultes et de 70 µg/kg de poids vif pour les chiots (137).

Figure 6 : Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées (81)



Les deux hormones thyroïdiennes T4 et T3 exercent un rétrocontrôle négatif sur la production de TSH par l'hypophyse et dans une moindre mesure sur la production de TRH par l'hypothalamus. On voit également que de nombreux neuromédiateurs peuvent influencer la production d'hormones thyroïdiennes.

1.2.3. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

Le fonctionnement de la glande thyroïde est régulé à la fois par des mécanismes extra-thyroïdiens, par le biais de l'axe hypothalamo-hypophysaire, et intra-thyroïdiens (par autorégulation) (Figure 6).

• Mécanismes régulateurs extra-thyroïdiens

Au sein des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus se trouvent des neurones spécialisés qui sont capable de sécréter une neuro-hormone : la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone ou Thyroïdolibérine). La TRH est un tripeptide hypothalamique dérivé d'un précurseur, la prépro-TSH, qui se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques (R-TRH) présents de manière ubiquiste dans le cerveau, mais également avec une forte densité sur les cellules hypophysaires, hypothalamiques et les amygdales et, à une plus faible densité, au niveau du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle épinière (122). Ces récepteurs sont couplés à des protéines G ; la liaison de la TRH à son récepteur entraîne la production des messagers intracellulaires (inositol triphosphate, IP_3 et diacylglycérol, DAG) et l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique.

Au niveau de l'hypophyse, cette neuro-hormone agit à la fois sur les cellules hypophysaires sécrétant la prolactine et sur les cellules thyrotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. Ces dernières, qui représentent 5% des cellules endocrines de l'hypophyse, sécrètent une autre hormone sous l'action de la TRH : il s'agit de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone ou thyroïdostimuline) (203). Il est à noter qu'une exposition prolongée des cellules thyrotropes à la TRH entraîne le phénomène de désensibilisation (down regulation) par internalisation des récepteurs membranaires (R-TRH).

La TSH appartient à la famille des hormones glycoprotéiques bicaténaires qui comprend, outre la TSH, la LH (Hormone Lutéale), la FSH (Follicule Stimulating Hormone) d'origine hypophysaire et la CG (Gonadotrophine Chorionique) d'origine placentaire. Ce sont toutes des hétérodimères constitué d'une sous-unité α (commune à toutes les hormones glycoprotéiques bicaténaires) et d'une sous-unité β spécifique de chaque hormone. Ces deux sous-unités sont codées par deux gènes distincts et la transcription du gène de la sous-unité β est soumise à une régulation stricte rendant la synthèse de celle-ci l'étape limitante de la sécrétion de la molécule de TSH entière. La glycosylation des sous-unités de la TSH est

régulée par la TRH (177). La sécrétion pulsatile de TSH, par un processus d'exocytose, est favorisée par l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique (provoquée par la fixation de la TRH sur son récepteur membranaire spécifique). Une fois sécrétée, la TSH (hydrosoluble) circule dans le sang sous forme libre et est métabolisée dans le foie et les reins ce qui lui confère un temps de demi-vie court entre 50 et 80 minutes chez l'homme et l'animal (25, 203).

La TSH agit presque exclusivement sur les thyrocytes en contrôlant la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Elle stimule l'entrée d'iode intracellulaire, la synthèse de thyroglobuline, son stockage dans la colloïde et sa iodation ; la protéolyse de la thyroglobuline, la sécrétion active de T4 et T3 ainsi que la désiodation de T4 en T3 sont aussi stimulées par la TSH. Elle agit également sur le métabolisme général des thyrocytes (métabolismes glucidique, lipidique et protéique) ainsi que sur la croissance et la différenciation du thyrocyte et constitue le facteur clé de la prolifération cellulaire thyroïdienne (180).

Les effets de la TSH sur les cellules cibles sont permis par sa liaison avec un récepteur spécifique (R-TSH), ce récepteur est situé principalement sur la membrane basolatérale des thyrocytes et accessoirement sur la membrane des adipocytes, des lymphocytes, des fibroblastes et des cellules épithéliales du thymus. Le récepteur de la TSH appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (comme R-TRH). Il s'agit d'une glycoprotéine de 744 acides α -aminés avec une partie N-terminale extracellulaire riche en leucine et comportant 6 sites de N-glycosylation, et une partie C-terminale comportant un segment transmembranaire de 7 domaines et un segment intracellulaire. La liaison spécifique de la TSH à son récepteur sur le segment N-terminal entraîne l'activation d'une protéine G par le biais du segment C-terminal (intracellulaire). La transduction du signal emprunte principalement le voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), mais également celle de l'inositol triphosphate (IP_3) et peut-être celle de l'arachidonate chez l'homme (25, 177, 294).

L'axe hypothalamo-hypophysaire est influencé par de nombreuses neuro-hormones et hormones qui sont capables d'agir sur les sécrétions de TRH et TSH et donc indirectement sur la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes exercent une action inhibitrice sur l'hypophyse et l'hypothalamus. Au niveau hypophysaire, la triiodothyronine (T3), provoque un ralentissement de la sécrétion de la TSH par diminution du Ca^{2+} cytosolique (25). La T3 diminue également la synthèse hypophysaire de TSH en agissant sur des récepteurs nucléaires qui permettent la baisse de la transcription des gènes codant pour les sous-unités α et β de la TSH. Au niveau hypothalamique, la T3 diminue la synthèse de la

TRH, en inhibant l'expression du gène de la prépro-TRH, et augmente la dégradation de la TRH en induisant les enzymes catalysant sa dégradation. Le rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes apparaît chez le fœtus vers la fin de gestation (25).

La somatostatine, tétradécapeptide hypothalamique, réduit les concentrations basales de la TSH et sa réponse à la TRH par action hypothalamique et hypophysaire (25). La dopamine exerce également un rôle inhibiteur sur la sécrétion de la TSH au niveau hypothalamique et hypophysaire. Cette inhibition dopaminergique est plus marquée chez l'hypothyroïdien et chez la femme (203). Les substances adrénérgiques (comme la noradrénaline) semblent avoir des effets opposés à ceux de la dopamine sur la sécrétion de TSH puisqu'elles entraînent une libération de TSH par le tissu hypophysaire (25). Toutefois, le rôle de la voie adrénérgique reste incertain chez l'humain et les carnivores domestiques.

En plus des hormones thyroïdiennes et des neuro-hormones, d'autres hormones influencent l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il est parfaitement établi que de fortes doses de glucocorticoïdes entraînent une diminution de la sécrétion nocturne de TSH et une diminution de sa réponse à la TRH (25). Des constatations semblables sont faites chez les individus souffrant du syndrome de Cushing (hyperadrénocorticisme). Dans le même ordre d'idée, on a émis l'hypothèse qu'une hypersécrétion de cortisol pouvait expliquer la diminution de la TSH plasmatique dans plusieurs circonstances comme le stress, l'anorexie mentale, les troubles psychiatriques et les maladies générales extra-thyroïdiennes. Des valeurs élevées en androgènes chez les sujets de sexe masculin auraient également une activité inhibitrice sur la sécrétion de TSH par les cellules thyrotropes (25).

De nombreuses autres substances telles que la sérotonine, le GABA (acide gamma-aminobutyrique), la neurotensine, le VIP (polypeptide intestinal vasoactif), les opiacés, l'hormone de croissance (GH) et les prostaglandines interviennent également dans la synthèse et la sécrétion de la TSH, par action hypothalamique et/ou hypophysaire (25, 217).

Enfin, l'implication de la leptine ("hormone de la satiété") dans la régulation de la sécrétion de la TSH a été bien documentée (80). Tout d'abord on note une synchronisation, toutefois imparfaite, entre les pics de leptine et ceux de TSH (182). Ensuite, on a pu montrer que les altérations de la sécrétion de la TSH en état de jeûne disparaissent lors de l'injection de leptine, et ceci indépendamment de la concentration en T4 et en T3 (46). De plus, un effet direct de la leptine sur les neurones sécrétant la TRH a été mis en évidence chez les rongeurs (251).

• Mécanismes régulateurs intra-thyroïdiens

La thyroïde est capable de réguler, à la fois, la capture des iodures et la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées par des mécanismes régulateurs indépendants de la thyroïdostimuline (TSH) dont l'effet Wolff-Chaikoff qui résulte d'une augmentation de la concentration intracellulaire en iodures (203) ; il provoque une diminution de l'iodation de la thyroglobuline et donc une diminution de la synthèse de T3 et T4 en inhibant, entre-autre, l'étape limitante de l'oxydation des iodures. Les thyrocytes s'adaptent à une carence en iode par l'augmentation du ratio T^3/T^4 qui est initialement de $1/4$ (203).

Enfin, il peut exister des altérations de sensibilité des cellules thyroïdiennes à l'action de la TSH ce qui compromet la synthèse des hormones thyroïdiennes ; ces phénomènes peuvent survenir notamment lors de tumeurs thyroïdiennes (25).

1.2.4. Rôles des hormones thyroïdiennes iodées

1.2.4.1. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes iodées

Les hormones thyroïdiennes peuvent se lier à des sites de faible affinité dans le cytoplasme des cellules cibles ; il s'agit de protéines cytosoliques qui permettent le transport de T3 et T4 jusqu'à leur site d'action, le noyau, ou qui permettent de concentrer localement les hormones à proximité de leur site d'action. Une fois parvenues dans le noyau de la cellule cible, les hormones thyroïdiennes se lient à des récepteurs intranucléaires spécifiques (de la superfamille de récepteurs de type hormone stéroïde ^{et/ou} thyroïdienne) qui agissent sur les facteurs de transcription géniques (296). Quatre récepteurs ont été décrits : α_1 , β_1 , β_2 et β_3 codés par les gènes TR α et TR β respectivement. Chaque récepteur possède un site de fixation du ligand (hormone thyroïdienne) et un site de liaison avec l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'affinité de ces récepteurs est environ 10 fois plus élevée pour T3 que pour T4, c'est pourquoi T3 a une activité biologique proportionnellement plus grande que la thyroxine. L'action principale des T3 et T4 est d'augmenter la synthèse protéique générale et de produire un bilan azoté positif. Les hormones thyroïdiennes induisent ou répriment la synthèse protéique en augmentant ou en diminuant la transcription des gènes. La fixation de la T3 sur son récepteur nucléaire modifie la structure tridimensionnelle de ce dernier qui va se lier à l'ADN à la hauteur des éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). Les TRE sont localisés au voisinage du site d'initiation de la transcription du gène cible et l'occupation des récepteurs par la T3 suscite le recrutement de coactivateurs qui se lient, eux-aussi, au récepteur à hauteur d'une séquence spécifique de la région C-terminale. Parallèlement, une

acétylation des histones entraîne un relâchement de la structure de la chromatine optimisant la transcription. Les gènes cibles sont ainsi dans un état réprimé en l'absence d'hormone thyroïdienne et s'expriment après fixation de l'hormone sur ses récepteurs nucléaires (34, 166). L'activation des gènes cibles par la T3 (et la T4) est à l'origine d'une production majorée d'acide ribonucléique messager (ARNm) transcrits qui, eux-mêmes, vont être traduits en protéines. L'effet nucléaire des hormones thyroïdiennes est observé après un délai nécessaire à la fixation de T3 (ou T4) sur son récepteur nucléaire et à l'initiation de la synthèse protéique : ce délai peut varier de 30 minutes à quelques jours chez l'homme comme chez le carnivore domestique (173).

En plus des effets sur la synthèse protéique, les hormones thyroïdiennes possèdent une action extracellulaire en majorant la capture cellulaire de glucose et d'acide α -aminés et en influençant l'action de nombreux transporteurs ioniques (Na^+/K^+ ATPase, échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, canaux potassiques) (173). Il existe aussi des récepteurs spécifiques des hormones thyroïdiennes au niveau de la membrane interne des mitochondries qui agissent sur le métabolisme oxydatif en stimulant diverses enzymes mitochondriales telles que la carnitine-acylcarnitine translocase et la cytochrome C oxydase (173).

1.2.4.2. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes iodées

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans toutes les fonctions vitales de l'organisme en contrôlant la vitesse du métabolisme. Elles agissent sur le développement et la croissance de tous les tissus et particulièrement les os longs et le système nerveux central. Chez l'adulte, elles sont nécessaires au maintien de l'homéostasie métabolique.

• Contrôle du développement

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la constitution du squelette de tous les vertébrés en permettant la maturation chondrocytaire et en potentialisant les effets de l'hormone de croissance (GH, Growth Hormone). Après la naissance, elle agit sur la croissance des os longs en influençant le renouvellement osseux (137).

Les rôles neurotrophiques des hormones thyroïdiennes sur le développement, notamment cérébral, sont nombreux. Elles sont indispensables pour la myélinisation des oligodendrocytes (cellules de Schwann), la croissance axonale et dendritique et dans la

différenciation neuronale. Une carence pendant le développement ou pendant la maturation de l'encéphale entraîne un crétinisme profond (81).

• **Contrôle de la différenciation et de la multiplication cellulaire**

Les hormones thyroïdiennes stimulent directement et indirectement l'action de l'érythropoïétine ; ainsi une anémie normocytaire normochrome peut être observée chez les hypothyroïdiens (81). Elles possèdent également un effet sur le stade anagène (croissance) des follicules pileux et stimulent la sécrétion sébacée et la kératinisation cutanée (81). La fonction reproductrice est également influencée par T3 et T4, tant au niveau de la multiplication ou de la croissance des gamètes que de la gestation et de la néonatalogie (160).

• **Contrôle du métabolisme général et thermorégulation**

Les hormones thyroïdiennes stimulent de nombreux processus métaboliques (sources d'énergie pour l'organisme) en influençant la concentration et le nombre d'enzymes, le métabolisme des substrats, vitamines, minéraux et la réponse des tissus cibles. Elles ont une action mitochondriale en augmentant la consommation d'oxygène dans tous les tissus à l'exception du cerveau adulte, des gonades, de l'utérus, des nœuds lymphatiques, de la rate et de l'hypophyse antérieure (296). Cette action est thermogénique en cela qu'elle entraîne une production de chaleur.

Le métabolisme glucidique est stimulé : l'absorption intestinale du glucose est augmentée tout comme la néoglucogenèse et la glycogénolyse ; de plus les effets hyperglycémiantes des catécholamines et du glucagon sont potentialisés par les hormones thyroïdiennes (137). Elles ont également une action sur le métabolisme lipidique (augmentation de la lipolyse et diminution des réserves adipeuses) et protéique (augmentation de l'anabolisme et du catabolisme protéique avec un bilan azoté positif) (81). De très fortes concentrations en hormones thyroïdiennes conduisent cependant à un bilan azoté négatif en raison d'une augmentation nettement supérieure du catabolisme protéique par rapport à l'anabolisme (275).

• **Impact viscéral**

Les hormones thyroïdiennes agissent sur les muscles squelettiques striés en influençant la contractibilité musculaire et le métabolisme de la créatine (296). Un défaut en hormones thyroïdiennes se traduit par une myopathie métabolique avec dégénérescence

myofibrillaire et accumulation intracellulaire de glycogène et de lipides ; ceci est particulièrement visible au niveau de la fonction cardiaque car les cellules du myocarde sont des cellules squelettiques striées : les hormones thyroïdiennes majorent l'effet inotrope myocardique et le rythme cardiaque, inversement, on remarque une diminution de la contractibilité cardiaque par diminution de la sensibilité aux catécholamines lors d'hypothyroïdie (173). Les hormones thyroïdiennes ont également un rôle dans la fonction rénale puisqu'elles influencent le débit de filtration glomérulaire et la réabsorption des ions Na^+ et H^+ (194). De plus, elles agissent sur le système digestif en augmentant le péristaltisme intestinal.

- **Effet permissif sur l'action des autres hormones et des neurotransmetteurs**

Les hormones thyroïdiennes interagissent avec de nombreux systèmes hormonaux et nerveux ; elles ont une action neurostimulante pouvant provoquer, à forte dose, de l'agitation et de l'irritabilité (81). Certains de leurs effets sur le système nerveux sont probablement dus à une sensibilité accrue aux catécholamines, mais ces interactions ne sont pas complètement élucidées chez nos carnivores domestiques (173).

Tableau II : Syndromes auto-immuns touchant la thyroïde chez l'homme (254)

| Syndromes thyroïdiens | Destruction thyroïdienne | Division cellulaire | | Synthèse des hormones Thyroïdiennes | |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------|------------|-------------------------------------|------------|
| | | Stimulation | Inhibition | Stimulation | Inhibition |
| Thyroïdite de Hashimoto | X | Forme goitreuse | | | |
| Myxœdème primaire | X | | X | | X |
| "Hashitoxicose" | X | | | X | |
| Maladie de Basedow | | X | | X | |
| Goitre colloïde auto-immun | | X | | | |
| Hyperthyroïdisme non-goitreux | | | | X | |

Les réponses dirigées contre la thyroglobuline et la peroxydase thyroïdienne, l'antigène (microsomal) de surface des microvillosités, mènent à la destruction cellulaire ; tandis que les auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH (et d'autres ?) peuvent stimuler ou bloquer l'activité métabolique ou la division cellulaire.

Le terme peu conventionnel "hashitoxicose" décrit un état de la glande qui réunit des signes de thyroïdite de Hashimoto et de la maladie de Basedow (aussi appelée maladie de Graves dans les pays anglo-saxons)

2. Dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes

2.1. Généralités, définitions

2.1.1. Affections thyroïdiennes auto-immunes

Chez l'homme, la pathologie thyroïdienne auto-immune est une pathologie fréquente dans la population générale, pouvant se rencontrer à tout âge et en particulier chez l'adulte, avec une prévalence plus importante chez la femme (106). L'auto-immunité thyroïdienne est principalement responsable de la thyroïdite de Hashimoto, entraînant un goitre (hypertrophie thyroïdienne) euthyroïdien ou hypothyroïdien pouvant évoluer en atrophie thyroïdienne (113), la maladie de Basedow (aussi appelée maladie de Graves ou de Graves-Basedow) associant un goitre avec hyperthyroïdie et fréquemment une orbitopathie (281) et enfin certaines hypothyroïdies primaires pouvant être rattachées à un processus auto-immun chronique (106) (Tableau II).

Chez le chien, la thyroïdite lymphocytaire ("lymphocytic thyroiditis") est une affection vraisemblablement d'origine auto-immune responsable de la moitié des cas d'hypothyroïdie primaire canine. Elle s'apparente à la thyroïdite de Hashimoto décrite chez l'homme dont elle partage certains mécanismes pathophysiologiques (99). Comme la thyroïdite de Hashimoto, la thyroïdite lymphocytaire canine provoque une destruction progressive de la thyroïde menant à une hypothyroïdie. Cependant chez le chien, elle n'est pas associée à un goitre et on n'observe pas de prédisposition sexuelle au développement de la maladie bien que celle-ci ait été initialement rapportée (24, 27).

Chez le chat, un seul cas d'hypothyroïdie spontanée secondaire à une thyroïdite lymphocytaire a été décrit (246). Il s'agissait d'une chatte adulte souffrant d'hypothyroïdie primaire dont la biopsie thyroïdienne a montré une thyroïdite lymphocytaire similaire à la thyroïdite de Hashimoto. Ce cas semble toutefois anecdotique puisque la grande majorité des hypothyroïdies spontanées de l'adulte sont iatrogènes (conséquences du traitement de l'hyperthyroïdie) (103).

A l'heure actuelle, aucune hyperthyroïdie auto-immune n'a encore été décrite chez le chien. De même, bien que l'hyperthyroïdie soit une dysendocrinie fréquente chez le chat, il semblerait qu'elle ne soit pas d'origine auto-immune dans cette espèce mais plutôt la conséquence d'une croissance et d'un fonctionnement autonomes des thyrocytes comme lors de goitre nodulaire toxique (deuxième cause d'hyperthyroïdie chez l'homme) (225).

Tableau III : Classification clinique des maladies thyroïdiennes auto-immunes chez l'homme (238)

| Hypothyroïdie | Hyperthyroïdie |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prise de poids Sensibilité au froid Crétinisme Motricité ralentie Peau sèche Cheveux secs et cassants | Perte de poids Exophtalmie Tachycardie Tremblements Ophtalmopathie |
| Augmentation de la concentration sérique de TSH Diminution de la concentration sérique de T4 | Diminution de la concentration sérique de TSH Augmentation marquée des titres sériques de T4 Sérologie anti-R-TSH positive |
| Infiltrat inflammatoire de la thyroïde constitué de lymphocytes T | Infiltrat inflammatoire de la thyroïde constitué de lymphocytes T et B |

TSH : Thyroid Stimulating Hormone ou thyroïdostimuline ; T4 : Thyroxine ; R-TSH : récepteur de la TSH

Même si les tableaux cliniques des diverses maladies auto-immunes thyroïdiennes humaines diffèrent (Tableau III), les mécanismes physiopathologiques sont proches. Il y a souvent survenue chez plusieurs membres de la même famille des différentes facettes de la maladie thyroïdienne, et chez certains individus la maladie de Basedow peut être associée à la thyroïdite de Hashimoto, soulignant la proximité physiopathologique de ces différentes entités (106).

Le concept d'auto-immunité thyroïdienne est né en 1956 par la découverte des anticorps anti-thyroglobuline (anticorps anti-Tg) humains, et l'induction chez le lapin de lésions thyroïdiennes par immunisation contre la thyroglobuline (216). Depuis, d'autres anticorps anti-thyroïdiens ont été mis en évidence (ils seront détaillés par la suite) possédant des propriétés cytotoxiques, activatrices ou inhibitrices sur les thyrocytes. Il semblerait donc que, chez l'homme, l'orientation vers l'une ou l'autre de thyroéopathie auto-immune dépende du type et des concentrations circulantes ou tissulaires des anticorps "anti-thyroïdiens" prédominants. Il a été également observé une infiltration lymphoïde de la glande, qui caractérise l'atteinte thyroïdienne auto-immunitaire, lors de goitres multinodulaires ou au pourtour de foyer de cancers différenciés ; dans ces cas, cependant, l'infiltration est limitée et focale. Il s'agit donc là de formes frontières d'atteintes thyroïdiennes auto-immunes.

2.1.1.1. Thyroïdite de Hashimoto et thyroïdite lymphocytaire

La thyroïdite de Hashimoto (ou maladie de Hashimoto) est une thyroïdite chronique auto-immune. La première description de cette maladie est classiquement attribuée à Hashimoto en 1912 qui en a fait une caractérisation anatomopathologie précise. Cependant, il semblerait que la première description soit en fait rapportée par Ord en 1877 qui a décrit le "myxoédème" comme étant "dépendant d'une affection destructive de la thyroïde".

Il n'existe pas de classification internationale des maladies thyroïdiennes auto-immunes permettant de définir clairement la thyroïdite de Hashimoto. Certaines définitions sont fondées sur l'étude anatomopathologique de la thyroïde : certains auteurs distinguent la thyroïdite lymphoplasmocytaire (caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de la glande) et la thyroïdite de Hashimoto (caractérisée par la présence d'une atrophie, d'une fibrose et de cellules éosinophiles dans la thyroïde). La définition clinique classique de la maladie de Hashimoto correspond à l'existence d'un goitre associée à une hypothyroïdie. Certains patients peuvent cependant être euthyroïdiens en fonction du stade d'évolution de la maladie.

L'observation de coupes histologiques de thyroïdes de chiens souffrants d'hypothyroïdie primaire a permis de mettre en évidence une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse de la glande (lymphocytes, plasmocytes et macrophages) responsable de la destruction progressive des follicules thyroïdiens, et secondairement de leur fibrose, chez la moitié des individus. Il s'agit d'observations histologiques identiques à celles décrites lors de thyroïdite de Hashimoto (*cf. infra*) ce qui permet de comparer la thyroïdite lymphocytaire canine à la maladie de Hashimoto (101, 143). La thyroïdite lymphocytaire chez les Beagles d'expérience (modèle expérimental de la thyroïdite de Hashimoto) présente quelques caractéristiques propres : elle est détectée chez près de 4 à 16,2% des jeunes adultes (dans les élevages fermés) après biopsie thyroïdienne systématique (87, 187, 200), aucune lésion n'est macroscopiquement visible et les animaux ne présentent généralement pas de signes cliniques d'hypothyroïdie. En effet, l'infiltration lymphoplasmocytaire est focale et non diffuse ce qui permet une fonction thyroïdienne "normale" (289).

Des lésions histologiques de thyroïdite lymphocytaire (similaires à celles observées chez le chien hypothyroïdien) ont été observées chez le chat (après thyroïdectomie post-mortem). Cependant, ces thyroïdites n'étaient jamais associées à des signes cliniques d'hypothyroïdie (175). Une équipe allemande a obtenu une lignée de chats domestiques développant spontanément des signes d'hypothyroïdie apparaissant entre le 40^{ème} et le 60^{ème} jour de vie (268). Ces chats présentaient également des lésions histologiques de thyroïdite lymphocytaire associées à des titres élevés en anticorps "anti-thyroïdiens", ce qui est en faveur d'une origine auto-immune de l'hypothyroïdie décrite chez ces chats. Pour ce qui est de la population féline générale, une seule publication fait cas d'une thyroïdite lymphocytaire spontanée responsable d'une hypothyroïdie clinique chez une chatte adulte (246). Dans ce cas précis, les coupes histologiques de la thyroïde biopsiée ont révélé une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse du parenchyme thyroïdien avec une destruction de sa structure folliculaire comparable à celle observée lors de thyroïdite de Hashimoto ou de thyroïdite lymphocytaire canine (246).

L'autre forme clinique principale de la thyroïdite de Hashimoto est la forme atrophique (donc non goitreuse) qui est, aujourd'hui encore, qualifiée d'atrophie idiopathique car son étiologie exacte reste floue. De même, chez le chien souffrant d'hypothyroïdie primaire, la moitié des animaux présentent une atrophie thyroïdienne qualifiée, elle aussi, d'idiopathique et qui se caractérise microscopiquement par le remplacement du parenchyme

thyroïdien par du tissu adipeux et cela en l'absence (on en faible présence) de cellules inflammatoires (81). Comme chez l'homme, l'origine de cette atrophie idiopathique reste encore sujette à hypothèses ; en effet, bien qu'il ait été suggéré, dans un premier temps, qu'elle résultait d'un trouble dégénératif primaire des thyrocytes, il est maintenant supposé qu'elle représente le stade terminal de la thyroïdite lymphocytaire (lorsque la totalité du tissu thyroïdien a été remplacé par du tissu adipeux et fibreux et que la totalité des cellules inflammatoires a disparu) (47, 86). Ainsi si l'on admet que l'atrophie idiopathique est l'évolution terminale de la thyroïdite lymphocytaire, cette dernière représenterait, à elle seule, plus de 95% des causes d'hypothyroïdie chez le chien. De même, la maladie de Hashimoto et l'atrophie idiopathique sont responsables de plus de 90% des cas d'hypothyroïdie chez l'homme.

Chez l'homme, la thyroïdite de Hashimoto est l'une des dysendocrinies auto-immunes les plus fréquentes ; elle concerne entre 1 et 7% de la population générale (155) et jusqu'à 10% des personnes de plus de 75 ans (71). On note une très nette prédominance féminine (les femmes étant 15 à 20 fois plus touchées que les hommes). Bien que l'incidence de la thyroïdite de Hashimoto augmente avec l'âge, en particulier vers la cinquantaine, elle peut être décrite également chez de jeunes enfants (274).

Chez le chien, la prévalence exacte de la thyroïdite lymphocytaire reste inconnue aujourd'hui ; en effet, elle est souvent diagnostiquée qu'au stade d'hypothyroïdie clinique dont la prévalence se situe actuellement entre 0,2 et 0,8 % (219, 269). Le diagnostic de la thyroïdite lymphocytaire s'effectue généralement entre 3 et 5 ans d'âge (101) et il semble que certaines races soient plus touchées que d'autres par les thyroïdites auto-immunes. En effet, des lignées de chiens d'expérimentation (principalement des Beagles) sont, depuis longtemps, utilisées comme modèle animal de la thyroïdite de Hashimoto avec une prévalence de la maladie allant jusqu'à 16,2% chez certaines lignées (289). Haines D.M. *et al.* (111) ont aussi noté une plus grande prédisposition au développement d'une thyroïdite lymphocytaire chez 3 races canines : le Dogue allemand, le Setter irlandais et le Bobtail. Il semblerait que d'autres races, en plus de celles déjà citées, telles que le Doberman, le Golden Retriever, le Dalmatien, le Basenji, le Rhodesian Ridgeback, le Boxer, le Bichon Maltais, le Retriever de la baie de Chesapeake, le Cocker anglais, le Berger des Shetland, l'Husky, le Border Collie, le Barzoï, le Skye Terrier et l'Akita Inu soient également prédisposées aux thyroïdites auto-immunes car il a été observé, chez ces races, des prévalences plus fortes d'anticorps "anti-thyroïdiens" que dans la population canine générale (*cf. infra*) (101, 170).

2.1.1.2. La maladie de Basedow

La maladie de Basedow (ou de Graves-Basedow) doit son nom à Carl Von Basedow et Robert Graves qui ont étudié cette affection à la fin des années 30. La maladie de Basedow est une thyroïdite auto-immune qui affecte près de 0,5% de la population mondiale et est la principale cause d'hyperthyroïdie (jusqu'à 70-85% des cas dans les régions où l'apport iodé est normal : 300 µg/j) (275, 281). Elle est caractérisée par une hyperthyroïdie associée à un goitre et dans la moitié des cas à une ophtalmopathie (ou orbitopathie) en raison de la présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH ayant un effet thyroïdostimulant. La majorité des cas de maladie de Basedow survient chez l'adulte de 20 à 50 ans. Il y a une nette prédisposition féminine puisque l'incidence est 7 à 10 fois supérieure chez les femmes que chez les hommes (281).

Il semble aujourd'hui que la maladie de Basedow n'est pas d'équivalent chez les carnivores domestiques. L'hypothèse d'une pathogénie auto-immune de l'hyperthyroïdie féline, bien que cohérente avec la nette prévalence des hypertrophies thyroïdiennes bilatérales (> 70% des cas) (alors que les deux lobes thyroïdiens sont anatomiquement indépendants), est aujourd'hui écartée. En effet, les nombreuses études voulant mettre en évidence l'existence d'immunoglobulines thyroïdostimulantes chez le chat hyperthyroïdien se sont révélées infructueuses (36, 212, 228).

2.1.2. Perturbation de la fonction thyroïdienne

Les dysendocrinies thyroïdiennes, qu'elles soient ou non auto-immunes, se traduisent par un état d'hypo- ou d'hyperthyroïdie associé ou non à un goitre. En effet, la perturbation de la fonction thyroïdienne peut tout aussi bien être en hypo (diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées) qu'en hyper (augmentation de la synthèse des HTI) ce qui se traduit par deux grands tableaux cliniques très distincts.

2.1.2.1. Goitre ou hypertrophie thyroïdienne

Toute hypertrophie de la thyroïde est désignée sous le nom de goitre. Dans le cas de goitre simple, l'organisme tente de compenser une diminution de la production des hormones thyroïdiennes malgré une élévation de la sécrétion hypophysaire de TSH. Parmi les causes du goitre on retrouve entre-autre la carence iodée, la surcharge iodée causée par une mauvaise autorégulation et certains défauts métaboliques héréditaires rares (transport défectueux de

l'iode, mauvaise iodation, couplage défectueux, désiodase déficiente ou une production de protéines iodées anormales) (203). N'importe quelle cause de goitre simple peut, lorsqu'elle est grave, entraîner un hypothyroïdisme (*cf. infra*).

2.1.2.2. Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance en hormones thyroïdiennes libres. Il faut cependant mentionner que les concentrations des hormones thyroïdiennes diminuent normalement avec l'âge (96), chez l'homme comme chez les animaux, sans que l'on puisse parler d'hypothyroïdie. De plus, certaines races canines, telles que le Berger allemand, le Cocker Spaniel, le Boxer, le Beagle, le Labrador, le Malamute, l'Husky et les chiens de courses (lévriers Greyhounds, lévriers d'Ecosse,...) présentent des concentrations en hormones thyroïdiennes iodées physiologiquement plus basses que la population canine globale (293). Par exemple, les lévriers d'Ecosse possèdent des concentrations sériques en T4 totale 2 fois plus basses que la population canine globale (84).

Chez l'homme comme chez le chien, l'hypothyroïdie est une affection fréquente avec des prévalences respectives de 0,1 à 1,5% et de 0,2 à 0,8% (86, 219, 269). L'hypothyroïdie affecte plutôt les chiens de grande taille ou de taille moyenne avec une prédisposition pour les races Setter irlandais, Golden Retriever, Labrador, Doberman, Dogue allemand et les races nordiques. D'autres races sont également citées comme l'Airedale Terrier, le Border Collie, le Beagle, le Boxer, le Briard, le Lévrier afghan, le Griffon à poil dur, l'Épagneul, le Spitz, le Schnauzer, etc... (47, 270). Chez le chat, les cas d'hypothyroïdies d'apparition spontanée restent exceptionnels ; en effet, la grande majorité des cas d'hypothyroïdie chez le chat adulte est d'origine iatrogène (après le traitement d'une hyperthyroïdie) (246, 103).

Tableau IV : Comparaison de l'hypothyroïdie primaire chez l'homme et le chien (143)

| | Chien | Homme |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Pourcentage des cas d'hypothyroïdie dus à une cause primaire | > 95 | < 95 |
| Principales causes d'hypothyroïdie primaire | Thyroïdite lymphocytaire Atrophie idiopathique | Thyroïdite chronique auto-immune Atrophie idiopathique |
| Incidence (%) | 0,2 - 0,8 | 0,1 - 1,5 |
| Age d'apparition | 4 - 6 ans | 40 - 60 ans |
| Prédisposition sexuelle | Probablement pas | Oui (féminine) |
| Prédisposition familiale | Probablement | Oui |
| Présence d'un goitre | Non | Oui (thyroïdite de Hashimoto) Non (forme atrophique) |
| Incidence (%) des auto-anticorps : | | |
| Anti-thyroglobuline | 47 - 59 | 50 - 60 |
| Anti-thyroperoxidase | < 30 | > 85 |

Chez l'homme comme chez l'animal, l'hypothyroïdie résulte le plus souvent ($\approx 95\%$) d'un dysfonctionnement thyroïdien (hypothyroïdie primaire) (Tableau IV) mais peut être la conséquence d'affections hypophysaires (hypothyroïdie secondaire) et hypothalamiques (hypothyroïdie tertiaire encore jamais décrite chez le chien et le chat) (143).

Il faut également mentionner "l'hypothyroïdie fonctionnelle" qui correspond à une insuffisance en hormones thyroïdiennes circulantes sans lésion thyroïdienne et associée, en général, à une baisse de la libération de TSH. En dehors du contexte très particulier des lésions de l'hypophyse (congénitales, traumatiques, néoplasiques ou autres), il s'agit de troubles du métabolisme des hormones thyroïdiennes qui sont souvent secondaires à une autre dysendocrinie, à une maladie générale ou à un traitement aboutissant à une insuffisance d'apport d'hormones thyroïdiennes aux cellules cibles. Le terme "euthyroid sick syndrom" est utilisé en médecine humaine pour désigner les états d'hypothyroxinémie associés à des maladies générales sévères. Plusieurs hypothèses sont avancées concernant les phénomènes responsables de "l'hypothyroïdie fonctionnelle" (270) :

- Inhibition de la libération de TSH par certains facteurs centraux (dopamine, somatostatine, sérotonine etc...) et cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, TNF).
- Inhibition des synthèses thyroïdiennes.
- Catabolisme ou élimination accrue des hormones thyroïdiennes (lors d'insuffisance rénale, d'entéropathies etc...).
- Perturbation du transport protéique des hormones thyroïdiennes iodées (lors d'insuffisance hépatique, de stress métabolique, etc...).
- Déficit de transformation de T4 en T3 (diminution de la 5' déiodase = déiodase de type II) par les cytokines inflammatoires.
- Excès de conversion de T3 et rT3 (forme inactive) par le biais des cytokines inflammatoires, des glucocorticoïdes, des anticonvulsifs, etc...
- Résistance tissulaire aux hormones thyroïdiennes (décrite chez l'homme, suspectée chez le chien).

Le diabète sucré et l'hyperadrénocorticisme (syndrome de Cushing) sont deux endocrinopathies fréquemment associées à une "hypothyroïdie fonctionnelle". Cette dernière peut également être d'origine iatrogène puisque de nombreux médicaments peuvent perturber la fonction thyroïdienne tels que la plupart des anesthésiques généraux, les glucocorticoïdes, les sulfamides, le phénobarbital, le furosémide, les médicaments iodés (certains antitussifs), les produits de contraste utilisés en radiographie, etc... (58, 85).

Tableau V : Fréquence des différentes manifestations cliniques de l'hypothyroïdie chez le chien (81)

| Signes cliniques | Incidence (%) |
|-------------------------------------|----------------------|
| Prise de poids | 48 |
| Léthargie, retard mental | 35 |
| Troubles dermatologiques | |
| - Hyperkératose | 33 |
| - Alopécie symétrique | 25 |
| - Pelage fin | 25 |
| - Séborrhée | 16 |
| - Hyperpigmentation cutanée | 15 |
| - Otite externe | 13 |
| - "Queue de rat" | 12 |
| - Pyodermite | 12 |
| - Alopécie localisée | 11 |
| - Prurit | 9 |
| - Myxœdème facial | 8 |
| Troubles neuromusculaires | |
| - Faiblesse, intolérance à l'effort | 12 |
| - Crises de grand mal | 4 |
| - Paralysie faciale | 4 |
| - Tête penchée | 3 |
| - Dysphagie | 3 |
| - Paralysie laryngée | 3 |
| Troubles de la reproduction | |
| - Anœstrus persistant | 4 |
| - Infertilité (chez le mâle) | 1 |
| Goitre | 1 |
| Dépôt lipidiques cornéens | 1 |
| Hémorragie nasale | 1 |
| Asymptomatique avec hyperlipidémie | 4 |

Les signes cliniques d'hypothyroïdie sont nombreux puisqu'en relation avec les différents rôles des hormones thyroïdiennes sur l'organisme ; chez l'homme comme chez l'animal on retrouve la fatigue, l'intolérance au froid, la constipation, la peau sèche et froide au toucher, un myxœdème, des dysfonctionnements cérébraux, une myopathie avec des douleurs articulaires, un dysfonctionnement cardiaque, une hypertension... Parfois une anémie, un trouble de la coagulation, un iléus paralytique, une ascite, une hypercholestérolémie ou une hyponatrémie peuvent être révélateurs d'une hypothyroïdie (262).

Chez le chien, une hypothyroïdie est suspectée lors d'asthénie, d'obésité sans augmentation de la prise alimentaire, d'alopecie non prurigineuse bilatérale débutant au niveau des flancs, de la queue (image de "queue de rat") ou des zones de frottements selon la race et s'étendant parfois jusqu'à la partie ventrale du thorax et de l'abdomen, d'hyperkératose évoluant en pachydermie (ou lichénification), d'hyperpigmentation symétrique, de myxœdème dermique (responsable du "masque tragique"), de troubles du cycle sexuel, de séborrhée, d'otite cérumineuse, d'infections cutanées récurrentes (notamment aux niveau des points de pression et zones de frottements), de troubles gastro-intestinaux (constipation ou diarrhée, mégacœsophage, reflux œsophagien, atonie gastrique, ...) mais aussi et surtout en cas d'hypercholestérolémie et de bradycardie (Tableau V). L'apparition progressive et insidieuse des signes cliniques fait que bon nombre de propriétaires ne les remarquent pas ou les remarquent tardivement : en effet, la baisse d'activité et la prise de poids sont, quand ils sont identifiés par les propriétaires, imputés au vieillissement de l'animal jusqu'à ce que se manifestent une léthargie ou une intolérance à l'effort qui motivent la consultation vétérinaire (190).

Chez le chat, les quelques cas d'hypothyroïdie décrits sont le plus souvent congénitaux (on parle aussi de "crétinisme") et se traduisent cliniquement par un déficit statural et un nanisme dysharmonieux qui devient apparent entre 2 et 4 mois d'âge, un retard du développement cérébral, une apathie, une dysorexie (voire anorexie), de la constipation, une peau fine avec un pelage frisé et duveteux, de la séborrhée, parfois une alopecie et possiblement un goitre chez les jeunes chatons (103, 132). Pour ce qui est des hypothyroïdies spontanées de l'adulte, elles sont suspectées lors de troubles dermatologiques (séborrhée sèche, pelage terne, repousse du poil ralentie après la tonte) parfois associés à une léthargie (l'animal dort tout le temps et principalement dans des endroits chauds), une dépression (l'animal ne s'intéresse pas aux stimuli environnementaux), une hypothermie et une

bradycardie. Les anomalies dermatologiques constituent souvent la principale manifestation clinique de l'hypothyroïdie chez le chat mais, à l'inverse du chien et de l'homme, on n'observe pas d'alopécie vraie mais uniquement des poils qui tombent plus facilement et une repousse ralentie (103, 132). Rand J.S. *et al.* ont également décrit un cas de myxœdème facial avec obésité chez un chat adulte hypothyroïdien (246).

2.1.2.3. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie résulte d'une production excessive d'hormones thyroïdiennes par la glande. Sur le plan de la sémantique, certains séparent l'hyperthyroïdie de la thyrotoxicose qui est également un syndrome lié à l'excès d'hormones thyroïdiennes, mais qui regroupe toutes les causes entraînant un excès d'hormones circulantes (y compris celles liées à la destruction glandulaire (thyroïdite) ou à un apport exogène). Dans la suite du manuscrit les deux termes seront employés indifféremment étant donné que cette distinction lexicologique ne concerne ni la présentation clinique, ni la gravité, ni l'évolution de la maladie.

L'hyperthyroïdie féline a été décrite pour la première fois en 1977 et représente la dysendocrinie la plus fréquemment diagnostiquée aux Etats-Unis. En effet, le chat est la seule espèce mammifère, avec l'homme, dont l'hyperthyroïdie spontanée est relativement fréquente. En France comme dans le reste des pays développés, le nombre de cas diagnostiqués est en très nette progression depuis ces 30 dernières années ; si bien que certains supposent que cette augmentation de l'incidence de l'hyperthyroïdie féline ne serait pas uniquement due au vieillissement de la population de chats domestiques (73). L'hyperthyroïdie se rencontre le plus souvent chez le chat adulte (entre 4 et 22 ans), avec un âge moyen de 12 à 13 ans (âge supérieur à 8 ans dans 95% des cas) (191, 197). Il n'existe pas de prédisposition de sexe ou de race cependant certaines données sont en faveur d'une incidence moindre de la maladie chez les chats siamois et himalayens.

Comme pour l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie résulte le plus souvent d'un dysfonctionnement thyroïdien (hyperthyroïdie primaire) que d'affections hypophysaires (hyperthyroïdie secondaire) ou hypothalamiques (hyperthyroïdie tertiaire). Les causes d'hyperthyroïdie sont nombreuses et chez l'homme on note que la majorité des cas ($\approx 80\%$) sont dus à la maladie de Basedow (ou maladie de Graves-Basedow) qui met en jeu la production d'une immunoglobuline (IgG) stimulant la thyroïde (TSI) par l'intermédiaire du

récepteur de la TSH (R-TSH) (l'autre grande cause d'hyperthyroïdie chez l'homme étant le goitre nodulaire toxique) (281).

Chez le chat, l'hyperthyroïdie résulte d'une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes par du tissu thyroïdien anormalement fonctionnel (aucune hyperthyroïdie secondaire ou tertiaire n'a encore été décrite chez le chat) ; dans 98 à 99% des cas il s'agit d'une hyperplasie adénomateuse bénigne de la glande thyroïde (ou adénome sécrétant) qui touche le plus souvent les deux lobes thyroïdiens (70 à 75% des adénomes). Dans 1 à 2% des cas l'hyperthyroïdie est causée par un adénocarcinome thyroïdien (20, 225, 270).

Chez le chien, l'hyperthyroïdie est une affection rare qui est généralement la conséquence d'un adénocarcinome thyroïdien sécrétant (20).

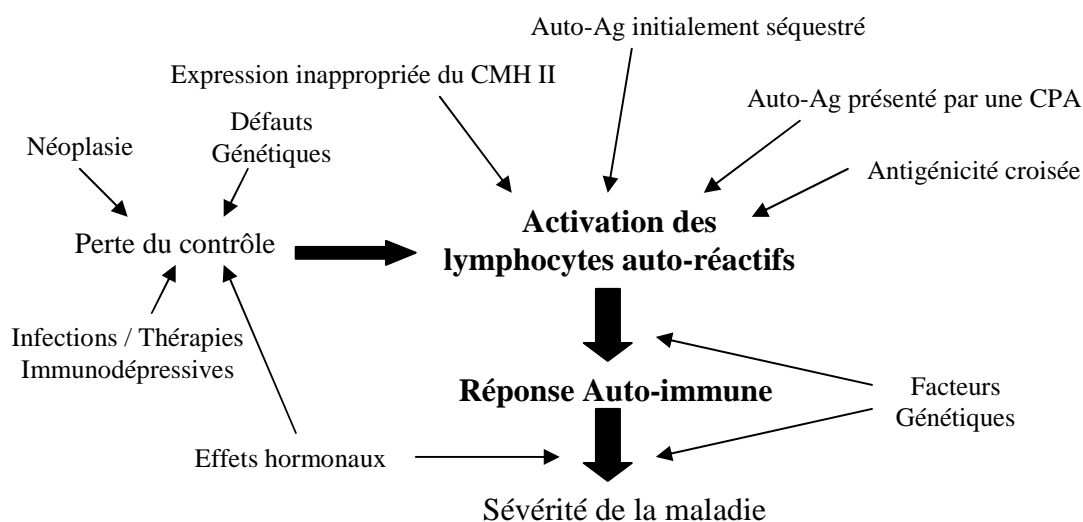
Chez l'homme et l'animal, l'hyperthyroïdie se traduit par de nombreux signes cliniques en rapport avec les rôles des hormones thyroïdiennes au sein de l'organisme ; l'excès d'hormones thyroïdiennes entraîne une asthénie, une perte de poids, une diarrhée motrice, un état de nervosité avec de l'anxiété, des troubles cardiaques (palpitations, tachycardie, hypertension artérielle voire fibrillation auriculaire), une infertilité avec diminution de la libido (160), une intolérance à la chaleur ainsi que des troubles cutanés (ongles mous, cheveux fins et cassants et moiteur de la peau) (281).

Le chat hyperthyroïdien est souvent présenté à la consultation pour un amaigrissement, une polyurie-polydipsie (PUPD), éventuellement des troubles digestifs et parfois des anomalies oculaires (Tableau VI) (81). En fait, la maladie évolue très progressivement : les chats atteints conservent longtemps un bon état général ; l'hyperactivité et la polyphagie, lorsqu'elles sont présentes, sont interprétées par le propriétaire comme les signes d'une "bonne santé". Ce sont surtout l'amaigrissement important et les signes digestifs qui alarment le propriétaire et motivent la consultation. L'hyperthyroïdien typiquement vu en consultation est un vieux chat maigre, voire cachectique, hyperactif et donc difficile à examiner : il bouge sans cesse et ronronne pendant l'examen (69). Même si l'hyperthyroïdie reste rare chez le chien, on la suspecte en cas de tachycardie, d'hyperthermie chronique non expliquée, d'amaigrissement malgré une polyphagie, de polyurie, d'hyperactivité et d'hypocholestérolémie.

Tableau VI : Fréquence des différents signes cliniques de l'hyperthyroïdie chez le chat (81)

| Signes cliniques | Incidence (%) |
|-------------------------------------------------------|---------------|
| Perte de poids | 93 |
| Polyphagie | 56 |
| Poils piqué, alopecie localisée | 46 |
| Polyurie-polydipsie | 44 |
| Vomissements | 44 |
| Nervosité, hyperactivité | 34 |
| Diarrhée, selles volumineuses et pâteuses | 25 |
| Appétit diminué | 17 |
| Tremblements musculaires | 15 |
| Faiblesse musculaire | 13 |
| Dyspnée, essoufflement | 12 |
| Activité diminuée, léthargie | 12 |
| Intolérance à la chaleur, recherche de zones fraîches | 10 |
| Anorexie | 6 |

Figure 7 : Mécanismes de la rupture de la tolérance périphérique (254)



CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité ; Auto-Ag : auto-antigène ; CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

Physiologiquement, il existe des lymphocytes auto-réactifs dans l'organisme qui, pour être activés, doivent rencontrer leurs auto-antigènes spécifiques (après remaniement et présentation par une CPA pour les LT). Cette rencontre peut se faire lorsqu'un antigène initialement séquestré (isolé du système immunitaire) est libéré dans la circulation générale : par exemple lors de lésions tissulaires. Certains antigènes microbiens peuvent induire des réactions croisées avec des épitopes "cryptiques" (auto-antigènes présentés en concentration très faible par des CPA ou présentés par des CPA "non professionnelles" telles que les cellules β pancréatiques et les thyrocytes) par mimétisme moléculaire. L'antigénicité croisée permet donc l'activation des lymphocytes auto-réactifs et la persistance de la réaction auto-immune après l'élimination de l'antigène microbien. Enfin, l'activation des lymphocytes auto-réactifs peut être facilitée par l'expression inappropriée de molécules du CMH II sur les cellules cibles notamment sous l'effet de l' $IFN\gamma$.

Conjointement à l'activation des lymphocytes auto-réactifs, les mécanismes régulateurs, permettant la destruction de ces cellules auto-réactives avant que ne se développe la réponse auto-immune, doivent être perturbés pour que la maladie auto-immune n'apparaisse.

La sévérité de la maladie auto-immune dépend de plusieurs facteurs dont des facteurs génétiques (où un ensemble de gènes serait impliqué) et des facteurs hormonaux. En effet, certaines hormones, comme les œstrogènes, ont un effet immunosuppresseur notamment sur les cellules T immunorégulatrices. Les hormones thyroïdiennes, hypophysaires, surrénaliennes, pancréatiques, thymiques, ovariennes et testiculaires ont également une influence sur le système immunitaire.

2.2. Mécanismes auto-immuns intra-thyroïdiens : immuno-pathophysiologie

Normalement, le système immunitaire reconnaît tous les antigènes extérieurs à l'organisme et les élimine alors qu'il ne développe aucune réaction contre ses propres constituants (antigènes du "soi" ou auto-antigènes). Cependant, tout mécanisme physiologique comporte un risque d'erreur : les mécanismes de reconnaissance du soi ne font pas exception à cette règle. Les maladies auto-immunes, telles que les dysthyroïdies auto-immunes, résultent d'une combinaison de plusieurs phénomènes immunologiques qui conduisent, au final, à la rupture de la tolérance périphérique aux antigènes du "soi" et donc à une réponse auto-immune (Figure 7). La pathogénie des thyroïdites auto-immunes a été particulièrement étudiée chez certains modèles animaux présentant des thyroïdites spontanées comme les rats BUF (Buffalo) et BB/W (BioBreeding/Worcester), le tamarin, les poulets OS (Obese Strain) et le chien Beagle (108, 238) ; ce qui a permis de mieux comprendre les mécanismes auto-immuns responsables de la dysthyroïdie.

2.2.1. Destruction sélective des cellules folliculaires lors de thyroïdite chronique auto-immune

Dans la forme classique de la thyroïdite de Hashimoto (avec goitre) et de la thyroïdite lymphocytaire canine, le tissu thyroïdien normal, composé de structures folliculaires, est progressivement détruit, déstructuré et remplacé par un infiltrat formé de cellules lymphocytaires organisées en centres germinaux lymphoïdes (308). L'infiltrat est formé à la fois par les lymphocytes T et B. Plusieurs cas de thyroïdites lymphocytaires ont été décrits chez le chat mais cela reste anecdotique (175, 246, 268).

L'origine de cette destruction sélective de la glande thyroïde est la conséquence d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux. Les mécanismes immuno-pathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale. Il semble néanmoins probable que les auto-anticorps n'aient pas un rôle pathogénique majeur dans les thyroïdites auto-immunes chroniques (comme dans la majorité des maladies auto-immunes) ; à l'inverse les lymphocytes T joueraient un rôle important dans la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes.

Les thyrocytes expriment de nombreux antigènes dont le récepteur de la TSH (R-TSH), la thyroperoxydase (TPO = l'antigène majeur des microsomes thyroïdiens), la

thyroglobuline (Tg) et, plus récemment, le symport Na^+/I^- (NIS) et la mégaline qui sont d'autant de molécules potentiellement immunogènes (71).

Chez l'homme comme chez l'animal, les lymphocytes T sont vraisemblablement au premier plan des mécanismes d'activation des cellules B et T auto-réactives effectrices, avec la mise en évidence de plusieurs types de clones LT CD4^+ (LT auxiliaires) spécifiques pour certains antigènes tels que la thyroglobuline (Tg) et plus récemment la thyroperoxydase (TPO) (278). Les cellules Th1 prédominent et des clones de lymphocytes T, capables de lyser *in vitro* les cellules thyroïdiennes autologues, ont pu être caractérisés chez des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto. Des anomalies de régulation immunitaire ont également été rapportées avec une diminution des lymphocytes T CD8^+ (LT cytotoxiques) circulants (276). Une diminution des fonctions suppressives est observée *in vitro*.

Plusieurs mécanismes immuno-pathologiques ont été proposés pour les thyroïdites auto-immunes chroniques humaines et animales. Tout d'abord, les lymphocytes activés lors d'infection peuvent réagir, par antigénicité croisée (ou mimétisme moléculaire), avec des antigènes du "soi" exprimés sur les thyrocytes. Par exemple, on a décrit récemment des épitopes reconnus par les LB qui sont communs entre *Yersinia enterocolitica* et le domaine extracellulaire du récepteur de la TSH (310).

Ensuite, il a été mis en évidence une expression inappropriée de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II) et de molécules de co-stimulation par les thyrocytes (qui ne sont pas exprimées sur les thyrocytes normaux). La présentation d'auto-antigènes par les molécules du CMH de type II provoque une activation des lymphocytes infiltratifs qui se différencient en lymphocytes Th1 sécréteurs de cytokines ce qui maintient le processus auto-immun. Certains virus à tropisme sélectif pour les thyrocytes peuvent induire indirectement l'expression de molécules du CMH II par ces cellules tout comme l'interféron γ (IFN- γ). De plus, l'IL1 β , cytokine produite par les cellules présentatrices d'antigènes, joueraient un rôle important dans la destruction des thyrocytes en induisant l'expression de molécules de co-stimulation qui constituent un puissant signal nécessaire à l'activation des lymphocytes auto-réactifs (259).

Enfin, il existe également des signaux aptogènes. L'activation de la voie apoptotique Fas/Fas Ligand est, en effet, un mécanisme habituel des processus pathologiques auto-immuns. Cette voie majeure de l'apoptose cellulaire implique l'interaction entre un récepteur membranaire Fas porté par la cellule cible et son ligand Fas-L porté par la cellule cytotoxique. Cette voie apoptotique jouerait un rôle important dans le contrôle du volume thyroïdien (176).

En effet, c'est l'équilibre entre l'action trophique de la TSH et l'apoptose des thyrocytes (qui, à l'état normal, expriment Fas mais très peu Fas-L) qui permet le maintien du volume de la glande. Dans la thyroïdite de Hashimoto, la disparition des thyrocytes résulterait d'un déséquilibre entre la régénération cellulaire restée normale et une apoptose fortement augmentée (95). L'expression aberrante des Fas-L par les thyrocytes, probablement due à la synthèse de cytokines par les cellules Th1, induit leur apoptose fratricide (apoptose induite par les thyrocytes adjacents). L'interleukine IL1 β , qui induit l'expression de Fas sur les thyrocytes, participe aussi à l'activation de cette voie apoptotique. L'expression de Fas-L par les thyrocytes et celle de Fas par les lymphocytes infiltratifs pourraient aboutir à la destruction lymphocytaire. En fait, les lymphocytes infiltratifs résistent à l'apoptose en sur-exprimant la protéine anti-apoptotique Bcl2 et peuvent accroître indirectement l'apoptose des thyrocytes par la production de cytokines pro-apoptotiques (IFN- γ , TNF- α , IL2 et IL8). D'autres voies apoptotiques sont probablement impliquées, cependant cette voie Fas/Fas-L semble particulièrement importante dans le mécanisme physiopathologique à l'origine de la destruction des thyrocytes dans la thyroïdite de Hashimoto ; et il en est probablement de même pour la thyroïdite lymphocytaire canine.

2.2.2. Résistance à l'apoptose des thyrocytes lors de maladie de Basedow

A l'instar de la maladie de Hashimoto et des thyroïdites lymphocytaires canine et féline, la maladie de Basedow est également une thyroïdite caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de la glande dont l'origine est encore non entièrement élucidée. Cependant lors de maladie de Basedow, les thyrocytes ne subissent pas d'apoptose malgré l'expression simultanée des récepteurs membranaires Fas et Fas-L. Des mécanismes anti-apoptotiques favoriseraient la survie des thyrocytes dans la thyroïdite de Basedow. En effet, l'infiltrat inflammatoire serait principalement de type Th2 (nombreux lymphocytes T auxiliaires de type 2 et lymphocytes B) favorisant l'immunité humorale. Les LTa2 sécrètent moins d'IL-2, TNF- α et IFN- γ mais plus d'IL-4, IL-5 et IL-10 que leurs homologues de type 1, ce qui permet la maturation des lymphocytes B et une réponse immunitaire essentiellement à médiation humorale. Il semble aujourd'hui que la mort des thyrocytes lors de thyroïdite auto-immune ne soit pas la conséquence uniquement d'une perturbation de la voie apoptotique Fas/Fas-L mais qu'elle résulte plutôt d'interactions complexes entre l'expression de gènes pro- et anti-apoptotiques. Les études immuno-histochimiques de thyroïdes d'individus atteints de maladie de Basedow ont montré que la sécrétion d'IL-1 β par les

Tableau VII : Prévalences des différents auto-anticorps “anti-thyroïdiens” chez les individus souffrants de thyroïdites auto-immunes (3)

| Auto-anticorps | Thyroïdite de Hashimoto | Maladie de Basedow |
|-----------------------|-------------------------|--------------------|
| Ac anti-Tg | 90% | 30% |
| Ac anti-TPO | 90% | 86% |
| Ac anti-R-TSH | 10% | 90-100% |
| Ac anti-NIS | 0-24% | 22% |
| Ac anti-mégaline | 50% | |
| Ac anti-T3 et anti-T4 | 14-35% | |

Tableau VIII : Prévalence des différents auto-anticorps “anti-thyroïdiens” chez les chiens souffrants ou non d’hypothyroïdie et de thyroïdite lymphocytaire (24, 67, 110, 127, 272)

| Auto-anticorps | Chiens hypothyroïdiens | Thyroïdite lymphocytaire | Chiens euthyroïdiens |
|-----------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|
| Ac anti-Tg | 47-59% | 91%-100% | 0-25% |
| Ac anti-TPO | 0%*, 17%** ou 29%*** | | 0% |
| Ac anti-T3 et anti-T4 | 6,3%-39,5% | | < 1% |

* : chez chien séronégatifs pour Ac anti-Tg, anti-T3 et anti-T4 (272)

** : chez chien séropositif pour au moins un auto-anticorps anti-thyroïdien (anti-Tg, -T3 et -T4) (272)

*** : (110)

cellules inflammatoires était augmentée (74). L'IL-1 β stimule l'expression de Fas et diminue celle de Fas-L par les thyrocytes ; elle réduirait potentiellement la résistance des thyrocytes à l'apoptose via les récepteurs Fas/Fas-L mais pourrait stimuler la prolifération des thyrocytes *in vivo* (comme c'est le cas *in vitro*). C'est pourquoi l'IL-1 β pourrait jouer un rôle important dans la prolifération et l'apoptose des thyrocytes.

La cascade apoptotique peut aussi être modulée par l'expression de molécules anti-apoptotiques appartenant à la famille des Bcl-2 (le gène Bcl-2 tient son nom des lymphomes à cellules B où sa surexpression sur les lymphocytes inhibe leur apoptose). En effet, il a été observé que le gène Bcl-2 était surexprimé par les thyrocytes de basedowiens (alors que sous-exprimé lors de thyroïdite de Hashimoto) (238).

2.2.3. Auto-anticorps mis en évidence

Plusieurs auto-anticorps "anti-thyroïdiens" ont été identifiés lors de thyroïdite auto-immune (Tableaux VII et VIII) ; il est néanmoins peu probable qu'ils jouent un rôle pathogénique majeur puisqu'ils sont également présents, pour certains d'entre-eux, chez les sujets sains. Ces différents auto-anticorps ont des modes d'actions variés et peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal. Les mécanismes lésionnels impliquant des auto-anticorps peuvent être regroupés en quatre groupes (254) :

- Action pathogène directe de l'auto-anticorps
- Lyse cellulaire par activation du complément
- Formation et dépôt d'immuns complexes
- Lyse cellulaire par le biais des cellules immunitaires

Lors de thyroïdites auto-immunes, on observe une action pathogène directe des auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH (*cf. infra*) ainsi qu'une lyse cellulaire par le biais des cellules immunitaires.

2.2.3.1. Anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg)

L'immunoréactivité (ou immunogénicité) de la thyroglobuline est conditionnée par sa glycosylation et son degré d'iodation ; elle présente une grande diversité antigénique puisqu'une quarantaine d'épitopes ont pu être identifiés chez l'homme (45). Lee J.-Y. *et al.* (169) ont également mis en évidence de nombreux épitopes de la cTg reconnus par les immunoglobulines présentes dans les sérums de chiens souffrant de thyroïdite lymphocytaire.

Les anticorps anti-Tg (Ac anti-Tg) sont habituellement des immunoglobulines G souvent de classe 1 et plus rarement des IgM ou des IgA. Ils sont détectés soit par hémagglutination d'hématies recouvertes de thyroglobuline, soit par immunofluorescence indirecte (IFI) sur des coupes de tissus thyroïdiens formolés, soit par immunofixation à de la thyroglobuline immobilisée (ELISA), cette dernière méthode étant la plus sensible et la plus couramment utilisée en routine.

Ces anticorps anti-Tg sont spécifiques d'espèce, ils ne fixent pas le complément et n'ont pas d'effet cytotoxique ; ils peuvent former avec la thyroglobuline des complexes immuns *in situ* ou circulants, mais leur rôle pathogène n'est toujours pas clairement établi (100, 287). En effet, même s'ils sont présents chez 90% des sujets atteints de thyroïdite de Hashimoto et chez 30% des basedowiens, ils sont également détectés chez environ 10% des sujets sains, plus souvent chez la femme que chez l'homme (3). De même, chez le chien, ils sont détectés chez plus de 90% des animaux possédant des lésions histologiques de thyroïdite lymphocytaire (127), chez près de 50% des hypothyroïdiens (24) mais également chez 5 à 6% des sujets sains (67). Plusieurs équipes de recherche ont mis en évidence que les épitopes reconnus par les Ac anti-Tg provenant de sérums d'individus hypothyroïdiens pourraient différer de ceux reconnus par les anticorps des hommes et chiens "sains" (169, 257) ; l'étude des épitopes de la thyroglobuline, spécifiquement reconnus dans les thyroïdites auto-immunes canines et humaines, pourrait aider à la compréhension des mécanismes immuno-pathologiques impliqués dans les affections auto-immunes thyroïdiennes (287).

Chez l'homme, la prévalence des auto-anticorps anti-thyroglobuline augmente avec l'âge et ils ne sont pas associés à l'apparition d'une hypothyroïdie clinique. Chez le chien, aucune étude ne s'est encore intéressée à l'évolution des titres en anticorps anti-Tg tout au long de l'évolution de la thyroïdite lymphocytaire. Chez l'homme, presque tous les patients ($\approx 99\%$) possédant des anticorps anti-thyroglobuline possèdent également des anticorps anti-thyroperoxydase (*cf. infra*), la réciproque n'étant pas vraie puisque environ 35% seulement des patients séropositifs pour les anticorps anti-thyroperoxydase le sont également pour les anticorps anti-thyroglobuline (3).

Contrairement à l'homme chez qui l'auto-antigène thyroïdien majeur est la thyroperoxydase (*cf. infra*), la thyroglobuline constitue le principal antigène thyroïdien chez le chien souffrant d'hypothyroïdie auto-immune. Bien que des réactions antigéniques existent entre les thyroglobulines canines et humaines (homologues à 78,1%) (168), le dosage des anticorps anti-Tg canins ne peut se faire qu'avec des troussees spécifiques commercialisées en

médecine vétérinaire (105). De nombreuses équipes de recherche ont ainsi étudié différentes techniques de dosage des anticorps anti-Tg chez les chiens hypothyroïdiens.

En 1980, Gosselin S.J. *et al.* (100) mettent en évidence des Ac anti-Tg chez 48% (méthode d'hémagglutination passive au chlorure de chrome = HCC) et 24% (méthode d'hémagglutination sur cellules tannées) des individus d'un groupe de 25 chiens hypothyroïdiens mais également la présence de complexes immuns dans le sérum de 20% des cas (épreuve à base de cellules de mastocytomes). Ces résultats ont été confirmés par Haines D.M. *et al.* (110) qui ont testé plusieurs méthodes sérologiques sur un groupe de 34 chiens hypothyroïdiens : des anticorps anti-thyroglobuline ont été détectés dans 53 et 59% des sérums par HCC et ELISA respectivement. La même équipe s'est ensuite intéressée à la prévalence des Ac anti-Tg au sein de différentes populations canines et a révélé la présence de résultats positifs chez 43% des chiens souffrant de maladies non thyroïdiennes. Des titres significatifs en Ac anti-Tg furent aussi décelés chez 60% des animaux souffrant d'hypoadrénocorticisme, 40% des animaux souffrant d'hyperadrénocorticisme, 37,5% des chiens souffrant de diabète sucré et également chez 13% des 1.057 animaux hospitalisés pour une affection non endocrinienne. Parmi les chiens hospitalisés, les chiens souffrant de troubles dermatologiques auraient des prévalences plus élevées en Ac anti-Tg que les autres chiens (111, 280).

D'autres équipes ont mis en évidence par méthode ELISA des anticorps anti-Tg chez les chiens hypothyroïdiens à la hauteur de 36% (67), 42% (280), 46,7% (309), 50% (24), 53% (170, 272) et 55% (223). Plusieurs thèses vétérinaires ont porté sur le dépistage des auto-anticorps anti-thyroglobuline chez les chiens hypothyroïdiens par méthode ELISA, et ont confirmé les données acquises de la littérature : Julien Mariage a obtenu des prévalences de 36,7-40% au sein d'un groupe de 60 chiens hypothyroïdiens et de 1,7-3,3% parmi la population canine euthyroïdienne "tout venante" (184) ; de même Cécile Hubinois a obtenu 44% de séropositivité au sein d'un groupe de 108 chiens hypothyroïdiens (124). Gosselin S.J. *et al.* (100) n'avaient pas réussi à mettre en évidence des anticorps anti-Tg chez les chiens "sains" par HCC ; avec le développement des techniques sérologiques, ces auto-anticorps ont depuis été détectés chez les chiens euthyroïdiens avec des prévalences variables selon les études : 2% (170), 6% (67, 127), 7,9% (206). La fréquence des Ac anti-Tg peut s'élever à 13-25% lorsque les animaux euthyroïdiens testés souffrent d'une affection systémique endocrinienne ou non endocrinienne (111, 127).

Plusieurs études ont permis récemment de mesurer la sensibilité et la spécificité de la méthode ELISA pour la mise en évidence des anticorps anti-Tg chez le chien ; malheureusement, elles n'ont été menées que sur des effectifs très restreints et devraient être confirmées à plus grande échelle. Iversen L. *et al.* (127) ont réussi à valider un test ELISA en comparant les résultats de ce test aux résultats histologiques de biopsies thyroïdiennes issus de chien "sains" et hypothyroïdiens. La sensibilité, définie comme le pourcentage d'individus positifs en Ac anti-Tg présentant des lésions histologiques de thyroïdite lymphocytaire, était de 91% (10 chiens sur 11) ; la spécificité, définie comme le pourcentage d'individus négatifs en Ac anti-Tg ne présentant pas de lésion histologique de thyroïdite lymphocytaire, était de 97% (34 chiens sur 35). Ainsi, un chien sur 11 positifs en Ac anti-Tg ne présente pas de lésion histologique de thyroïdite lymphocytaire ("faux positif") et un chien sur 35 négatifs présente des lésions histologiques de thyroïdite lymphocytaire ("faux négatif") (127). C'est pourquoi, une sérologie Ac anti-Tg positive ne permet pas, à elle seule, d'affirmer que l'animal est atteint de thyroïdite lymphocytaire de même qu'une sérologie négative ne permet pas d'exclure une thyroïdite auto-immune. Le chien hypothyroïdien "séronégatif", malgré des lésions histologiques de thyroïdite lymphocytaire, était supplémenté en L-thyroxine ce qui peut expliquer le fait que la sensibilité de la méthode ELISA ne soit pas de 100% chez les animaux déjà sous traitement (en effet, les titres en anticorps "anti-thyroïdiens" diminuent progressivement au cours du traitement de l'hypothyroïdie).

De plus, une thyroïdite lymphocytaire évoluant depuis un certain temps se traduit par une destruction avancée du parenchyme thyroïdien ce qui diminue la charge antigénique, et donc la synthèse d'auto-anticorps "anti-thyroïdiens". Elle pourrait donc se traduire par une absence d'auto-Ac anti-Tg, cependant aucune étude n'a encore été réalisée afin de suivre l'évolution de la réponse en Ac anti-Tg lors de l'évolution d'une thyroïdite lymphocytaire. Nachreiner R.F. *et al.* (207), utilisant un kit ELISA commercialisé (Oxford Biochemical Research, Oxford, Michigan), présentent quant à eux une sensibilité et une spécificité de 100% : les 8 chiens séropositifs présentent des lésions histologiques de thyroïdite lymphocytaire alors que les 10 chiens séronégatifs ne possèdent aucune lésion histologique de thyroïdite lymphocytaire.

2.2.3.2. Anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO)

La thyroperoxydase (TPO) est une glycoprotéine transmembranaire de 933 acides α -aminés localisée essentiellement au pôle apical des thyrocytes (d'où son appellation d'antigène microsomal majeur). Cette enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes

joue un rôle essentiel dans l'iodination de la thyroglobuline. Deux formes différentes de la TPO sont produites par épissage alternatif, toutes deux reconnues par les auto-anticorps et plusieurs déterminants antigéniques ont été identifiés (248). Il existe plusieurs techniques permettant de détecter les anticorps anti-TPO : immunofluorescence indirecte (IFI), par fixation du complément, hémagglutination indirecte, radio-immunodosage (RIA) et ELISA (216).

Chez l'homme, les anticorps anti-thyroperoxydase sont présents chez 90% des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto et pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la thyroïdite puisque leur présence est corrélée à la survenue d'une hypothyroïdie (248). Ainsi, les anticorps anti-TPO, qui sont majoritairement des immunoglobulines G (IgG₁ et IgG₃), peuvent inhiber l'activité de l'enzyme ou entraîner la lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (156). Une région immuno-dominante (RID), contenant la plupart des épitopes reconnus par les anticorps anti-TPO, a pu être mise en évidence. Plusieurs groupes ont montré que la RID est composée de deux domaines chevauchants nommés A et B (248).

La cytotoxicité directe de ces auto-anticorps reste cependant controversée. En effet, les anticorps maternels anti-TPO, qui passent la barrière placentaire, ne sont pas pathogènes pour le fœtus (71). De plus, ces auto-anticorps sont aussi présents chez 86% des sujets atteints de maladie de Basedow et chez environ 11% des sujets sains (11). La prévalence des anticorps anti-TPO est plus élevée chez les femmes, dans les populations blanches et augmente avec l'âge. Cependant les anticorps anti-TPO présents chez les individus "sains" n'ont pas d'action inhibitrice sur la thyroperoxydase et ne sont d'ailleurs pas capables de bloquer l'action inhibitrice des anticorps anti-TPO des patients souffrant d'affections thyroïdiennes auto-immunes (156). Il semblerait donc que les épitopes reconnus par les anticorps anti-TPO provenant d'individus "sains" ne soient pas les mêmes que ceux reconnus par les Ac anti-TPO de patients.

Chez le chien, plusieurs études ont identifié des anticorps anti-TPO dans le sérum de sujets hypothyroïdiens avec des prévalences variables : de 4% par hémagglutination passive au chlorure de chrome (100) jusqu'à 29% par ELISA (110). Bien que Thacker E.L. *et al.* (279) n'aient pas réussi à détecter ces auto-anticorps (méthode ELISA) dans les sérums de chiens hypothyroïdiens séropositifs en anticorps "anti-thyroïdiens" (Ac anti-Tg, anti-T3 et/ou anti-T4), une étude plus récente (272) a permis de trouver des anticorps anti-TPO chez 17% des chiens séropositifs pour les anticorps "anti-thyroïdiens" alors qu'ils étaient absents chez les animaux séronégatifs et les chiens "sains".

2.2.3.3. Anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-R-TSH)

Le récepteur de la TSH (R-TSH) constitue l'un des principaux antigènes, avec la thyroglobuline et la thyroperoxydase, pour les cellules T auto-réactives et les auto-anticorps lors des maladies thyroïdiennes auto-immunes chez l'homme, contrairement au chien et au chat chez qui ils n'ont encore jamais été mis en évidence. Le récepteur de la TSH est une glycoprotéine, appartenant à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G, située principalement sur la membrane basolatérale des thyrocytes et accessoirement sur la membrane des adipocytes, des lymphocytes, des fibroblastes et des cellules épithéliales du thymus (25, 177). Les anticorps anti-récepteur de la TSH constituent une véritable famille dont la caractéristique majeure est une capacité à influencer la fonction thyroïdienne soit en stimulant le récepteur de la TSH, soit en empêchant son activation par la TSH endogène ; et cela en fonction, probablement, du site de liaison de l'auto-anticorps. De plus, cet effet sur la fonction thyroïdienne est possible malgré des concentrations sériques en anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-R-TSH) faibles (<10 µg/ml) (13). Contrairement aux autres anticorps "anti-thyroïdiens", les anticorps anti-R-TSH ne sont pas détectables par méthode immunologique directe, mais indirectement par leurs actions biologiques. Deux sortes de méthodes sont utilisées : les premières évaluent la liaison des anticorps à la surface des cellules (compétition avec la liaison de la TSH à son récepteur) alors que les secondes évaluent les effets biologiques cellulaires induits par cette liaison (production d'AMPc par le tissu thyroïdien, augmentation de la synthèse d'ADN). Des anticorps anti-R-TSH, ayant un effet bloquant, sont détectés chez 10% et 11% des patients atteints respectivement de maladie de Hashimoto et de maladie de Basedow. En revanche, plus de 90% des patients basedowiens possèdent des anticorps anti-R-TSH stimulants les thyrocytes, aussi appelés TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulins) (71).

• Inhibition de l'action thyroestimulante de la TSH

Dans les thyroïdites chroniques auto-immunes, deux types d'anticorps bloquants ont été identifiés (216) :

- Les TBII (Thyroid Binding Inhibitory Immunoglobulins) inhibent la liaison de la TSH à son récepteur, donc la synthèse hormonale et, par voie de conséquence, sont responsables d'une hypothyroïdie. Ces anticorps sont également impliqués dans certains cas d'hypothyroïdie néonatale transitoire, au cours desquels la thyroïde

fœtale est bloquée par des anticorps maternels transmis au fœtus par voie transplacentaire.

- Les TGI-block (Thyroid Growth Immunoglobulin block) bloquent l'effet goitrogène de la TSH et donc la croissance cellulaire thyroïdienne ce qui conduit à une atrophie thyroïdienne. Ces anticorps ont été détectés dans certaines formes atrophiques de thyroïdite de Hashimoto et pourraient être responsable d'un certain nombre de cas d'agénésie thyroïdienne fœtale par transmission transplacentaire.

Ces anticorps bloquants, au sens large, reconnaissent plutôt des épitopes proches de l'extrémité C-terminale du récepteur TSH (4). Il semblerait que les résidus aminés 357 à 372 constituent un épitope immunodominant et un site de liaison pour les anticorps bloquants (63).

• Stimulation anormale des thyrocytes par des facteurs circulants

Des anticorps TGI (Thyroid Growth-stimulating Immunoglobulins) ont été décelés dans des cas de thyroïdite de Hashimoto avec goitre mais aussi chez des patients atteints de maladie de Basedow, de goitre nodulaire toxique et même, quoique à un titre moindre, chez des sujets porteurs de goitre simple apparemment non immunogénique (216). L'antigène correspondant aux TGI n'est pas connu : il pourrait s'agir du récepteur de la TSH mais aussi de récepteurs des facteurs de croissance puisqu'ils stimulent la croissance folliculaire sans toutefois influencer la sécrétion hormonale (113). Des titres élevés en TGI ont également été mesurés chez des chats hyperthyroïdiens (36). Chez l'homme comme chez le chat, le rôle pathogénique de ces auto-anticorps est encore inconnu ; en effet, il n'y a pas de corrélation entre la fonction thyroïdienne et l'activité de ces TGI *in vitro* (216). Chez le chat hyperthyroïdien, les titres élevés en TGI suggèrent qu'ils jouent un rôle essentiel dans la formation du goitre (36).

Chez l'homme, les travaux initiaux, entrepris en 1956 par Adams D.D. et Purves H.D., avaient déjà mis en évidence chez les patients basedowiens un facteur circulant responsable d'une stimulation de l'activité thyroïdienne, initialement dénommé LATS (Long Acting Thyroid Stimulator) (2). En 1964, la démonstration de sa nature immunoglobulinique (IgG1) a confirmé l'appartenance auto-immunitaire de la maladie de Basedow mais a également fourni le premier exemple d'anticorps à effet stimulant de type hormonal (161). L'antigène a secondairement été identifié comme le récepteur de la TSH. La présence de TSI chez la plupart des basedowiens (plus de 90%) est évidemment un argument en faveur du rôle de ces

anticorps dans la pathogénie de l'hyperthyroïdie ; mais la meilleure preuve que les TSI peuvent entraîner une hyperthyroïdie clinique est apportée par la description d'hyperthyroïdies néonatales transitoires résultant du passage transplacentaire de ces auto-anticorps maternels (102).

Les TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulins), par liaison aux récepteurs de la TSH, influencent de nombreux aspects du métabolisme des cellules thyroïdiennes d'une façon similaire à la TSH (260). Outre la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) et des iodures par la glande, les TSI augmentent la capture d'iode par la thyroïde aussi bien chez la souris que chez l'homme. De même, l'oxydation du glucose et sa capture, la synthèse protéique et la synthèse d'ARN sont également augmentées. Des observations par microscopie électronique ont montré que les TSI avaient des effets morphologiques similaires à ceux de la TSH ; seule la chronologie des effets demeure différente : plus tardive et prolongée pour les TSI que pour la TSH (230). Il n'existe cependant pas de parallélisme entre la concentration de TSI et les hormonémies thyroïdiennes, l'intensité clinique de la maladie et le volume du goitre (216). Ceci pourrait, en partie, s'expliquer par la présence conjointe d'anticorps anti-R-TSH stimulants et bloquants chez les patients basedowiens. Ce manque de corrélation entre la fonction thyroïdienne et les concentrations en anticorps anti-R-TSH pourrait être également dû à l'inactivation/désensibilisation du R-TSH et au rétrocontrôle négatif induit par ces auto-anticorps.

La majorité des épitopes reconnus par les TSI sont localisés au niveau de la région N-terminale du domaine extracellulaire du récepteur de la TSH, entre les acides aminés 25 et 165 (ceux reconnus par les anticorps bloquants étant en région C-terminale) (267).

• Absence de TSI chez le chat hyperthyroïdien

En raison de la forte prévalence des hypertrophies thyroïdiennes bilatérales (> 70% des cas) dans cette espèce en dépit de l'indépendance anatomique des 2 lobes thyroïdiens, plusieurs théories concernant la pathogénie de l'hyperthyroïdie féline ont suggéré une similarité avec la maladie de Basedow (principale cause d'hyperthyroïdie chez l'homme) avec notamment l'intervention de facteurs immunologiques tels que des immunoglobulines thyrostimulantes (TSI) (152). En effet, les TSI responsables de la maladie de Basedow stimulent la croissance de tous les thyrocytes et provoquent donc une hyperplasie diffuse des deux lobes thyroïdiens.

Les premières études portant sur l'hyperthyroïdie féline ont mis en évidence des auto-anticorps (anti-microsomes thyroïdiens, anti-nucléaires) dans une proportion non négligeable de chats. Ainsi, Kennedy R.L. *et al.* (152) ont observé une infiltration lymphocytaire chez 9 des 27 thyroïdes biopsiées ($\approx 33\%$) provenant de chats hyperthyroïdiens ; ils ont également mis en évidence, par immunofluorescence indirecte (IFI), des auto-anticorps anti-microsomes thyroïdiens et des auto-anticorps anti-nucléaires chez, respectivement, 34% et 14% des chats hyperthyroïdiens (parmi les 29 sérums testés). Cependant, ces résultats n'ont pas pu être ultérieurement confirmés ce qui limite considérablement leur pertinence dans l'étiologie de l'hyperthyroïdie féline (225). De plus, la présence d'anticorps anti-nucléaires a été décrite parmi les effets secondaires d'un traitement au propylthiouracile ou au methimazole (substances antithyroïdiennes utilisées dans le traitement de l'hyperthyroïdie) (227, 229).

Des études ultérieures ont fourni des arguments en défaveur d'une étiologie auto-immune de l'hyperthyroïdie féline. Afin d'exclure la présence d'immunoglobulines thyroïdostimulantes (TSI) chez le chat hyperthyroïdien, Peterson M.E. *et al.* (228) ont évalué la production intracellulaire d'AMPc par des cellules thyroïdiennes de rat (FTRL-5 : Fischer rat thyroid cell line 5) lorsque celles-ci sont incubées avec les immunoglobulines G (IgG) extraites de sérums de chats eu- et hyperthyroïdiens. Les résultats ont conclu à une absence de stimulation de la production intracellulaire d'AMPc par les IgG provenant des chats hyperthyroïdiens (contrairement aux IgG provenant de patients basedowiens) ce qui suggère que l'hyperthyroïdie féline n'est pas analogue à la maladie de Basedow. Toutefois, cette étude examinait les effets des immunoglobulines sériques félines sur une lignée cellulaire murine ; et l'on ne peut pas exclure que les facteurs circulants potentiellement thyroïdostimulants, éventuellement présents chez le chat, ne soient actifs uniquement sur des lignées cellulaires félines.

Grace au développement des techniques de génétique moléculaire, le récepteur de la TSH (R-TSH) félin a été cloné et transféré dans une lignée de cellules embryonnaires rénales ce qui permet de supprimer les biais (éventuellement dus à l'utilisation de lignées cellulaires murines et non félines) de l'étude de Peterson M.E. *et al.* (212). Les cellules transgéniques ainsi obtenues, exprimant le R-TSH félin, ont ensuite été incubées avec des IgG extraites de sérums de chats hyperthyroïdiens afin d'évaluer leur action thyroïdostimulante (en mesurant la concentration intracellulaire en AMPc). Les résultats obtenus confirment l'absence de TSI chez le chat démontrant par la même occasion que l'hyperthyroïdie féline n'est pas comparable à la maladie de Basedow.

D'autres éléments en défaveur d'une origine auto-immune de l'hyperthyroïdie féline ont été fournis par transplantation de tissus thyroïdiens, provenant de chats hyperthyroïdiens, chez des souris nues athymiques (ne possédant pas de lymphocytes T) (224). Après transplantation, le tissu thyroïdien adénomateux se développe tout en conservant l'aspect histologique du tissu donneur et un hyperfonctionnement, ce qui confirme la nature autonome (non IgG dépendant) du tissu thyroïdien lors d'hyperthyroïdie féline à l'instar de ce que l'on observe lors de goitre nodulaire toxique chez l'homme. En effet, des résultats comparables sont rapportés lors transplantation, chez la souris nue, de tissus adénomateux thyroïdien provenant de patients humains souffrant de goitre nodulaire toxique. A l'inverse, les tissus thyroïdiens hyperplasiés, prélevés sur des patients basedowiens, retrouvent un aspect histologique et un fonctionnement normaux lorsqu'ils sont transplantés chez des souris nues (en l'absence de TSI) (224).

Ainsi, contrairement au chien qui peut être un modèle animal de la thyroïdite de Hashimoto, le chat n'est vraisemblablement pas un modèle animal potentiel de la maladie de Basedow puisque toutes les études entreprises n'ont, jusqu'alors, pas permis de mettre en évidence un facteur circulant stimulant la sécrétion hormonale des thyrocytes lors d'hyperthyroïdie féline (225).

Actuellement, le chat est considéré comme un modèle animal spontané du goitre nodulaire toxique (non auto-immun) responsable d'une hyperthyroïdie chez l'homme (196). En effet, l'hyperthyroïdie féline, causée par un adénome ou une hyperplasie nodulaire, est cliniquement et histologiquement similaire au goitre nodulaire toxique de l'homme (hyperplasie de la thyroïde, titres élevés d'anticorps "anti-thyroïdiens" et infiltration lymphocytaire de la thyroïde) bien qu'il n'y ait pas de prédisposition sexuelle chez le chat. Une récente étude a également mis en évidence des mutations somatiques au niveau du gène codant pour le récepteur cellulaire de la TSH (R-TSH) chez 56% des chats hyperthyroïdiens présentant une hyperplasie adénomateuse de la thyroïde (301). Sachant que de telles mutations sont également présentes chez plus de 82% des patients souffrant de goitre nodulaire toxique, et que 5 des 11 mutations au niveau de l'exon 10 du gène R-TSH mises en évidence chez le chat hyperthyroïdien ont également été décrites lors de goitre nodulaire toxique humain, cette étude de Watson S.G. *et al.* (301) confirme la similarité entre l'hyperthyroïdie féline et le goitre nodulaire toxique humain.

De plus, l'hyperthyroïdie subclinique (thyroxinémie normale malgré des concentrations en TSH anormalement basses) chez le chat semble comparable au goitre nodulaire toxique subclinique étant donné que des lésions histologiques caractéristiques d'une

hyperplasie adénomateuse ont été mises en évidence chez des chats âgés (> 7 ans) euthyroïdiens mais possédant des concentrations en TSH très faibles (voire nulles) (300).

• **Anticorps anti-R-TSH et complications basedowiennes**

La maladie de Basedow est associée à une inflammation rétro-orbitaire qui se traduit cliniquement par une exophtalmie dans près de 50% des cas. De plus, un nombre réduit de patients basedowiens présentent un myxœdème pré tibial (1 à 2%). Ces deux complications de la maladie de Basedow résultent d'une réponse inflammatoire locale provoquant une hypersécrétion de glycosaminoglycanes par les fibroblastes lorsque ces derniers sont en contact avec des cytokines pro-inflammatoires. Cette accumulation de glycosaminoglycanes est observée autour de l'infiltration lymphocytaire diffuse dans les espaces interstitiels des fibroblastes, des tissus adipeux et musculaires rétro-orbitaires. On retrouve également cette accumulation dans le derme et le conjonctif sous-cutané de la face antérieure de la jambe lors de myxœdème pré tibial. La maladie de Basedow peut, dans de rares cas, être associée à des dépôts de glycosaminoglycanes dans le myocarde et au niveau des valves cardiaques à l'origine d'une cardiomyopathie restrictive. Exceptionnellement, elle est à l'origine d'une authentique cardiomyopathie auto-immune (173).

L'intensité des complications basedowiennes est étroitement corrélée aux titres d'anticorps anti-R-TSH. En effet, les patients possédant les titres les plus élevés en anticorps anti-R-TSH souffrent des formes les plus sévères de maladie de Basedow avec une ophtalmopathie marquée et un myxœdème pré tibial. On sait, en effet, que le récepteur de la TSH est exprimé principalement par les thyrocytes mais accessoirement par les pré-adipocytes d'une sous-population de fibroblastes orbitaires et les fibroblastes lorsque ceux-ci se trouvent dans un environnement cytokinique particulier (IL-1 β , IL-6). La surexpression des R-TSH par ces cellules non thyroïdiennes peut favoriser l'infiltration locale par des cellules T auto-réactives et donc l'accumulation de glycosaminoglycanes. Désormais, les auto-anticorps anti-R-TSH apparaissent comme ayant un rôle dans l'ophtalmopathie basedowienne en maintenant l'infiltrat de lymphocytes T (13).

Il a été observé une hyperplasie du thymus chez les patients basedowiens non traités qui régressait significativement après la mise en place d'un traitement par des anti-thyroïdiens de synthèse et cela parallèlement à la diminution des titres en anticorps anti-R-TSH. Les techniques immuno-histochimiques utilisant des anticorps monoclonaux murins anti-R-TSH humain ont permis d'établir l'existence physiologique de récepteurs de la TSH sur les cellules thymiques qui sont identiques à ceux présents sur les thyrocytes (202). Partant de ce constat,

l'hyperplasie thymique recensée chez les patients basedowiens pourrait résulter d'une stimulation des récepteurs de la TSH par les auto-anticorps anti-R-TSH.

2.2.3.4. Anticorps anti-symport sodium/iodure (Ac anti-NIS)

Le symport sodium/iodure (NIS) est une protéine macromoléculaire membranaire de 643 acides α -aminés exprimée au pôle basal des thyrocytes mais aussi dans d'autres tissus (glandes mammaires, salivaires, lacrymales, muqueuse gastrique, pancréas et thymus). Il assure la capture active de l'iode et son transport jusqu'au pôle apical où il est incorporé dans la thyroglobuline par la thyroperoxydase. Son expression par les thyrocytes est augmentée lors de maladie de Basedow en relation avec l'augmentation des besoins iodés des thyrocytes (185).

Chez l'homme, des anticorps anti-NIS ont été détectés chez 22% des basedowiens et chez 0 à 24% des patients ayant une thyroïdite de Hashimoto selon les études menées (3, 71, 76) mais leur implication physiopathologique reste à préciser. La fréquence de ces anticorps ne semble pas corrélée avec la sévérité et la progression des maladies auto-immunes de la thyroïde, ce qui a été attribué à la méthodologie utilisée pour la détection de ces anticorps (185). En effet, l'inhibition de la capture des iodures par les anticorps anti-NIS sériques retrouvés varie selon la technique de dosage utilisée. Par ailleurs, il semble également que les différentes techniques permettent la détection d'épitopes linéaires sans tenir compte de leur conformation spatiale indispensable à leur action biologique fonctionnelle (68). Les nombreux travaux souvent contradictoires publiés sur ces dosages traduisent la complexité de leur interprétation dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes. Au total, il semble à l'heure actuelle que le NIS ne joue pas un rôle majeur dans l'auto-immunité thyroïdienne (3, 185).

Chez le chien, les auto-anticorps anti-NIS n'ont pas encore été mis en évidence (aucune publication à ce jour).

2.2.3.5. Anticorps anti-mégaline

La mégaline, lipoprotéine exprimée au pôle apical des thyrocytes, est un récepteur de haute affinité pour la thyroglobuline (Tg). Même si, chez l'homme, des anticorps anti-mégaline ont récemment été identifiés chez près de 50% des patients souffrant d'une thyroïdite auto-immune, leur rôle dans la pathogénie de la maladie reste encore à établir (71). Ces auto-anticorps anti-mégaline n'ont jamais été recherchés chez le chien ou le chat (aucune publication).

2.2.3.6. Anticorps anti-hormones thyroïdiennes (anti-T4 et anti-T3)

Chez l'homme, des anticorps dirigés contre T4 et T3 sont présents chez 14 à 35% des patients ayant une thyroïdite auto-immune (11, 71). Une récente étude de Nachreiner R.F. *et al.* (205) a permis de révéler la présence d'anticorps anti-hormones thyroïdiennes (Ac anti-HT) dans 6,3% des 287.948 sérums de chiens présentant des signes cliniques d'hypothyroïdie (4,84% sérums positifs en anticorps anti-T3, 0,63% positifs en anticorps anti-T4, et 1,03% positifs pour les deux auto-anticorps). Cette étude a également identifiée certaines races ayant des prévalences en anticorps anti-hormones thyroïdiennes plus élevées que dans la population canine générale : Pointer, Setter anglais, Skye Terrier, Bobtail, Boxer, Bichon Maltais, Kuvasz et Petit Basset Griffon Vendéen. La prévalence en Ac anti-HT était significativement corrélée au poids de l'animal et plus forte entre 2 et 4 ans d'âge et chez les femelles.

Thacker E.L. *et al.* (280), avaient mis en évidence des Ac anti-HT chez 39,5% des 119 sérums prélevés sur des chiens présentant des signes d'hypothyroïdie. Dans l'étude non publiée de Graham *et al.* (101), 34% des 1093 chiens hypothyroïdiens (hypothyroïdie confirmée par dosage de fT4 et TSH) possèdent des anticorps anti-T3 et 15% des anticorps anti-T4. Young D.W. *et al.* (309) n'ont pas réussi à détecter d'Ac anti-HT chez 16 chiens euthyroïdiens. Néanmoins des anticorps anti-HT sont retrouvés dans moins de 1% des sérums envoyés pour le dosage des hormones thyroïdiennes avec une positivité supérieure pour les Ac anti-T3 que pour les Ac anti-T4 (143).

Chez l'homme comme chez le chien, les anticorps anti-T3 et anti-T4 sont généralement détectés chez les malades porteurs d'anticorps anti-Tg à titre très élevé (143, 216). En effet, les hormones thyroïdiennes sont des haptènes ne possédant pas un poids moléculaire suffisant pour déclencher la production d'auto-anticorps, la thyroglobuline, circulante ou libérée lors de la destruction du thyrocyte par le système immunitaire, servirait de "molécule présentatrice d'antigène" auprès des lymphocytes auto-réactifs (90, 143). Il existe cependant des cas où seuls les Ac anti-HT sont détectés (et non les Ac anti-Tg) ce qui suggère que la thyroglobuline n'est pas la seule protéine immunogène à l'origine de la production d'anticorps anti-hormones thyroïdiennes (280). Ces auto-anticorps interfèrent avec les dosages par méthode immunologique (ELISA, RIA) de la T3 et de la T4 totales mais ne semblent pas avoir de réel rôle physiopathologique.

Tableau IX : Facteurs génétiques de susceptibilité au déclenchement des thyroïdites auto-immunes chez l'homme et le chien
(3, 14, 21, 48, 49, 65, 71, 107, 118, 128, 129, 147, 148, 149, 157, 247, 283, 284, 286, 288, 290, 295)

| Facteurs de susceptibilité | Thyroïdite lymphocytaire canine | Thyroïdite de Hashimoto | Maladie de Basedow |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Présentation antigénique CMH Gènes LMP et TAP | Allèle DLA-DQA1*00101 Haplotype DLA-DRB1*01201-DQA1*00101-DQB1*00201 (Doberman) | Allèles HLA-B8, -DR3, DR4, DR5, -DQA1*0201/*0301, -DQB1*0201 et -DQB1*0301 (Caucasiens), -DR9 (Chinois), -DR8 (Coréens), -DRB1*04 et -DQB1*03 (Brésiliens) Haplotypes HLA-DRB1*1404-DQA1*0104-DQB1*05 (Indiens) -DRB1*0901-DQA1*0302-DQB1*0303 (Japonais) Allèles menant à la substitution d'une histidine par un résidu arginine en position 60 de la LMP2 | Allèles HLA-DR3, -DRB1*0304, -DQB1*02, -DQB1*0301/4, DQA1*0501 (Caucasiens) et -DR5 Allèles TAP1*0301, TAP2*0101 et TAP2*0401 |
| Prolifération Lymphocytaire Gène CTLA-4 Gène CD40 (GD-2) Gène BTK Gène FOXP3 Gènes "immuno-modulateurs" | | Polymorphisme C60T Pas d'association Association démontrée Gènes IL-1, IFN- γ et PTPN22 (polymorphisme R620W) Locus 5q31-q33 (code pour différentes cytokines) | Polymorphismes C60T et T17A Polymorphisme C/T dans la séquence de Kozak : Génotype CC (Caucasiens, Japonais, Coréens) Association démontrée Association démontrée Gènes IL-1, IFN- γ (allèle 5), IL-16, PTPN22 (R620W) |
| Immunogénicité antigénique Gène Tg Gène R-TSH Locus GD-1 (K : 14q31) | | Polymorphisme au niveau de l'exon 33 | Polymorphisme au niveau de l'exon 33 ? (résultats contradictoires) Association démontrée |
| Autres Locus HT-1 (K : 13q32) Locus HT-2 (K : 12q22) Anomalies chromosomiques | | Association démontrée chez Caucasiens Association démontrée chez Caucasiens Syndrome de Turner, Syndrome de Down, syndrome de microdélétion 22q11 (deux cas décrits dans la littérature) | Syndrome de Turner, Syndrome de Down, Syndrome de microdélétion 22q11 |

Eléments soulignés : rôle "protecteur"

Abréviations : CD40 Cluster of Differentiation ; CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité ; CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4 ; DLA : Dog Leukocyte Antigen ; GD : Graves' Disease ; HLA : Human Leukocyte Antigen ; IL : Interleukine ; IFN : Interféron ; K : Chromosome ; LMP : Large Multifunctional Proteosome ; PTPN22 : Protein Tyrosine Phosphatase-22 ; R-TSH : Récepteur de la Thyroïdostimuline ; TAP : Transport of Antigen Processing ; Tg : Thyroglobuline.

2.2.3.7. Autres auto-anticorps mis en évidence

Chez l'homme, de nombreux auto-anticorps, autres que ceux déjà cités, sont détectés lors de thyroïdite auto-immune. Certains d'entre-eux semblent intéressants dans la compréhension de la pathophysiologie des maladies thyroïdiennes auto-immunes. Par exemple, la présence d'auto-anticorps anti-p53 (p53 = gène suppresseur de tumeur) lors de thyroïdites auto-immunes suggère qu'elles sont associées à une augmentation des dommages génétiques et de l'apoptose cellulaire (82). De plus, la forte prévalence d'anticorps anti-nucléaires, d'anticorps anti-muscles striés et d'anticorps anti-tissus conjonctifs dans la maladie de Basedow peut être indicateur de désordres au niveau des muscles striés, des tissus conjonctifs et de la thyroïde (153).

2.2.4. Facteurs prédisposants et déclenchants des thyroïdites auto-immunes

Les dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes résultent d'une rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis d'auto-antigènes thyroïdiens. Il existe physiologiquement des cellules immunitaires auto-réactives, cependant de nombreux mécanismes régulateurs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie auto-immune. Les dysendocrinies auto-immunes sont, en réalité, des maladies multifactorielles qui se développent lors de l'association d'un terrain génétique favorable et de stimulations environnementales. De nombreuses recherches ont permis d'identifier plusieurs facteurs prédisposants au développement des thyroïdites auto-immunes même si l'évènement initiateur du dérèglement immunitaire reste inconnu à ce jour (Tableau XI) (3, 14, 21, 48, 49, 65, 71, 107, 118, 128, 129, 147, 148, 149, 157, 247, 283, 284, 286, 288, 290, 295).

2.2.4.1. Susceptibilité génétique

Chez l'homme, les données épidémiologiques concernant les thyroïdites auto-immunes ont mis en évidence une répartition hétérogène de ces dysendocrinies au sein de la population ainsi que des degrés variables de pénétrance. Dès le début des années 40, l'observation d'un caractère familial a permis d'envisager une influence du patrimoine génétique sur le développement des affections thyroïdiennes auto-immunes sans pour autant exclure l'implication conjointe de facteurs environnementaux (129). Dès 1967, il a été remarqué que 33% des frères ou sœurs d'individus atteints d'une maladie thyroïdienne auto-immune (maladie de Basedow ou thyroïdite de Hashimoto) développaient également la

maladie et que près de 56% d'entre-eux possédaient des anticorps anti-thyroïdiens (contre 7 à 20% dans la population générale) (128). Il n'est pas rare d'observer à la fois des cas de thyroïdite de Hashimoto et des cas de maladie de Basedow chez des individus d'une même famille ce qui suggère un terrain génétique commun au développement des diverses maladies thyroïdiennes auto-immunes. De récentes observations ont mis en évidence que le risque relatif de développer une maladie auto-immune de la thyroïde était proche de 17 au sein des fratries où un individu est déjà malade (129) ; la prédisposition génétique au développement d'une maladie thyroïdienne auto-immune semble alors non négligeable même s'il paraît vraisemblable que les membres d'une même famille soient exposés à des agents environnementaux communs. Ensuite, les preuves les plus évidentes d'une susceptibilité génétique au développement d'une thyroïdite auto-immune sont apportées par l'étude des taux de concordance chez des jumeaux homozygotes et hétérozygotes (pourcentage de jumeaux tous les deux malades) qui sont respectivement de 55% et 0% pour la thyroïdite de Hashimoto et respectivement de 35% et 3% pour la maladie de Basedow (128). La forte discordance (un seul jumeau homozygote est malade sur les deux) suggère qu'il n'existe pas un unique gène responsable de l'auto-immunité mais un ensemble de gènes qui codent pour des molécules intervenant à différents stades de la réponse immunitaire (172).

Chez le chien, les données épidémiologiques concernant la thyroïdite lymphocytaire ont également mis en évidence une répartition hétérogène de cette affection au sein de la population canine. En effet, certaines races sont dites "prédisposées" au développement d'une thyroïdite lymphocytaire puisque la prévalence de la maladie y est plus forte que dans le reste de la population canine : Dogue allemand, Setter irlandais, Bobtail (111), Doberman, Golden Retriever (221), le Dalmatien, le Basenji, le Rhodesian Ridgeback, le Boxer, le Bichon Maltais, le Retriever de la baie de Chesapeake, le Cocker anglais, le Berger des Shetland, l'Husky, le Border Collie, le Barzoï, le Skye Terrier et l'Akita Inu (112). L'élevage canin avec la sélection des individus selon certains critères propres aux standards de chaque race ont permis d'aboutir aux différentes races canines actuelles. Cette sélection sur des critères phénotypiques a conduit à une diminution de la diversité génétique au sein de races "pures" et, par inadvertance, à la propagation de différentes maladies auto-immunes dont la thyroïdite lymphocytaire et le diabète sucré de type 1 (93). En 1968, Musser E. *et al.* (204) ont mis en évidence "l'héritabilité" de la thyroïdite lymphocytaire en comparant deux colonies de chiens Beagle : l'une présentant une prévalence de 12% de cette affection et l'autre une prévalence de 4%. Dans la descendance des femelles appartenant à la colonie à forte prévalence, la prévalence de la thyroïdite lymphocytaire variait de 10 à 41% par comparaison avec la

colonie à faible prévalence où elle variait de 2 à 4%. De la même façon, dans la descendance des mâles appartenant à la colonie à forte prévalence, la prévalence de la thyroïdite lymphocytaire variait de 25 à 35%, par comparaison avec la colonie à faible prévalence où elle variait de 0 à 9%. Cette étude montre donc une composante familiale de la thyroïdite lymphocytaire chez le chien, comme c'est le cas pour les thyroïdites auto-immunes chez l'homme (thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow). Cette composante familiale a été confirmée par Benjamin S.A. *et al.* (27) qui ont examiné attentivement les liens de parentés de 276 Beagles de laboratoire. Ils ont mis en évidence le fait que, sur les 40 reproducteurs mâles utilisés pour donner naissance aux 276 animaux de la colonie, seulement 10 (25%) étaient responsables de 30 (68%) des 44 cas d'hypothyroïdie découverts. Sur les 78 portées engendrées, 35 possédaient au moins un chien hypothyroïdien (26 n'en possédaient qu'un seul ; 9 en possédaient 2) dont 21 (60%) descendaient des 10 reproducteurs précédemment cités. Le fait que certains mâles engendrent une très forte incidence de cas d'hypothyroïdie dans leur descendance alors que d'autres n'en engendrent qu'une très faible incidence semblerait indiquer l'influence d'un gène majeur dans la transmission de la maladie bien que l'on suspecte fortement un mode de transmission autosomal et polygénique.

Les gènes de susceptibilité ont en effet une pénétrance réduite et d'autres facteurs sont nécessaires pour l'évolution des thyroïdites auto-immunes. Classiquement, on distingue deux types de gènes impliqués dans les maladies auto-immunes : les gènes dont les modifications sont systématiquement observées chez les individus malades et les gènes dont les modifications influencent (augmentent ou diminuent) la susceptibilité à développer une maladie auto-immune. Les premiers sont dits "liés" à la maladie alors que les seconds sont qualifiés "d'associés" à la maladie (288). L'identification de gènes de susceptibilité est rendue possible par le développement des techniques de génétique moléculaire et la cartographie des génomes humain et canin. Les études de liaison et les approches gènes-candidats ont permis d'identifier quelques régions du génome impliquées dans la susceptibilité aux dysthyroïdies auto-immunes. Les loci identifiés sont nombreux mais leur validation demande souvent à être confirmée et les gènes associés restent parfois à être identifiés (3, 129). Ces gènes de susceptibilité semblent impliqués directement dans la présentation antigénique, dans la production des immunoglobulines ou dans la prolifération lymphocytaire.

De récentes études (284, 295) ont identifié deux loci principaux impliqués dans la prédisposition aux thyroïdites auto-immunes chez l'homme: le gène CTLA-4 (gène codant pour le Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4) et le CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité). D'autres gènes de susceptibilité ont été identifiés, tels que ceux codant

pour la CD40, la TSH, le LMP (Large Multifunctional Proteosome), le TAP (Transport of Antigen Processing), la PTPN22. Les gènes portés par les chromosomes X et 21 et certaines régions chromosomiques seraient également associés au développement des thyroïdites auto-immunes mais pour certains les résultats restent incertains voire contradictoires (284, 295).

Chez le chien, de nombreuses études se sont intéressées à la diversité du CMH au sein d'une multitude de races canines du monde entier ; elles ont ainsi permis d'identifier le CMH comme un facteur de susceptibilité au développement des thyroïdites auto-immunes canines (147). A l'instar de l'homme, chez qui de nombreux gènes semblent impliqués dans la susceptibilité génétique à développer une maladie auto-immune, on peut supposer qu'il en soit de même chez le chien. Ainsi, même si les équipes de recherche ne se sont intéressées jusqu'alors qu'au CMH, l'étude des polymorphismes alléliques des gènes comme ceux codant pour le CTLA-4, le CD40, la thyroglobuline etc... démontreront certainement une susceptibilité au développement de la thyroïdite lymphocytaire chez le chien.

Le gène CTLA-4, localisé sur la région chromosomique 2q33 et très polymorphique, code pour une glycoprotéine de 188 acides α -aminés exprimée à la surface des lymphocytes T qui a un rôle immuno-modulateur (régulation négative sur les lymphocytes T). Le CTLA-4 agit à la fois sur la prolifération des lymphocytes T (médiateur de leur apoptose) et sur leur activation. Une récente étude familiale et cas-témoins d'association et de liaison a mis en évidence une association et une liaison entre un polymorphisme qui substitue une cystéine à un résidu thréonine en position 60 (C60T) et la maladie de Basedow, la thyroïdite de Hashimoto et le diabète de type 1 (290). Les mêmes auteurs ont, par ailleurs, montré l'influence d'un autre polymorphisme situé dans l'exon 1 au niveau du nucléotide 49 (A/G49 SNP se traduisant par la substitution d'un résidu thyronine par un résidu alanine en position 17 : T17A) qui, associé au premier, constitue un haplotype modifiant la transcription de la protéine CTLA-4. Ces polymorphismes, situés dans les régions régulatrices du gène, provoquent une diminution de l'expression membranaire de la protéine et une glycosylation altérée ; la protéine CTLA-4 modifiée étant moins efficace, on comprend aisément que la prolifération des lymphocytes T, et notamment les cellules T auto-réactives, ne soit pas correctement régulée. Cet allèle G du A/G49 SNP est associé à des titres élevés d'auto-anticorps anti-thyroïdiens (anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase) (65) et à un risque plus élevé de développer une maladie thyroïdienne auto-immune (risque multiplié par 2,1 à 2,8) chez plusieurs populations (caucasienne, japonaise et coréenne) (286). Cet allèle serait également associé à une maladie de Basedow plus sévère (concentrations de T4 libre plus

élevés) et à un taux de rémission à 5 ans plus faible chez les patients traités avec des antithyroïdiens de synthèse. Malgré cela, aucune association entre le gène CTLA-4 et l'ophtalmopathie basedowienne n'a été clairement démontrée (129).

Parmi les autres gènes candidats associés aux thyroïdites auto-immunes, les gènes codant pour les molécules du CMH (aussi appelés HLA chez l'homme, DLA chez le chien et FLA chez le chat), situés sur le chromosome 6 dans la région 6p21.3 chez l'homme, sur le chromosome 12 chez le chien et sur le chromosome B2 chez le chat, ont été largement étudiés. Ils sont regroupés dans une région chromosomique de 3 à 4 millions de paires de bases nucléotidiques et codent pour des protéines ayant des analogies structurales et fonctionnelles qui sont classées en deux grands groupes : les molécules du CMH I et les molécules du CMH II. Les molécules du CMH I sont des glycoprotéines membranaires présentes sur toutes les cellules nucléées hormis les cellules du système nerveux central, les cellules endothéliales des vaisseaux cornéens, les cellules épithéliales du pancréas et les cellules trophoblastiques (254). Le rôle des molécules du CMH I est de présenter, à la surface cellulaire, des antigènes d'origine intracellulaire (peptides de taille homogène = 9 acides α -aminés) dont l'association CMH I – Ag sera ensuite reconnue par les lymphocytes T cytotoxiques (LT_c ou LT CD8⁺) via leur TCR (lymphocyte T Cellular Receptor). Les molécules du CMH II sont également des glycoprotéines possédant des portions intracytoplasmique, intra-membranaire et extracellulaire. La portion extracellulaire a deux domaines (α 1 et β 1) qui s'associent à deux autres domaines extracellulaires (α 2 et β 2). Les molécules de classe II sont physiologiquement présentes sur un nombre restreint de cellules : les lymphocytes, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et les cellules de l'épithélium thymique. Le rôle de ces molécules de classe II est de présenter à la surface cellulaire des antigènes d'origine extracellulaire (peptides de tailles hétérogènes : de 13 à 25 acides α -aminés) qui doivent préalablement être internalisés par endocytose ou phagocytose. L'association CMH II – Ag est ensuite reconnue par le TCR des lymphocytes auxiliaires (LTa ou LT CD4⁺) (254).

Le séquençage du CMH (complet chez l'homme, la souris et le chien, incomplet chez le chat) a permis de mettre en évidence une organisation similaire des loci chez tous les mammifères (62, 299):

- Chez l'homme, les molécules de classe I sont codées par trois loci (HLA-A, -B et -C) et les molécules du CMH II sont codées par des loci regroupés dans la région D (HLA-DR, -DQ et -DP).

- Chez le chien, il existe quatre loci pour les molécules de classe I (DLA-88, -12, -79, et -64) et quatre également pour les molécules de classe II (DLA-DRB1, -DRA1, -DQB1 et -DQA1).
- Chez le chat, il existe deux loci pour les molécules de classe I et plusieurs loci pour les molécules de classe II (encore à l'étude).

Les molécules du CMH sont propres à chaque individu ; en effet, elles sont codées par plusieurs gènes avec de nombreux allèles possibles pour chaque locus (jusqu'à 100), chaque individu hérite d'un bloc d'haplotype paternel et maternel et, de plus, on a une expression co-dominante de chaque allèle. Au final on obtient donc, pour chaque individu, une combinaison unique de molécules du CMH sur la membrane cellulaire. En ce qui concerne le chien, les races que nous connaissons actuellement résultent de programmes d'élevage visant à sélectionner des caractéristiques phénotypiques précises. Ces sélections successives expliquent le fait que la plupart des races "pures" aient une diversité allélique limitée notamment au niveau du CMH avec un taux d'homozygotie élevé (> 35%) (151, 144, 146).

Chez l'homme, dans les populations caucasiennes, une association a été rapportée entre la maladie de Hashimoto et différents allèles HLA : notamment les allèles B8, DR3, DR4, DR5, DQA1*0201/*0301, DQB1*0201 et DQB1*0301 (=DQw7). Dans les groupes ethniques "non caucasiens" les allèles ou haplotypes HLA associés à la thyroïdite de Hashimoto sont variables en fonction de la population étudiée : l'allèle HLA-DR9 chez les chinois, -DR8 chez les coréens, -DRB1*04 et -DQB1*03 chez les brésiliens, l'haplotype HLA-DRB1*0901-DQA1*0302-DQB1*0303 chez les japonais et DRB1*1404-DQA1*0104-DQB1*05 chez les jeunes indiens (157). De même, certains haplotypes HLA, et plus particulièrement ceux codant pour les molécules du CMH II, sont associés au développement d'une maladie de Basedow ; le locus HLA-DR semble être le principal gène du HLA capable de modifier la susceptibilité à développer une maladie de Basedow : l'allèle DR3 prédisposerait à la maladie alors que l'allèle DR5 aurait un rôle protecteur. L'allèle HLA-DR3 (= HLA-DRB1*03) serait, en effet, présent chez environ 56% des basedowiens contre 26% dans la population générale et constituerait un risque relatif de développer la maladie proche de 3,7 chez les Caucasiens (283). Certains allèles HLA sont plus fréquents chez les basedowiens que dans la population générale ; il s'agit des allèles DRB1*0304, DQB1*02, DQB1*0301/4 et DQA1*0501. L'haplotype DRB1*0304-DQB1*02-DQA1*0501 serait, quant-à lui, associé à un risque plus élevé de développer la maladie de Basedow (3, 49). Le séquençage du locus HLA-DRB1 a permis d'identifier un polymorphisme se traduisant par la

présence d'un résidu arginine en position 74 de la chaîne DR β (HLA-DR β Arg⁷⁴) chez la population basedowienne caucasienne. La nature de l'acide aminé présent en position 74 de la chaîne HLA-DR β aurait un rôle important dans la pathogénie de la maladie de Basedow ; en effet, les deux autres résidus aminés couramment présents à cette position sont l'alanine et la glutamine qui auraient un rôle "protecteur" vis-à-vis de la maladie. L'alanine et la glutamine sont deux acides aminés neutres alors que l'arginine est hydrophile et chargé positivement. Ainsi, l'Arg⁷⁴ de la chaîne DR β modifierait la structure du site de liaison peptidique ce qui pourrait influencer la présentation antigénique aux cellules T. Une étude (128) a montré une plus grande affinité du sous-type HLA-DR β Arg⁷⁴ pour les épitopes immunodominants du récepteur de la TSH que pour les épitopes non immunodominants, ce qui expliquerait comment la présence de l'Arg⁷⁴ prédispose à la survenue d'une maladie de Basedow puisque ces épitopes ne sont normalement pas présentés par les molécules du CMH II.

Partant du constat que, chez l'homme, les polymorphismes au niveau du CMH II sont des facteurs de susceptibilité au développement des thyroïdites auto-immunes, le génotypage de ce complexe génique a été entrepris chez le chien afin d'identifier si certains haplotypes sont plus fréquemment retrouvés chez les individus hypothyroïdiens que dans la population générale. Même si le nombre exact de gènes ainsi que leur position précise dans le DLA ne sont pas encore connus, de nombreux polymorphismes ont néanmoins été découverts. En 2007, une étude rassemblant 937 chiens (avec plus de 80 races différentes) provenant du monde entier a ainsi permis d'identifier de nouveaux allèles DLA (145) : maintenant on connaît 102 allèles DLA-DRB1, 26 allèles DLA-DQA1 et 62 allèles DLA-DQB1 (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/mhc/dla/index.html>, consulté le 03/11/08). Les résultats obtenus montrent aussi que chaque race possède un nombre limité d'allèles DLA et qu'aucune d'entre-elles n'a les 88 haplotypes identifiés dans cette étude. Etant donné le rôle capital des molécules du CMH dans la présentation antigénique, ces variations interraciales pourraient expliquer pourquoi certaines races sont plus ou moins sensibles que d'autres à certaines infections et pourquoi quelques-unes ont tendance à l'auto-immunité et au développement d'auto-anticorps.

La première publication mentionnant l'association d'un haplotype DLA avec la thyroïdite lymphocytaire date de 2006 (148) ; la comparaison des haplotypes DLA II de 27 Dobermans souffrant d'hypothyroïdie primaire avec ceux de 129 Dobermans euthyroïdiens a mis en évidence une association significative entre l'haplotype DLA-DRB1*01201-DQA1*00101-DQB1*00201 et la maladie. En effet, cet haplotype est presque deux fois plus

fréquent dans la population hypothyroïdienne que dans la population témoin (55,56% contre 29,46%). Cet haplotype est très rare dans la population canine générale puisque trouvé uniquement chez 30 des 3014 chiens génotypés à l'Université de Manchester (données non publiées de Kennedy L.J. (148)) et uniquement chez les Dobermans et les Golden Retrievers. Ainsi, on peut s'attendre à trouver d'autres haplotypes associés, eux-aussi, à la thyroïdite lymphocytaire dans les autres races canines avec peut-être des allèles identiques à ceux de l'haplotype DLA-DRB1*01201-DQA1*00101-DQB1*00201.

Une autre étude de Kennedy L.J. *et al.* (149), en identifiant les haplotypes DLA de 173 chiens hypothyroïdiens (dont 85 possédant des Ac anti-Tg) et de 873 chiens témoins, a en effet mis en évidence une association significative entre l'allèle DLA-DQA1*00101 et l'hypothyroïdie. Cet allèle serait plus fréquent chez les Dobermans, les Rhodesian Ridgebacks et les Setters anglais souffrant d'hypothyroïdie ; en revanche ce n'est pas vrai pour le Boxer ce qui suggère la possibilité d'autres gènes de susceptibilité. Des observations similaires sont trouvées chez l'homme chez qui les haplotypes HLA, associés au développement de maladies auto-immunes, sont souvent spécifiques à un groupe ethnique particulier (*cf. supra*).

Deux gènes localisés sur la région du HLA mais ne codant pas pour les molécules du HLA pourraient également contribuer au développement de la maladie de Basedow : les gènes LMP (Large Multifunctional Proteasome) et TAP (Transport of Antigen Processing). Les gènes LMP et TAP codent respectivement pour une sous-unité d'un protéasome multifonctionnel (complexe enzymatique intracellulaire) responsable de la dégradation d'antigènes et pour des molécules intervenant dans le transport des antigènes remaniés vers la surface cellulaire. Ces gènes, indispensables à la présentation antigénique aux cellules immunitaires, seraient des gènes de susceptibilité à la maladie de Basedow. La substitution d'une histidine par un résidu arginine en position 60 de la LMP2 est, en effet, associée à un risque élevé de développer une maladie de Basedow (118). Certains allèles des gènes TAP1 et TAP2 sont associés à un risque accru de développer une maladie de Basedow (TAP1*0301 et TAP2*0101) alors que d'autres sont associés à un risque réduit (TAP2*0401) (247).

Le gène CD40 (Cluster of Differentiation 40), sur le chromosome 20q11, code pour une glycoprotéine appartenant à la superfamille des récepteurs TNF de 45-50kDa. La protéine CD40, exprimée à la surface des lymphocytes B au cours de leur développement, joue un rôle fondamental dans la prolifération des lymphocytes B (LB), la commutation isotypique, la sécrétion des anticorps, la prévention de l'apoptose des centres germinaux de cellules B, la

maturation des LB et la formation de cellules B mémoires (129). La liaison de CD40 à son ligand, CD154, présent sur les lymphocytes auxiliaires CD4⁺ constitue un signal stimulant la prolifération des lymphocytes B ainsi que la sécrétion d'immunoglobulines. De plus, l'activation des LB via la CD40 provoque une surproduction d'IL-10 et oriente la réponse immunitaire vers un profil Th2 (à médiation humorale). De nombreuses études ont mis en évidence que CD40 était exprimée sur différents types cellulaires, autres que les cellules B, tels que les endothéliums, les épithéliums, les neurones, les hépatocytes, les cellules des muscles lisses, les fibroblastes, etc... (129) Cette protéine est également présente sur les thyrocytes et l'expression du gène CD40 semble plus importante dans le cas de maladie de Basedow.

Plusieurs équipes de recherche ont observé une association entre ce gène CD40 (nommé GD-2) et la maladie de Basedow (129). Le séquençage du gène a mené à l'identification d'un polymorphisme C/T localisé au niveau de la séquence de Kozak (portion de nucléotides de part et d'autre du codon initiateur ATG) et les études cas-témoins ont permis de trouver un génotype, le génotype CC, associé à la maladie de Basedow dans les populations caucasienne, coréenne et japonaise (285). En effet, l'allèle C provoque une augmentation de la transcription du gène CD40 et, au final, une plus grande expression membranaire de la protéine CD40 qui, rappelons-le, intervient dans la stimulation et la prolifération des lymphocytes B (129).

Un locus sur la région chromosomique 8q23-q24 a montré une association forte avec les maladies thyroïdiennes auto-immunes chez les populations caucasiennes et japonaises (129). La cartographie minutieuse de ce locus a identifié le gène de susceptibilité comme étant celui de la thyroglobuline. L'analyse de la séquence du gène humain de la thyroglobuline (hTg) a révélé 14 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms ou polymorphismes bi-alléliques ; une base nucléotidique est remplacée par une autre) : 4 dans les introns et 10 dans les exons dont seul celui localisé sur l'exon 33 semblait associé aux maladies thyroïdiennes auto-immunes. On peut expliquer cela par une perturbation des transformations post-traductionnelles (dont la glycosylation) modifiant ainsi l'antigénicité de la thyroglobuline (129).

Les études menées sur gène codant pour le récepteur de la TSH (R-TSH), sur le chromosome 14q31, ont conclu à des résultats contradictoires concernant une éventuelle association avec les affections thyroïdiennes auto-immunes (14). Un locus situé à proximité

du gène R-TSH a montré une association avec la maladie de Basedow. Ce locus, appelé GD-1, se situe entre le locus de susceptibilité au diabète de type 1 IDDM11 et le locus de susceptibilité du goitre multinodulaire non toxique MNG-1 (48). Même si l'association entre le gène R-TSH et la maladie de Basedow n'est pas observée, certaines mutations ou polymorphismes génétiques au niveau d'une autre partie du gène R-TSH pourraient influencer la pathogénie de l'auto-immunité basedowienne. En effet, le récepteur de la TSH est le déterminant antigénique principal de la maladie de Basedow. A l'heure actuelle trois polymorphismes du R-TSH ont été individualisés. Deux d'entre-eux sont situés dans le domaine extracellulaire du récepteur de la TSH : D36H (substitution d'un acide aspartique par une histidine en position 36) et P52T (substitution d'un résidu proline par une thréonine en position 52) (17). Le troisième polymorphisme se situe au niveau du domaine intracellulaire du R-TSH, il s'agit d'une substitution d'un acide glutamique par un acide aspartique en position 727 (D727E). Aucun de ces polymorphismes n'a encore été clairement associé avec la maladie de Basedow étant donné les résultats souvent contradictoires que l'on retrouve dans la littérature (129).

Les gènes immuno-modulateurs codant pour des cytokines telles que l'interleukine 1 (IL-1) et l'interféron gamma (IFN γ) pourraient jouer un rôle significatif dans le développement d'une maladie thyroïdienne auto-immune. En effet, l'IL-1 est produite par les cellules thyroïdiennes lors d'infiltrat lymphoplasmocytaire et elle a montré qu'elle pouvait modifier le fonctionnement des thyrocytes *in vitro*. Il a été mis en évidence un nombre variable de répétitions en tandem (VNTR) au sein de l'intron 2 du gène codant pour l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL1RN) ; ce VNTR consiste en 86 paires de bases répétées en tandem et contient 5 allèles. La fréquence de l'allèle contenant 2 répétitions est significativement augmentée chez les patients basedowiens anglais. D'un autre côté, le gène de l'IFN γ jouerait un rôle, bien que mineur, dans la pathogénie de la maladie de Basedow : l'allèle 5 est, en effet, plus fréquent chez les basedowiens que dans la population générale alors que l'inverse s'observe pour l'allèle 3 (49). Plus récemment une équipe chinoise a mis en évidence une association entre des polymorphismes du gène de l'IL-16 et la maladie de Basedow. L'interleukine 16 possède des propriétés chimiotactiques notamment pour les lymphocytes T auxiliaires. Le gène de l'IL-16, sur la région chromosomique 15q26.35, serait donc un gène de susceptibilité pour la maladie de Basedow et l'ophtalmopathie basedowienne chez la population chinoise (107).

Un autre gène immuno-modulateur a été étudié, il s'agit du gène PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase-22) codant pour la LYP (Lymphoid Tyrosine Phosphatase) qui, comme la CTLA-4, est un puissant inhibiteur de l'activation des cellules T. Récemment, il a été mis en évidence que la substitution d'une arginine par un résidu tryptophane en position 620 (R620W) était associé à plusieurs maladies auto-immunes telles que l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, le diabète de type 1, la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto chez plusieurs groupes ethniques différents (principalement des familles italiennes), hormis les japonais qui ne possèdent pas le variant tryptophane de la PTPN22 (65, 129).

Une région située sur le chromosome 5 vient d'être potentiellement impliquée dans la susceptibilité à la thyroïdite de Hashimoto dans différentes populations. Une étude japonaise retrouve une association avec la région chromosomique 5q31-q33 (258), et une étude américaine sur une population caucasienne Amish de Pennsylvanie retrouve une association avec une région proche (en 5q11.2-q14.3) (5). Il est possible que ces deux études réalisées dans des populations différentes retrouvent une association avec un locus identique. Cette région chromosomique contient notamment plusieurs gènes codant pour des cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12B et IL-13) (71).

Deux loci sur les chromosomes 13q32 et 12q22 semblent associés à la thyroïdite de Hashimoto chez des populations caucasiennes, ces loci ont été désignés respectivement HT-1 et HT-2 (284).

La forte prédisposition des femmes à développer une maladie thyroïdienne auto-immune (15 à 20 fois plus de femmes que d'hommes souffrant d'une thyroïdite de Hashimoto) et l'observation de rémissions pendant les gestations pourrait s'expliquer par le rôle des œstrogènes sur le système immunitaire. Le rôle des œstrogènes ne se limiterait donc pas seulement à la prévention du rejet du fœtus par le système immunitaire maternel pendant la gestation. Les œstrogènes, présents en grande quantité pendant l'œstrus et la gestation, peuvent induire la transformation de lymphocytes T en cellules Treg (cellules T régulatrices) *in vitro* et la prolifération des cellules Treg préexistantes *in vivo* (8, 233). Elles induisent également la sécrétion de cytokines immunomodulatrices comme l'IL-10 et le TNF β par les cellules Tr1 (Type 1 cells : sous population de cellules Treg abondante dans la muqueuse

intestinale jouant un rôle important dans la prévention de l'inflammation intestinale) ce qui prévient les réactions auto-immunes (277).

Une autre hypothèse envisage l'implication de certains gènes situés sur les chromosomes sexuels et plus particulièrement sur le chromosome X. En effet, on observe une prévalence augmentée de maladies thyroïdiennes auto-immunes cliniques (environ 25-30%) et de séropositivités anti-thyroïdiennes (> 50%) chez les patients souffrant d'un syndrome de Turner (individus ne possédant que 45 chromosomes : 22 paires d'autosomes et un seul chromosome sexuel X) par rapport à la population générale (189, 283). Ceci n'est pas retrouvé chez les patients souffrant du syndrome de Klinefelter (individus possédant 47 chromosomes : 22 paires d'autosomes et trois chromosomes sexuels XXY) où le chromosome Y jouerait un rôle "protecteur". Partant de ce constat, Barbesino G. et son équipe (21) ont étudié certains gènes candidats situés sur le chromosome sexuel X tels que les gènes des récepteurs α et β des œstrogènes ainsi que le gène de l'aromatase (enzyme tissulaire permettant la conversion périphérique de la testostérone en 17β œstradiol). Ils ont pour cela utilisé 20 marqueurs microsatellites (séquences dinucléotidiques répétées en tandem un nombre variable de fois ; au-delà de 8 répétitions on parle communément de minisatellite) qui ont permis d'exclure tout lien entre maladie thyroïdienne auto-immune et les récepteurs α des œstrogènes ainsi qu'avec l'aromatase. Cette étude a cependant mis en évidence une région chromosomique (Xq21.33-22) qui semble associée à la maladie de Basedow seule (et non avec la thyroïdite de Hashimoto) et qui renferme, entre autres, le gène de la BTK (encoding Bruton agammaglobulinemia protein kinase) codant pour une protéine de la famille des protooncogène *src* qui est exprimée par les lymphocytes B et qui intervient dans leur développement (21).

Plus récemment, le gène FOXP3 localisé sur le chromosome Xp11 a lui aussi montré une association avec le développement d'une maladie thyroïdienne auto-immune (19, 71, 283). La protéine FOXP3, codée par ce gène, est exprimée par les cellules T régulatrices et intervient comme régulateur de leur différenciation et de leur fonction. L'inactivation de ce gène chez la souris entraîne un défaut en cellules T régulatrices et conduit à une sévère auto-immunité spécifique d'organe (37). A l'inverse, la stimulation des cellules T régulatrices peut supprimer expérimentalement une thyroïdite auto-immune. C'est pourquoi, il est aisément concevable que certains variants du gène de FOXP3 puissent diminuer son expression ou sa fonction et par voie de conséquence prédisposent aux processus auto-immuns.

Le syndrome de Down, aussi appelée trisomie 21, est une anomalie chromosomique fréquente caractérisée par la présence de 3 chromosomes 21 (l'individu possédant 47 chromosomes au total). Les individus atteints de ce syndrome sont plus fréquemment atteints de maladies auto-immunes, dont les maladies thyroïdiennes auto-immunes. En effet, plus de 34% des patients avec un syndrome de Down possèdent des auto-anticorps anti-thyroïdiens et peuvent souffrir d'hypo- ou d'hyperthyroïdie (3). L'hypothyroïdie auto-immune du syndrome de Down est fortement associée aux allèles DQA*0301 du CMH II. C'est pourquoi le chromosome 21 pourrait jouer un rôle dans le développement des maladies thyroïdiennes auto-immunes dont la thyroïdite de Hashimoto. Parallèlement, des carences en zinc et sélénium chez les patients souffrant du syndrome de Down peuvent affecter leur fonction thyroïdienne et conduire à une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie observée lors de syndrome de Down peut donc être liée à des carences en zinc et sélénium (3).

Quelques cas de maladie de Basedow ont été décrits chez des personnes porteuses de la microdélétion 22q11.2 bien que cela reste exceptionnel (98). Le syndrome de délétion 22q11, qui regroupe le syndrome de Di George et le syndrome vélocardiofacial, est une anomalie chromosomique relativement commune caractérisée par une variabilité phénotypique importante. Il peut associer à des degrés divers une cardiopathie coronotroncale, une hypoplasie thymique, une hypocalcémie, une dysmorphie faciale, une incompetence vélopharyngée et une déficience cognitive. Ce syndrome s'accompagne de manifestations auto-immunes dans près de 30% des cas qui sont le plus souvent une anémie hémolytique auto-immune, un purpura thrombopénique idiopathique ou une arthrite chronique juvénile cependant quelques cas de maladie de Basedow sont rapportés (98). En effet, des anomalies quantitatives et qualitatives des lymphocytes T suppresseurs sont présentes dans le syndrome de délétion 22q11.2 et certains auteurs ont suggéré que cette dysrégulation de l'immunité cellulaire pouvait prédisposer au développement de pathologies auto-immunes (38, 91, 98).

A l'instar de la majorité des maladies multifactorielles, les histoires familiales des maladies thyroïdiennes auto-immunes ne suivent pas un schéma de transmission héréditaire évident avec une pénétrance et une expressivité variable. Les études d'épidémiologie génétique et de biologie moléculaire jouent un rôle majeur dans la détermination de la susceptibilité génétique à développer une maladie auto-immune comme la thyroïdite de Hashimoto, la maladie de Basedow et la thyroïdite lymphocytaire canine. Ces études ont mis en évidence que les prédispositions génétiques observées étaient la conséquence de variations mineures dans un grand nombre de gènes (164). Ces variations isolées ne suffisent pas à

provoquer la maladie ; c'est leur association combinatoire et leurs interactions avec d'autres facteurs externes (agents infectieux, toxiques...) qui entraînent des effets sur le métabolisme cellulaire, tissulaire et à l'échelle de l'organisme et qui déclenchent la maladie.

2.2.4.2. Facteurs environnementaux

Chez l'homme, la prévalence des thyroïdites chroniques auto-immunes augmente dans certaines zones géographiques et semblent corrélées à la consommation d'iode. La prévalence est plus élevée dans les pays où l'ingestion d'iode est élevée, notamment le Japon et les Etats-Unis. L'apport iodé ne semble cependant pas jouer de rôle majeur dans la pathogénie de la maladie de Basedow dans les régions du monde où il est suffisant.

Chez la souris NOD.H-2h4 (modèle expérimental de thyroïdite auto-immune spontanée), on constate que l'incidence de la thyroïdite auto-immune avoisine les 100% 6 à 8 semaines après administration de 0,05% d'iodure de sodium dans l'eau de boisson (32). Une étude récente, réalisée chez des enfants d'âge scolaire en Grèce, a retrouvé une multiplication par 3 de la prévalence de thyroïdite chronique auto-immune (thyroïdite de Hashimoto) suite à une prophylaxie de la carence en iode dans une zone géographique de goitre endémique où le programme de supplémentation en iode existait depuis peu (311). Une alimentation enrichie en iode peut également être responsable d'une hypothyroïdie chez le chiot (diminution significative de T4 totale et fT4 avec augmentation équivalente de TSH sérique) (43) et l'on suppose que, comme c'est le cas chez la souris et l'homme, une consommation excessive en iode puisse être responsable d'une thyroïdite auto-immune chez le chien. Schumm-Draeger P.M. *et al.* (268) ont étudié l'effet d'une alimentation enrichie en iode chez une lignée de chats développant spontanément des thyroïdites lymphocytaires : ils ont ainsi mis en évidence qu'un excès d'apport iodé aggravait l'inflammation auto-immune de la thyroïde.

L'effet potentiel de l'iode sur la fonction thyroïdienne est mal connu, il consisterait à réduire la biosynthèse et la libération des hormones thyroïdiennes par "cytotoxicité" mais également à augmenter l'auto-immunité thyroïdienne. Il a été montré que de fortes doses d'iode étaient toxiques pour les thyrocytes humains *in vitro* (181) ; on peut ainsi supposer que, *in vivo*, cette "cytotoxicité" thyrocytaire entraîne une libération d'auto-antigènes suffisante à l'activation des cellules T auto-réactives. D'un autre côté, il est possible qu'une iodination plus importante de la thyroglobuline la rende plus immunogène bien que les mécanismes impliqués demeurent inconnus : *in vitro* il semble que l'iode agisse directement sur les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B et T (6). On observerait

ainsi une stimulation de l'activité myéloperoxydase des macrophages, une accélération de la maturation des cellules dendritiques, une augmentation du nombre de lymphocytes B circulants et une stimulation de la synthèse d'immunoglobulines par les cellules B. L'iode agirait également en favorisant et améliorant la présentation de la thyroglobuline par les cellules présentatrices d'antigènes. L'iode semble également augmenter l'affinité des récepteurs des lymphocytes T pour les molécules du CMH de classe II au-delà du seuil d'activation des lymphocytes T (256).

A la différence des thyroïdites chroniques auto-immunes, la maladie de Basedow s'installe en général rapidement, ce qui suggère l'influence de facteurs exogènes précipitants. Le rôle du stress, notamment via les systèmes neuroendocriniens, est fortement suggéré par l'expérience. En effet, de récentes études cas-témoins ont démontrés que les patients basedowiens rapportent plus souvent des événements facteurs de stress survenus quelques mois précédant le début des symptômes. Les mécanismes pathophysiologiques responsables de l'influence des facteurs de stress sur les processus auto-immuns sont encore hypothétiques : l'auto-immunité anti-thyroïdienne pourrait être liée à l'altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénalien pendant et après la période de stress qui provoquerait une immunosuppression globale (concernant notamment les cellules immunorégulatrices) (3). Les corticostéroïdes, les endorphines et les enképhalines, libérées au cours du stress, ont des activités immunosuppressives *in vivo*. Les corticostéroïdes jouent un rôle majeur de rétrocontrôle négatif sur les réponses immunitaires. Les lymphocytes eux-mêmes peuvent répondre au CRF (Corticotrophin Releasing Factor) en produisant leur propre ACTH, qui induit à son tour la sécrétion de corticostéroïdes. Il a été démontré que les corticostéroïdes inhibaient la production de cytokines Th1, tandis qu'ils épargnaient les réponses Th2 : ils orientent donc les réponses immunitaires à médiation humorale (304).

Le rôle d'agents infectieux dans la pathogénie des thyroïdites auto-immunes reste hypothétique autant chez l'homme que chez l'animal. Par exemple, certaines infections, comme les hépatites C chez l'homme, peuvent initier l'apoptose des cellules folliculaires thyroïdiennes et entraîner une maladie thyroïdienne auto-immune. Ces agents infectieux peuvent, en effet, provoquer des lésions cellulaires avec la libération d'auto-antigènes ; ils peuvent également induire l'expression de nouveaux antigènes ou être responsable d'un mimétisme moléculaire avec antigénicité croisée. Même si l'hypothèse virale est envisagée, aucun résultat n'a été obtenu à ce jour. Kraemer et son équipe ont suggéré que les anticorps

dirigés contre le virus coxsackie B pouvaient contribuer au développement d'une maladie de Basedow mais cette relation nécessite d'autres investigations (159).

Une autre voie de recherches est indiquée d'une part par l'observation d'une communauté antigénique entre le récepteur thyroïdien de la TSH et une structure de la capsule de certaines bactéries (*Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*) et d'autre part par la prévalence élevée d'anticorps anti-*Yersinia* chez les basedowiens, au moins dans certaines populations. *Yersinia enterocolitica* possède des sites de liaison pour la TSH et les anticorps provenant de patients basedowiens sont capables de se fixer sur la bactérie et d'inhiber la liaison de la TSH sur cette dernière. Deux protéines capsulaires de *Yersinia enterocolitica* de faible poids moléculaire (5,5 et 8 kDa) contiennent des épitopes responsables d'une réaction croisée avec le récepteur de la TSH ; ces protéines sont appelées TSHR-CRP (Thyroid Stimulating Hormone Receptor CrossReactive Proteins). Zhang H. et son équipe (310) a mis en évidence qu'en plus d'être responsables d'une antigénicité croisée, ces TSHR-CRP sont également mitogènes des lymphocytes B spléniques chez la souris car ils stimulent leur prolifération et la production d'immunoglobulines G et M. Ainsi, *Yersinia enterocolitica* pourrait être impliquée dans la pathogénie de la maladie de Basedow par le biais des TSHR-CRP.

L'existence de dysthyroïdies auto-immunes induites par l'utilisation thérapeutique d'interféron alpha ($IFN\alpha$) recombinant (utilisé notamment pour le traitement des hépatites virales, de tumeurs carcinoïdes et de certaines hémopathies) a été mise en évidence dès les années 80. Près de 10% des patients ainsi traités développent une thyroïdite de Hashimoto. Ces dysthyroïdies sont souvent réversibles après l'arrêt de l' $IFN\alpha$ (222). Ces dysthyroïdies surviennent surtout chez des patients porteurs d'une thyroïdite auto-immune latente, comme l'a montré la mesure systématique des anticorps avant traitement, mais elles peuvent aussi survenir *de novo* (71). D'autre part, l'administration d'anticorps monoclonaux anti-CD52, pour traiter les scléroses multiples, peut induire une maladie de Basedow chez un tiers des patients (64). D'autres agents thérapeutiques sont également associés au développement des thyroïdites auto-immunes comme les antirétroviraux utilisés chez les porteurs du VIH (trithérapies) (135) et les radiothérapies ionisantes de la thyroïde.

L'effet des radiations ionisantes sur l'apparition des thyroïdites chroniques auto-immunes est controversé. Certaines études réalisées sur les populations exposées à l'accident de Tchernobyl, ou sur les survivants des bombes atomiques au Japon ont retrouvé une association entre l'exposition à l'irradiation et l'augmentation de fréquence de positivité des

anticorps anti-thyroïdiens (71). L'association avec une hypothyroïdie éventuelle est moins claire.

Enfin, chez l'homme, le risque de développer une maladie thyroïdienne auto-immune est supérieur chez les fumeurs (71). Le tabac constitue également un facteur de risque supérieur à la survenue de l'ophtalmopathie basedowienne. En effet, les thiocyanates présents dans le tabac ont un effet toxique modéré sur la thyroïde et inhibent la capture de l'iode par le thyrocyte, étape indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées.

2.3. Différentes manifestations cliniques des maladies thyroïdiennes auto-immunes

2.3.1. Maladie de Hashimoto et thyroïdite lymphocytaire

Chez l'homme, la thyroïdite de Hashimoto est un processus évoluant lentement au cours duquel s'observerait progressivement une augmentation du volume thyroïdien, puis dans un deuxième temps l'apparition d'une hypothyroïdie. Dans un troisième temps plus tardif, le goitre peut ensuite réduire de volume (71). Chez le chien (et le chat) souffrant de thyroïdite lymphocytaire, on n'observe généralement pas de goitre (ce qui constitue la principale différence avec la thyroïdite de Hashimoto) et, en fin d'évolution de la maladie, la thyroïde peut diminuer de volume (forme atrophique) (81).

La phase initiale de l'évolution de la thyroïdite de Hashimoto peut s'accompagner d'une hyperthyroïdie habituellement modeste et transitoire : on parle vulgairement "d'hashitoxicose" (254). L'apparition progressive de l'hypothyroïdie lors de thyroïdite chronique auto-immune est considérée comme un processus secondaire à la destruction thyroïdienne et qui serait donc irréversible. L'hypothyroïdie se manifeste cliniquement lorsque plus de 75% de la glande n'est plus fonctionnelle. Chez des chiens d'expérimentation, le plus souvent des Beagles ayant servi à l'étude des thyroïdites auto-immunes spontanées, il a été remarqué des lésions microscopiques de thyroïdite lympho-plasmocytaire à l'autopsie alors que les animaux ne présentaient aucun symptôme d'hypothyroïdie (87, 187, 200, 289). De plus, cette thyroïdite sans traduction clinique ne semble pas évoluer avec le temps et l'âge de l'animal. Ceci pourrait s'expliquer par des lésions focales ou multifocales chez ces chiens d'expérimentation et non des infiltrations diffuses comme c'est le cas chez l'homme et la majorité de la population canine (108).

Atteignant surtout la femme de la cinquantaine, la thyroïdite de Hashimoto peut se présenter sous différentes formes, les deux principales étant la forme goitreuse (aussi appelée forme classique) et la forme atrophique (71). De son côté, la thyroïdite lymphocytaire, diagnostiquée chez le chien adulte (en moyenne entre 3 et 5 ans), se présente souvent sous une forme non goitreuse et une forme atrophique (81).

Le goitre de la forme classique de la thyroïdite de Hashimoto apparaît hétérogène, ferme et non douloureux à la palpation. Les véritables formations nodulaires en sont habituellement absentes, mais des remaniements pseudo-nodulaires, qui correspondent à des zones d'infiltrats inflammatoires, sont classiquement observés. Le goitre est de dimensions très variables, en moyenne 40 g (soit 2 à 3 fois le poids normal) ; il peut aussi être très volumineux (jusqu'à 350 g) et avoir un retentissement sur la trachée et les nerfs laryngés.

La variante atrophique de thyroïdite de Hashimoto est plus rare que la forme goitreuse : elle est présente chez environ 10% des patients ayant une hypothyroïdie chronique auto-immune ; elle affecte moins rarement les hommes que la forme classique. La thyroïde est généralement atrophiée mais peut également être de volume normal. Chez le chien, cette forme "non goitreuse" est la principale forme clinique de la thyroïdite lymphocytaire (plus de 99% des cas) (81). De même, l'unique cas d'hypothyroïdie spontanée chez le chat (du à une thyroïdite lympho-plasmocytaire) décrit dans la littérature rapporte un volume thyroïdien diminué de $\frac{3}{4}$ (246).

Chez l'homme, en marge des deux principales formes cliniques de thyroïdite auto-immune décrites précédemment, il existe des présentations plus atypiques. On observe des cas de thyroïdite de Hashimoto survenant chez des adolescents entre 11 et 14 ans. Cette forme de thyroïdite, relativement méconnue, est la cause la plus habituelle de goitre en dehors des zones de carences iodée (216). Le goitre est le principal symptôme de cette forme de thyroïdite de Hashimoto étant donné que l'hypothyroïdie est souvent infra-clinique. Certaines formes atypiques de thyroïdite de Hashimoto sont évocatrices de thyroïdite subaiguë (goitre douloureux qui s'est constitué rapidement) ou associées à un nodule thyroïdien (habituellement "froid") (216). Il existe également des thyroïdites dites "du post-partum". Ces thyroïdites auto-immunes sont relativement fréquentes ; au Japon par exemple, elles affectent 5,5% des femmes (216). Elles sont responsables d'anomalies cliniques volontiers mises sur le compte d'un état dépressif du *post-partum* et d'un goitre modéré dans 50% des cas. Elles surviennent 3 à 6 mois après la naissance et se manifestent généralement par une hyperthyroïdie transitoire, durant 1 à 3 mois, suivie d'une hypothyroïdie également transitoire

avec guérison spontanée dans 90% des cas. Ces formes *post-partum* peuvent cependant récidiver lors des grossesses suivantes.

Chez le chien, l'étude de Schäfer-Somi S. *et al.* (263) a mis en évidence l'apparition d'auto-anticorps anti-thyroïdiens dans les sérums de 2 (\approx 20%) des 11 chiennes euthyroïdiennes gravides (au moment du part ou quelques jours après). Ceci est comparable aux résultats des études menées chez la femme où la prévalence des auto-anticorps anti-thyroglobuline ^{et/ou} anti-thyroperoxydase est comprise entre 6 et 10% au moment de l'accouchement (57).

Une orbitopathie (ou ophtalmopathie) associant exophtalmie, rétraction palpébrale, troubles de l'oculomotricité peut être associé à la maladie de Hashimoto (environ 2% des cas), même si elle est plus fréquente dans la maladie de Basedow (216).

Une nouvelle classification des différentes formes cliniques de maladie de Hashimoto a été proposée selon le statut eu-, hypo- ou hyperthyroïdien, avec pour chaque forme une distinction entre les formes goitreuses ou non. Chez l'homme, le statut thyroïdien varie au cours de l'évolution naturelle de la maladie allant de l'euthyroïdie à l'hypothyroïdie dont l'incidence est de 4,3 à 5% par an (274). Une minorité de patients (5%) peut présenter une thyrotoxicose destructrice à la faveur d'une poussée de thyroïdite auto-immune subaiguë ou de surcharge iodée ("hashitoxicose"), proche de la thyroïdite silencieuse. Une complication rare mais grave de la thyroïdite auto-immune chez l'homme est la survenue d'un lymphome thyroïdien. Sa prévalence chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est 67 à 80 fois supérieure à celle de la population générale. Parmi les patients ayant un lymphome thyroïdien, certaines études ont démontré que 80 à 100% des patients présentent des lésions de thyroïdite chronique dans le tissu avoisinant la tumeur et 67 à 80% des patients ont des anticorps anti-thyroïdiens. Les lymphomes sont le plus souvent de type B, non hodgkiniens, et apparaissent plus souvent chez la femme âgée. Le traitement est principalement la chimiothérapie associée, ou non, à la radiothérapie externe (71).

2.3.2. Maladie de Basedow

• Signes d'hyperthyroïdie

L'excès d'hormones thyroïdiennes se traduit cliniquement par des symptômes neuromusculaires (asthénie, nervosité, tremblements au niveau des doigts, de la langue et de la tête, anxiété, faiblesse et fonte musculaires), un amaigrissement contrastant avec un appétit conservé voire augmenté, des troubles digestifs (diarrhée motrice et vomissements), des troubles cardiaques (ou cardiomyopathie : palpitations, tachycardie, souffle systolique, bruit de galop, hypertension artérielle voire fibrillation auriculaire), des signes respiratoires (intolérance à l'effort, dyspnée et hyperventilation et plus rarement obstruction respiratoire par compression trachéale), une polydipsie/polyurie, des troubles osseux (doigts en massue, formations périostées sur les extrémités des os longs et parfois des fractures chez les femmes en post-ménopause en conséquence de l'ostéoporose), une infertilité avec diminution de la libido, une intolérance à la chaleur (thermophobie) ainsi que des troubles cutanés (ongles mous, cheveux fins et cassants moiteur cutanée et hypersudation) (173, 275, 281). Le volume de la glande thyroïde est fréquemment augmenté de façon symétrique et homogène formant un goitre. La surface de la thyroïde reste lisse.

• Ophtalmopathie basedowienne

L'ophtalmopathie (ou orbitopathie) est présente chez 50% des patients atteints de la maladie de Basedow. Elle est liée à un œdème et une inflammation des muscles périorbitaires de manière bilatérale symétrique. Elle associe exophtalmie, rétraction de la paupière et œdème périorbitaire. Elle peut persister malgré un traitement efficace de l'hyperthyroïdie et peut se compliquer d'une atteinte cornéenne et d'une névrite optique compressive (216).

• Myxœdème pré tibial

Dans 1 à 2% des cas, les patients souffrants de la maladie de Basedow présentent également une atteinte cutanée sous la forme d'un myxœdème chronique (à ne pas confondre avec le myxœdème hypothyroïdien) ; ce nombre atteint les 15% chez ceux souffrant d'une ophtalmopathie basedowienne (3). Le myxœdème pré tibial se présente classiquement sous la forme de nodules (20% des cas) et de plaques (21% des cas) cutanées non douloureuses, non prurigineuses (50% des cas), fermes localisés sur la face antérieure des jambes (d'où l'adjectif pré tibial) et des pieds de manière bilatérale et asymétrique. Les lésions se manifestent par un gonflement cireux et une induration de la peau avec une coloration allant du jaune au rouge-

violet en passant par le brun. Parfois, la peau prend l'aspect d'une peau d'orange ressemblant à l'*elephantiasis verrucosa* lorsque des nodules y sont associés (1% des cas). Le myxœdème pré-tibial peut parfois recouvrir entièrement le dessus de pied en ne laissant apparaître que les orteils. Le signe du godet est absent en raison de l'infiltrat lymphoplasmocytaire responsable de l'œdème. Le myxœdème pré-tibial est plus convenablement appelé dermopathie thyroïdienne puisqu'elle peut se localiser au niveau des mains, des bras, des épaules, des poignets, des oreilles et de la face (3).

• **Paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxique**

La paralysie hypokaliémique est une complication potentiellement létale de l'hyperthyroïdie qui est secondaire à un transfert massif de potassium vers le secteur intracellulaire (18). Les accès paralytiques sont dus à des anomalies de la dépolarisation de la membrane musculaire, liées à l'hyperthyroïdie qu'ils peuvent révéler. Dans les pays occidentaux, les paralysies périodiques hypokaliémiques sont le plus souvent d'origine génétique (avec une transmission autosomique dominante). En revanche, l'hyperthyroïdie est la cause la plus fréquente de paralysies périodiques hypokaliémiques dans les populations asiatiques.

La paralysie périodique est une affection rare qui touche habituellement les jeunes sujets masculins, entre 20 et 40 ans, d'origine asiatique. Le sex-ratio est de 11 hommes pour une femme et donc inverse à celui de l'hyperthyroïdie dans la population générale. Son incidence chez les sujets hyperthyroïdiens est estimée entre 2 et 20% dans les populations asiatiques et de 0,1 à 0,2% aux Etats-Unis (18). Son incidence augmente dans les pays développés du fait de l'immigration. Cliniquement, il s'agit d'épisodes transitoires, récurrents de déficits musculaires d'intensité variable pouvant conduire à une paralysie flasque. L'accès paralytique débute aux membres inférieurs pour atteindre secondairement les membres supérieurs. Son début est souvent nocturne. Les manifestations motrices peuvent être asymétriques et sont corrélées à la profondeur de l'hypokaliémie. Elles épargnent le plus souvent les muscles respiratoires, bien que des formes graves aient déjà été rapportées. Il n'y a aucune atteinte sensitive ou neurovégétative associée. Les accès paralytiques peuvent être précédés de prodromes à type de douleurs et de raideurs musculaires. Ils durent de quelques heures à trois jours et la récupération est complète entre ces crises. A l'examen clinique, outre le déficit moteur, on note souvent une diminution, voire une abolition des réflexes ostéo-tendineux. La présentation clinique peut mimer un syndrome de Guillain-Barré, mais les

muscles respiratoires et le bulbe sont rarement atteints (281). L'hyperthyroïdie ne précède les crises paralytiques que dans 50% des cas, de plus, il n'a pas été démontré de relation entre la fréquence des crises, ou leur gravité, et le degré d'hyperthyroïdie. De même, il n'y a pas d'association entre l'étiologie de la dysthyroïdie et la paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxique. La normalisation des concentrations d'hormones thyroïdiennes permet la disparition de la symptomatologie. Plusieurs facteurs déclenchant sont incriminés tels que les repas riches en glucides, la prise d'alcool, le stress ou un exercice physique intense.

2.3.3. Désordres auto-immuns associés aux thyroïdites auto-immunes

Les thyroïdites auto-immunes peuvent être associées à d'autres atteintes auto-immunes d'organes comme la maladie de Biermer (174), le vitiligo, la maladie cœliaque, la myasthénie, le syndrome de Gougerot-Sjögren ou la polyarthrite rhumatoïde. Elles peuvent également être associées à d'autres atteintes auto-immunes endocrines comme l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison), le diabète sucré de type 1 ou l'insuffisance ovarienne. Cette association se rencontre plus fréquemment dans le cadre de la polyendocrinopathie auto-immune de type 2, aussi appelée syndrome de Schmidt, qui est le syndrome immuno-endocrinopathique le plus fréquent chez l'homme. Le syndrome de Schmidt est défini comme l'association d'une insuffisance surrénalienne primaire avec une maladie thyroïdienne auto-immune et un diabète sucré de type 1 (64, 104, 106, 302). D'autre part, plusieurs affections cutanées auto-immunes comme le vitiligo, le lupus érythémateux systémique, pemphigoïde, le pemphigus vulgaire sont décrites avec une fréquence plus élevée chez les patients basedowiens que dans la population générale (3).

De multiples études ont montré l'existence d'anticorps anti-thyroïde (anti-TPO et anti-Tg) chez des patients souffrant de diabète sucré de type 1 avec une prévalence allant de 10 à 38% contre 1 à 7% dans la population générale. Il est donc recommandé d'effectuer un suivi annuel de la fonction thyroïdienne chez les diabétiques de type 1 (79, 155).

De nombreuses manifestations rhumatologiques ont été rapportées comme étant associée à la thyroïdite chronique auto-immune. La plupart de ces manifestations peuvent être attribuées à une dysfonction thyroïdienne induite par la thyroïdite, essentiellement une hypothyroïdie. Malgré tout, dans certains cas, et en particulier quand la fonction thyroïdienne est normale, ou est revenue à la normale sous traitement substitutif, deux autres hypothèses sont envisagées. La première provient de la constatation que, chez un nombre non négligeable

de patients, les manifestations rhumatologiques peuvent être attribuées à une maladie auto-immune systémique associée, ou formant un syndrome de chevauchement, avec la thyroïdite de Hashimoto comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie systémique ou la dermatopolymyosite. L'autre hypothèse fait intervenir directement des mécanismes impliqués dans la maladie thyroïdienne auto-immune avec une réaction contre un antigène commun partagé par le tissu thyroïdien et le tissu articulaire (237).

Chez l'homme, différentes observations d'encéphalopathies associées à des titres souvent élevés d'anticorps anti-thyroperoxydase (anticorps anti-TPO) ont également été rapportées. Cette atteinte est rare et les symptômes neurologiques sont améliorés par une corticothérapie (130). La physiopathologie de cette encéphalopathie cortico-sensible est mal connue, mais il pourrait s'agir soit de processus auto-immuns impliquant des antigènes neuronaux de façon parallèle à l'atteinte auto-immune thyroïdienne, soit d'une vascularite concernant les artères de petit calibre. Le rôle de la dysthyroïdie elle-même est peu probable puisque la majorité des patients répertoriés sont euthyroïdiens.

2.4. Diagnostic et traitement des dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes

2.4.1. Diagnostic et traitement d'une thyroïdite chronique auto-immune

Le bilan thyroïdien, lorsque l'on suspecte une hypothyroïdie, comprend généralement des dosages hormonaux (TSH, T4 totale et T4 libre) et des sérologies "anti-thyroïdiennes" (dosage des anticorps anti-thyroglobuline, anti-Tg, anti-thyroperoxydase, anti-TPO, et parfois anti-hormones thyroïdiennes, anti-T3 et anti-T4). En effet, le dosage de la T3 n'est pas pertinent lorsque l'on suspecte une hypothyroïdie car la grande majorité de la T3 (> 80%) provient de la désiodation périphérique de la T4.

2.4.1.1. Diagnostic de l'hypothyroïdie primaire

• Dosages des T4 totales

Le dosage des T4 totales (TT4) s'effectue par méthode radio- ou enzymo-immunologique (RIA = RadioImmuno Assay ou ELISA = Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Chez les carnivores domestiques, les concentrations sériques en T4 sont 3 à 5 fois plus basses que chez l'homme (85). Les valeurs usuelles, bien que propres à chaque

laboratoire, sont généralement comprises entre 51,5 et 128,7 nmol/l [4-10 µg/dl] chez l'homme, 12,9 et 51,5 nmol/l [1-4 µg/dl] chez le chien et 18,1 et 55,3 nmol/l [1,4-4,3 µg/dl] chez le chat (81) ; il ne faut cependant pas oublier que certaines races canines de grand format (comme les lévriers d'Ecosse) possèdent des valeurs usuelles plus basses que la population canine générale (85, 293).

Sachant que de nombreux facteurs "extra-thyroïdiens" peuvent diminuer la concentration sérique en hormones thyroïdiennes (*cf. supra*) et que les auto-anticorps anti-T4 augmentent artificiellement la concentration en T4 (142, 205), l'interprétation de la thyroïdémie seule reste délicate lorsqu'elle est proche de la limite inférieure : en effet, il peut s'agir d'un individu euthyroïdien souffrant d'une "hypothyroïdie fonctionnelle" (ou "euthyroid sick syndrom") ou d'un hypothyroïdien possédant des auto-anticorps anti-T4. Lorsque l'on suspecte fortement une hypothyroïdie malgré une thyroïdémie dans les valeurs usuelles, il convient de doser la T4 libre (fT4) ainsi que les anticorps anti-hormones thyroïdiennes.

• Dosage de la T4 libre

La fraction libre de la thyroxine (fT4) représente moins de 0,1% de TT4 chez le carnivore domestique et 0,05 à 0,03% de TT4 chez l'homme (85). Il s'agit de la forme biologiquement active de la T4 disponible pour les tissus de l'organisme afin d'y être transformé en T3 (et rT3). Plusieurs méthodes de dosage de la fT4 sont disponibles (115) :

- La dialyse à l'équilibre ("equilibrium dialysis") est la méthode de référence avec une spécificité et une sensibilité très élevées (> 90%). Bien qu'elle soit utilisable en médecine vétérinaire, cette technique est peu utilisée en routine car relativement coûteuse et très chronophage.
- La méthode radio-immunologique (RIA) est couramment utilisée en médecine humaine car plus rapide et économique que la dialyse à l'équilibre. Malheureusement la sensibilité et la spécificité sont moins bonnes chez les carnivores domestiques que chez l'homme.
- La dialyse à l'équilibre modifiée est, en quelque sorte, une association des deux techniques précédentes : elle consiste en une courte phase de dialyse suivie d'une technique de dosage radio-immunologique. Elle permet d'obtenir, chez les carnivores domestiques, une sensibilité et une spécificité suffisantes tout en étant moins coûteuse et chronophage que la dialyse complète (83, 141).

Le dosage de la T4 libre est intéressant car les facteurs “extra-thyroïdiens” pouvant modifier la concentration en TT4 n’affectent généralement pas (ou peu) la fT4. Les valeurs usuelles varient de 9 à 24,5 pmol/l [0,7-1,9 ng/dl] chez l’homme (85), de 10 à 35 pmol/l le chien et de 3,8 à 15,1 pmol/l chez le chat (81).

• Dosage de la TSH

La TSH peut être dosée par compétition (RIA ou ELISA) ou par immunométrie (IRMA, IEMA) chez l’homme comme chez l’animal. La thyroïdite de Hashimoto, chez l’homme, et la thyroïdite lymphocytaire, chez le chien, sont deux affections chroniques évoluant souvent sur plusieurs années avant de se traduire cliniquement par une hypothyroïdie (lorsque plus de 75% de la glande est détruite). On comprend donc l’intérêt de doser la TSH sérique puisqu’elle permet de mettre en évidence l’existence d’une hypothyroïdie sub- ou infra-clinique lorsque sa concentration est augmentée malgré des concentrations sériques en T4 totale (TT4) et T4 libre (fT4) dans les valeurs usuelles. La concentration de TSH sérique peut cependant être augmentée chez certains patients euthyroïdiens souffrant de cirrhose hépatique ou de maladie d’Addison (insuffisance surrénalienne primaire). A l’inverse, la concentration en TSH sérique peut être diminuée, et ainsi se situer dans les valeurs usuelles malgré une hypothyroïdie primaire, lors de traitement à base de dopamine ou de diabète acido-cétoïque (262, 292).

En médecine vétérinaire, le dosage de la TSH ne permet pas de distinguer clairement et sans ambiguïté les individus hypothyroïdiens des euthyroïdiens. En effet, bien que la plupart des chiens hypothyroïdiens présentent des concentrations en cTSH élevées, plusieurs études ont montré des pourcentages de faux-négatifs (chiens souffrants d’hypothyroïdie primaire avec une concentration en cTSH dans les valeurs usuelles) allant de 25 à 40% (226, 242, 269). De plus, certaines études ont rapporté des concentrations en cTSH élevées chez 10 à 20% de chiens dont l’hypothèse d’hypothyroïdie fut par la suite éliminée (66, 226).

• Exploration dynamique

En médecine vétérinaire, l’exploration dynamique a été pendant un moment considéré comme une grande avancée dans le domaine du diagnostic de l’hypothyroïdie. Le test de stimulation à la TSH semblait apporter un outil diagnostique puissant alliant à la fois

sensibilité et spécificité. Néanmoins, l'interdiction d'utiliser de la TSH bovine pour la réalisation de ce test a rendu l'exploration dynamique de l'axe thyroïdienne totalement obsolète. De plus, il faut rappeler que l'existence de réactions anaphylactiques très violentes, pouvant entraîner la mort de l'animal, rendait déjà l'utilisation de ce test relativement dangereuse chez l'animal (141).

Actuellement, il reste la possibilité d'utiliser de la TSH recombinante humaine pour effectuer cette exploration fonctionnelle de la thyroïde. En effet, son efficacité a été démontrée et elle possède les qualités nécessaires pour une utilisation dans l'espèce canine avec l'existence de protocoles codifiés pour son utilisation (29). Cependant, son coût extrêmement élevé (une boîte de deux ampoules permettant d'effectuer le test sur 25 à 30 chiens coûte aux alentours de 450 € HT) et son utilisation réservée normalement au milieu hospitalier rendent son utilisation très limitée en médecine vétérinaire.

L'épreuve de stimulation à la TRH n'apporte rien en médecine vétérinaire, les résultats étant trop inconstants d'un animal à l'autre (141).

• Tests non spécifiques d'hypothyroïdie

L'anomalie biochimique la plus fréquente lors d'hypothyroïdie chez l'homme et l'animal est une hyperlipidémie avec altération de la distribution des lipoprotéines. Une diminution de l'activité lipoprotéine lipase, de la lipolyse périphérique des lipoprotéines, ainsi que du nombre de récepteurs à LDL (Low Density Lipoprotein) contribue à l'hypertriglycéridémie observée chez les hypothyroïdiens, avec notamment une augmentation des concentrations en LDL et VLDL (Very Low Density Lipoprotein) (51) qui favorisent le développement d'une athérosclérose.

L'hypercholestérolémie à jeun ($> 2,5$ g/l ou $> 6,5$ mmol/l), observée chez 66 à 80% des chiens hypothyroïdiens, résulte d'une nette diminution du catabolisme du cholestérol, d'une réduction de son utilisation hépatique et d'une augmentation de sa production par le foie (81). Malheureusement, cette hypercholestérolémie est présente lors de nombreuses affections telles que l'hypercorticisme, les insuffisances rénales, hépatiques, le diabète sucré, etc... Cependant, dans un contexte clinique évocateur, et à condition que le prélèvement ait été effectué après une diète hydrique de 24 heures, une hypercholestérolémie sera un très bon signe afin de renforcer l'hypothèse d'une hypothyroïdie. Ainsi, une hypercholestérolémie

sévère (> 5 g/l ou 13 mmol/l), en l'absence de diabète sucré, associée à des concentrations en fT4 basses permet de suspecter très fortement une hypothyroïdie (137).

Une anémie normocytaire normochrome arégénérative (ou faiblement régénérative) est observée dans 25 à 50 % des cas d'hypothyroïdie canine (51). Elle résulte d'une diminution de la production érythrocytaire, en premier lieu, suite à une diminution de la production d'érythropoïétine (EPO) et de l'action des hormones thyroïdiennes iodées sur les cellules souches de la moelle osseuse. Cette anémie arégénérative n'a pas été observée chez l'unique chat atteint d'hypothyroïdie spontanée décrit dans la littérature (246). Bien que des troubles de l'adhésion plaquettaire soient rapportés chez l'homme, aucun trouble de l'hémostase n'a encore été rapporté chez le chien (220). En revanche on constate la présence de thrombocytose chez le chien ; cette dernière étant peut-être la conséquence d'une diminution l'érythropoïèse (par baisse de la compétition entre les cellules hématopoïétiques) (81).

Une augmentation modérée de l'activité Créatine Kinase (CK) a été observée chez le chat hypothyroïdien (246) et chez 10 à 18 % des chiens hypothyroïdiens (51). Elle est cependant peu spécifique et n'est pas systématiquement observée lors de myopathie hypothyroïdienne. Elle serait plus vraisemblablement liée à une altération de l'anabolisme et du catabolisme musculaire ou à une altération de la perméabilité membranaire des myocytes (77). D'autres paramètres biochimiques, eux aussi non spécifiques, peuvent être modifiés lors d'hypothyroïdie et permettent donc de renforcer ou non la suspicion d'hypothyroïdie. Ainsi on rapporte de manière non systématiquement une hypercalcémie modérée, une élévation des fructosamines et une augmentation de l'activité de certaines enzymes hépatiques comme les alanines amino-transférases (ALAT) et phosphatases alcalines (PAL) (51, 246).

2.4.1.2. Diagnostic de la thyroïdite auto-immune

• Sérologies “anti-thyroïdiennes”

Lors d'hypothyroïdie primaire clinique, l'existence d'un goitre associée à des sérologies “anti-thyroïdiennes” positives permet la plupart du temps de poser le diagnostic de thyroïdite chronique auto-immune chez l'homme. De même chez le chien, l'association d'une hypothyroïdie primaire clinique et de sérologies “anti-thyroïdiennes” positives permet également de poser le diagnostic de thyroïdite lymphocytaire. Sachant que l'hypothyroïdie ne

survient qu'à un stade tardif de la thyroïdite auto-immune (lorsque que plus de 75 % des thyrocytes sont détruits), il semble intéressant de combiner le dosage des auto-anticorps "anti-thyroïdiens" au bilan hormonal (TSH, TT4 et fT4).

Le dépistage d'auto-anticorps anti-thyroïdiens (anti-Tg, anti-TPO et anti-HT) chez un individu dont les dosages hormonaux thyroïdiens sont normaux peut être révélateur d'une thyroïdite subclinique ; il faudra alors surveiller la fonction thyroïdienne et éventuellement procéder à d'autres examens complémentaires (échographie, scintigraphie thyroïdienne...). Chez le chien, la recherche d'auto-anticorps anti-Tg peut aider au diagnostic étiologique d'une hypothyroïdie primaire, cependant une sérologie négative n'exclue pas l'hypothèse de thyroïdite auto-immune car ces auto-anticorps ne persistent pas toute la vie de l'animal (270). Leur dosage pourrait permettre un dépistage des sujets prédisposés (intérêt en élevage canin) ou lors de symptomatologie encore frustrée. Il ne faut toutefois pas oublier que, chez l'homme, près de 10% d'individus "sains" possèdent des anticorps anti-Tg ^{et/ou} anti-TPO et que ce nombre augmente avec l'âge. De même chez le chien, plusieurs études ont mis en évidence la présence d'anticorps anti-Tg ^{et/ou} anti-HT chez les individus ne souffrant pas d'affection thyroïdienne à hauteur de 2% à 7,9% (67, 170, 127, 206).

Il se peut toutefois que les sérologies soient négatives chez l'individu hypothyroïdien en fin d'évolution de la maladie, et notamment lors d'atrophie "idiopatique" (probablement par absence de stimulation antigénique lors de thyroïdite ancienne). Ainsi lorsque le diagnostic d'hypothyroïdie est tardif, l'hypothèse d'une origine auto-immune ne peut pas être écartée (seule une biopsie thyroïdienne pourra le confirmer).

• Biopsie thyroïdienne et cytoponction à l'aiguille fine

La biopsie thyroïdienne reste la meilleure méthode diagnostique de l'hypothyroïdie puisqu'elle est la seule à avoir une valeur diagnostique quasiment égale à 100%. Malheureusement, en médecine vétérinaire, la difficulté de sa mise en œuvre fait reculer à juste titre la plupart des praticiens ; en effet, dans de nombreux cas d'hypothyroïdie canine, la thyroïde est atrophiée ce qui rend sa recherche chirurgicale délicate (81). De plus, il convient de procéder à une héli-thyroïdectomie afin d'avoir suffisamment de tissus pour une interprétation correcte.

Chez l'homme, la cytoponction à l'aiguille fine est nécessaire dans certains cas pour l'étude cytologique de certaines zones suspectes cliniquement en cas de goitre très fibreux et

très ferme, d'augmentation rapide de volume, de zones suspectes à l'échographie, et cela surtout si leurs caractéristiques se modifient au cours du temps ou en cas de nodules "vrais". L'interprétation cytologique peut être délicate en cas de présence de cellules oncocytaires de Hürthle (cellules oxyphiles), aussi présentes dans certains cancers vésiculaires. Chez le chien (et le chat), sa réalisation est délicate (voir impossible lors d'atrophie thyroïdienne) et les images obtenues souvent non conclusives (permettent uniquement d'orienter le diagnostic dans la majorité des cas).

• **Imagerie médicale**

Chez l'homme, l'échographie thyroïdienne retrouve un goitre ou une thyroïde atrophique (10% des patients souffrant d'une hypothyroïdie chronique auto-immune) avec des plages hypoéchogènes diffuses dans l'ensemble du parenchyme, pouvant donner un aspect de "pseudonodules". Ces images correspondent à des zones d'infiltrats inflammatoires. Il peut également exister de vrais nodules individualisables, dont la surveillance est la même que celle d'un goitre multinodulaire classique (81).

Chez le chien, l'échographie thyroïdienne est rarement effectuée pour des raisons financières principalement ; en effet, les sondes échographiques nécessaires pour un tel examen coûtent très cher. De plus, la technicité requise par l'imageur est très élevée puisqu'il faut être capable de caractériser une diminution de l'échogénicité de la thyroïde, une absence d'homogénéité au niveau du parenchyme thyroïdien, une perte de régularité de la capsule glandulaire, une forme anormale des lobes thyroïdiens et une diminution relative du volume de la thyroïde. Lorsque l'on combine l'ensemble de ces paramètres on obtient une excellente méthode diagnostique de l'hypothyroïdie canine (avec une sensibilité élevée proche de 98%) et cela même au stade d'hypothyroïdie sub-clinique (249).

L'exploration scintigraphique de la thyroïde reste expérimentale en médecine vétérinaire et principalement indiqué lors de suspicion d'une hyperthyroïdie d'origine tumorale (89). En effet, l'équipement nécessaire et la nécessité d'utiliser des traceurs radioactifs (iode 131 ou technétium 99m) rendent la scintigraphie non réalisable en routine. Lors d'hypothyroïdie primaire, l'accumulation du radio-isotope est nulle ou faible (270).

Chez l'homme, la scintigraphie thyroïdienne n'est pas utile pour le diagnostic de la thyroïdite de Hashimoto, mais si elle est réalisée, elle se caractérise par une capture normale

ou augmenté du traceur et un aspect typique en “damier”. En effet, certaines zones du parenchyme restent fonctionnelles, et ont une capture du traceur normale ou augmentée, alors que d’autres zones hypo- ou non fonctionnelles apparaissent “froides”.

2.4.1.3. Traitement des thyroïdites chroniques auto-immunes

L’attitude thérapeutique dépend avant tout de la présence ou non d’une hypothyroïdie. En l’absence d’hypothyroïdie, une simple surveillance est habituellement suffisante. Lorsque la TSH s’élève de façon nette et *a fortiori* si la T4 libre est abaissée, l’introduction d’un traitement substitutif (à base de thyroxine synthétique (lévothyroxine sodique) en première intention) est nécessaire. Ce traitement est généralement à vie bien que des rémissions soient possibles.

• Supplémentation en hormones thyroïdiennes

Dans les formes d’hypothyroïdie infra-clinique, où la TSH est élevée de façon modeste et la T4 libre habituellement encore normale, l’introduction d’un traitement substitutif est débattue, la présence d’anticorps “anti-thyroïdiens” incite cependant beaucoup de médecins à le mettre en place. Par anticipation sur une aggravation ultérieure, on peut cependant assez facilement admettre que la persistance dans le temps de ce type de profil biologique d’hypothyroïdie infra-clinique peut justifier la mise en place d’un traitement substitutif et cela d’autant plus qu’il est associé à une hypercholestérolémie ou à des symptômes peu spécifiques (prise de poids, dépression...).

Chez une femme jeune en période d’activité génitale, un désir de grossesse incite à mettre en place un traitement substitutif, même en cas d’anomalie minime, afin de prévenir le risque d’hypothyroïdie pendant la grossesse et ses conséquences sur le développement neurophysiologique du fœtus (266). Chez le chien, on peut également envisager de mettre en place un traitement substitutif en hormone thyroïdienne chez l’animal souffrant d’hypothyroïdie non encore déclarée cliniquement cependant cette situation se rencontre rarement étant donné que la thyroïdite lymphocytaire est souvent diagnostiquée au stade d’hypothyroïdie clinique. Au sein des lignées félines développant spontanément une hypothyroïdie comparable à la maladie de Hashimoto (cliniquement et histologiquement), un traitement substitutif en hormones thyroïdiennes, mis en place de manière prophylactique

(avant l'apparition des signes cliniques), a montré son efficacité en réduisant significativement l'incidence et l'activité des thyroïdites auto-immunes chez ces chats (268).

Il existe plusieurs formulations pharmaceutiques de lévothyroxine sodique disponibles : des spécialités humaines comme le LEVOTHYROX[®] (comprimés de 25 à 200 µg) et la L-THYROXINE ROCHE[®] (comprimés de 100 µg, solution buvable à 5 µg/goutte, solution injectable à 200 µg/ml) dont les dosages sont peu adaptés en médecine vétérinaire (*cf. infra*) et des spécialités vétérinaires comme le FORTHYRON[®] (comprimés de 200 ou 400 µg) et le LEVENTA[®] (solution buvable à 1 mg/ml). Quand le traitement substitutif à base de L-thyroxine est inefficace, on peut envisager d'utiliser la liothyronine sodique (L-triiodothyronine de synthèse) : CYNOMEL[®] (comprimés de 25 µg). Enfin, en troisième intention on peut utiliser des formulations contenant à la fois la lévothyroxine sodique et la liothyronine sodique : EUTHYRAL[®] (comprimés à 100 µg de T4 et 20 µg de T3). Les traitements contenant de la liothyronine sodique peuvent cependant provoquer une thyrotoxicose.

Chez le carnivore domestique, l'absorption intestinale de la T4 n'est seulement que de 20% à jeun (et 10% après le repas) contre près de 70% chez l'homme. Par conséquent, la dose quotidienne d'hormone thyroïdienne lors d'hypothyroïdie chez un chien de 10 kg est équivalente à celle d'un homme adulte (293).

La posologie initiale en lévothyroxine sodique est de 20 µg/kg/j chez le chien, à administrer en une ou deux fois, et cela 30 minutes avant le(s) repas (sinon il convient de majorer la dose de 50%) ; chez le chat, la dose initiale en lévothyroxine sodique est comprise entre 50 et 100 µg par animal, à administrer en une fois (le matin de préférence) (81). Chez le chien, la posologie initiale de la liothyronine est de 0,4 à 0,6 µg/kg/j en trois prises quotidiennes et celle de l'association T4 et T3 est de 20 µg/kg/j pour la T4.

Tableau X : Ajustement de la posologie en lévothyroxine sodique
chez le chien hypothyroïdien (183)

| Posologie initiale en lévothyroxine sodique : 20µg/kg/j | | |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Contrôle clinique et biologique au bout de 6 à 8 semaines | Amélioration clinique | Peu ou pas d'amélioration clinique |
| Thyroxinémie dans les valeurs usuelles | - Poursuivre le traitement avec la même posologie - Contrôler tous les 6 mois | - Contrôler 1 mois plus tard - Reconsidérer le diagnostic |
| Thyroxinémie inférieure aux valeurs usuelles | | - Augmenter la dose de 50% - Contrôler 1 mois plus tard - Changer de molécule (T3 ou association T4-T3) si toujours aucune amélioration |
| Thyroxinémie supérieure aux valeurs usuelles | - Diminuer la dose de 50% - Rechercher des signes de thyrotoxicose (- Dosage des anticorps anti-HT) | - Reconsidérer le diagnostic |

La surveillance de l'efficacité du traitement se fait cliniquement d'une part (amélioration des signes généraux en 2-4 semaines et des signes cutanés à partir de la 8^{ème} semaine) et par dosage de la thyroïdémie (ou de fT4) (ou de TT3 lors de traitement à base de liothyronine) 6 à 8 semaines après la mise en place de la supplémentation hormonale (juste avant l'administration du traitement, T_O, et 4 ou 6 heures après, T_{4h} ou T_{6h}). L'ajustement du traitement est corrélé avec l'état clinique de l'animal et, lorsque la posologie est correcte, il convient de faire un ou deux bilans thyroïdiens par an (Tableau X). Les valeurs attendues sont dans les valeurs usuelles basses à T_O et dans les valeurs usuelles hautes à T_{4h} ou T_{6h} (183).

Chez l'homme, le traitement doit être débuté à faibles doses (12,5 ou 25 µg/j) et augmenté de façon progressive chez les patients ayant une cardiopathie. La surveillance se fait par dosage de la TSH qui doit être normalisée. Les doses habituelles doivent être augmentées de 20 à 30% dès le début de la grossesse, de façon à maintenir non seulement une TSH mais aussi une T4 libre normale.

Les effets secondaires, consécutifs à un surdosage d'hormones thyroïdiennes, sont ceux de la thyrotoxicose. On peut ainsi remarquer des troubles du comportement (anxiété, agitation, agressivité), polypnée, polyuro-polydipsie, hyperthermie, amaigrissement rapide malgré une polyphagie, diarrhées, tachycardie, etc... (270). Ces signes sont malgré tout rares en raison de l'élimination rapide des hormones thyroïdiennes chez le chien. Néanmoins, un surdosage à long terme peut provoquer des cardiopathies, un diabète sucré et des troubles du comportement.

• Immunothérapie

La corticothérapie n'a pas d'indication dans ces formes de thyroïdites chroniques d'origine auto-immune. La recherche d'immunothérapies spécifiques au traitement des thyroïdites auto-immunes sont prometteuses. Plusieurs stratégies sont exploitées : des agents bloquant ou activant certains récepteurs des cellules T tels que des anticorps monoclonaux pourraient cibler spécifiquement les processus auto-immuns sans pour autant altérer la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes exogènes (potentiellement pathogènes). Une équipe coréenne (50) a ainsi testé l'effet d'un anticorps monoclonal anti-CTLA-4 canin sur une thyroïdite lymphocytaire induite expérimentalement par immunisation de chiens euthyroïdiens avec la thyroglobuline bovine. Les résultats *in vitro* montrent que cette immunothérapie induit une suppression des cytokines Th1 (de la réponse à médiation

cellulaire) qui se traduit *in vivo* par une diminution des titres en auto-anticorps “anti-thyroïdiens” (Ac anti-Tg, anti-T3 et anti-T4) étant donné la réduction de la prolifération des cellules T auto-réactives.

Une meilleure connaissance des mécanismes apoptotiques intervenant dans les thyroïdites auto-immunes pourrait permettre l'utilisation d'approches thérapeutiques modulant l'apoptose thyroïdienne. Dans le cas de la thyroïdite de Hashimoto et de la thyroïdite lymphocytaire canine, une thérapeutique anti-apoptotique pourrait être bénéfique.

D'un autre côté, les efforts faits ces dernières années pour caractériser finement la région immuno-dominante de la thyroperoxydase devraient permettre, à terme, de dessiner des peptides à visée thérapeutique capables, en conjonction avec une immunothérapie ciblée visant à générer des cellules T régulatrices, de moduler ou bloquer la réponse auto-immune anti-thyroïdienne chez l'homme. Aussi, il serait particulièrement intéressant d'explorer *in vivo* en utilisant des modèles animaux, si l'utilisation de tels peptides peut modifier le déroulement de la pathologie (rapidité, sévérité, etc...) en bloquant ou modulant la présentation de la thyroperoxydase par les lymphocytes B aux cellules T (248).

2.4.2. Diagnostic et traitement de l'hyperthyroïdie auto-immune

2.4.2.1. Diagnostic de la maladie de Basedow

L'hypothèse d'une maladie de Basedow survient lorsque les observations cliniques mettent en évidence une hypertrophie symétrique de la thyroïde avec une surface lisse et des signes d'hyperthyroïdie parfois associés à une ophtalmopathie infiltrative et à un myxœdème pré-tibial. L'hyperthyroïdie primaire peut être confirmée par dosage des hormones thyroïdiennes (T4 et T3 libres) et de la TSH : les concentrations des hormones thyroïdiennes sont généralement augmentées avec une concentration en TSH effondrée (162, 292).

Chez le patient présentant une hyperthyroïdie, le diagnostic de maladie de Basedow repose sur l'association d'un goitre diffus vasculaire (souffle audible à l'auscultation de la thyroïde), d'une ophtalmopathie éventuelle et de la présence d'auto-anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants. Dans 80% des cas, le diagnostic peut être posé sans le dosage des anticorps anti-R-TSH.

La scintigraphie peut aider au diagnostic dans certaines situations telles que l'absence d'ophtalmopathie, de titres en anticorps anti-récepteur TSH peu élevés ou d'une association avec un goitre nodulaire. Dans la maladie de Basedow, la scintigraphie à l'iode révèle un

volume thyroïdien augmenté associé à une hyperfixation diffuse du traceur au niveau de la glande.

L'échographie est rarement nécessaire mais peut être utile lorsque la palpation cervicale révèle des formations nodulaires afin de les caractériser. On peut alors cytoponctionner ou biopsier les formations nodulaires afin de confirmer le diagnostic (192).

2.4.2.2. Traitement de la maladie de Basedow

Le traitement de la maladie de Basedow consiste principalement à traiter l'hyperthyroïdie : il repose avant tout sur les antithyroïdiens de synthèse associés à un traitement symptomatique en l'absence de contre-indication et en fonction de la symptomatologie. Si l'option prise est celle d'un traitement médical exclusif, ce dernier est habituellement poursuivi pendant au moins 18-24 mois et peut alors être progressivement interrompu si l'auto-immunité responsable s'est résorbée. Dans certains cas, survient une rechute, à plus ou moins long terme, après l'arrêt du traitement. Les alternatives thérapeutiques peuvent alors être un traitement radical reposant principalement sur deux options : IRAtérapie par iode 131 ou chirurgie thyroïdienne.

L'hyperthyroïdie dans le cadre de la maladie de Basedow survenant fréquemment chez la femme jeune en période d'activité génitale, les décisions thérapeutiques peuvent aussi être motivées par un désir de grossesse. Le traitement de la maladie de Basedow chez la femme enceinte est en effet délicat et il est habituel de donner une dose minimale d'antithyroïdiens de synthèse pour éviter un passage transplacentaire trop important. Plusieurs recommandations sont émises par les endocrinologues pédiatres et les néonatalogistes pour la prise en charge des mères basedowiennes (232) :

- Une sérologie anti-R-TSH systématique en début de grossesse
- Des échographies fœtales mensuelles documentant le volume de la thyroïde à partir de la 20^{ème} semaine de grossesse chez les femmes traitées avec des antithyroïdiens de synthèse ou qui possèdent des anticorps anti-R-TSH
- Deux échographies fœtales à 22 et 32 semaines chez les femmes avec des antécédents de maladie de Basedow qui ne possèdent d'anticorps anti-R-TSH et qui ne sont pas sous antithyroïdiens de synthèse.
-

• Substances antithyroïdiennes de synthèse

Il s'agit du propylthiouracile (PTU), du néomercazole, du benzyl-thiouracile et du carbimazole. Ces médicaments bloquent l'organification de l'iode au sein de la thyroïde et sont de ce fait les substances de premier choix. Le PTU est préféré aux autres car il bloquerait de surcroît la conversion périphérique de T4 et T3. Ils ne sont administrés que par voie orale, bien que la voie rectale puisse être utilisable dans des cas exceptionnels. Les doses recommandées sont de 200-250 mg toutes les 6 heures pour le PTU et de 20 mg toutes les 6 heures pour le carbimazole.

Ce traitement permet habituellement de contrôler l'hyperthyroïdie chez 90% des patients en quelques semaines. Ils possèdent cependant des effets secondaires rares mais notables : agranulocytose (0,1-0,5%), hépatotoxicité (0,1-1%), polyarthrite (1-2%), manifestations allergiques cutanées, etc...

Il est recommandé d'y associer de l'iode non-radioactif afin d'éviter un relargage d'hormones thyroïdiennes : solution de lugol (10 gouttes trois fois par jour).

• Traitements symptomatiques

Les β -bloquants, dont le propranolol, par voie orale ou intraveineuse permettent de bloquer les effets périphériques des hormones thyroïdiennes. Ils améliorent certains signes cliniques tels que les tremblements, la nervosité, la myopathie et la fatigabilité musculaire ainsi que la paralysie chez les patients atteints de paralysie périodique hypokaliémique. Les β -bloquants ont également un intérêt dans la cardiomyopathie en diminuant la tachycardie sans altérer l'inotropisme positif lié aux hormones thyroïdiennes. L'insuffisance cardiaque de la cardiomyopathie n'est donc pas une contre-indication aux β -bloquants. Ils peuvent cependant aggraver l'insuffisance cardiaque chez le patient hyperthyroïdien traité dans certaines circonstances telles que la chirurgie thyroïdienne ou entraîner un collapsus lors de crises thyrotoxiques. De ce fait, chez les patients hospitalisés pour cardiomyopathie, l'utilisation des β -bloquants au cours de l'insuffisance cardiaque doit être prudente, avec une préférence pour les médicaments de durée d'action courte (esmolol), et en fondant l'indication sur le fait que la tachycardie participe à l'insuffisance cardiaque (281).

Les inhibiteurs calciques bradycardisants, dont le vérapamil, peuvent être utilisés en cas de diminution de la sensibilité aux β -bloquants, notamment chez le sujet âgé. Bien que la fibrillation auriculaire résultant de l'hyperthyroïdie soit classiquement résistante aux

digitaliques, leur utilisation, en association aux β -bloquants, est parfois nécessaire pour la contrôler (173).

Si le patient présente une exophtalmie, il convient de prévenir les lésions oculaires notamment par l'application de collyre et de pommade ophtalmiques. Parfois il est nécessaire d'intervenir chirurgicalement afin de la réduire, actuellement de nombreux chirurgiens préfèrent la chirurgie orbitaire médiale et latérale des parois à la décompression trans-antrale où le risque postopératoire de diplopie est élevé.

• Iode radioactif

L'iode radioactif (I^{131}) permet de contrôler l'hyperthyroïdie chez 80 à 90% des patients atteints de la maladie de Basedow en huit semaines. On la préconise lors de petit goitre sans signe inflammatoire oculaire. Ce traitement peut cependant aggraver l'ophtalmopathie ; cet effet secondaire peut être diminué par l'administration concomitante de glucocorticoïdes. Il existe une contre-indication relative à ce traitement chez l'enfant et l'adolescent, et absolue chez la femme enceinte ou allaitant.

L'association de lithium (900 mg/j, six jours de suite dès l'administration de l'iode) permet de contrôler plus rapidement l'hyperthyroïdie.

• Chirurgie

Une thyroïdectomie totale ou subtotale peut être parfois nécessaire lorsque le traitement médical n'est pas supporté ou mal suivi par le patient, lorsqu'il existe un nodule thyroïdien et que l'on suspecte un processus tumoral ou encore lorsque le goitre comprime la trachée. L'apparition de nodules thyroïdiens au cours d'une maladie de Basedow constitue un argument suffisant pour un traitement chirurgical radical (thyroïdectomie totale d'emblée) car, si tumeur thyroïdienne il y a, il s'agit presque systématiquement de cancers différenciés de la thyroïde (201). La chirurgie est préférée à l'IRAthérapie lors de goitre important ou d'une orbitopathie inflammatoire car elle n'aggrave pas l'ophtalmopathie ; contrairement au traitement par radioiode ayant pour réputation de pouvoir aggraver transitoirement les manifestations auto-immunes ophtalmologiques (52). Il s'agit d'une chirurgie à haut risque chez les patients âgés, présentant des co-morbidités notamment cardiovasculaires. Par ailleurs, cette procédure comporte des risques d'hypoparathyroïdie et de paralysie récurrentielle dans 1 à 2% des cas.

• Immunothérapie et autres approches thérapeutiques

De nombreuses études s'intéressent à l'utilisation d'antigènes monoclonaux agissant spécifiquement sur le processus auto-immun sans altérer la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes exogènes. De plus, une thérapeutique ayant un effet pro-apoptotique sur les cellules thyroïdiennes pourrait être envisagée chez les patients basedowiens vu que la cascade apoptotique est altérée chez eux.

Plusieurs immunomodulateurs, comme l'anticorps monoclonal anti-CD20, sont à l'étude dans le traitement de l'ophtalmopathie basedowienne. En effet, la prise en charge de cette complication de la maladie de Basedow a des résultats décevants dans près d'un tiers des cas (133): on utilise généralement des glucocorticoïdes, une radiothérapie orbitaire ou la combinaison des deux en raison de leur effet immunosuppresseur. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 induisent une déplétion transitoire des lymphocytes B susceptible de modifier la phase inflammatoire de l'ophtalmopathie basedowienne. L'équipe du Dr. Josseume (133) a observé une absence de récurrence d'ophtalmopathie chez les patients traités avec ces anticorps anti-CD20 mais ces résultats doivent être confirmés sur de plus larges séries pour être validés.

Sachant que les symptômes de la maladie de Basedow peuvent être liés à l'augmentation de radicaux libres, les antioxydants pourraient améliorer les manifestations cliniques de la maladie. Plusieurs équipes de recherche ont montré qu'un traitement "antioxydant" (Vitamines C et E, bêta-carotène et sélénium), combiné aux anti-thyroïdiens, permettait de diminuer les concentrations en hormones thyroïdiennes chez les basedowiens jusqu'à leurs valeurs usuelles de manière plus rapide que lors d'une thérapie anti-thyroïdienne seule (109, 298).

En bilan, la thyroïdite lymphocytaire canine est considérée comme similaire à la thyroïdite de Hashimoto. En effet, il s'agit de thyroïdites lympho-plasmocytaires auto-immunes dont les mécanismes immunopathologiques seraient comparables. En plus des auto-anticorps "anti-thyroïdiens" (anti-thyroglobuline, anti-thyroperoxidase, anti-hormones thyroïdiennes, etc...), on observe les mêmes lésions microscopiques au niveau du parenchyme thyroïdien avec une infiltration diffuse de la glande thyroïde par des cellules lymphocytaires qui conduit à une destruction de la structure folliculaire du tissu thyroïdien normal et, à long terme, à une insuffisance fonctionnelle de la glande (hypothyroïdie). Chez l'homme comme le chien, l'auto-immunité est responsable de la majorité des cas d'hypothyroïdie : plus de 90% des hypothyroïdies humaines seraient d'origine auto-immune alors que chez le chien il est communément admis que 50% seulement des hypothyroïdies résultent d'une thyroïdite lymphocytaire auto-immune. En effet, près de 45% des hypothyroïdies canines seraient dues à une atrophie idiopathique dont l'origine auto-immune n'a pas été clairement démontrée en raison de sérologies anti-thyroïdiennes négatives et d'une absence d'infiltrat inflammatoire. L'hypothèse, actuellement admise, suppose que cette atrophie thyroïdienne, qualifiée "d'idiopathique", constituerait le stade terminal de la thyroïdite lymphocytaire qui représenterait alors plus de 95% des causes d'hypothyroïdie canine.

La thyroïdite lymphocytaire canine diffère en certains points de la maladie de Hashimoto :

- seuls 1% des animaux présentent un goitre contre 90% chez l'homme.
- la thyroglobuline est l'auto-antigène majeur chez le chien alors que chez l'homme il s'agit de la thyroperoxidase.
- il n'existe pas de prédisposition sexuelle chez le chien alors qu'elle est franche chez l'homme (où les femmes sont plus fréquemment concernées).
- il existe certaines thyroïdites lymphocytaires héréditaires chez le Beagle et le Barzoï qui n'ont pas de traduction clinique, et dont les lésions histologiques sont focales et non évolutives.

Malgré cela, le chien semble un excellent modèle animal de la thyroïdite de Hashimoto notamment pour l'étude de la susceptibilité génétique au développement d'une dysthyroïdie auto-immune. Alors que chez l'homme de nombreux gènes de susceptibilité ont été identifiés (CTLA-4, CMH II, CD40, LMP, TAP, PTPN22, etc...), la cartographie récente du génome canin a permis de mettre en évidence un haplotype du CMH II (DLA-DRB1*01201-DQA1*00101-DQB1*00201) qui prédisposeraient aux thyroïdites auto-immunes chez le Doberman et le Golden Retriever, et un allèle (DLA-DQA1*00101) plus

fréquent chez les Dobermans, Rhodesian Ridgebacks et Setters anglais souffrant d'hypothyroïdie.

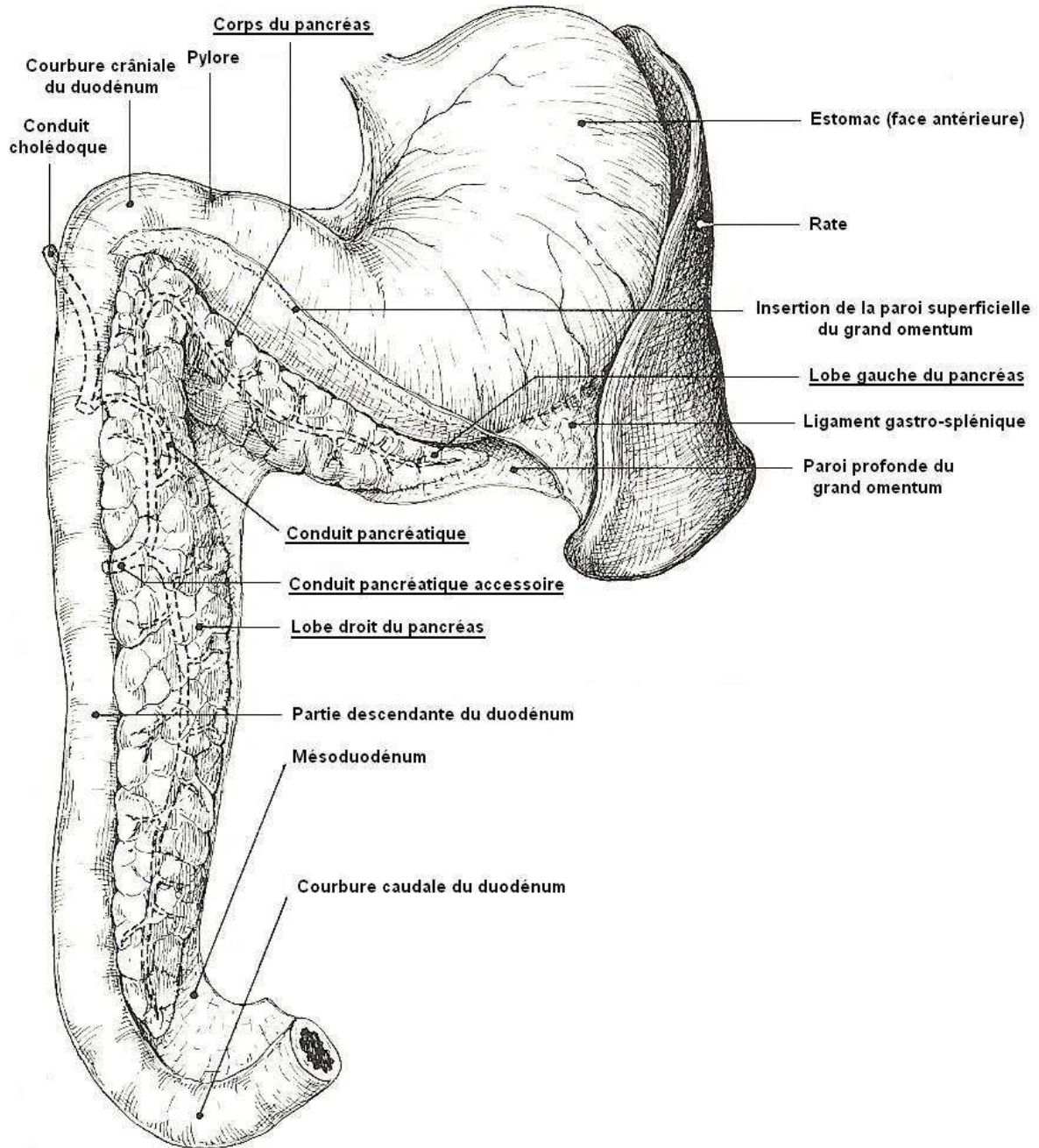
Bien que le traitement des thyroïdites lymphocytaires humaines et animales repose principalement en une supplémentation hormonale, à partir de thyroxine et/ou de triiodothyronine (liothyronine) de synthèse, lorsque l'hypothyroïdie est diagnostiquée. L'approfondissement des connaissances sur les mécanismes immuno-pathogéniques intervenant lors des thyroïdites lymphocytaires chroniques permet d'envisager certaines thérapies agissant de manière spécifique sur les acteurs immunitaires mis en jeu. Ainsi, certains anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes T (tels que les Ac anti-CTLA-4) semblent efficace pour réduire l'inflammation thyroïdienne et la destruction des thyrocytes sans pour autant provoquer d'immunodéficience générale. De plus, des thérapeutiques anti-apoptotiques pourraient être envisagées lors de thyroïdite de Hashimoto et de thyroïdite lymphocytaire canine étant donné que la voie apoptotique Fas/Fas L est un mécanisme habituel des pathologies auto-immunes.

Le chat, à l'inverse du chien, serait moins enclin aux dysthyroïdies auto-immunes spontanées bien que quelques cas de thyroïdites lymphocytaires aient été décrits dans la littérature. De plus, le chat hyperthyroïdien constitue actuellement un modèle animal du goitre nodulaire toxique (deuxième grande cause d'hyperthyroïdie chez l'homme après la maladie de Basedow) qui n'ait vraisemblablement pas d'origine auto-immune malgré la présence d'auto-anticorps stimulant la croissance des thyrocytes et d'auto-anticorps anti-nucléaires.

Ainsi, la maladie de Basedow n'a vraisemblablement pas d'équivalent chez nos carnivores domestiques.

Deuxième partie :
Auto-immunité et diabète sucré

Figure 8 : Représentation anatomique du pancréas chez le chien (vue ventrale) (22)



1. Etude comparative morphologique et histologique du pancréas

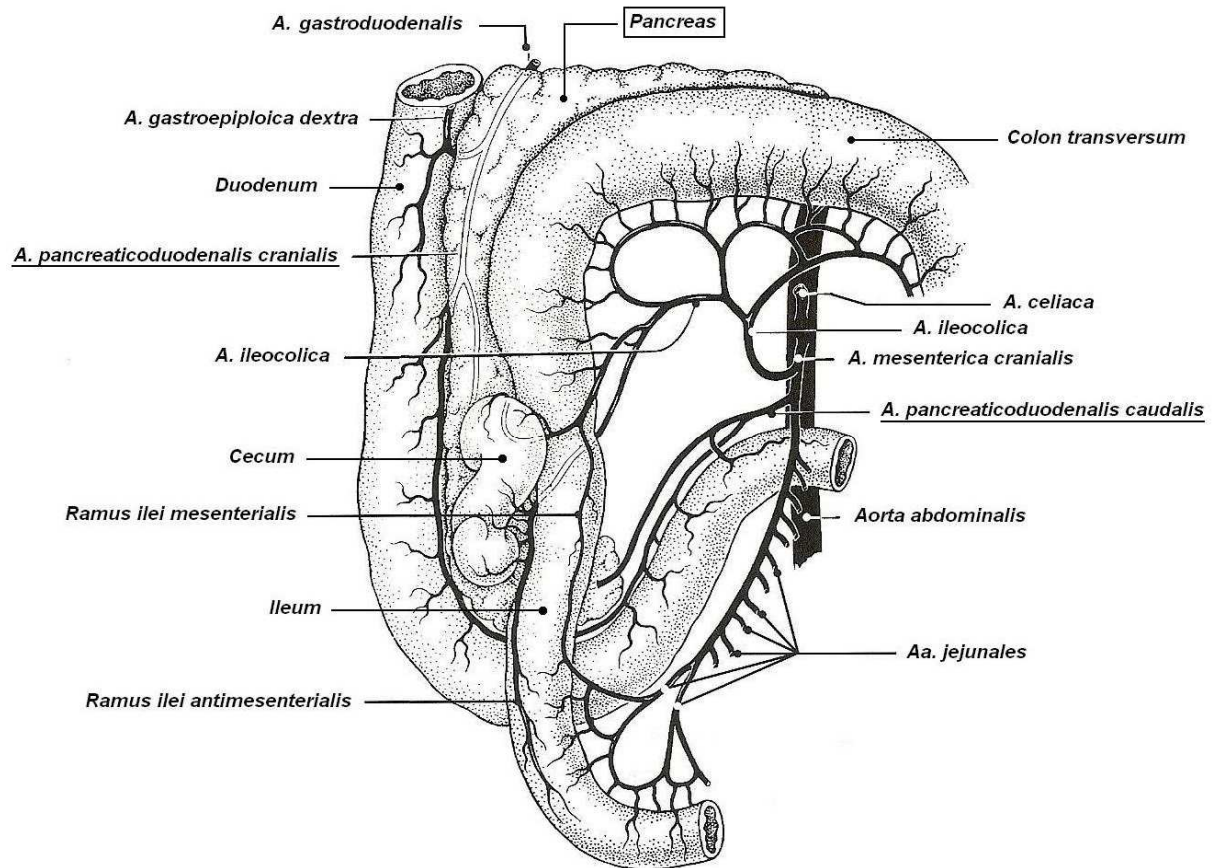
1.1. Organogénèse

Le pancréas provient de la fusion de deux bourgeons mésogastriques (les bourgeons pancréatiques dorsal et ventral) lors de l'organogénèse. Lorsque les deux ébauches pancréatiques s'interpénètrent, des anastomoses se créent entre leurs conduits excréteurs. Au départ le pancréas dispose donc de deux conduits excréteurs : le conduit pancréatique (anciennement "canal de Wirsung") provenant de l'ébauche ventrale et le conduit pancréatique accessoire (anciennement "canal de Santorini") issu de l'ébauche dorsale (22). La disposition définitive des conduits excréteurs du pancréas varie selon les espèces : chez l'homme et le chien les deux conduits persistent et s'abouchent respectivement au niveau de la grande papille et de la petite papille du duodénum, alors que chez le chat seul le conduit pancréatique est présent et s'abouche au duodénum par la grande papille. Cependant il a été décrit la présence d'un conduit pancréatique accessoire et d'une petite papille duodénale chez environ 20% des chats (22).

1.2. Conformation anatomique

Le pancréas est une volumineuse glande mixte annexée au duodénum, sa forme est très irrégulière et variable d'une espèce à l'autre. On lui reconnaît une partie moyenne ou corps (*Corpus pancreatis*) et deux extrémités : les lobes droit (*Lobus pancreatis dexter*) et gauche (*Lobus pancreatis sinister*) (Figure 8). Le corps du pancréas est la portion centrale de l'organe, il est placé dorsalement à la partie pylorique de l'estomac et à la partie crâniale du duodénum. Chez les carnivores, et l'homme surtout, on décrit le relief omental (*Tuber omentale*) qui est une portion du corps saillante dans la bourse omentale. Ce relief marque le rapport du pancréas avec la petite courbure de l'estomac à travers la paroi profonde du grand omentum. Chez les carnivores (et les ruminants), la veine porte marque une empreinte profonde dans le corps du pancréas : l'incisure pancréatique (*Incisura pancreatis*) (22). Le lobe droit correspond à la tête du pancréas humain. En général il s'applique dans la courbure crâniale et contre la partie descendante du duodénum, qu'il accompagne plus ou moins en direction caudale. C'est de cette région que se détachent les conduits excréteurs de la glande. Le lobe gauche équivaut à la queue du pancréas de l'homme. De texture généralement plus compacte, il continue le corps de la glande caudalement au fundus de l'estomac et arrive au voisinage de la rate, parfois même à son contact (22).

Figure 9 : Vascularisation artérielle du pancréas chez le chien (vue ventrale) (12)



1.3. Vascularisation

Les artères du pancréas sont nombreuses (Figure 9) et sont fournies par les trois branches de division de l'artère cœliaque (artères liénale, gastrique gauche et hépatique) et par l'artère mésentérique crâniale. L'artère liénale (*A. lienalis*) dessert le lobe gauche, l'artère gastrique gauche (*A. gastrica sinistra*) donne quelques petits rameaux destinés au corps du pancréas et les artères hépatique et mésentérique crâniale irriguent le lobe droit donnant respectivement les artères pancréatico-duodénales crâniale et caudale (22).

Les veines sont satellites des artères dans la glande. Elles sont drainées par la veine liénale (*V. lienalis*), les veines pancréatico-duodénales et éventuellement la veine mésentérique crâniale, puis tous ces vaisseaux sont collectés par la veine porte.

Les vaisseaux lymphatiques sont très nombreux : ceux issus du corps de l'organe sont drainés essentiellement par les nœuds lymphatiques hépatiques ; ceux du lobe droit par les nœuds lymphatiques pancréatico-duodénaux et enfin, ceux du lobe gauche par les nœuds lymphatiques liénaux.

1.4. Innervation

Les fibres nerveuses parasymphatiques préganglionnaires et sympathiques postganglionnaires, innervant le pancréas, émanent du plexus cœliaque et forment des plexus secondaires avant d'arriver au pancréas (22). Les rameaux nerveux destinés au lobe droit et au corps du pancréas proviennent du plexus hépatique et du plexus mésentérique crânial. Le lobe gauche est quant-à lui innervé par les fibres nerveuses provenant du plexus liéal. Les fibres nerveuses parasymphatiques sont excito-sécrétoires pour les cellules exocrines alors que les fibres nerveuses sympathiques sont frénatrices de la sécrétion et sont vasomotrices.

1.5. Structure histologique

Le pancréas est une glande mixte composée de cellules exocrines et de cellules endocrines. Les cellules exocrines représentent 98% des cellules pancréatiques, elles sont organisées en acini et produisent des enzymes qui seront libérées dans la lumière duodénale au cours de la digestion. Les cellules endocrines sont organisées en îlots anciennement appelés “îlots de Langerhans” ; elles sécrètent des hormones qui interviennent dans le métabolisme glucidique mais qui affectent également beaucoup d’autres processus. Ces hormones sont libérées dans la veine pancréatique qui débouche dans la veine porte.

Quatre types de cellules endocrines ont été identifiés (203) :

- Cellules A ou α : elles représentent environ 25% des cellules endocrines et sont responsables de la synthèse de glucagon, hormone hyperglycémiant et hyperlipidémiant.
- Cellules β : elles représentent près de 70% des cellules endocrines et sont responsables de la synthèse d’insuline, une hormone hypoglycémiant et hypolipidémiant.
- Cellules D ou δ : elles sont très minoritaires (< 5%) et sont responsables de la synthèse de somatostatine qui inhibe l’activité sécrétoire des cellules α et β .
- Cellules F ou PP: elles sont également minoritaires parmi les cellules endocrines ; elles sécrètent le polypeptide pancréatique (PP) qui agit sur les cellules bordantes de l’estomac et les cellules acineuses pancréatiques.

2. Diabète sucré : définition, classification et épidémiologie

Les hormones pancréatiques jouent un rôle important dans le métabolisme cellulaire, et notamment dans celui du glucose qui est le principal substrat énergétique des cellules. L'insuline est l'unique hormone hypoglycémisante de l'organisme ; c'est également l'unique hormone permettant un stockage énergétique sous diverses formes (graisses, glycogènes et protéines) (*cf. infra*). Dans ces conditions, toute atteinte de la sécrétion ou de l'action de l'insuline aura des conséquences importantes et délétères pour l'organisme. En effet, le glucose sanguin ne pourra plus être internalisé par les cellules et ne constituera plus une source d'énergie pour les cellules. De même, en raison des rôles anaboliques de l'insuline, un défaut de sécrétion ou d'action de cette hormone pancréatique, caractérisant un état de diabète sucré, précipitera le catabolisme cellulaire.

Le diabète sucré est un syndrome caractérisé par une hyperglycémie qui peut résulter d'une sécrétion insulinaire déficiente ^{et/ou} d'un défaut d'action de l'insuline sur les cellules cibles (9). La mise en évidence de la relation entre l'insuline et le diabète sucré, par Banting et Best en 1921, est relativement récente compte tenu que, dès les années 1860, Langerhans avait identifié les îlots pancréatiques, et qu'en 1889, Von Mering et Minkowski avaient démontré qu'une pancréatectomie provoquait systématiquement un diabète sucré. Banting et Best ont finalement extrait, des îlots de Langerhans, un facteur cellulaire à forte activité hypoglycémique qui fut baptisé "insuline".

Tableau XI : Classification étiologique du diabète sucré humain (9)

| | | |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diabète sucré de type 1 | Destruction des cellules β | A médiation immune Idiopathique |
| Diabète sucré de type 2 | Résistance à l'insuline et sécrétion d'insuline défectueuse | |
| Autres types spécifiques de diabète sucré | Anomalies génétiques affectant la fonction des cellules β | Chromosome 12, IINT-1 α (MODY3) Chromosome 7, glucokinase (MODY2) Chromosome 20, IINT-4 α (MODY1) Chromosome 13, insuliner promoter factor-1 (IPT-1; MODY4) Chromosome 17, IINT-1 β (MODY5) Chromosome 2, <i>Neuro D1</i> (MODY6) AND mitochondrial Autres anomalies |
| | Anomalies génétiques affectant l'action de l'insuline | Résistance à l'insuline de type A Léprechaunisme Syndrome de Rabson-Mendenhall Diabète lipotrophique Autres |
| | Affections du pancréas exocrine | Pancréatites Traumatisme pancréatique Pancréatectomie Néoplasie Fibrose kystique Hémochromatose Fibrocalculs pancréatiques Autres |
| | Endocrinopathies | Acromégalie Syndrome de Cushing Glucagonome Pheochromocytome Hyperthyroïdie Somatostatine Aldostérone Autres |
| | Diabètes induits par des produits chimiques ou des médicaments | Toxine vador Pentamidine Acide nicotinique Glucocorticoïdes Hormone Thyroïdienne Diazoxide Agonistes β -adrénergiques Thiazides Dilantin Interféron α Autres |
| | Infections | Rubéole congénitale Cytomégalovirus Autres |
| | Formes rares de diabètes à médiation immune | Syndrome de "l'homme raide" (de Stiffman) Anticorps anti-récepteur à insuline Autres |
| Autres syndromes génétiques parfois associés avec un diabète sucré | Syndrôme de Down Syndrôme de Klinefelter Syndrôme de Turner Syndrôme de Wolfram Ataxie de Friedreich Chorée de Huntington Syndrôme de Laurence-Moon-Biedl Dystrophie Myotonique Porphyrie Syndrôme de Prader-Willi Autres | |
| Diabète sucré gestationnel | Diagnostic initial pendant la grossesse | |

2.1. Classification des différents types de diabète sucré

La classification actuelle, établie en 1998 sur l'étio-pathogénie, succède à une première classification faite en 1979 par le NDDG (National Diabetes Data Group) tenant compte de critères épidémiologiques (210). Chez l'homme, la grande majorité des diabètes sucrés est due essentiellement à deux mécanismes étio-pathogéniques (Tableau XI) (10) :

- Diabète de type 1 (DS1) : Il s'agit du diabète anciennement appelé insulino-dépendant. Ce diabète se caractérise par une destruction à médiation immune des cellules β pancréatiques qui conduit à une déficience en insuline. L'origine de cette destruction des cellules β peut être un processus auto-immun (diabète à médiation immune) ou inconnue (diabète idiopathique). Ce diabète de type 1 sera détaillé ci-après.
- Diabète de type 2 (DS2) : Il s'agit du diabète jusqu'alors appelé non insulino-dépendant. Ce diabète est la conséquence d'une résistance à l'insuline (action défectueuse de l'insuline sur les cellules cibles) et/ou d'un défaut de sécrétion d'insuline dont l'étiologie reste encore inconnue à ce jour.

La classification du diabète sucré chez les carnivores domestiques repose aussi sur les mécanismes pathophysiologiques mis en jeu, bien que les antécédents familiaux soient rarement connus et que la présentation clinique, souvent équivoque, n'aide généralement pas à différencier un DS1 d'un DS2. De plus, les dépistages d'auto-anticorps anti-pancréas ne sont pas disponibles en routine pour le chien ou le chat (*cf. infra*). On considère alors la nécessité d'une insulinothérapie pour maintenir une glycémie normale ce qui permet de différencier un diabète insulino-dépendant (IDDM) d'un diabète non insulino-dépendant (NIDDM) (81). Les individus souffrant d'un IDDM doivent recevoir un traitement à base d'insuline exogène pour contrôler la glycémie et prévenir l'acidocétose à l'inverse du NIDDM qui nécessite une alimentation spécifique, une activité physique et parfois des médicaments hypoglycémifiants par voie orale.

La grande majorité (si ce n'est la quasi-totalité) des carnivores domestiques souffrent de diabètes insulino-dépendants (IDDM) au moment de leur diagnostic (81). Ce diabète insulino-dépendant est, en effet, caractérisé par une hypo-insulinémie (et notamment une absence de sécrétion d'insuline après administration de glucose ou de glucagon) et par la nécessité d'une insulinothérapie pour contrôler la glycémie. Les causes de IDDM n'ont pas

Tableau XII : Facteurs potentiellement impliqués dans l'étiopathogénie du diabète sucré du chien et du chat (81)

| Facteurs | Chien | Chat |
|-----------------------------------------------------|--------------|-------------|
| Susceptibilité génétique | ++ | ? |
| Insulite à médiation immune | ++ | ? |
| Pancréatite | ++ | ++ |
| Obésité | ++ | ++ |
| Dysendocrinie concomitante | | |
| Hyperadrénocorticisme | ++ | ++ |
| Acromégalie | Dicœstrus | ++ |
| Hypothyroïdie | ++ | - |
| Iatrogène | | |
| Corticothérapie prolongée | ++ | ++ |
| Prévention des chaleurs avec l'acétate de mégestrol | - | ++ |
| Infection | ++ | ++ |
| Affection concomitante | | |
| Insuffisance rénale | ++ | ++ |
| Affection cardiaque | ++ | ++ |
| Amylose pancréatique | ? | ++ |
| Hyperlipidémie | ++ | ? |

été clairement identifiées (Tableau XII) mais il semble, aujourd'hui, évident que l'étiologie du diabète insulino-dépendant est plurifactorielle chez des sujets prédisposés génétiquement. Ainsi, bien que l'étiologie exacte de cette déficience/destruction des cellules β chez les chiens et chats diabétiques reste aujourd'hui encore inconnue, plusieurs hypothèses pathologiques sont émises (44) :

- Hypoplasie/abiotrophie congénitale des cellules β .
- Destruction des cellules β associée à une affection du pancréas exocrine.
- Destruction des cellules β à médiation immune.
- Processus idiopathique

Le diabète non insulino-dépendant est dû à une déficience relative en insuline qui résulte d'un antagonisme de la fonction de l'insuline par d'autres hormones (44) :

- Hormones sexuelles lors du dioestrus ou de la gestation.
- Résistance à l'insuline secondairement à une autre dysendocrinie (hyperadrénocorticisme ou acromégalie)
- Résistance à l'insuline d'origine iatrogénique lors de corticothérapie ou de traitements progestagènes.

Le diabète de type 1 est insulino-dépendant alors que le diabète de type 2 peut être insulino-dépendant ou non insulino-dépendant selon la sévérité de la résistance à l'insuline et de la déficience en insuline (par dysfonctionnement des cellules β). Ceci explique pourquoi l'on observe, chez le chien et le chat, des diabètes non insulino-dépendants qui évoluent en diabète insulino-dépendant. On peut également observer l'évolution inverse (un IDDM qui devient un NIDDM) lorsque l'atteinte des îlots diminue avec le temps, par exemple par diminution d'une inflammation intercurrente, d'une maladie infectieuse, d'un processus néoplasique ou résolution d'un désordre endocrinien concomitant. (81).

Chez le chat il existe également des diabètes "transitoires" qui sont caractérisés par une absence de sécrétion d'insuline suite à l'administration de glucagon pendant la phase diabétique puis par une sécrétion d'insuline normale après la même administration de glucagon lorsque le chat n'est plus diabétique (119).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus international sur les critères de classification du diabète sucré chez le carnivore domestique, et malheureusement aucun test de laboratoire n'est aujourd'hui disponible en routine pour identifier la cause sous-jacente du

diabète. Les études menées sur des populations canines ont suggéré que, si les critères de classification établis chez l'homme étaient appliqués au chien, environ 50% des chiens diabétiques pourraient être classés comme souffrant d'un diabète sucré de type 1 par détection, chez-eux, d'auto-anticorps anti-cellules β pancréatiques (121). L'autre moitié des cas de diabète canins résultent probablement d'une destruction pancréatique ou d'une résistance à l'action de l'insuline chronique qui ne sont pas d'origine auto-immune : ils sont qualifiés "d'autres types spécifiques de diabète sucré" et de "diabètes gestationnels" (ou "diabète du dioestrus" selon qu'ils sont diagnostiqués respectivement pendant la gestation ou le dioestrus de la chienne). On considère donc qu'il y a trois formes principales de diabète sucré chez le chien : une forme similaire au diabète de type 1 de l'homme (et plus particulièrement du diabète auto-immun latent de l'adulte), une forme se rapprochant du diabète gestationnel de la femme et les autres types spécifiques de diabètes sucrés (244).

Historiquement les vétérinaires avaient la même approche diagnostique du diabète sucré pour le chien et le chat, les stratégies thérapeutiques des diabètes félines étaient également calquées sur celles du chien. L'approfondissement des connaissances pathophysiologiques et cliniques ont mis en évidence des différences fondamentales entre les deux espèces. Chez le chat, une résistance à l'insuline ainsi qu'une sécrétion en insuline altérée ont été mises en évidence chez des chats diabétiques (dont la plupart étaient obèses) tout comme la présence de lésions d'amyloïdose à l'examen histologique des pancréas chez presque tous les chats diabétiques. Ces ressemblances cliniques et pathophysiologiques avec le DS2 humain sont très évocatrices d'étiologies identiques. C'est pourquoi la majorité des diabètes sucrés chez le chat (80-95%) est considérée comme du diabète sucré de type 2 (114, 245).

2.2. Données épidémiologiques du diabète sucré

• Chez l'homme

En 1995, il y avait environ 135 millions d'individus diabétiques (types 1 et 2 confondus) selon l'OMS, ce nombre est passé à 171 millions en 2000 et tous les experts pronostiquent que ce nombre passera à 300 millions d'ici 2025 (75). Environ 5-10% des diabètes sucrés sont de type 1 et 90-95% sont de type 2, les autres types de diabète sucré étant minoritaires (9).

L'incidence du diabète de type 1 en Europe suit un gradient décroissant du nord au sud, avec une exception en Sardaigne où l'incidence est parmi les plus fortes rejoignant celle de la Finlande (38 cas pour 100.000 habitants par an) (250). En France l'incidence est proche de 10 cas pour 100.000 habitants par an (en 1999) et la prévalence atteint 0,4% de la population générale (179). Aux Etats-Unis, près de 16 millions de diabétiques sont recensés dont 1,5 million de diabétiques de type 1 (soit $\approx 9,4\%$) ; la prévalence du diabète sucré chez la population caucasienne est de 3 à 8% mais elle peut être beaucoup plus élevée chez certaines minorités ethniques comme les Afro-américains, les hispaniques et les indiens Pima (75). Le diabète de type 1 est l'une des affections chroniques les plus répandues chez l'enfant, avec une incidence maximale vers 14 ans, mais elle peut tout aussi bien se déclarer chez l'adulte (des cas d'octogénaires ont été rapportés) (9). En Belgique, les incidences du diabète de type 1 entre 0-15 ans et entre 15-39 sont identiques et 40% des cas sont diagnostiqués avant 15 ans (163). Au total, l'incidence du diabète de type 1 a considérablement augmenté ces 50 dernières années, et cela dans tous les groupes d'âge, allant jusqu'à être multipliée par 5 en Finlande (154).

• Chez le chien

Le diabète sucré est l'une des affections endocriniennes les plus fréquentes, qui touche plus particulièrement les adultes et les vieux chiens, la majorité des cas étant décrits après 7 ans d'âge. La prévalence du diabète sucré chez le chien, à l'instar de l'homme, a considérablement augmenté ces dernières années ; par exemple, en Australie elle est passée de 1,9‰ dans les années 70 à près de 5,8‰ en 1999 (244). De plus, la prévalence du diabète sucré est très variable selon les lignées étudiées : au Royaume Uni elle varie de 0,005 à 1,5%, elle est faible chez les Boxer et élevée chez les Samoyèdes (271). Le diabète de type 1 (proche du diabète auto-immun latent de l'adulte chez l'homme) semble être la forme la plus fréquente de diabète sucré chez le chien avec près de 50% des cas (121). A l'inverse, le diabète résultant d'une résistance à l'insuline semble être la forme de diabète la moins fréquente ; il peut être associé à des affections responsables de cette résistance à l'action de l'insuline comme, par exemple, un hyperadrénocorticisme ou syndrome de Cushing, une acromégalie ou encore une situation d'obésité (81). Le NIDDM devient clinique lorsque la fonction insulino-sécrétrice des cellules β est altérée par des phénomènes immunologiques ou par une pancréatite chronique.

Tableau XIII : Comparaison des risques relatifs de développer un diabète sucré chez différentes races canines (aux Etats-Unis) (81)

| Race | Nombre d'animaux étudiés | Nombre de contrôles – | Risque relatif |
|----------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Terrier australien | 33 | 3 | 9,39 |
| Schnauzer moyen | 96 | 14 | 5,85 |
| Schnauzer nain | 526 | 88 | 5,10 |
| Bichon frisé | 39 | 11 | 3,03 |
| Spitz | 34 | 10 | 2,90 |
| Fox-terrier | 88 | 28 | 2,68 |
| Caniche nain | 712 | 244 | 2,49 |
| Samoyède | 159 | 56 | 2,42 |
| Cairn Terrier | 61 | 23 | 2,26 |
| Spitz-Loup | 47 | 18 | 2,23 |
| Bichon Maltais | 42 | 20 | 1,79 |
| Caniche miniature | 186 | 90 | 1,76 |
| Lhasa Apso | 85 | 47 | 1,54 |
| Terrier du Yorkshire | 96 | 57 | 1,44 |
| Lignées croisées | 1755 | 1498 | 1,00 (groupe de référence) |
| Springer anglais | 62 | 77 | 0,69 |
| Setter irlandais | 66 | 84 | 0,67 |
| Beagle | 70 | 94 | 0,64 |
| Setter anglais | 29 | 41 | 0,60 |
| Basset Hound | 28 | 43 | 0,56 |
| Terrier de Boston | 27 | 45 | 0,56 |
| Rottweiler | 37 | 62 | 0,51 |
| Doberman | 103 | 180 | 0,49 |
| Labrador Retriever | 199 | 375 | 0,45 |
| Berger australien | 32 | 62 | 0,44 |
| Cocker anglais | 77 | 186 | 0,35 |
| Golden Retriever | 91 | 274 | 0,28 |
| Berger des Shetland | 27 | 109 | 0,21 |
| Colley | 25 | 104 | 0,21 |
| Berger allemand | 68 | 317 | 0,18 |

Tableau XIV : Comparaison des risques relatifs de développer un diabète sucré chez différentes races canines (au Royaume-Uni) (271)

| Race | Risque relatif (RR) |
|---------------------------------------|---------------------|
| Risque faible (RR<0,7) | |
| Boxer | 0,07 |
| Braque de Weimar | 0,10 |
| Berger allemand | 0,15 |
| Staffordshire Bull Terrier | 0,15 |
| Golden Retriever | 0,19 |
| Springer anglais | 0,41 |
| Risque neutre (0,7<RR<2) | |
| Cocker anglais | 0,75 |
| Croisés | 0,80 |
| Labrador Retriever | 0,96 |
| Doberman | 1,22 |
| Terrier du révérend Jack Russell | 1,24 |
| Cavalier King Charles Spaniel | 1,45 |
| West Highland White Terrier | 1,69 |
| Rottweiler | 1,74 |
| Risque modéré (2<RR<5) | |
| Caniche | 2,40 |
| Border Terrier | 2,49 |
| Setter anglais | 2,67 |
| Teckel | 2,83 |
| Colley | 2,88 |
| Border Collie | 2,88 |
| Schnauzer | 3,19 |
| Terrier du Yorkshire | 3,47 |
| Bichon frisé | 3,59 |
| Risque élevé (RR>5) | |
| Cairn Terrier | 6,80 |
| Samoyède | 17,3 |

Les femelles sont plus fréquemment atteintes que les mâles, cette différence peut s'expliquer par l'influence du cycle sexuel sur l'action de l'insuline. Chez la chienne non gravide, la phase de diœstrus dure aussi longtemps que la période de gestation normale (environ 9 semaines) et les profils hormonaux sont sensiblement les mêmes que la chienne soit gravide ou non (81, 244). Les diabètes diagnostiqués lors de la gestation ou du diœstrus sont proches des diabètes gestationnels diagnostiqués chez la femme enceinte et doivent, s'ils persistent après le diœstrus ou la mise-bas, être explorés afin de les classer en DS1 ou en autre type spécifique de diabète sucré. La prévalence du diabète sucré de type 1 est plus élevée chez certaines familles de Samoyèdes, Cairn terriers, Terriers tibétains, Caniches mains et Rottweilers. A l'inverse certaines familles de Boxers, Bergers allemands, Cockers anglais, Golden Retrievers et Colleys ont une prévalence inférieure à celle de la population générale (Tableaux XIII et XIV) (81, 271).

• Chez le chat

Le diabète sucré est l'une des dysendocrinies les plus fréquentes du chat, il affecte en moyenne 0,5% des chats [0,25-1%] sachant que la prévalence ne cesse d'augmenter ces dernières années, elle a été multipliée par 15 en 30 ans aux Etats-Unis (119, 243). Approximativement 80 à 95% des chats diabétiques souffrent de diabète de type 2 et 5-20% d'autres types spécifiques de diabètes (dont la plupart résultent d'un adénocarcinome pancréatique). Environ 70% des chats sont insulino-dépendants au moment du diagnostic en raison d'une "toxicité" du glucose sur les cellules β (7).

Les cas de diabète chez les jeunes chats sont rarissimes alors que les chats âgés de plus de 8 ans représentent plus de la moitié des diabétiques ; une récente étude américaine a même montré que 82% des chats diagnostiqués diabétiques dans les hôpitaux universitaires vétérinaires étaient âgés de 7 ans ou plus (234). L'âge a, en effet, été identifié comme le facteur de risque le plus important quant au développement d'un diabète sucré chez le chat puisque l'incidence augmente progressivement avec l'âge du chat jusqu'à un maximum entre 10 et 13 ans d'âge (244).

Parmi la population de chats diabétiques on remarque une distribution hétérogène selon le poids, l'âge, le genre et la stérilisation ou non des animaux et la race. Les chats obèses sont trois à cinq fois plus sujets au diabète que les chats possédant un indice de masse corporel normal. De même, les chats stérilisés ont deux fois plus de risque de développer un diabète sucré que les chats non stérilisés (119), ceci pourrait s'expliquer par la prise de poids

Figure 10 : Structure covalente de l'insuline humaine (203)

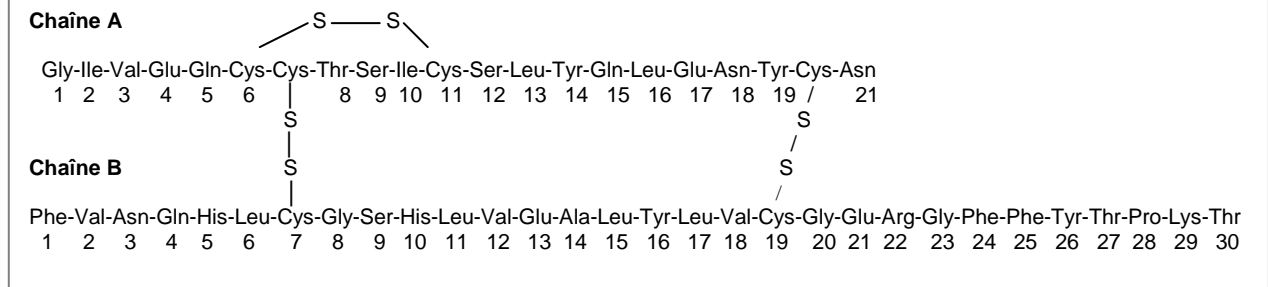
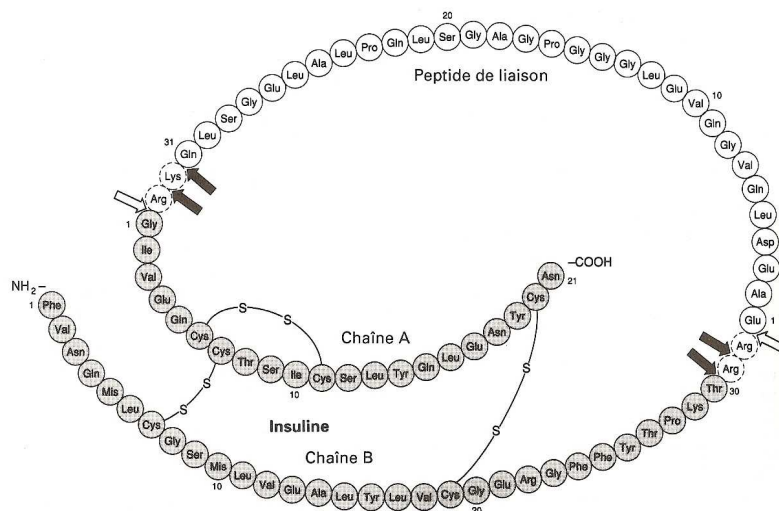


Tableau XV : Variations spécifiques de la séquence en acides α -aminés de l'insuline (81)

| Espèce | Position de l'acide α -aminé | | | |
|--------------|-------------------------------------|------|-----|----------|
| | Chaîne A | | | Chaîne B |
| | A8 | A10 | A18 | B30 |
| Homme | Thr | Ileu | Asn | Thr |
| Chien | Thr | Ileu | Asn | Ala |
| Chat | Ala | Val | His | Ala |

Figure 11 : Structure de la proinsuline humaine (203)



La molécule d'insuline est rattachée au peptide C par des liaisons dipeptidiques au niveau de deux sites. Un clivage initial par une enzyme de type trypsine (\Rightarrow) suivi de plusieurs clivages par une enzyme de type carboxypeptidase (\blacktriangleright) produisent l'insuline (hétérodimère A-B) et le peptide C.

souvent consécutive à la stérilisation de l'animal. Il semble qu'il y ait une prédisposition sexuelle au diabète sucré car les mâles sont plus volontiers atteints que les femelles (environ 1,5 fois plus) (234). Il existe certaines races de chats où la prévalence est plus élevée que dans la population féline générale comme par exemple les chats Birmans (uniquement en Australie, en Nouvelle Zélande et au Royaume-Uni) où la prévalence est de 1,75% avec notamment 1 chat sur 10 de plus de 8 ans qui est diabétique (243). Il a aussi été noté que, chez les chats Birmans, l'âge moyen du diagnostic du diabète sucré était plus tardif de 2 ans par rapport aux autres races de chats australiens (167).

De plus, les animaux sous traitement à base de glucocorticoïdes ou les mâles recevant de l'acétate de mégestrol sont plus fréquemment atteints de diabète sucré (188).

3. Perturbations métaboliques lors du diabète sucré

3.1. Rôle central de l'insuline dans les différentes voies métaboliques

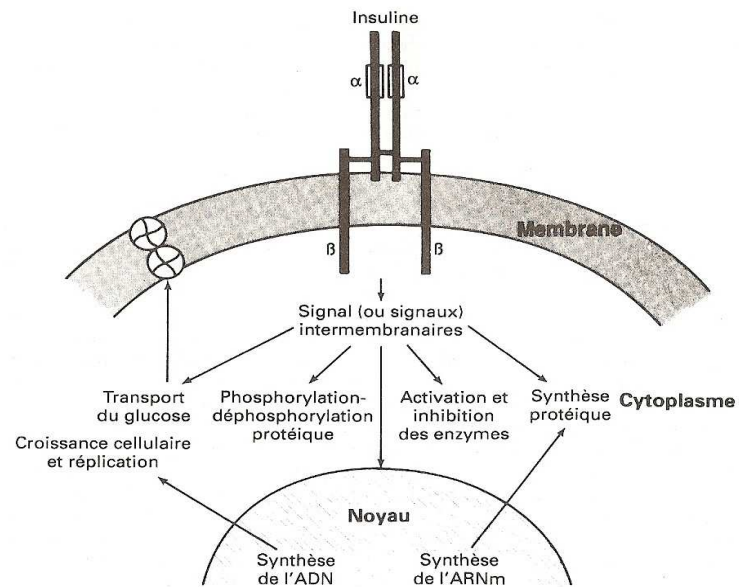
3.1.1. Structure et synthèse de l'insuline

L'insuline est un polypeptide renfermant deux chaînes, A et B, rattachées par deux ponts disulfure interchaînes qui relient A7 à B7 et A20 à B19. Un troisième pont disulfure intrachaîne relie les résidus 6 et 11 de la chaîne A. Le site de ces trois ponts disulfure est constant et, dans la plupart des espèces, les chaînes A et B renferment respectivement 21 et 30 acides α -aminés (Figure 10 et Tableau XV) (203).

Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11 alors qu'il est situé sur le chromosome 18 chez le chien (271). La plupart des mammifères n'expriment qu'un seul gène de l'insuline qui est organisé comme le gène humain, mise à part les rongeurs qui possèdent deux gènes codant chacun pour une proinsuline unique qui sera transformé en deux molécules d'insuline actives et distinctes.

L'insuline est synthétisée dans les cellules β sous forme d'une préprohormone (P.M. 11,5 kDa) qui subit l'action d'une peptidase dans le réticulum endoplasmique afin d'obtenir la proinsuline (P.M. \approx 9 kDa, 78 à 86 acides α -aminés selon l'espèce) dont la conformation permet de former les ponts disulfure appropriés (Figure 11) (203). Cette proinsuline va subir une série de clivages peptidiques à des sites spécifiques ce qui conduit à la formation d'insuline mature et de peptide C (molécule ne possédant aucune activité biologique connue) en quantités équimolaires dans les granules de sécrétion (171). Une stimulation appropriée (*cf. infra*) entraîne la fusion des granules

Figure 12 : Effets de la fixation de l'insuline sur son récepteur (203)



La liaison entre l'insuline et son récepteur provoque la libération de signaux cellulaires qui modulent un très grand nombre d'évènements intracellulaires.

matures avec la membrane plasmique et donc la libération de leur contenu dans le milieu extracellulaire par émiocytose.

Le métabolisme de l'insuline, assuré par le foie, les reins et le placenta, est très rapide ce qui provoque une demi-vie plasmatique courte (ne dépassant pas 5 minutes) (203).

3.1.2. Mode d'action de l'insuline

L'action de l'insuline commence quand l'hormone lie un récepteur glycoprotéique spécifique à la surface de la cellule cible. Les diverses actions de l'hormone s'exercent en quelques secondes ou quelques minutes (transport, phosphorylation des protéines, activation et inhibition des enzymes, synthèse de l'ARNm) ou après quelques heures (synthèse des protéines et de l'ADN et croissance cellulaire) (Figure 12) (203).

• Structure du récepteur insulinique

Les techniques biochimiques et les techniques de l'ADN recombinant ont permis d'étudier en détail le récepteur de l'insuline. Il s'agit d'un hétérotétramère formé de deux sous-unités glycosylées, α et β , dans la configuration $\alpha_2\text{-}\beta_2$, rattachées par des ponts disulfure. Chacune des deux sous-unités glycoprotéiques a une structure et des fonctions propres (41) :

- La sous-unité α (P.M. 120 kDa) est presque complètement extracellulaire ; c'est sur elle que se fixe l'insuline, probablement via un domaine riche en cystéine.
- La sous-unité β (P.M. 80kDa) est une protéine transmembranaire ; la portion cytoplasmique possède une activité tyrosine kinase (et cela même en l'absence de son ligand) et renferme un site d'autophosphorylation. Plusieurs régions de la sous-unité β manifestent une homologie séquentielle avec les récepteurs de l'EGF et de l'IGF-1 (facteur de croissance de type insulinique 1 ou somatomédine C).

Le récepteur de l'insuline est constamment synthétisé et dégradé, et sa demi-vie est de 7 à 12 heures en l'absence de ligand. Il est synthétisé dans le réticulum endoplasmique rugueux sous la forme d'un précurseur peptidique unique (P.M. 210 kDa). Il sera ensuite clivé par une protéase pour former les sous-unités α et β qui subiront une glycosylation dans la région du Golgi. Le précurseur du récepteur de l'insuline humaine renferme 1355 ou 1343 acides α -aminés (selon la présence ou non de l'exon 11) (41).

Chez les mammifères, les récepteurs de l'insuline sont présents sur presque toutes les cellules, à des concentrations allant jusqu'à 200.000 par cellules sur les hépatocytes et les

adipocytes à quelques milliers sur les fibroblastes et quelques dizaines sur les globules rouges (41). L'insuline exerce tout un éventail d'effets bien connus sur les processus métaboliques ; elle agit également sur la croissance et la réplication des cellules, sur l'organogénèse et la différenciation fœtales, ainsi que dans la réparation et la régénération des tissus.

• Transduction du signal

La fixation de l'insuline sur son récepteur membranaire se produit au niveau de ses deux sous-unités α . Ces deux sous-unités reconnaissent l'hélice finale N-terminale de la chaîne A de l'insuline et une liaison s'établit entre celles-ci et le groupement hydroxyle de la tyrosine 19 de la chaîne A. La fixation de l'insuline sur son récepteur provoque un changement de conformation de la chaîne α . On assiste ensuite à un regroupement des récepteurs dans une zone cellulaire délimitée qui forment ainsi des microagrégats. Ce changement de conformation des sous-unités α provoque l'activation des sous-unités β (démassage des domaines tyrosine kinase) qui sont alors capables de se phosphoryler mutuellement au niveau des résidus tyrosine. Ceci dégage les sites de fixation de l'ATP, la reconnaissance de plusieurs substrats et leur phosphorylation sur les résidus tyrosyles (par exemple les protéines IRS (Insulin Receptor Substrate) dont on a identifié 4 types et les tyrosines kinases cytoplasmiques Shc) (41).

Ces mécanismes sont à l'origine de différentes cascades réactionnelles. Les IRS comprennent un domaine N-terminal, contenant un domaine de liaison aux phosphotyrosines, qui permet leur fixation sur la tyrosine 972 de la sous-unité β (41). Elles diffèrent par leurs extrémités C-terminales qui présentent plusieurs sites tyrosine pouvant être phosphorylés. Ces modalités d'activation en cascade conduisent aux effets principalement métaboliques de l'insuline. L'autre voie de signalisation implique la liaison de l'enzyme Shc à la sous-unité β . Les enzymes Shc activées initient des cascades de phosphorylations stimulant des kinases qui auront des effets sur la transcription ou l'inhibition de certains gènes.

L'ensemble ligand-récepteur est ensuite internalisé par endocytose et ces deux molécules sont dégradées. L'internalisation du récepteur est probablement un moyen de contrôler la concentration et le renouvellement du récepteur. Par exemple, quand les concentrations d'insuline plasmatique sont élevés (lors d'obésité, d'acromégalie, d'insulinome, etc...), le nombre de récepteurs de l'insuline est diminué et les tissus cibles deviennent moins sensibles à l'insuline (41). Lors d'hyperinsulinémie de longue durée, le

recyclage des récepteurs est stoppé, les cellules deviennent alors vierges de tout récepteur insulinique et sont donc complètement résistantes à son action. Un fois l'insulinémie normalisée, il faudra un certain laps de temps avant d'avoir de nouveau une expression des récepteurs de l'insuline, ce temps de latence correspondant à la synthèse des différents constituants de ces récepteurs.

Une atteinte du nombre de récepteurs insuliniques ou de leur affinité modifie directement la sensibilité des cellules cibles à l'insuline. En effet, sans récepteur efficace l'insuline est sans effet. Le récepteur de l'insuline (et les molécules intervenant dans la cascade de signalisation) peut donc être impliqué dans la pathologie diabétique et plus particulièrement le diabète de type II (88, 198).

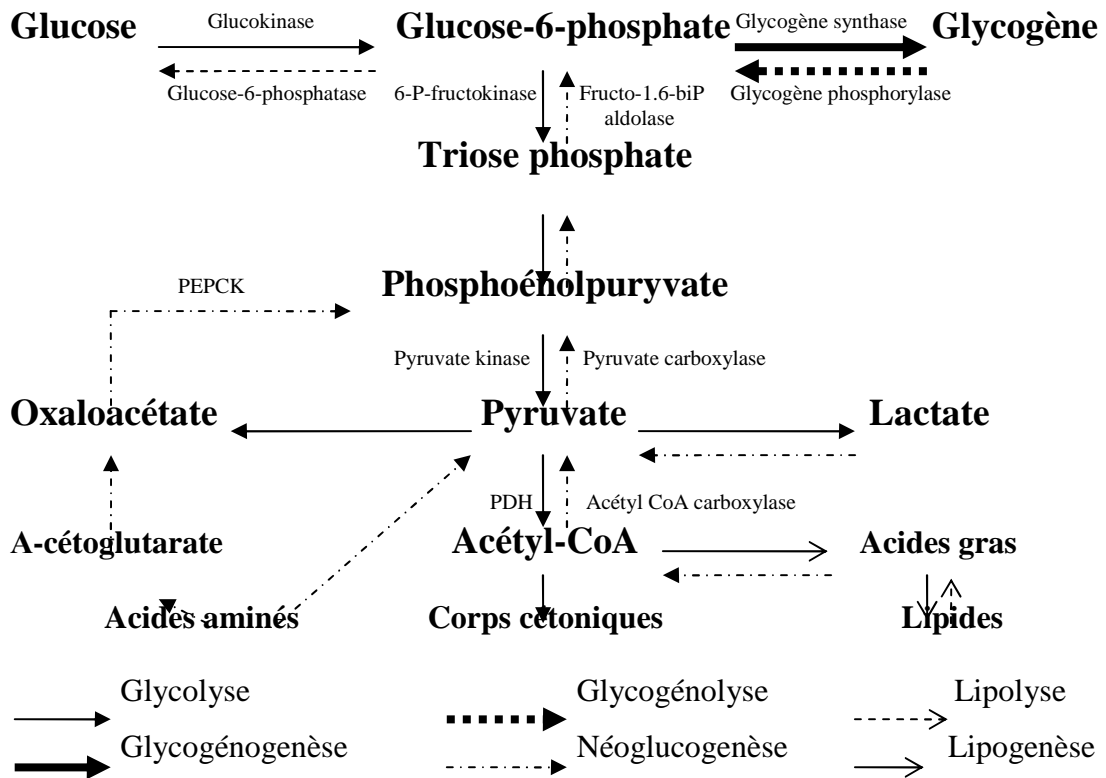
3.1.3. Différents rôles de l'insuline sur l'organisme

• Rôle de l'insuline dans le devenir du glucose sanguin

Le glucose est le principal substrat énergétique des cellules de l'organisme et parfois l'unique source d'énergie pour certaines d'entre elles telles que les cellules neuronales, les hématies et les cellules médullo-surrénales. Le maintien d'une glycémie constante (concentration du glucose dans le sang) est donc primordial pour la survie de l'individu. La régulation de la glycémie est assurée par les cellules pancréatiques α et β qui adaptent leur sécrétion hormonale en fonction de la concentration circulante en glucose.

L'insuline a un rôle central dans le métabolisme des glucides : sa fonction majeure est de promouvoir l'utilisation et le stockage du glucose sanguin (54). En tant qu'unique hormone hypoglycémisante, l'insuline a un rôle essentiel dans le maintien d'une glycémie constante. La glycémie résulte d'un équilibre entre les voies d'entrée du glucose dans le sang, l'utilisation du glucose par les cellules de l'organisme et le stockage de ce même glucose sous forme de glycogène, de protéines ou de lipides. Les valeurs usuelles de la glycémie sont propres à chaque espèce : entre 4,48 et 6,72 mmol/l [0,8-1,2 g/l] chez l'homme, 5,6 et 6,16 mmol/l [1,0-1,1 g/l] chez le chien et de 6,05 mmol/l (1,08 g/l) chez le chat ; une glycémie au-delà de ces valeurs caractérisent une hyperglycémie alors que si elle est en dessous des valeurs usuelles on est en présence d'une hypoglycémie (81).

Figure 13 : Représentation des principales voies métaboliques du glucose dans un hépatocyte (203)



L'insuline stimule la glycolyse, la glycogénogenèse et la lipogenèse. A l'inverse, elle inhibe la glycogénolyse, la néoglucogenèse et la lipolyse.

L'insuline promeut le stockage du glucose en agissant principalement sur le foie, les muscles et le tissu adipeux. Elle intervient en assurant le transfert du glucose du sang vers de nombreuses cellules et stimule le dépôt cellulaire du glucose sous forme d'acides gras et de glycogène et inhibe la néoglucogenèse.

Cette hormone contrôle le transport membranaire du glucose (41). La concentration intracellulaire du glucose libre est beaucoup plus faible que sa concentration extracellulaire. Il est suggéré que l'intensité du transport du glucose à travers la membrane plasmique des cellules musculaires et adipeuses détermine le niveau de phosphorylation du glucose et ainsi les autres étapes de son métabolisme (203). Le D-glucose et les autres sucres ayant une configuration similaire aux positions C₁-C₃ (galactose, D-xylose et L-arabinose) entrent dans les cellules adipeuses ou musculaires par diffusion facilitée avec un transporteur (GLUT-4) dont la translocation membranaire est contrôlée par l'insuline (136). En revanche, l'insuline ne stimule pas directement la diffusion facilitée du glucose dans les hépatocytes, mais favorise indirectement l'entrée du glucose dans le foie en amplifiant la formation de glucose-6-phosphate grâce à l'action de la glucokinase, enzyme activée et induite par l'insuline. Cette phosphorylation rapide maintient une concentration en glucose libre très basse dans l'hépatocyte, ce qui favorise son entrée par simple diffusion selon le gradient de concentration.

L'insuline influence aussi l'utilisation intracellulaire du glucose (Figure 13). Chez un individu normal, environ la moitié du glucose ingéré est transformée en énergie par la voie glycolytique et environ la moitié est emmagasinée sous forme de lipides (30 à 40%) ou de glycogène (≈ 10%). En absence d'insuline, la glycolyse diminue et les processus anaboliques de la glycogénogenèse et de la lipogenèse deviennent limités.

L'insuline accroît la glycolyse hépatique en augmentant l'activité et la quantité de plusieurs enzymes clés dont la glucokinase, les phosphofructokinases 1 et 2 et la pyruvate kinase (136). La stimulation de la glycolyse augmente l'utilisation du glucose et diminue donc la libération de celui-ci dans le plasma. L'insuline abaisse également l'activité de la glucose-6-phosphatase, enzyme de la néoglucogenèse présente dans les hépatocytes mais pas dans les cellules musculaires.

Dans le foie et les muscles, l'insuline stimule la conversion du glucose en glucose-6-phosphate qui subit alors une isomérisation en glucose-1-phosphate puis une 2^{ème} activation sous forme d'UDP glucose qui est incorporé dans le glycogène par une enzyme (la glycogène synthase) dont l'activité est stimulée également par l'insuline. Cette action est naturellement

indirecte et double. L'insuline abaisse la concentration de l'AMPc intracellulaire en activant une phosphodiesterase et en inhibant l'adénylate cyclase (54). Comme la phosphorylation des résidus Ser/Thr par la PKA (Protéine Kinase AMPc dépendante) inactive la glycogène synthase, de faibles concentrations de ce nucléotide cyclique permettent à l'enzyme de conserver sa forme active. De plus, l'insuline active également des protéines qui hydrolysent les esters phosphoriques éventuellement présents sur la glycogène synthase ce qui permet aussi de conserver l'enzyme sous sa forme active. Pour résumé, l'insuline a un effet anabolique sur le métabolisme du glycogène et diminue la production de glucose à partir du glycogène cellulaire.

Les actions de l'insuline sur le transport du glucose, la glycolyse et la glycogénogenèse s'effectuent en quelques secondes ou quelques minutes, car elles nécessitent uniquement l'activation ou l'inhibition d'enzymes par phosphorylation ou déphosphorylation. Un effet à plus long terme sur le glucose plasmatique fait intervenir l'inhibition de la néoglucogenèse (NGG) par l'insuline (54, 203). La formation du glucose à partir de précurseurs non glucidiques nécessite une série d'étapes enzymatiques dont plusieurs sont stimulées par le glucagon (agissant par l'intermédiaire de l'AMPc), par les hormones glucocorticoïdes et, à un moindre degré, par des agents α et β -adrénergiques, l'angiotensine II et la vasopressine. L'insuline va inhiber ces mêmes étapes. La phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) est l'enzyme clé de la néoglucogenèse dans le foie : elle transforme l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate. L'insuline diminue la quantité de PEPCK en réprimant de façon sélective la transcription du gène qui code l'ARNm de cette enzyme (136).

• Effets de l'insuline sur le métabolisme lipidique

L'insuline stimule la lipogenèse dans le tissu adipeux en fournissant l'acétyl-CoA et le NADH nécessaires pour la synthèse des acides gras, en maintenant l'acétyl-CoA carboxylase (enzyme qui catalyse la conversion de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA : 1^{ère} étape de la biosynthèse d'acides gras) sous forme active, et en fournissant le glycérol nécessaire à la synthèse des triacylglycérols (54, 203). L'effet global de l'insuline sur les graisses est donc anabolique. L'insuline est également un puissant inhibiteur de la lipolyse dans le foie et le tissu adipeux et, à cet égard, elle exerce un effet anabolique indirect. Cela est partiellement dû au pouvoir de l'insuline de diminuer les concentrations tissulaires de l'AMPc (qui sont augmentées dans ces tissus par le glucagon et l'adrénaline) et aussi au fait que l'insuline inhibe l'activité des lipases hormono-sensibles. L'insuline provoque une diminution des

concentrations circulantes en acides gras libres ce qui renforce l'action hormonale sur le métabolisme des glucides puisque les acides gras inhibent la glycolyse à plusieurs étapes et stimulent la gluconéogenèse. L'insuline semble affecter également la formation ou la clairance des VLDL (Very Low Density Lipoprotein) et des IDL (Intermediate-density lipoprotein) (203).

• Effets de l'insuline sur le métabolisme protéique

Généralement, l'insuline exerce un effet anabolique sur le métabolisme des protéines ; elle stimule la synthèse des protéines et retarde leur dégradation. L'insuline stimule l'incorporation des acides aminés neutres dans le muscle indépendamment de l'entrée du glucose ou de l'incorporation des acides aminés dans les protéines. Les effets de l'insuline sur la synthèse des protéines en général dans les muscles squelettiques, dans le muscle cardiaque et dans le foie s'exerceraient au niveau de la traduction des ARNm (41). Au cours des dernières années, on a montré que l'insuline influence la synthèse de protéines spécifiques en effectuant des changements dans les ARNm correspondants. Par exemple, le taux de transcription du gène de la PEPCK (phosphoénolpyruvate carboxykinase) est abaissé de façon sélective dans les minutes qui suivent l'addition d'insuline à des cellules cultivées d'un hépatome (261). L'effet de l'insuline sur la synthèse protéique passe en partie par l'activation de la protéine ribosomique S6 après phosphorylation par des S6 kinases par la voie de la PI3K (Phosphatidyl Inositol 3-Kinase) en ce qui concerne la p70 S6 kinase et par la voie de la MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) en ce qui concerne la p90 S6 kinase (41). De plus, une nouvelle voie d'activation globale de la synthèse protéique a été récemment montrée, elle met en jeu le facteur eIF-4E qui fait partie du complexe d'initiation de la traduction et qui est initialement inhibé dans un complexe avec la protéine Phas-1 (ou 4E-BP1). Cette dernière est phosphorylée après activation par l'insuline de la PI3K puis de la p70 S6 kinase, ce qui l'empêche de se lier au facteur eIF-4E, permettant ainsi la formation du complexe d'initiation de la traduction protéique (41).

L'action de l'insuline sur la transcription des gènes peut également expliquer son effet sur l'embryogenèse, la différenciation, la croissance et la réplication des cellules (41).

• Effets de l'insuline sur la réplication cellulaire

L'insuline stimule la prolifération d'un certain nombre de cellules en culture et elle interviendrait également dans la régulation de la croissance *in vivo*. Les fibroblastes cultivés

sont les cellules les plus fréquemment utilisées pour étudier le contrôle de la croissance. Dans de telles cellules, l'insuline stimule la progression du cycle cellulaire de cellules arrêtées à la phase G₁ du cycle (41).

Un nouveau champ de recherche prometteur concerne les activités de la tyrosine kinase. Le récepteur de l'insuline et les récepteurs de plusieurs autres peptides stimulant la croissance, dont le PDGF (facteur de croissance des plaquettes) et l'EGF (facteur de croissance épidermique), ont une activité tyrosine kinase. Curieusement, plusieurs produits oncogènes, dont quelques-uns seraient des stimulants de la réplication des cellules malignes, manifestent également une activité tyrosine kinase (41).

3.1.4. Régulation de la sécrétion d'insuline

La sécrétion d'insuline dans le sang est permanente, étant donnée sa demi-vie courte, mais soumise à des processus régulateurs importants. La vitesse de sécrétion de l'insuline est déterminée initialement par la glycémie. Quand cette dernière augmente, l'insuline est sécrétée à une vitesse accrue. Cette augmentation de l'insuline accélère l'entrée du glucose sanguin dans le foie et les muscles où il est essentiellement transformé en glycogène. Ceci provoque une diminution du glucose sanguin jusqu'à sa concentration normale, amenant la sécrétion d'insuline à se ralentir jusqu'à sa vitesse normale. Il y a donc une relation de rétrocontrôle minutieusement ajustée entre la vitesse de sécrétion de l'insuline et la glycémie (203).

D'autres molécules peuvent influencer la sécrétion d'insuline par les cellules β ; c'est le cas des hormones du tractus gastro-intestinal (= incrétines) comme le GLP (Glucagon-Like Peptide), le GIP (Polypeptide Inhibiteur Gastrique) et la sécrétine qui stimulent la sécrétion d'insuline. Les hormones pancréatiques influencent également la sécrétion d'insuline, le glucagon, en présence de substrats métaboliques, a une action stimulante alors que la somatostatine et le polypeptide pancréatique ont tous deux des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline. La leptine, hormone de satiété produite par les adipocytes, inhibe également la sécrétion plasmatique d'insuline (123, 136).

Le système nerveux influence également la sécrétion d'insuline par les cellules β :

- L'innervation sympathique, par le biais de récepteurs α ₂-adrénergiques et de leur neurotransmetteur (la noradrénaline), a une action inhibitrice sur les cellules β . Quand ces récepteurs sont bloqués, notamment par l'utilisation d'agents

anesthésiques α_2 -agonistes, l'innervation sympathique a alors une action inhibitrice via les récepteurs β -adrénergiques.

- L'innervation parasympathique, par le biais de récepteurs muscariniques et de leur neurotransmetteur (l'acétylcholine), stimule la sécrétion d'insuline.

3.2. Rôles des autres hormones pancréatiques dans le métabolisme glucidique

3.2.1. Effet hyperglycémiant du glucagon

Le glucagon est une hormone polypeptidique monocaténaire de 3.485Da renfermant 29 acides α -aminés chez l'homme et l'animal ; il est sécrété principalement par les cellules α du pancréas mais aussi par des cellules apparentées dans le tractus gastro-intestinal (entéroglucagon) (123). Le glucagon, comme l'insuline, possède deux précurseurs inactifs, le proglucagon et le préproglucagon. Ce dernier possède une extension polypeptidique à l'extrémité N-terminale servant de signal cellulaire et qui sera retirée en deux étapes pour fournir l'hormone active (203). Le glucagon partage quelques propriétés immunologiques et physiologiques avec l'entéroglucagon ; de plus, 14 des 27 acides α -aminés de la sécrétine sont identiques à ceux du glucagon (171). Le glucagon circule sous forme libre dans le plasma c'est pourquoi sa demi-vie plasmatique est courte (environ 5 minutes comme l'insuline). Il est métabolisé dans le foie où une aminopeptidase enlève les deux premiers acides aminés de l'extrémité N-terminale. Une fois sécrété, le glucagon est dirigé vers le foie (*cf. supra*) où il est rapidement inactivé ; la concentration du glucagon dans la veine porte est donc beaucoup plus élevée que dans la circulation générale.

Le glucagon s'oppose à l'action insulinique en provoquant une mobilisation rapide des différentes sources énergétiques. Il stimule donc la glycogénolyse, la lipolyse, la cétolyse et la néoglucogénèse et inhibe la glycolyse. Son action s'oppose à celle de l'insuline en inhibant la glycolyse et en stimulant la synthèse de corps cétoniques. L'effet hyperglycémiant du glucagon est assuré par deux actions différentes (203) : l'une sur la glycogénolyse et l'autre sur la néoglucogénèse. Tout d'abord le glucagon provoque la transformation du glycogène hépatique en glucose sanguin par un mécanisme similaire à celui de l'adrénaline : le glucagon se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques ce qui a pour effet d'activer l'adénylate cyclase de la membrane plasmique ; l'AMPC ainsi produit est un activateur allostérique d'une enzyme cytosolique multispécifique, la PKA (Protéine Kinase AMPC dépendante) qui, par phosphorylation des résidus Ser/Thr des protéines substrats, conduit à l'inhibition directe de la

glycogène synthase et donc à la diminution de la glycogénogenèse, et à l'activation d'une kinase spécifique de la glycogène phosphorylase. Cette enzyme intermédiaire phosphoryle à son tour l'enzyme clé de la glycogénolyse et l'active. On a donc une augmentation de la dégradation du glycogène combinée à une diminution de la formation de glycogène ce qui conduit à la destruction du glycogène hépatique (glycogénolyse) et à la libération de glucose dans la circulation générale. Il est important de noter que le glucagon n'a un effet glycolytique que dans les hépatocytes, à l'inverse de l'adrénaline qui est active également, et principalement, dans les muscles. Par ailleurs, le glucagon inhibe l'oxydation du glucose en lactate (étape de la glycolyse) en agissant indirectement sur la pyruvate kinase.

L'augmentation de la concentration intracellulaire en AMPc et l'activation de la PKA, induites par le glucagon, interviennent également dans la régulation de la transcription en provoquant la phosphorylation des résidus Ser/Thr de certains facteurs protéiques de régulation tels que CREBP (CRE Binding Protein) et CREM (CRE Modulator). Le changement de conformation qui en résulte favorise la fixation de ces facteurs de régulation sur des séquences consensus spécifiques, les CRE (AMPc Response Element), des promoteurs de différents gènes. Ainsi, le glucagon provoque indirectement une augmentation de la transcription des gènes codants pour les enzymes de la néoglucogenèse, en particulier de celui de la PEPCK. Le glucagon a ici un effet opposé à celui de l'insuline en augmentant la transcription de l'ARNm de la PEPCK. Au final on a une stimulation de la conversion des acides α -aminés en glucose et donc une augmentation de la glycémie.

En outre, la PKA active les lipases tissulaires hormonosensibles impliquées dans l'hydrolyse des esters d'acides gras (glycériques, stériques) ; les acides gras produits seront soit métabolisés pour fournir de l'énergie aux cellules ou bien transformés en corps cétoniques (acétoacétate et β -hydroxybutyrate). Cette cascade réactionnelle est à l'origine des effets hyperlipidémiant du glucagon. De plus, la lipogenèse est dépréciée au profit de la lipolyse intracellulaire par inhibition de l'acétyl CoA carboxylase PKA dépendante.

La sécrétion de glucagon par les cellules α pancréatiques dépend de la glycémie, elle est stimulée lors d'hypoglycémie et inhibée lors d'hyperglycémie. On ne sait pas si le glucose agit directement sur la sécrétion de glucagon ou s'il agit par l'intermédiaire de l'action de l'insuline ou de l'IGF-1. Plusieurs autres substances agissent également sur les cellules α pancréatiques (203). Les acides α -aminés, comme l'alanine et l'arginine, stimulent la sécrétion de glucagon. A l'inverse, les hormones du tractus gastro-intestinal ont un effet

inhibiteur tout comme la somatostatine, les acides gras et les corps cétoniques. Les systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques et leurs neurotransmetteurs (noradrénaline et acétylcholine) ont tous deux un effet stimulant sur les cellules α pancréatiques.

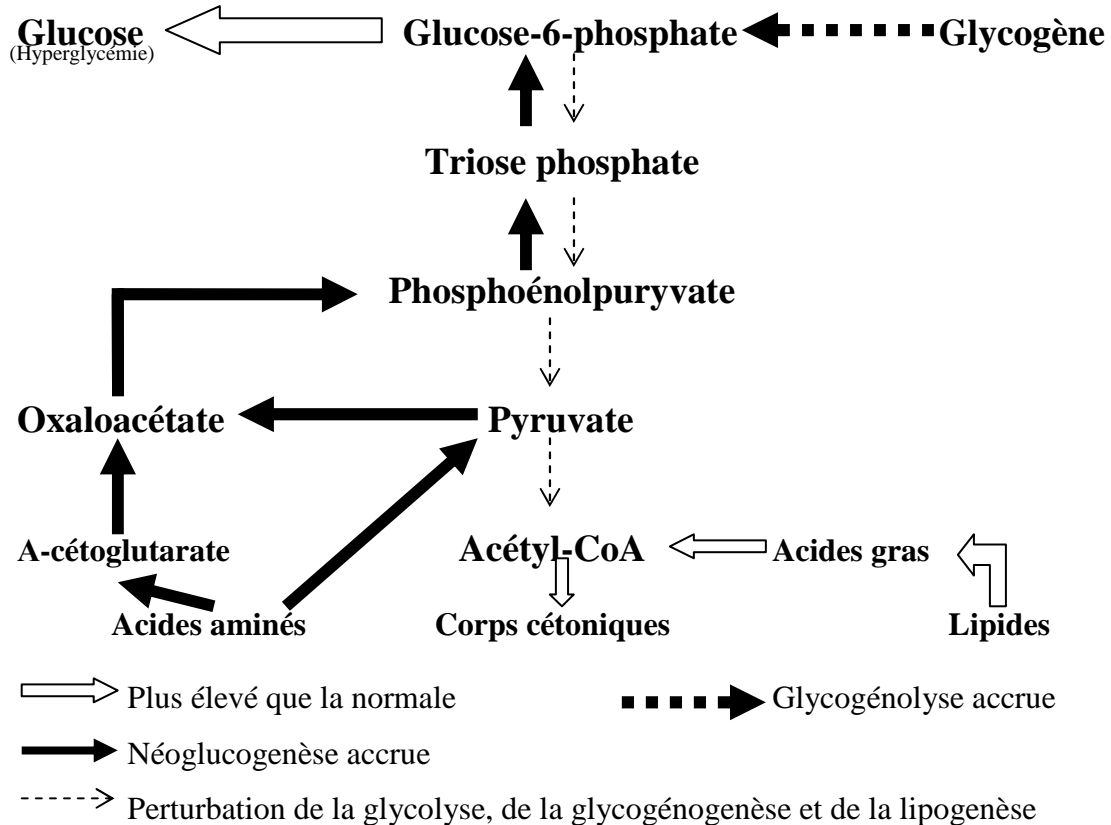
3.2.2. Effets paracrines de la somatostatine

La somatostatine, ainsi nommée parce qu'elle fut d'abord isolée de l'hypothalamus comme facteur inhibiteur de la sécrétion de l'hormone de croissance, est un polypeptide cyclique synthétisé également par les cellules D pancréatiques sous la forme d'une prohormone d'un poids moléculaire de 11,5 kDa. La prohormone est d'abord transformée en un peptide de 28 acides α -aminés et finalement en une molécule composée de 14 α -acides aminés (P.M. 1.640 Da). Toutes les formes ont une activité biologique d'intensité variable néanmoins (123).

La somatostatine a une action paracrine qui inhibe la libération des autres hormones des cellules des îlots de Langerhans (dont l'insuline et le glucagon). En quantités pharmacologiques, la somatostatine réduit de façon importante la cétose associée à une déficience aiguë en insuline. En effet, elle inhibe la libération du glucagon qui accompagne le manque d'insuline. De plus, en agissant sur le tractus gastro-intestinal, elle ralentit l'absorption des oses (203).

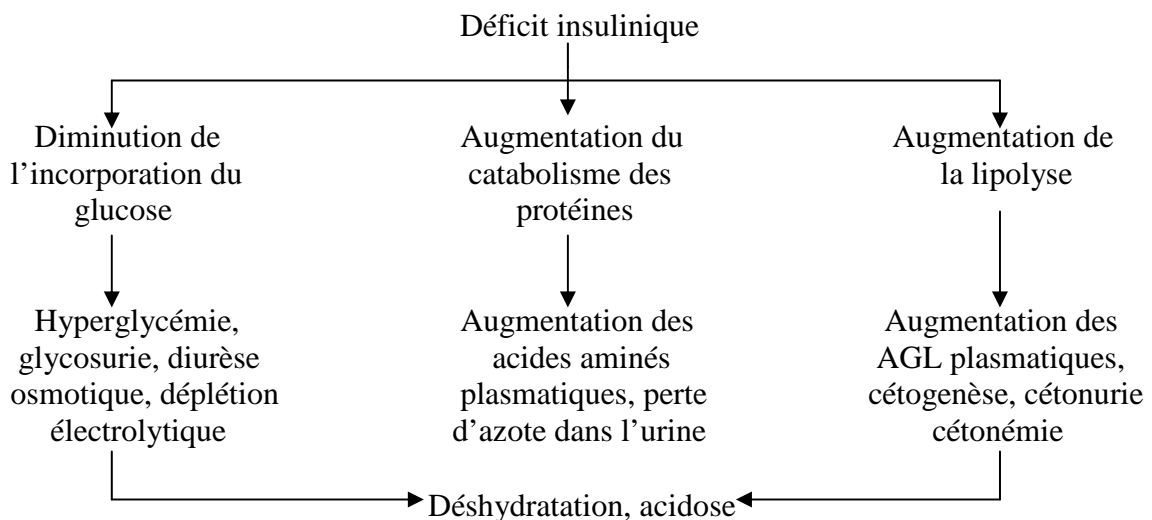
Le glucose a un effet sur la libération de somatostatine par les cellules D pancréatiques : un excès de glucose aura un effet stimulant sur ces cellules. Les acides α -aminés ont également un rôle stimulant à l'inverse des agents α -adrénergiques et de l'insuline qui inhibent la sécrétion de somatostatine.

Figure 14 : Pathophysiologie de l'hyperglycémie lors d'un déficit insulinique (203)



Lors de déficit insulinique sévère, il y a accélération de la lipolyse qui se traduit cliniquement par une augmentation des acides gras libres (hyperlipidémie). Seule une faible quantité d'acétyl-CoA peut être métabolisée, le reste est converti en corps cétoniques (cétonémie) dont une partie est éliminée dans les urines (cétonurie). L'inhibition de la glycolyse associée à l'accélération de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse conduit à une libération de glucose dans le sang (hyperglycémie). Il est à noter qu'un apport en insuline peut renverser complètement ces processus.

Figure 15 : Pathophysiologie de la déficience en insuline (203)



3.3. Conséquences d'un déficit insulinique

3.3.1. Pathophysiologie du diabète sucré

L'hyperglycémie est la manifestation principale du diabète sucré ; elle résulte d'une diminution de l'entrée du glucose dans les cellules, d'une diminution de l'utilisation du glucose, des acides α -aminés et des acides gras par les divers tissus et d'une augmentation de la production du glucose par le foie (Figure 14).

Les principaux symptômes de la déficience en insuline sont la polyurie, la polydipsie et la perte de poids en dépit d'un apport calorique adéquat. Au-delà d'une certaine concentration plasmatique de glucose (généralement $>10,08$ mmol/l ($>1,8$ g/l) chez l'homme, $>10,08-12,32$ mmol/l ($>1,8-2,2$ g/l) chez le chien et $>11,2-15,68$ mmol/l ($>2-2,8$ g/l) chez le chat) la résorption tubulaire rénale du glucose est dépassée ce qui conduit à une glycosurie (présence de glucose dans les urines) (81). La présence de glucose dans les urines provoque un appel d'eau par augmentation de la pression osmotique urinaire ; le volume urinaire s'accroît donc par diurèse osmotique (polyurie) et la perte en eau obtenue provoque une déshydratation (Figure 15).

La glycosurie représente une perte substantielle de calories (4,1 kcal/g de glucose urinaire) ; cette perte, couplée à la perte que subissent les muscles et le tissu adipeux, entraîne une chute sévère de poids en dépit d'un appétit accru (polyphagie) et d'un apport calorique normal voir augmenté. En l'absence d'insuline, les synthèses protéiques diminuent en raison d'une augmentation du catabolisme protéique et d'une chute du transport des acides α -aminés dans les muscles. Les diabétiques ont donc un équilibre azoté négatif (203).

Un déficit insulinique se traduit également par une augmentation des acides gras libres dans le plasma ; quand la capacité des hépatocytes d'oxyder les acides gras en CO_2 est dépassée, les acides β -hydroxybutyrique et acétoacétique s'accumulent (cétose). Au début l'organisme compense cette accumulation d'acides gras en augmentant les pertes respiratoires en CO_2 , mais, sans administration d'insuline, une acidose métabolique sévère s'installe et le malade meurt d'un coma diabétique (Figure 15).

La polyphagie observée chez les diabétiques résulterait d'interactions entre le glucose en excès et le "centre de la satiété" situé dans la région ventro-médiane de l'hypothalamus. En effet, la quantité de glucose qui entre dans les cellules du centre de la satiété affecte directement la sensation de faim de l'individu. Plus il y a de molécules de glucose qui

pénètrent dans ces cellules, moins la sensation de faim se fait sentir ; c'est ce que l'on observe notamment après un repas, l'hyperglycémie postprandiale provoque un signal de satiété pour l'individu. Néanmoins, l'entrée du glucose dans les cellules du centre de la satiété est effectuée par des transporteurs insulino-dépendants. C'est pour cette raison que les diabétiques seront sujets à la polyphagie malgré une hyperglycémie (81).

3.3.2. Pathophysiologie des complications du diabète sucré

Ce sont les modèles animaux (principalement murins) qui ont permis de découvrir la pathophysiologie des affections associées au diabète sucré. Dès 1993, il a été démontré une forte corrélation entre l'hyperglycémie et les complications micro- et macro-vasculaires observées chez les individus diabétiques. Les mécanismes moléculaires, mis en jeu dans le développement des affections associées à l'hyperglycémie chronique, n'ont pas été clairement identifiés chez nos animaux domestiques mais on suppose qu'ils sont identiques à ceux mis en jeu chez l'homme. Aujourd'hui quatre hypothèses expliquant la forte corrélation entre hyperglycémie et complications vasculaires ont été proposées : une glycosylation non-enzymatique (ou glycation), une modification de voie des polyols, l'activation de la protéine kinase C (PKC) et une modification de la voie des hexosamines (75).

La glycation correspond à l'ajout de motifs oligosaccharidiques sur les protéines de façon irréversible glycosylées par la réaction de Maillard. Les protéines glycalées (AGEs = Advanced Glycation Endproducts) possèdent une fonction altérée et activent les récepteurs à AGE (RAGEs) situés sur les cellules endothéliales, les monocytes, les macrophages, les lymphocytes et les cellules mésangiales (75). La glycation du collagène de type IV, présent dans la membrane basale des vaisseaux sanguins, entraîne la capture de protéines et de lipoprotéines interstitielles comme les LDLs (Low-Density Lipoproteins) qui subissent des réactions de glycosylation et d'oxydation (297). Les LDLs modifiés peuvent se fixer sur le récepteur CD36 d'un macrophage ce qui provoque la formation de plaques d'athérosclérose. Les concentrations en AGEs sont beaucoup plus élevées chez les diabétiques et ils sont responsables, chez eux, d'un facteur de risque multiplié par 3 ou 4 de développer ultérieurement une maladie cardiovasculaire qui évoluera en insuffisance cardiaque létale (75). Les AGEs sont également responsables d'occlusion vasculaire, d'hypertension, d'affections rénales et de problèmes d'impuissance masculine. En effet, leur présence dans la matrice vasculaire provoque une inhibition de la vasodilatation endothéliale et une

augmentation de l'expression d'une protéine endothéliale à effet vasoconstricteur (endothelin-1) (240). Les récepteurs des AGEs (RAGEs) appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et sont localisés sur la surface de cellules particulières (cellules endothéliales, monocytes, macrophages, lymphocytes et cellules mésangiales). Des études sur les souris NOD et rat BB ont montré que le blocage de ces structures pouvait supprimer l'hyperperméabilité vasculaire et réduisait le développement de l'athérosclérose (39). Ces études sont encourageantes puisqu'elles identifient les RAGEs comme cibles thérapeutiques potentielles.

L'hyperglycémie induit également des changements dans la voie des polyols et notamment dans les cellules de Schwann. Cette voie permet, physiologiquement, l'élimination des aldéhydes toxiques cellulaires et inactive les alcools grâce à une enzyme clé, l'aldose réductase, qui réduit le glucose en sorbitol qui est ensuite oxydé en fructose par la sorbitol déshydrogénase. L'accumulation de sorbitol intracellulaire est supposée responsable de l'arrêt des échanges ioniques transmembranaires en agissant sur les pompes ioniques comme Na^+/K^+ ATPase, et également responsable d'une hyperhydratation cellulaire en raison d'une augmentation de la pression oncotique intracellulaire (75).

L'activation de la PKC conduit à une augmentation de la perméabilité et la contractibilité vasculaires mais également à l'épaississement des membranes basales des capillaires sanguins rénaux et rétiens (165). L'inactivation de la PKC a montré une amélioration de la fonction rénale chez les modèles animaux du diabète sucré spontané : normalisation de l'hyperfiltration glomérulaire et diminution de la perméabilité glomérulaire (126).

Enfin, la voie de biosynthèse des hexosamines serait également impliquée dans le développement des complications vasculaires du diabète sucré et en particulier des néphropathies (265). Elle agirait sur l'expression de certains gènes et sur l'activité de protéines particulières en plus de la stimulation de la synthèse de la matrice mésangiale (158).

Une meilleure connaissance des différents processus pathophysiologiques pourrait permettre de mieux comprendre la survenue de complications (cataracte, rétinopathie, neuropathie, néphropathie) puis d'établir des traitements curatifs ou prophylactiques efficaces. Ceux-ci permettraient d'améliorer la qualité de vie des diabétiques mais également leur espérance de vie. De nombreuses études et essais cliniques sont en cours afin d'établir ces nouvelles stratégies thérapeutiques.

La cataracte est la complication la plus fréquente du diabète sucré du chien (ce qui n'est pas vrai chez le chat) et cela en raison d'une hyperglycémie présente malgré l'insulinothérapie. Le glucose, présent dans l'humeur aqueuse, pénètre dans le cristallin par transport facilité ; il est ensuite transformé en acide lactique (par glycolyse anaérobie) sous l'action d'enzymes glycolytiques. Lors d'hyperglycémie les enzymes intervenant dans la glycolyse anaérobie sont saturées, le glucose est alors transformé alors en sorbitol puis en fructose (par la voie des polyols). La capsule cristallinienne est imperméable au sorbitol et au fructose qui s'accumulent donc dans le cristallin. La présence de ces deux molécules entraîne un appel d'eau dans le cristallin ce qui provoque le gonflement des fibres cristalliniennes et leur rupture (81). Ce phénomène se traduit cliniquement par une opacification irréversible du cristallin (leucocorie) qui devient progressivement imperméable aux rayons lumineux. La cataracte peut apparaître progressivement, sur plusieurs mois ou années, ou très rapidement, en quelques jours seulement. Une cataracte hypermûre peut entraîner une uvéite en libérant, dans la chambre antérieure de l'œil, des antigènes initialement séquestrés (les protéines cristalliniennes). L'inflammation locale est responsable d'une uvéite très douloureuse pour l'animal qu'il faut rapidement traiter par l'administration de collyres anti-inflammatoires (préférentiellement des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ne provoquent pas d'insulino-résistance).

La rétinopathie diabétique est une complication relativement rare de diabète sucré du chien et du chat ; elle est la conséquence d'une ischémie rétinienne qui se traduit cliniquement par des microanévrismes, des hémorragies, des varices et des shunts capillaires au niveau de la tunique vasculaire de la rétine (114). L'implication de modifications dans la voie des polyols dans cette ischémie rétinienne est toujours controversée chez le chien. Lors de cataracte, il est indispensable d'effectuer une électrorétinographie avant toute chirurgie afin de s'assurer que la rétine est toujours fonctionnelle.

La neuropathie diabétique semble fréquente chez le chat et beaucoup moins chez le chien. Ceci pourrait s'expliquer par la prédominance de neuropathies subcliniques (ou infracliniques) chez ce dernier. Chez le chat, elle se traduit cliniquement par une incapacité au saut, une parésie des membres postérieurs qui sont douloureux à la palpation, une ataxie, un déficit des réflexes posturaux et patellaires et une plantigradie (81, 114). Chez le chien, les formes cliniques sont plus volontiers présentes chez les diabétiques depuis plus de 5 ans, elles sont caractérisées par une faiblesse musculaire généralisée, une démarche anormale, une

atrophie musculaire, des réflexes diminués au niveau des membres et des réflexes posturaux diminués à absents. Ces signes cliniques sont dus à une démyélinisation et remyélinisation segmentaire ainsi que des phénomènes dégénératifs et régénératifs au niveau des axones. Les causes de cette neuropathie sont encore hypothétiques (comme chez l'homme) (114) : ischémie et hypoxie des tissus nerveux par diminution de la vascularisation nerveuse ; modifications fonctionnelles axonales puis structurales ; augmentation de la voie des polyols provoquant une accumulation de sorbitol et de fructose dans les cellules de Schwann et les axones ; glycosylation de protéines structurales de la myéline et de la tubuline ; diminution de l'activité Na^+/K^+ ATPase nécessaire à la transmission de l'influx nerveux ; stress oxydatif ; etc...

Quelques cas de néphropathies sont rapportés chez le chien diabétique. Les analyses histologiques de reins d'insuffisants rénaux diabétiques ont révélé des lésions de glomérulosclérose, des lésions de glomérulopathie avec des épaissements au niveau des membranes basales glomérulaires et tubulaires, augmentation de la matrice mésangiale, présence de dépôts subendothéliaux et une fibrose glomérulaire (81). Ces lésions peuvent résulter de dépôts de protéines glycalées dans le mésangium et de la stimulation de la synthèse des protéines de la membrane basale.

La prédisposition de l'animal diabétique au développement de maladies infectieuses s'explique par une diminution de l'immunocompétence. De nombreuses études, menées chez l'homme, ont montré l'altération de certains sous-groupes de lymphocytes circulants. Une étude menée sur des chiens diabétiques traités par insulinothérapie a mis en évidence une diminution significative des sous-populations de lymphocytes T CD3^+ , CD4^+ (LT auxiliaires) et CD21^+ chez les animaux diabétiques (par rapport aux chiens non diabétiques) malgré une numération leucocytaire normale (199). Le ratio $\text{LTCD4}^+/\text{CD8}^+$ est plus faible chez les diabétiques ce qui pourrait expliquer la plus grande vulnérabilité de ces animaux aux phénomènes infectieux. Les raisons de ce déséquilibre sont toujours inconnues ; la diminution de certaines sous-populations lymphocytaires pourrait être induite par une action insuffisante de l'insuline. En effet, chez les chiens traités par insulinothérapie, la glycémie est globalement plus élevée que chez les populations contrôles, et cela malgré une insulïnémie supérieure. Ces observations suggèrent alors que les chiens diabétiques souffrent d'une action insuffisante de l'insuline combinée à une résistance à l'insuline.

4. Mécanismes auto-immuns pancréatiques

Le diabète de type 1 résulte de la destruction chronique auto-immune des cellules insulino-sécrétrices (cellules β) des îlots du pancréas. Cette destruction est plus ou moins rapide ; c'est pourquoi, même si l'incidence est maximale à 14 ans d'âge, certains DS1 ne se traduisent cliniquement que chez l'adulte (diabète auto-immun latent de l'adulte = LADA). Le caractère auto-immun du DS1 a été initialement suggéré par la démonstration d'un infiltrat des îlots de Langerhans (insulite) chez plus de 90% des patients diabétiques dans l'année qui suit le diagnostic (92). L'infiltrat est composé en majorité de lymphocytes T porteurs de marqueurs d'activation (antigènes HLA-DR, récepteur pour l'IL- 2) (30). La description de l'insulite a été affinée en 1974 par la mise en évidence, dans le sérum des patients débutant un diabète de type 1, d'auto-anticorps spécifiques d'antigènes cytoplasmiques exprimés dans les cellules des îlots de Langerhans (31).

Comme chez l'homme, le diabète de type 1 du chien est également caractérisé par une destruction des cellules β des îlots de Langerhans conduisant, à plus ou moins long-terme, à une déficience totale en insuline. Cette destruction progressive des cellules β a été suggéré par dosage du peptide C dont les titres se sont révélés plus élevés chez les chiens diabétiques ayant été supplémentés en insuline depuis moins de 6 mois comparé à ceux recevant de l'insuline exogène depuis plus d'un an (195). Le fait que la grande majorité des chiens diabétiques souffrent d'une insuffisance totale en insuline combiné aux données épidémiologiques du diabète canin suggèrent, à eux deux, que le diabète sucré de type 1 du chien se rapproche du diabète auto-immun latent de l'adulte décrit chez l'homme. Même s'il existe des preuves d'une destruction des cellules β pancréatiques par des processus à médiation cellulaire identiques à ceux intervenant lors de DS1 chez l'homme (*cf. infra*), la nature exacte des phénomènes immuno-pathologiques, intervenant dans cette destruction des cellules β pancréatiques, reste toujours inconnue chez le chien.

Récemment, il a été décrit un cas d'insulite lymphocytaire chez un Dogue de Bordeaux de 3 mois référé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes pour hyperglycémie chronique associée à une insulino-pénie (134). L'analyse histologique de son pancréas a révélée des lésions inflammatoires concernant 40% des îlots de Langerhans (infiltration lymphocytaire péri-insulaire (10%) ou insulaire (30%) = péri-insuline et insulite). Il s'agit du premier cas rapporté d'insulite lymphocytaire chez un jeune chien diabétique qui suggère une origine auto-immune au diabète canin. Environ 46% des chiens diabétiques, diagnostiqués à l'âge adulte, présentent des lésions histologiques d'insulite (infiltration des îlots de

Langerhans par des cellules inflammatoires, principalement des lymphocytes T) au moment du diagnostic (qui ne sont pas retrouvées post-mortem) et presque 50% des chiens diabétiques possèdent des auto-anticorps dirigés contre l'insuline ou un autre déterminant antigénique des cellules β (244) ce qui est en faveur également d'une étiologie auto-immune comme dans le DS1 humain.

Chez l'homme et l'animal, on distingue deux stades de DS1 : le stade prédiabète (ou diabète infra-clinique) qui correspond à la progression silencieuse de l'agression auto-immune et le stade de diabète déclaré (ou diabète clinique) qui correspond à la symptomatologie de l'hyperglycémie résultant du déficit insulinaire lorsque plus de 80-90% des cellules β sont détruites. Deux modèles animaux de diabète spontané ont permis de mieux comprendre la pathophysiologie du DS1 : la souris NOD (Non Obese Diabetic) et le rat BB (Bio-Breeding). Ces modèles expérimentaux mettent en évidence le rôle prépondérant de l'auto-immunité cellulaire dans le processus de destruction des îlots (253).

4.1. Destruction sélective des cellules β par le système immunitaire

Même si de nombreux auto-anticorps ont été mis en évidence chez les personnes et les chiens souffrant de DS1 (*cf. infra*) il semblerait que ces auto-anticorps ne contribuent pas directement à la destruction des cellules β . Bien que les anticorps puissent intervenir dans les réponses (auto-) immunes (par activation du complément, opsonisation, amélioration de la prise en charge des antigènes par les CPA), l'existence d'un développement de DS1 chez un patient souffrant également d'un déficit sévère en lymphocytes B prouve que ni les lymphocytes B, ni les auto-anticorps ne jouent un rôle essentiel dans la pathogénie du DS1 (253).

Il est communément admis que la destruction sélective des cellules insulino-sécrétrices résulte d'un processus auto-immun à médiation cellulaire et orchestré par les lymphocytes T (253). Cette hypothèse est corrélée par les observations histologiques des pancréas de diabétiques récemment diagnostiqués : insulite résultant d'une infiltration d'îlots de Langerhans par des cellules mononuclées (principalement des lymphocytes T cytotoxiques (LT $CD8^+$) et des macrophages, et en plus faible quantité des LT $CD4^+$ et des LB) (154). Ces lésions d'insulite sont uniquement présentes dans les îlots de cellules β et associées avec des dépôts de complexes immuns et de molécules du complément. Une hyper-expression des molécules du CMH I a été mise en évidence sur les cellules β de même qu'une surexpression des antigènes CMH II a été identifiée sur les cellules endothéliales pancréatiques (154, 163).

Le fait que la progression du DS1 est suspendue par des traitements immunosuppresseurs dirigés contre les lymphocytes T renforce également cette hypothèse. Au final, les interactions qu'il pourrait y avoir entre les processus auto-immuns à médiation cellulaire et ceux à médiation humorale restent toujours incertaines (253).

Deux grandes hypothèses concernant l'histoire naturelle du prédiabète sont discutées ; il s'agit soit d'une destruction linéaire inéluctable des cellules β débutant sous l'influence d'un facteur déclenchant, soit d'une destruction progressant par poussées entrecoupées de phases de reconstruction, chaque poussée étant liée à un facteur déclenchant responsable d'une attaque auto-immune. Comme pour toutes les maladies auto-immunes spécifiques d'organe, on évoque le rôle initiateur ^{et/ou} aggravant de facteurs environnementaux, infectieux, alimentaires ou toxiques, survenant sur un terrain génétique prédisposé (qui seront développés ultérieurement).

La compréhension des phénomènes moléculaires et cellulaires de coopération lymphocytaire a permis d'émettre 4 hypothèses pathophysiologiques majeures, non exclusives les unes des autres, de l'origine du DS 1 (179):

- Anomalie de la sélection du répertoire des lymphocytes T (tolérance aux antigènes du "soi" imparfaite) ; en effet tous les individus possèdent des LT auto-réactifs et potentiellement des LT reconnaissant des déterminant antigéniques situés sur les cellules insulino-sécrétrices (cellules β).
- Anomalies de présentation de l'antigène lorsqu'un auto-antigène pancréatique est anormalement exprimé par une CPA.
- Anomalies des cellules régulatrices qui ne détruisent pas les lymphocytes auto-réactifs étant donné qu'une diminution (de 50%) de l'activité de ces cellules a été mise en évidence chez des diabétiques de type 1 (306).
- Anomalies du tissu cible : lorsqu'un auto-antigène "anormal" est exprimé à la surface cellulaire (lié à une molécule du CMH I) il peut être reconnu par les LT $CD8^+$; ou alors lorsque les cellules pancréatiques expriment les molécules du CMH II permettant la présentation d'auto-antigènes aux LT $CD4^+$ autoréactifs naïfs (les cellules β se comportant alors comme une CPA) (154).

Un modèle pathophysiologique en plusieurs étapes a donc été proposé à partir de ces quatre hypothèses ; il évoque l'incapacité de certaines molécules du CMH II à prendre en charge les antigènes du "soi" des cellules β pancréatiques. Ceci explique un défaut de

présentation d'auto-antigènes aux cellules lymphocytaires et donc un défaut de tolérance vis-à-vis de ces antigènes du "soi". Les lymphocytes T auto-réactifs ne seront donc pas détruits dans le thymus (absence de sélection négative). Des études récentes ont mis en évidence l'expression par les cellules présentatrices d'antigènes, dans le thymus, de gènes codant pour des protéines qui ne sont normalement exprimés que dans des tissus spécifiques ; comme par exemple ceux codant pour l'insuline, la GAD et la protéine IA-2 (235). Ces protéines sont présentées aux cellules T dans le thymus afin d'opérer une sélection négative des lymphocytes ayant une affinité pour ces auto-antigènes. Une expression déficiente de ces auto-antigènes va altérer la tolérance thymique aux antigènes du "soi" tels que les antigènes spécifiques des cellules β pancréatiques. Une fois dans les organes lymphoïdes secondaires, les LT auto-réactifs pourront se multiplier par l'action de facteurs environnementaux agissant directement ou par le biais de mécanismes d'antigénicité croisée. L'activation de ces lymphocytes T auto-réactifs résulterait probablement d'interactions avec de multiples médiateurs immunitaires. Malgré tout, cette activation ne conduit pas toujours au développement d'un diabète grâce aux mécanismes régulateurs de l'immunité (et notamment les cellules T immuno-régulatrices) ; en effet, des LT cytotoxiques auto-réactifs sont présents également chez des individus non diabétiques (291). L'activation des lymphocytes T auto-réactifs peut résulter de la présentation de déterminants auto-antigéniques associés à des molécules du CMH II sur les cellules β des îlots de Langerhans. Normalement, ces molécules du CMH de classe II ne sont pas exprimées par les cellules β mais certaines cytokines (par exemple l'IFN γ et le TNF α) permettent leur expression (236).

Des études ont mis en évidence une augmentation de l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 au niveau des endothéliums vasculaires des îlots pancréatiques. Cette hyper-expression est souvent localisée ce qui explique que l'augmentation de l'infiltration des îlots par les cellules mononucléaires de la circulation générale soit hétérogène (154). Les macrophages et cellules dendritiques sont les premières cellules à infiltrer les îlots pancréatiques chez les souris NOD, ils possèdent un rôle essentiel pour la différenciation des lymphocytes T en LT cytotoxiques spécifiques des cellules β (leur inactivation prévient la maladie chez les souris NOD).

Les rôles précis des lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺ dans la pathogénie de la destruction des cellules β sont toujours sujets à controverse (154). Des études sur des souris NOD ont montré que les LT CD4⁺ sont prédominant pendant la phase précoce de l'insulite et sont capables, à eux seuls, de provoquer des lésions pancréatiques, à l'inverse des LT CD8⁺ qui

nécessitent les LT auxiliaires pour exprimer leur cytotoxicité. Néanmoins, les souris traitées avec des anticorps anti-CD8 ne développaient pas de diabète sucré ce qui met en lumière le rôle primordial de ces lymphocytes T cytotoxiques (LTc) dans la destruction sélective des cellules β . Deux mécanismes cellulaires conduisant à la destruction sélective des cellules β ont été proposés (186) :

- Un mécanisme lié à la reconnaissance de l'auto-antigène par les LT cytotoxiques : la présentation de déterminants auto-antigéniques des cellules β , par les antigènes du CMH I, auprès des LTc provoque l'activation de ces cellules immunes qui induisent alors l'apoptose des cellules β .
- Un mécanisme lié à l'activation conjointe des LT auxiliaires et cytotoxiques : on a alors présentation du déterminant auto-antigénique par les molécules du CMH II des cellules présentatrices d'antigène situées à proximité des îlots pancréatiques. L'activation des LT auto-réactifs entraîne la lyse des cellules β par le biais de cytokines (comme l'IFN- γ et l'IL-2) et de médiateurs solubles libérés par les lymphocytes et les macrophages. Ce mécanisme provoque une libération des contenus cytoplasmiques des cellules β , ce qui va aggraver les phénomènes auto-immuns.

Une autre hypothèse a été évoquée dans le but de rassembler la pathophysiologie des DS1 et DS2 (163). Cette hypothèse estime que les deux formes de diabète sucré ne diffèrent l'une de l'autre que par le nombre de cellules β détruites et par les facteurs initiateurs ^{et/ou} aggravants de la perte en cellules β . L'augmentation de l'incidence du diabète de type 1 ces 50 dernières années est alors attribuée à l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC). En effet, selon cette hypothèse trois facteurs sont responsables de la perte de cellules β fonctionnelles :

- La fréquence d'apoptose des cellules β est plus élevée chez les individus sujets au développement d'un diabète sucré. Cependant, ce facteur n'est pas suffisant à lui seul pour provoquer un diabète.
- L'augmentation de l'IMC (et donc des acides gras circulants) entraîne une résistance à l'action de l'insuline (par diminution du métabolisme du glucose à la faveur du métabolisme lipidique) et augmente l'apoptose des cellules β . En effet, la nécessité de sécréter toujours plus d'insuline va entraîner un stress oxydatif important et provoquer l'apoptose cellulaire (244). De plus, il a été montré que les dépôts de triglycérides observés dans les cellules β chez des rats Zucker obèses

étaient impliqués dans l'apoptose des cellules β (119). Enfin, la résistance à l'action de la leptine, observée chez les sujets obèses, se traduit par des dépôts lipidiques en dehors des tissus adipeux aggravant ainsi le dysfonctionnement des cellules β pancréatiques.

- L'auto-immunité provoque une destruction des cellules β . Elle survient uniquement chez des individus prédisposés génétiquement (*cf. infra*)

Toujours selon cette hypothèse, les individus qui développent un DS2 sont ceux qui présentent une perte en cellules β progressive et lente en raison de l'existence de mécanismes de régénération. A l'inverse, ceux qui développent un DS1 ont une susceptibilité génétique qui empêche la régénération des cellules β et qui, combinée à des phénomènes d'auto-immunité, accélèrent la destruction des cellules β . Cette hypothèse est néanmoins controversée car elle considère la résistance à l'action de l'insuline comme point central de l'étiologie du DS1, bien plus important que l'auto-immunité elle-même (à moins qu'une résistance à l'insuline soit également liée à des phénomènes auto-immuns).

La destruction des cellules β des îlots de Langerhans provoque une diminution sévère de la sécrétion en insuline qui est alors insuffisante pour maintenir une glycémie normale. L'hyperglycémie qui en résulte va être responsable d'autres affections qui viendront compliquer le diabète sucré.

4.2. Auto-anticorps “anti-pancréas” mis en évidence

Chez l'homme et le chien, dès la phase préclinique du DS1, divers auto-anticorps, dirigés contre des antigènes des cellules d'îlots de Langerhans et contre les produits de sécrétion des cellules β , sont détectables (et parfois même avant l'âge de 3 mois chez l'homme). Ceux-ci représentent des marqueurs précoces du processus auto-immun et peuvent donc être utilisés pour le dépistage de la maladie même en période asymptomatique et ainsi, non seulement identifier les personnes “à risque”, mais également prévoir l'émergence clinique du diabète (125). Chez le chien, le diabète sucré est généralement diagnostiqué lors de signes cliniques évocateurs associés à une hyperglycémie et une glycosurie ; les causes sous-jacentes du dysfonctionnement des cellules β pancréatiques sont rarement explorées ce qui rend la classification du diabète sucré rarement possible à l'inverse de l'homme. La recherche de marqueurs immunologiques tels que des auto-anticorps anti-cellules β pourrait rendre cette classification plus facile (119). Des anticorps dirigés contre les cellules β ont été détectés chez environ 50% des chiens diabétiques (121). Ainsi, la recherche d'auto-anticorps chez le chien pourrait également permettre de détecter les sujets à risque et, couplée au dosage

Tableau XVI : Liste et fréquence des principaux auto-anticorps anti-pancréas trouvés dans le DS1 chez l'homme (125)

| Anticorps | Antigène | Fréquence dans le DS1 |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ICA | Antigène cytoplasmique des îlots pancréatiques | 70 à 90% |
| Ac anti-GAD65 | Glutamate décarboxylase (dans des microvésicules synaptiques) | 65 à 90% |
| Ac anti-Insuline (IAA) | Hormone synthétisée par les cellules β | 20 à 70% |
| Ac anti-IA-2 | Protéine-tyrosine-phosphatase (IA-2) (dans les granules sécrétoires) | 40 à 80% |
| Ac anti-Phogrin | Protéine-tyrosine-phosphatase (IA-2 β) (dans les granules sécrétoires) | 30 à 60% |
| Ac anti-Glima | Protéine glycosylée de 38kDa (sur la membrane des granules sécrétoires) | 19% |
| Ac anti-Gangliosides GM₂₋₁ | Sialoganglioside spécifique du pancréas | 70% |
| Ac anti-Gangliosides GT₃ | Trisialoganglioside | 30% |
| Ac anti-Sulfatides | Galactocérobroside-3-sulfate | 88% |
| Ac anti-CPH | Carboxypeptidase-H (dans les granules sécrétoires) | 25% |

Tableau XVII : Prévalences des auto-anticorps en fonction de la forme clinique du DS1 chez l'homme (163)

| Auto-anticorps | Forme classique | Forme de l'adulte |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|
| ICA | 84% | 45% |
| IAA | 54% | 20% |
| Ac anti-GAD65 | 68% | 51% |
| Ac anti-IA-2 | 79% | 48% |
| Plusieurs auto-anticorps | 70% | 34% |

Tableau XVIII : Principaux auto-anticorps anti-pancréas trouvés lors de diabète sucré chez l'homme, le chien et le chat (60, 120, 125)

| Auto-anticorps | Fréquence | | |
|----------------------|------------------|------------------|-----------------|
| | DS1 chez l'homme | DS chez le chien | DS chez le chat |
| ICA | 70-80% | 50% | 0% |
| Ac anti-GAD65 | 65-90% | 13-20% | ? |
| IAA* | 20-70% | 0% | 0% |
| Ac anti-IA-2 | 40-80% | 10-15% | ? |
| Autres | 19-88% | ? | ? |

* : avant insulinothérapie

? : aucune publication

de l'hémoglobine glycosylée (H_{A1c}), elle pourrait permettre de prévoir la survenue d'un diabète clinique à plus ou moins long-terme.

La plupart de ces auto-anticorps ne sont probablement que le reflet de la destruction des cellules β , mais il est probable que l'un d'entre-eux soit à l'origine du processus auto-immun et que la réponse auto-immune diffuse secondairement à d'autres auto-antigènes des cellules β (179). Il est également possible qu'ils contribuent à l'entretien de la réponse auto-immune, notamment par le biais de leurs fragments Fc qui sont reconnus par les récepteurs Fc des phagocytes (117). En effet, la libération de cytokines pro-inflammatoires par les phagocytes permet le maintien de l'insulite mais peut aussi aggraver la destruction des cellules β par recrutement de nouvelles cellules inflammatoires et par phagocytose des cellules β recouvertes d'auto-anticorps.

Chez l'homme, les antigènes cibles reconnus par ces auto-anticorps sont nombreux et incomplètement caractérisés (Tableau XVI) ; et pour certains de ces antigènes, on retrouve également des lymphocytes T capables de s'activer en leur présence (154). De plus, la prévalence des auto-anticorps lors du diagnostic est différente selon l'âge du patient au moment de ce diagnostic (Tableau XVII). Seules quelques récentes études se sont penchées sur les auto-anticorps détectables chez les chats et les chiens diabétiques ; ces études ont ainsi mis en évidence certains déterminants antigéniques pancréatiques reconnus par ces auto-anticorps (*cf. infra*) (Tableau XVIII).

4.2.1. Auto-anticorps dirigés contre la structure cellulaire des cellules β

• Anticorps anti-cellules d'îlots pancréatiques (ICA)

En 1974, Bottazzo G.F. *et al.* (31) découvrent, dans le sérum des malades, des anticorps qui se fixent sur les cellules des îlots de Langerhans. Ces auto-anticorps, détectables par immunofluorescence indirecte sur coupe de pancréas humain ou de primate, sont universellement dénommés ICA (Islet Cell Antibodies). Les antigènes contre lesquels sont dirigés les ICA sont encore mal connus ; les ICA reconnaissent certains antigènes cytoplasmiques des cellules des îlots de Langerhans (cellules β à insuline, cellules α à glucagon, cellules δ à somatostatine et cellules pp à polypeptide pancréatique). Le manque de spécificité de cible antigénique va contre leur rôle direct dans la destruction sélective des cellules β (250). Néanmoins, 2 types de spécificité des ICA ont été mis en évidence : d'une

part, des ICA montrant une fluorescence diffuse sur le cytoplasme de la totalité des cellules d'îlots humains et murins ; d'autre part, des ICA montrant une fluorescence granuleuse restreinte aux cellules β des îlots de Langerhans humains (179).

Des mesures de standardisation ont permis d'introduire des unités internationales appelées JDF (Juvenil Diabetes Foundation). Il existe en effet une grande variabilité dans la sensibilité du test, liée essentiellement à la nature du pancréas et à l'immunoglobuline fluorescente utilisée. Le titrage des ICA est obtenu par l'examen de dilutions successives du sérum de référence JDF. De nombreuses études familiales ont permis de montrer que les ICA étaient présents longtemps avant le développement clinique du diabète (125).

• Anticorps anti-Glima

La Glima (GLycosylated Islet Membrane Antigen) est une glycoprotéine de 38 kDa spécifiquement exprimée dans les cellules neuronales à expression neuroendocrine. Elle est ancrée dans la membrane des granules sécrétoires des îlots pancréatiques. Par immunoprécipitation, des anticorps réagissant avec la Glima ont été notés dans 19% seulement des nouveaux cas de DS1 (1).

• Anticorps anti-glycolipides

Nayak R.C. (211) suggère en 1985 que les ICA réagissent avec un sialoglycolipide à la suite de diverses expériences montrant que la réactivité avec les anticorps anti-cellules d'îlot de Langerhans est abolie par extraction des coupes de pancréas par des solvants organiques (chloroforme et méthanol) et par le traitement à l'acide périodique. D'autre part, les anticorps sont bloqués par un extrait de glycolipides de pancréas migrant avec les monosialogangliosides. Les îlots du pancréas sont enrichis en un monosialoganglioside particulier qui migre en chromatographie entre les gangliosides GM_1 et GM_2 et qui a été dénommé GM_{1-2} . Ce ganglioside a une composition chimique particulière avec un résidu d'acide sialique en position terminale et des résidus de galactosamine non acétylés. La mise en évidence des anticorps anti- GM_{1-2} est longue et difficile car elle nécessite la préparation d'extraits lipidiques de pancréas par une chromatographie en couche mince, ce qui explique le peu d'études réalisées sur ces auto-anticorps. On retrouve ces anticorps chez 71% des jeunes patients avec un DS1 et chez 64% des apparentés au premier degré de diabétiques (70). Il a été également décrit des anticorps réagissant avec un autre ganglioside, le trisialoganglioside GT_3 chez 30% des nouveaux cas de DS1 (94).

- **Anticorps anti-sulfatides**

Un autre glycolipide, le sulfatide, est aussi reconnu par le sérum des malades avec un DS1. Le sulfatide est un glycolipide neutre avec un résidu galactose-3-sulfate qui est particulièrement abondant dans le cerveau et dans la couche de myéline entourant les nerfs périphériques. Il est également présent dans la membrane des granules sécrétoires des îlots pancréatiques (40). La partie lipidique du sulfatide (le céramide) est ancré dans la membrane alors que le résidu galactose-3-sulfate s'étend dans l'espace extracellulaire. Par immunoempreinte, l'équipe de Buschard K. a trouvé ces anticorps anti-sulfatides chez 88% des nouveaux cas de DS1 mais aucune autre équipe de part le monde n'a rapporté, à ce jour, des observations analogues.

4.2.2. Auto-anticorps dirigés contre les enzymes pancréatiques

- **Anticorps anti-glutamate-décarboxylase (Ac anti-GAD65)**

Ces auto-anticorps ont été mis en évidence par Baekkeskov S. *et al.* en 1982 (16) par radio-immunoprécipitation d'extraits pancréatiques avec des sera d'enfants diabétiques récemment diagnostiqués. Ils étaient alors présents chez 80% des enfants diabétiques ; cette forte prévalence a ensuite été confirmée ultérieurement par de nombreuses études qui ont, par ailleurs, montré leur présence durant la phase asymptomatique jusqu'à 8 ans avant la déclaration clinique du diabète. En 1990, la même équipe identifie l'auto-antigène cible reconnu par ces auto-anticorps comme étant la protéine enzymatique GAD65 (Glutamate Décarboxylase de 65kDa) (15). Cette enzyme transforme l'acide glutamique en acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui est un important neurotransmetteur inhibiteur.

La GAD existe dans l'organisme sous deux isoformes majeures : la GAD de 64/65 kDa (585 acides α -aminés) et la GAD de 67 kDa (594 acides α -aminés), codées par deux gènes distincts (sur le chromosome 10p11, chez l'homme, ou le chromosome 2, chez le chien, pour la GAD65) qui possèdent une forte homologie interspécifique. La GAD65 est présente dans les cellules β du pancréas alors que la GAD67 est exprimée dans le cerveau. Au niveau du pancréas, la GAD65 est ancrée dans la membrane des vésicules de type synaptiques sous forme d'apoenzyme, qui n'acquiert son activité qu'après liaison à un cofacteur : le pyridoxal 5-phosphate (1). Les deux enzymes GAD65 et GAD67 possèdent des séquences identiques au niveau des parties centrales et C-terminales, mais elles diffèrent nettement au niveau de la région N-terminale. Chez l'homme, les auto-anticorps anti-GAD détectés chez les patients

souffrant de diabète de type 1 ne réagissent presque exclusivement avec des déterminants conformationnels exprimés sur les régions 172-185 et 374-387 de la GAD65 (1). Bien que la GAD65 canine présente des épitopes conformationnels communs avec l'enzyme humaine, le dépistage des auto-anticorps anti-GAD du chien ne peut être réalisé avec les trousseaux laboratoires humaines car il existe de nombreux faux positifs (60). Une étude anglaise récente a mis en évidence la présence d'auto-anticorps anti-GAD (par radio-immunoprécipitation) chez 4 chiens diabétiques parmi 30 récemment diagnostiqués. Les réactivités observées étaient plus faibles que celles retrouvées habituellement chez les personnes diabétiques de type 1, ce qui suggère des titres inférieurs en auto-anticorps chez le chien (60). Au cours d'une autre étude, la faible prévalence des auto-anticorps anti-GAD chez les chiens diabétiques de l'étude de Davison L.J. *et al.* peut s'expliquer, en partie, par le fait que 10 des 26 chiens séronégatifs souffraient de diabètes sucrés causés par des processus non immunitaires (diabète néonatal, affection du pancréas exocrine, diabète du dioestrus...). Chez l'homme, il a été rapporté des titres en auto-anticorps anti-GAD plus faibles chez les individus souffrant de diabète auto-immun latent de l'adulte par rapport à la forme classique qui concerne les jeunes enfants (250). Ceci renforce l'hypothèse selon laquelle le DS1 du chien se rapproche du diabète auto-immun latent de l'adulte.

Chez l'homme, la mise en évidence des anticorps anti-GAD65 permet le diagnostic du diabète avant même l'émergence des signes cliniques chez les individus "à risque" ou bien la classification du diabète lorsque la clinique est équivoque. Une étude anglaise a démontré, par le biais de dosage d'anticorps anti-cellules β et anti-GAD chez 3672 patients présentant une clinique de diabète de type 2, que près de 12% de ces patients souffraient en réalité de diabète de type 1 (sous la forme de diabète auto-immun latent de l'adulte) (163).

Malgré la haute prévalence des auto-anticorps anti-GAD65 chez les diabétiques en phase asymptomatique, des questions subsistent quant à leur signification en terme d'étiopathogénie du DS1. Dans le modèle murin, il a été récemment mis en évidence un rôle capital de la GAD dans le déclenchement du processus auto-immun à l'origine du diabète sucré. Deux équipes de recherche américaines ont montré que les premières réponses immunitaires (humorales et cellulaires) détectables chez la souris NOD sont dirigées contre la GAD (139) et coïncident avec le début de l'insulite (282). Des injections intrathymiques très précoces de GAD65 chez la souris NOD réduisent de façon significative la réponse des cellules T vis-à-vis de la GAD et des autres auto-antigènes pancréatiques, bloquant de ce fait le

développement de l'insulite et du diabète. Ceci s'explique par l'acquisition d'une tolérance à ces antigènes pancréatiques du "soi" qui n'est pas effective chez les souris NOD.

• **Anticorps anti-islet-cell antigen 2 (Ac anti-IA-2)**

Ces anticorps ont été mis en évidence par Christie M.R. *et al* en 1990, par radio-immunoprécipitation, mais la nature biochimique de l'antigène correspondant n'a été définitivement établie qu'en 1994 par Rabin D.U. *et al.* (241). Il s'agit d'une enzyme qui appartient à la famille des protéines-tyrosine-phosphatases (PTP) dont il existe au moins cinquante types différents dans l'organisme, réparties dans les différentes cellules de façon plus ou moins sélective. L'IA-2 est une glycoprotéine formée de 979 acides aminés chez l'homme et l'animal ; elle possède un domaine extracellulaire formé des 577 premiers acides aminés, un domaine transmembranaire formé des résidus aminés 577 à 601 et un domaine intracellulaire formé des résidus 604 à 979 (125). L'IA-2 canine possède une grande similitude avec son homologue humaine (60).

Ces enzymes participent activement aux réactions de phosphorylation et déphosphorylation des protéines qui régissent un grand nombre de mécanismes cellulaires. Les PTP déphosphorylent les résidus tyrosyls des protéines et contrebalancent ainsi l'action des protéines-tyrosine-kinases (tel que le récepteur de l'insuline). L'IA-2 est localisée dans les granules sécrétoires d'un certain nombre de tissus neuroendocriniens, dont les îlots de Langerhans du pancréas. Dans les cellules β , ces granules renferment également l'insuline. L'IA-2 joue vraisemblablement un rôle primordial au niveau de l'activité du récepteur de l'insuline en contrôlant sa phosphorylation.

Les auto-anticorps anti-IA-2 réagissent essentiellement avec le domaine intracellulaire et plus particulièrement avec la portion juxta-membranaire du fragment C-terminal de l'IA-2. Ils sont également capables de reconnaître le fragment de 40 kDa obtenu par dégradation protéolytique de l'IA-2 par la trypsine (125). Chez l'homme, les auto-anticorps anti-IA-2 sont fréquemment recherchés simultanément aux anticorps anti-GAD afin de diagnostiquer les diabètes subcliniques et de prédire la survenue du diabète clinique à court- ou moyen-terme avec précision (125). Ce dépistage se fait par radio-immunoprécipitation mais les trousseaux de laboratoire utilisés ne peuvent pas l'être chez le chien en raison de nombreux faux positifs (comme pour les anticorps anti-GAD).

Davison L.J. *et al.* (60) ont mis en évidence des auto-anticorps anti-IA-2 chez 3 chiens parmi 30 diabétiques nouvellement diagnostiqués et, pour deux d'entre-eux, des auto-

anticorps anti-GAD ont également été détectés. Cette faible prévalence peut être expliquée par l'absence de critère d'exclusion dans la sélection des chiens diabétiques testés et par l'utilisation d'une IA-2 radiomarquée qui n'était pas la protéine entière mais une portion C-terminale de l'IA-2 (acides α -aminés 771-979). Il faudrait que les études ultérieures utilisent une IA-2 radiomarquée entière puisqu'il existe un déterminant antigénique situé dans la région juxta-membranaire du fragment C-terminal (acides α -aminés 605-682) comme chez l'homme.

- **Anticorps anti-phogrin (Ac anti-IA-2 β)**

La phogrin, ou IA-2 β , est une enzyme appartenant à la famille des protéines-tyrosine-phosphatases (PTP) qui est très proche de l'IA-2. Chez l'homme, elle est, comme cette dernière, également reconnue par certains anticorps sériques provenant de diabétiques de type 1 (140). La phogrin est constituée de 1004 acides α -aminés avec des séquences communes avec l'IA-2. On la retrouve au niveau des granules sécrétoires membranaires de différents tissus neuroendocriniens comme le cerveau et les cellules des îlots de Langerhans.

- **Anticorps anti-carboxypeptidase (Ac anti-CPH)**

Chez l'homme, en 1991, Castano L. *et al.* (42) isolent une nouvelle protéine pancréatique réagissant avec les anticorps sériques des malades diabétiques. Cette protéine de 50 kDa est la carboxypeptidase H (CPH) également connue sous le nom d'enképhaline-convertase. Cette enzyme est abondante dans les granules sécrétant l'insuline, au sein desquelles elle intervient dans la conversion de la pro-insuline en insuline. Ces auto-anticorps anti-CPH ont été retrouvés dans 25% des cas de DS1 même si peu d'études ont été consacrées à ce marqueur immunologique du DS1 (42).

4.2.3. Auto-anticorps anti-insuline et autres auto-anticorps

- **Auto-anticorps anti-insuline (IAA)**

En 1983, Palmer J.P. *et al* (218) mettent en évidence la production spontanée d'anticorps anti-insuline chez 30 à 40% des malades avec un DS1 nouvellement diagnostiqué (avant toute insulinothérapie). Ces anticorps sont également présents dans certains syndromes d'hypoglycémie où ils semblent directement impliqués dans la pathogénie. Leur implication étiopathogénique dans le DS1 reste mal connue même s'il a été démontré qu'ils sont souvent

les premiers auto-anticorps à apparaître chez l'enfant et que leur présence est associée à l'haplotype HLA-DR4-DQ8 (*cf. infra*) (154). Il a été démontré que le titre d'IAA variait de façon inversement proportionnelle à l'âge du patient et que des titres élevés chez de jeunes enfants pourraient refléter une plus grande vitesse de destruction des cellules β . Des dépistages effectués chez des enfants souffrant de DS1 ont montré la présence de ces auto-anticorps anti-insuline dans près de 50% des cas, y compris dans les phases prédiabétiques (209).

Il a été récemment montré que les auto-anticorps anti-insuline des diabétiques se lient au niveau de la chaîne B de l'insuline et plus particulièrement sur B30. A l'inverse, les anticorps induits par l'administration d'insuline exogène reconnaissent des épitopes situés sur la chaîne A exclusivement et/ou des épitopes conformationnels situés simultanément sur les chaînes A et B (273). Chez l'homme, il est possible de différencier les anticorps anti-insuline des auto-anticorps anti-insuline (IAA) alors qu'il n'existe encore aucune méthode simple permettant de distinguer les anticorps anti-insuline des IAA chez l'animal. Avant l'étude de Davison L.J. *et al.* en 2002 (61), aucune recherche n'avait été menée afin d'identifier les épitopes reconnus par ces anticorps anti-insuline chez le chien. Davison L.J. et son équipe ont mis en évidence la présence d'anticorps anti-insuline (par méthode ELISA) chez 20 des 30 chiens diabétiques traités par de l'insuline bovine, depuis en moyenne 1 an, et ils ont recherché les sous-unités insuliniques reconnues par ces anticorps.

L'insuline bovine diffère de l'insuline canine au niveau de deux acides α -aminés de la chaîne A mais sont identiques pour ce qui est de la chaîne B. Les anticorps anti-insuline présents chez les chiens diabétiques ayant reçu un traitement à base d'insuline bovine semblent principalement reconnaître des épitopes de la chaîne B (qui sont pourtant identiques chez le chien et le bovin) et dans une moindre mesure les épitopes situés sur la chaîne A. Ceci suggère que les sérums de chiens diabétiques traités par insulinothérapie contiennent en réalité un mélange d'anticorps anti-insuline et d'auto-anticorps anti-insuline (61). Néanmoins, la majorité des recherches visant à mettre en évidence des anticorps anti-insuline avant toute insulinothérapie ont échoué ; on pourrait émettre l'hypothèse que l'administration d'insuline bovine stimule les lymphocytes T auxiliaires spécifiques de la chaîne A de cette insuline bovine (différente chez le chien pour deux acides α -aminés) et que ces LTa puissent à leur tour stimuler les lymphocytes B spécifiques de la chaîne A exogène mais également des lymphocytes B auto-réactifs spécifiques de la chaîne B endogène.

Même si cette hypothèse explique la présence conjointe d'anticorps anti-insuline et d'auto-anticorps anti-insuline, l'existence d'IAA avant insulinothérapie et leur implication dans la pathogénie du diabète sucré restent toujours en suspens chez le chien.

• **Autres auto-anticorps**

Chez l'homme, en 1990, Johnson J.H. *et al.* (131) ont observé, *in vitro*, que les IgG sériques de diabétiques de type 1 utilisaient la stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose. Forts de ces observations, ces mêmes auteurs ont entrepris des travaux qui ont montré que ces mêmes IgG se fixaient sur la protéine assurant le transport du glucose, GLUT-2. Il n'y a eu aucune autre publication rapportée depuis.

Plus récemment, des auto-anticorps dirigés contre le transporteur de zinc Slc30A8 ont été détectés chez des patients diabétiques. Ce transporteur est une protéine transmembranaire présente dans les granules sécrétoires des cellules β (303). Ces auto-anticorps n'apparaissent habituellement pas avant 3 ans d'âge.

4.3. Comparaison des types diabétiques chez l'homme, le chien et le chat

Chez l'homme, environ 5 à 10% des diabétiques peuvent être classés en diabète de type 1 (DS1) par la mise en évidence de marqueurs immunologiques circulants : des auto-anticorps spécifiques de déterminants antigéniques des cellules insulino-sécrétrices (les cellules β) et de leur sécrétion (9). Ces auto-anticorps anti-cellules pancréatiques et anti-insuline sont détectés dans plus de 80% des DS1 (s'ils sont absents le DS1 est qualifié d'idiopathique). De plus, les examens histologiques de pancréas de modèles murins et d'individus diabétiques ont permis de comprendre l'immuno-pathophysiologie du DS1 chez l'homme.

Chez le chien, la quasi-totalité des diabètes diagnostiqués à l'âge adulte sont insulino-dépendants (comme le DS1), environ 46% de ces animaux présentent des lésions histologiques d'insulite (infiltration d'îlots de Langerhans par des cellules inflammatoires, principalement des lymphocytes T) au moment du diagnostic et presque 50% des chiens diabétiques possèdent des auto-anticorps anti-cellules β (244). Il semble donc que la majorité des diabètes du chien possède une étiologie auto-immune similaire à celle du DS1 humain ; à ceci près que, chez le chien, l'évolution du diabète se rapproche de la forme latente de l'adulte que l'on retrouve chez l'homme.

Dans l'espèce féline, quelques cas de diabète insulino-dépendants ont été décrit chez le jeune chaton. Cette présentation clinique "juvénile", comparable à la forme classique du DS1 chez l'homme laisse à penser que des processus auto-immuns pourraient être responsables de certains cas de diabète sucré chez le chat. Woods J.P. *et al.* (307) ont ainsi mis en évidence des auto-anticorps anti-cellule β chez un jeune chaton diabétique de 5 mois. Cependant, l'absence d'histologie du pancréas et le fait que la sérologie soit réalisée après la mise en place de l'insulinothérapie, rendent l'interprétation de ce résultat délicate étant donné que la supplémentation en insuline exogène peut être responsable de l'apparition de ces auto-anticorps (comme c'est le cas chez l'homme et le chien). C'est pourquoi la principale hypothèse retenue par les auteurs était un déficit insulinaire d'origine congénitale. Un autre cas de diabète insulino-dépendant "juvénile" félin a été décrit chez un chaton de 6 semaines (255). Dans ce cas précis une biopsie pancréatique a révélé des anomalies au niveau du tissu endocrine :

- Ilots de Langerhans en nombre restreint (20 sur la coupe contre >130 normalement).
- Ilots de Langerhans anormalement petit (4-6 cellules sur la section de coupe contre 10-60 normalement).
- Anomalies cellulaires (cytoplasme vacuolisé, images de dégénérescence cellulaire).

L'histologie pancréatique n'a cependant pas mis en évidence d'infiltrat lymphoplasmocytaire ou d'immunoglobulines au niveau des îlots de Langerhans ce qui est en défaveur d'une origine auto-immune du diabète chez ce chaton (et en faveur d'une origine congénitale).

En réalité, bien que certaines lésions d'insulite aient été ponctuellement décrites chez le chat (208), il n'existe actuellement pas de preuve d'une destruction à médiation immune des cellules β pancréatiques chez le chat. L'étude de Hoenig M. *et al.* en 2000 (120), n'a pas permis de mettre en évidence des auto-anticorps anti-cellules β circulants chez le chat diabétique. Aucun des 26 chats diabétiques ne possédait d'auto-anticorps anti-cellule β ou anti-insuline au moment du diagnostic. Seuls 4 des 29 chats diabétiques ayant reçu un traitement à base d'insuline pendant, en moyenne, 3 ans ont développé des anticorps anti-insuline. Aucun de ces chats, diabétiques depuis un certain temps, n'ont développé des anticorps anti-cellule β , comme c'est parfois le cas chez l'homme souffrant de diabète idiopathique. Ces observations vont donc dans le sens que la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques ne serait pas impliquée dans l'étiologie du diabète sucré chez le chat (120). Parmi les 4 chats ayant des anticorps anti-insuline, un seul nécessitait un dosage élevé ; ce chat en question souffrait également d'acromégalie (l'hormone de croissance s'oppose à

l'action de l'insuline) ce qui nuance le rôle potentiel de ces anticorps sur l'efficacité de l'insulinothérapie.

Le diabète de type 2 est la conséquence d'un dysfonctionnement des cellules β et d'une résistance à l'insuline. Il est communément admis que la majorité des diabètes félines peuvent être assimilés au diabète de type 2 défini chez l'homme (80-95% des cas) ce qui en fait un modèle animal de ce type de diabète. En effet, des lésions d'amyloïdose au niveau des îlots pancréatiques sont présentes chez la quasi-totalité des chats diabétiques comme c'est le cas chez 90% des personnes souffrant de DS2 (213). Ces lésions résultent de dépôt d'amyline (aussi appelé "islet amyloid polypeptide" = IAPP), un polypeptide hormonal (37 acides α -aminés) sécrété simultanément à l'insuline par les cellules β et qui, physiologiquement, diminue la sécrétion de l'insuline et induit une résistance hormonale (178). Malgré tout, le rôle pathophysiologique de l'amyloïdose pancréatique dans le diabète sucré n'est pas encore clair puisque, même si elle provoque une réduction de la masse de cellules β de 50%, on en trouve également chez 50% des chats euglycémiques (la perte en cellules β étant alors moins importante chez ces derniers) (114, 119).

Chez l'homme et le chat, les fibres d'amyline se lient aux glycosaminoglycanes de la membrane basale des îlots de cellules β et provoquent un envahissement progressif jusqu'à représenter plus de 80% de la masse de ces îlots (114). Chez les modèles animaux, la sévérité de l'amyloïdose pancréatique est corrélée au développement d'une hyperglycémie ce qui suggère qu'elle soit associée à la destruction des cellules β responsable du diabète sucré. Chez l'homme, l'amyloïdose pancréatique ne semble pas être un facteur étiologique du DS2 mais plutôt un marqueur du dysfonctionnement des cellules β (53). Des études sur des souris transgéniques sur-exprimant l'amyline humaine ont montré le développement de lésions d'amyloïdose au niveau des îlots de Langerhans et leur "toxicité" sur les cellules β (213). Cette toxicité pourrait résulter de lésions membranaires occasionnées par les fibres d'amyline et de mécanismes moléculaires conduisant à la formation de canaux ioniques responsables de l'apoptose des cellules β (114).

Chez l'homme, une prédisposition génétique au DS2 a été mise en évidence par l'existence de fortes prévalences de ce diabète au sein de certaines familles et de certaines ethnies (Indiens d'Amérique, Aborigènes d'Australie, insulaires du Pacifique) (114). Il en est de même chez le chat : en Australie, au Royaume-Uni et en Nouvelle Zélande, les chats Birmans représentent près de 20% des diabétiques avec une prévalence du diabète de 10% dans certaines familles (245). Le chat constitue un modèle animal très intéressant du diabète

sucré de type 2 de l'homme puisqu'il partage avec ce dernier les facteurs environnementaux qui jouent un rôle important dans le développement du DS2 humain comme l'obésité, l'inactivité physique, l'alimentation riche en sucres rapides et lipides des chats d'intérieur (245).

Pour ce qui est de l'obésité féline, elle concerne environ 5% des chats aux Etats-Unis (234) et 25 à 40% des chats domestiques américains sont considérés en surpoids (33). L'obésité constitue un facteur de risque important pour plusieurs maladies dont le diabète sucré de type 2 (les chats obèses sont 3 à 5 fois plus sujets au diabète sucré que les chats non obèses). L'obésité, chez l'homme et les animaux, est associée à une action altérée de l'insuline sur les tissus sensibles à l'insuline (tels que les muscles et les tissus graisseux). La résistance à l'insuline chez les individus obèses peut s'expliquer, en partie, par une diminution de l'expression du transporteur principal du glucose GLUT-4 dans les cellules musculaires et graisseuses ^{et/ou} une translocation anormale de GLUT-4 au niveau de la membrane plasmique (33). GLUT-4 a un rôle primordial dans l'action hypoglycémique de l'insuline puisqu'il permet le transport rapide du glucose à l'intérieur des cellules musculaires et adipeuses lorsqu'il est stimulé par l'insuline. On comprend donc aisément que la diminution de ces transporteurs GLUT-4 sur les cellules diminue l'efficacité de l'insuline à réguler la glycémie ce qui traduit une résistance à l'insuline chez les sujets en surpoids.

A l'inverse de l'homme, où la majorité des DS2 sont non insulino-dépendants au moment du diagnostic, environ 70% des chats souffrent de diabète insulino-dépendants. De plus 20 à 40% des diabètes félines se résolvent 1 à 3 mois après la mise en place d'une insulinothérapie efficace : ces diabètes sont dits "transitoires". Ceci peut s'expliquer par le phénomène de "toxicité" du glucose sur les cellules β (7). Chez le chat, toute hyperglycémie prolongée provoque une altération de la fonction insulino-sécrétoire des cellules β et une résistance périphérique à l'insuline par diminutions des transporteurs du glucose, c'est ce que l'on définit comme la "toxicité" du glucose. Au début, la suppression de la sécrétion insulinique induite par le glucose est uniquement fonctionnelle et réversible ; lorsque l'hyperglycémie persiste plus de 2 semaines, des modifications structurales des cellules β surviennent, comme des dépôts intracellulaires de glycogène, ce qui provoque une perte irréversible en cellules β (245). Il a été suggéré récemment une "toxicité" des acides gras, appelée "lipotoxicité", sur les cellules β des îlots de Langerhans dont les mécanismes sont à explorer.

Tableau XIX : Facteurs génétiques de susceptibilité au DS1 chez l'homme et le chien
(44, 64, 163, 147, 150, 154, 271, 287)

| Facteurs de susceptibilité | Chez le chien | Chez l'homme |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Présentation antigénique CMH | Allèles DLA-DQA1*00101, -DQA1*00601, -DQA1*01001, -DQA1*01301, -DQA1*01401, -DQA1*1501, -DRB1*008, -DRB1*015 et -DRB1*002 Haplotypes DLA-DRB1*009-DQA1*001-DQB1*008, -DRB1*015-DQA1*006-DQB1*023, -DRB1*002-DQA1*009-DQB1*001 et <u>-DQA1*004-DQB1*013</u> | Allèles HLA-DR3, -DR4, -DQ2, -DQ8 et <u>-DRB1*1401</u> Haplotypes HLA-DQA1*0501-DQB1*0201, -DQA1*0301-DQB1*0302 <u>-DR15-DOA*0102-DQB1*0602</u> et <u>-DR7-DOA1*0201-DQB1*0303</u> |
| Prolifération Lymphocytaire Gène CTLA-4 (IDDM12) Gène FOXP3 Gènes "immuno-modulateurs" | Gène Il-10 (Cavalier King Charles) | Polymorphisme <u>C60T</u> Association démontrée Gènes PTPN22 (polymorphisme <u>R620W</u>), PDCD1, IL-4, R-IL-4, IL-10, IL-12 β , IL-6... |
| Autres Locus IDDM2 (H : 11p15) adjacent au gène Insuline Gène Insuline Gène IGF2 Anomalies chromosomiques | Locus VNTR absent chez le chien Association démontrée Association démontrée | Forme courte de VNTR et <u>Forme longue de VNTR</u> Association démontrée Association démontrée Syndrome de Down |

Eléments soulignés : rôle "protecteur"

Abréviations : CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité ; CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4 ; DLA : Dog Leukocyte Antigen ; H : Homme ; HLA : Human Leukocyte Antigen ; IDDM : Insulino-dépendant Diabetes Mellitus ; IL : Interleukine ; PDCD1 : gène codant pour PD-1 (Programmed cell Death-1) ; PTPN22 : Protein Tyrosine Phosphatase-22 ; R-IL : Récepteur de l'interleukine.

4.4. Facteurs prédisposants et déclenchants du diabète sucré de type 1

Comme toutes les maladies auto-immunes, le diabète sucré de type 1 est une pathologie multifactorielle se développant sur un terrain génétique prédisposé et probablement sous l'effet de facteurs environnementaux. Les recherches indiquent clairement la responsabilité des mécanismes immunologiques dans la destruction des cellules β pancréatiques, mais l'évènement initiateur du dérèglement immunitaire reste inconnu.

4.4.1. Susceptibilité génétique

Le diabète de type 1 est sous l'influence de plusieurs facteurs génétiques (Tableau XIX) ; des études sur l'hétérogénéité de la maladie au sein de la population et les degrés variables de pénétrance ont permis d'identifier les gènes de susceptibilité à la maladie. Cette identification a été rendue possible notamment par le développement des techniques de biologie moléculaire et d'analyse génétique (59). Plusieurs observations ont mis en évidence une influence du patrimoine génétique sur la survenue du diabète sucré. La plus simple d'entre-elles est l'observation du caractère familial du DS1, même si l'on ne peut écarter l'implication conjointe d'un agent environnemental. Il existe, en effet, des groupes familiaux où le risque de développer un DS1 avant 20 ans est de 6% contre 0,4% dans la population générale (163). Le caractère héréditaire de certaines affections suggère une transmission Mendélienne et une recherche du ou des gènes impliqués peut ensuite être envisagée. La susceptibilité génétique au diabète sucré de type 1 est également mise en évidence en comparant la prévalence du DS1 de différentes ethnies : la prévalence est plus forte chez les caucasiens que chez les japonais, les chinois, etc...

Chez le chien, la susceptibilité génétique au développement d'un DS1 a été mise en évidence par l'existence de lignées prédisposées au diabète (Tableaux XIII et XIV) : certaines familles de Spitz-Loups, d'Alaskan Malamutes, de Samoyèdes, de Cairn Terriers, de Bichons frisés, de Caniches nains, etc... montrent des prédispositions familiales au développement d'un diabète sucré et plus particulièrement au développement d'un DS1 chez les Samoyèdes, les Cairn Terriers, les Terriers tibétains, les Caniches nains et les Rottweilers (44). A l'inverse, certaines familles de Boxers, de Bergers allemands, de Cockers anglais, de Golden Retrievers et de Colleys seraient moins sujettes au diabète sucré (119) : on les qualifie vulgairement de lignées "résistantes" au diabète sucré.

Chez l'homme, des informations supplémentaires sur une susceptibilité génétique à développer un DS1 ont été obtenues en étudiant les jumeaux (homo- ou hétérozygotes) ; ces études ont permis de rassembler des informations sur l'héritabilité du diabète sucré de type 1 mais également d'évaluer quantitativement l'influence des facteurs exogènes (ou environnementaux). La comparaison de la concordance (pourcentage de jumeaux tous les deux diabétiques) chez des jumeaux homozygotes et hétérozygotes, qui est respectivement de 30-50% et de 10% (163), montre qu'il y a effectivement une composante héréditaire dans le DS1 puisque la concordance est nettement supérieure chez les jumeaux homozygotes (possédants le même génotype). La discordance (un seul jumeau homozygote malade sur les deux) peut s'expliquer, en partie, par les réarrangements génétiques intervenant dans les cellules lymphoïdes et conduisant à des immunoglobulines et des TCR (lymphocyte T cellular receptor) différents entre jumeaux homozygotes (104). Cette discordance est forte dans le DS1, ce qui suggère que le ou les gènes concernés ont une pénétrance réduite et que d'autres facteurs sont nécessaires pour l'évolution du diabète sucré.

Plusieurs gènes de susceptibilité ont été identifiés chez l'homme tels que les gènes du CMH (ou HLA), les gènes codant pour l'insuline, le PTPN22, l'IFN γ , l'IGF2, le récepteur de l'IL-4, l'IL-4, l'IL-10, l'IL-12 β , l'IL-6 etc... Chez le chien, bien que l'implication de certains allèles du CMH (ou DLA) dans la survenue d'un diabète sucré de type 1 soit bien documentée, d'autres gènes de susceptibilité au développement du DS1 canin sont actuellement explorés.

Chez l'homme, de nombreuses études se sont intéressées aux associations entre les haplotypes HLA et le diabète sucré de type 1 et cela dès 1973. Une association entre des gènes du HLA-II (CMH II chez l'homme, sur le chromosome 6p21.3) et une susceptibilité accrue à développer un DS1 a été démontrée ; les locus HLA-DR et -DQ (appelés IDDM1) sont les principaux gènes qui modifient la susceptibilité de développer un diabète, les allèles DR3, DR4, DQ2 et DQ8 seraient associés au DS1 en conférant un risque accru de développer un DS1 chez les individus qui les possèdent. Près de 95% des diabétiques caucasiens possèdent les allèles HLA-DR3^{et/ou}-DR4 alors que ces allèles sont présents chez 45-55% de la population générale. Plus particulièrement, plus de 90% des patients souffrant de DS1 possèdent l'un ou l'autre des haplotypes DR3-DQ2 (DQ2 = DQA1*0501-DQB1*0201) ou DR4-DQ8 (DQ8 = DQA1*0301-DQB1*0302) contre 40-50% de la population générale (64). Il a été remarqué que 30 à 50% des diabétiques de type 1 étaient hétérozygotes DR3-

DQ2/DR4-DQ8 contre 2,4% dans la population générale et que la présence de ces deux haplotypes confère un risque de développer un diabète sucré de type 1 avant l'âge de 15 ans de 5% (contre 0,3% dans la population générale) (163). L'haplotype HLA DR4-DQ8 serait l'haplotype le plus associé au diabète sucré de type 1 (154).

D'un autre côté, l'haplotype DR15-DQA1*0102-DQB1*0602 aurait un rôle protecteur vis-à-vis du diabète sucré de type 1 puisque présent chez 20% de la population générale contre 1% chez les enfants souffrant de DS1. D'autres allèles, moins fréquents, ont également montré un rôle "protecteur" vis-à-vis du DS1 comme DR7-DQA1*0201-DQB1*0303 ou encore DRB1*1401. Le séquençage des allèles du HLA a montré que la présence d'un résidu d'acide aspartique en position 57 de la portion β des deux chaînes HLA-DQ n'est jamais associée à un DS1, ceci pourrait s'expliquer par une modification des propriétés de fixation de l'antigène par l'hétérodimère HLA-DQ $\alpha\beta$ lorsque les deux résidus Asp⁵⁷ sont présents (287). A l'inverse, la présence d'un résidu arginine en position 52 de la portion α des chaînes HLA-DQ (DQ α Arg⁵²) serait liée au DS1. Des associations ont été décrites entre des haplotypes HLA et des auto-anticorps spécifiques, par exemple : auto-anticorps anti-insuline et haplotype HLA-DR4-DQ8.

L'analyse de la séquence génétique du DLA (Dog Leukocyte Antigen sur le chromosome 12), au sein d'une population hétérogène de chiens diabétiques (au Royaume Uni) et de chiens non diabétiques, a révélé une susceptibilité génétique au diabète sucré associée à trois haplotypes dont DLA-DRB1*009-DQA1*001-DQB1*008 qui semble être celui qui a l'association la plus forte avec le DS1 (44, 147). Cet haplotype, fréquemment retrouvé dans le génome des chiens provenant de familles prédisposées au diabète sucré (Samoyèdes, Cairn terriers, etc...), possède des séquences similaires avec les haplotypes HLA associés au DS1 chez l'homme. Inversement, il est rarement présent au sein des lignées "résistantes" au diabète (Boxers, Bergers allemands, etc...). De la même manière, les haplotypes DLA-DRB1*015-DQA1*006-DQB1*023 et DLA-DRB1*002-DQA1*009-DQB1*001 sont plus fréquents au sein de la population de chiens diabétiques qu'au sein de la population non diabétique (271). Le locus DLA-DQB1 n'apparaît pas comme contribuant, à lui seul, à une susceptibilité au développement d'un diabète sucré à l'inverse des loci DRB1 et DQA1. D'un autre côté, un haplotype DLA-DQ particulier, l'haplotype DLA-DQA1*004-DQB1*013, semble avoir un rôle "protecteur" puisque peu présent chez les chiens diabétiques comparé aux chiens non diabétiques (150).

Il a été observé un monomorphisme au niveau du locus DLA-DRA1 au sein de la population canine étudiée (44), à l'inverse des loci DLA-DRB1, DLA-DQA1 et DLA-DQB1 qui possèdent respectivement 102, 26 et 62 allèles (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/mhc/dla/index.html>, consulté le 03/11/08). Les polymorphismes génétiques au niveau des gènes du DLA sont très réduits chez certaines lignées : certaines familles de races pures possèdent un pool d'allèles très limité en raison de la sélection effectuée dans les élevages canins ; c'est le cas des Rottweilers qui ont un "profil" DLA très réduit les rendant plus sensibles à certaines infections comme la parvovirose. Les sélections d'allèles DLA/haplotypes particuliers chez différentes lignées pourrait mener, chez elles, à une augmentation de la prévalence des affections à médiation immune et permet aussi d'expliquer les différences de susceptibilité à certaines infections (44).

Chez l'homme, il a été décrit une association entre le diabète sucré et la présence ou l'absence d'un résidu d'acide aspartique en position 57 de la chaîne β de HLA-DQ ou d'un résidu d'arginine en position 52 de la chaîne α de HLA-DQ (*cf. supra*). Chez le chien les allèles DLA-DQA codants pour un résidu arginine en position 55 (DQA1*00101, *00601, *01001, *01301, *01401 et *1501) sont associés au développement d'un diabète sucré car la présence de ce résidu Arg⁵⁵ modifie la capacité des molécules du CMH II de prendre en charge certains antigènes (150). La présence de ces allèles DQA codant pour un Arg⁵⁵ est retrouvée chez certains sujets diabétiques atteints d'hypocorticisme ; ces rares cas seraient équivalents au syndrome de polyendocrinie auto-immune de type 2. L'allèle DLA-DQA1*00101 (Arg⁵⁵ positif) est également associé à l'hypothyroïdie canine dans plusieurs races (Doberman, Setter anglais et Rhodesian Ridgeback) ce qui suggère qu'il y aurait des allèles de susceptibilité communs aux endocrinopathies auto-immunes chez le chien, comme chez l'homme (44, 150).

Le fait que le polymorphisme génétique du DLA soit très limité au sein d'une même famille (ou lignée) rend difficile l'identification des allèles (ou haplotypes) associés au diabète sucré. Certains suggèrent donc que les associations entre les gènes du DLA et le diabète sucré qui ont été précédemment identifiées ne sont que de simples "marqueurs" de susceptibilité, et que les véritables gènes de susceptibilité seraient localisés autre part.

La cartographie du génome humain a permis de montrer des associations entre des régions chromosomiques autres que celles du CMH et le diabète de type 1. Par exemple, les polymorphismes au niveau d'une région de 4,1kb comprenant le gène de l'insuline (appelée IDDM2, sur le chromosome 11p15) ont une influence démontrée sur le risque de développer

un diabète sucré et cela indépendamment des gènes HLA. Cette région chromosomique possède des variations au niveau de sites de restriction et un nombre variable de répétition en tandem en amont du gène codant pour l'insuline. Il semblerait que seules les variations au niveau des locus -23Hph 1 et VNTR (Variable Number Tandem Repeats) soient associées à une susceptibilité accrue au DS1. Les sites polymorphiques VNTR sont adjacents de séquences régulatrices qui influencent l'expression du gène de l'insuline (287). La forme longue de VNTR (141 à 209 répétitions en tandem) aurait des propriétés "protectrices" vis-à-vis du DS1 alors que la forme courte de ce gène (26 à 63 répétitions) augmente la susceptibilité génétique à développer un DS1.

En se basant sur les différents gènes associés au diabète sucré chez l'homme, des études se sont intéressées aux polymorphismes de ces gènes "candidats" chez les chiens diabétiques (271). Certains allèles codant pour ces gènes sont associés au diabète sucré chez certaines races mais seraient "protecteurs" chez d'autres. Ces résultats pourraient être expliqués par un nombre insuffisant d'animaux dépistés ^{et/ou} par des associations faussement positives. Chez le Cavalier King Charles, certains allèles du gène codant pour l'IL-10 (sur le chromosome 7) sont associés positivement au diabète sucré (augmentation du risque relatif lorsqu'ils sont présents) alors qu'ils ne le sont pas chez les autres races (271).

Le locus VNTR, adjacent de séquences régulatrices qui influencent l'expression du gène de l'insuline chez l'homme, n'est pas présent chez le chien. Néanmoins des associations ont été trouvées entre le diabète sucré et le gène codant pour l'insuline tout comme le gène IGF2, adjacent du gène de l'insuline sur le chromosome 18 (271).

Des études sur les souris NOD ont montré d'autres gènes susceptibles au niveau des régions chromosomiques 15q25, 11q13, 6q, 18q, etc... De même, les polymorphismes du gène CTLA-4 (gène codant pour le Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4, sur la région chromosomique 2q33, appelée IDDM12) sont associés au diabète sucré de type 1 chez l'homme et à d'autres affections auto-immunes (dont les thyroïdites auto-immunes) dans plusieurs populations. CTLA-4 code pour un récepteur cellulaire impliqué dans le contrôle de la prolifération des cellules T, puisque médiateur de l'apoptose des cellules T, et également régulateur indispensable de l'activation des lymphocytes T (56). Au total, une vingtaine de gènes, ou régions géniques, ont été identifiés chez l'homme et appelées IDDM (64) ces gènes codent pour les molécules du HLA, l'insuline, le PTPN22, le CTLA-4, le PD-1, l'IL-4, le récepteur de l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13, l'IL-2, TGF β , etc...

En résumé, il existe des gènes associés au diabète de type 1, dans le sens où ils modifient (augmentent ou diminuent) la susceptibilité de développer un DS1 mais ne sont pas capables, à eux-seuls, de provoquer la maladie. De plus, ces gènes sont également présents chez des individus qui ne seront jamais diabétiques. Par exemple, deux des trois haplotypes de susceptibilité au diabète sucré chez le chien (DLA-DRB1*009-DQA1*001 et DLA-DRB1*015-DQA1*006) sont très fréquents chez les Samoyèdes, qu'ils soient ou non diabétiques, ce qui met en lumière la nécessité de facteurs environnementaux dans le développement de diabètes sucrés chez les chiens prédisposés génétiquement (150).

Chez l'homme, les gènes de susceptibilité au DS1 sont souvent étudiés chez les familles de diabétiques afin d'identifier les individus "à risque" ; cela serait envisageable en élevage canin afin de sélectionner des lignées "résistantes" au diabète sucré.

4.4.2. Facteurs environnementaux

A l'instar des facteurs de susceptibilité génétique qui apparaissent comme pré-requis pour développer un DS1, de nombreux facteurs environnementaux semblent initier l'auto-immunité contre les cellules β pancréatiques. La mise en évidence de facteurs environnementaux pouvant influencer le développement d'un diabète de type 1 se fait par le biais de preuves indirectes. Ces facteurs environnementaux sont les seuls à pouvoir expliquer les faibles concordances chez les jumeaux homozygotes, l'augmentation de l'incidence de la maladie chez les populations qui migrent de régions à faible incidence de diabètes sucrés vers des régions à forte incidence, l'augmentation de l'incidence de la maladie au sein de plusieurs populations malgré un terrain génétique stable et les pics d'incidence de diabète sucré observés en automne et en hiver chez l'homme comme chez le chien (avec une augmentation significative du nombre de diagnostics à ces périodes de l'année).

Chez l'homme et l'animal, de nombreux facteurs environnementaux potentiellement déclencheurs du diabète sucré ont été proposés tels que l'allaitement au lait de vache, une infection virale (rubéole congénitale, infection par le coxsackie-virus B4, entéroviroses), la vaccination des nouveaux nés ou encore l'âge d'introduction des céréales dans l'alimentation de l'enfant et la supplémentation précoce en vitamine D (163).

Dès 1981, l'association entre un allaitement maternel court, l'introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation de nouveau né (ou de l'enfant) et le développement d'un

diabète sucré de type 1 a été évoquée. Cette association a été mise à mal au cours des années, et il semble actuellement que l'allaitement au lait de vache ne constitue pas un facteur de risque quant au développement du DS1, tout comme la durée de l'allaitement maternel et le type de produit laitier utilisé pour l'alimentation de l'enfant (55).

Lors d'infection, le mécanisme responsable de l'activation de lymphocytes auto-réactifs serait un mimétisme moléculaire (ou antigénicité croisée) entre un déterminant antigénique d'un agent exogène et celui d'un constituant des cellules β . Par exemple, le coxsackie-virus B4 possède une protéine P2C dont une séquence de 20 acides aminés (AA 30-50) est très proche de la séquence protéique de la GAD (glutamate-décarboxylase, AA 247-280) des cellules β pancréatiques (75, 250) ; néanmoins l'hypothèse que l'homologie entre les deux séquences protéiques de la P2C et de la GAD soit responsable d'une réactivité croisée des LT n'a pas pu être vérifiée expérimentalement. Ceci a conduit à l'établissement d'une autre hypothèse pathogénétique lors d'infection virale : les lésions peu sévères qu'elle provoque sur les cellules β entraînent la libération d'auto-antigènes intracellulaires initialement séquestrés (253). Ces auto-antigènes ainsi libérés peuvent donc permettre l'activation des lymphocytes auto-réactifs et la destruction à médiation immune des cellules β . En 1997, Benoist et Mathis ont mis en évidence un génome rétroviral endogène dans les cellules β des diabétiques ; il reste néanmoins à déterminer si le virus est un agent initiateur du diabète, un facteur aggravant ou un simple marqueur de l'affection (28). Seule l'infection congénitale par le virus de la rubéole a été démontrée clairement comme associée au diabète de type 1.

La forme active de la vitamine D3 (1-alpha,25-dihydroxyvitamine D3) est un modulateur potentiel de la différenciation et maturation des cellules dendritiques qui oriente ces cellules présentatrices d'antigène en cellules dendritiques anti-inflammatoires. Ces cellules sont capables d'altérer la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ et IL-10) agissant sur les lymphocytes T de la réponse immunitaire à médiation cellulaire. De plus le récepteur de la vitamine D montre un polymorphisme génétique à l'origine de conséquences fonctionnelles associées au diabète sucré de type 1. Ce polymorphisme génétique est responsable d'une intensité de transcription de l'ADN en ARNm variable influençant la quantité de récepteurs de la vitamine D mais également la capacité sécrétoire de l'insuline. Ces observations montrent que la vitamine D3 et son récepteur sont des facteurs candidats associés à un risque accru de développer un DS1 (253).

Des études finlandaises ont mis en évidence que l'immunothérapie aux interférons α provoquait un DS1 chez de nombreux patients avec des concentrations d'auto-anticorps anti-cellules β élevées (154).

Une autre hypothèse évoque la possibilité que l'amélioration des conditions hygiéniques et sanitaires soit en partie à l'origine de l'augmentation des incidences de plusieurs affections à médiation immune (dont le diabète sucré de type 1) (163). Cependant, les données actuelles sont parfois contradictoires pour établir avec certitude l'influence de ces facteurs environnementaux sur le développement d'un diabète sucré.

4.4.3. Pancréatite concomitante

Chez le chien (comme chez l'homme et le chat), il existe une association entre diabète sucré et pancréatite. Environ 28% des chiens diabétiques souffrent de lésions pancréatiques étendues résultant d'une pancréatite chronique ce qui en fait la principale étiologie des "autres types spécifiques de diabète" (244). Chez l'homme, les diabètes résultant de pancréatites chroniques ne sont pas classés comme diabète de type 1 puisque que l'on n'y retrouve ni les phénomènes immunologiques ni les haplotypes HLA caractéristiques des DS1. L'absence d'auto-immunité humorale pourrait contribuer à une destruction progressive et plus lente des cellules β chez les individus souffrant de pancréatite que chez les diabétiques de DS1. Les processus apoptotiques mis en jeu dans la destruction des cellules β des chiens diabétiques sont supposés identiques à ceux engagés chez l'homme sans que cela soit encore vérifié. Des lésions de vacuolisation et des dépôts de glycogène ont été décrits dans les îlots de Langerhans de chiens diabétiques, ces mêmes lésions étant retrouvées dans les pancréas d'hommes et de chats atteints de diabète de type 2 (97, 119).

Chez le chien, des études sont en cours afin d'établir le taux de destruction de cellules β lors de pancréatite chronique ; les premiers résultats indiquent que certains chiens souffrant de pancréatite chronique ont une déficience fonctionnelle des cellules β et sont donc en stade prédiabétique. Une pancréatite aiguë ou chronique peut être diagnostiquée chez près de 40% des chiens diabétiques ce qui suggère qu'une pancréatite jouerait un rôle dans le développement d'une auto-immunité dirigée contre les cellules β chez les animaux prédisposés génétiquement (244). D'un autre côté, on pourrait également suggérer que le diabète constitue un facteur de risque quant à la survenue d'une pancréatite.

L'hypertriglycémie, observée notamment lors de diabète sucré, pourrait être la cause du développement d'une pancréatite.

Entre 25 et 30% des chiens diabétiques souffrent d'obésité qui est associée à un risque accru de développer une pancréatite. Etant donné que la pancréatite apparaît comme une cause possible de diabète sucré, l'obésité interviendrait également comme facteur de risque du diabète sucré de type 1, même si son rôle pathogénique n'est pas encore connu (244). D'autres facteurs environnementaux, comme par exemple une alimentation riche en graisses, peuvent conduire à une lipémie (augmentation des acides gras libres plasmatiques) et donc modifier le métabolisme lipidique ; ces facteurs exogènes seraient potentiellement à l'origine de pancréatites chez les chiens obèses.

4.5. Désordres auto-immuns associés au diabète sucré de type 1

L'association du diabète sucré de type 1 à une ou plusieurs maladie(s) auto-immune(s) spécifique(s) d'organe(s) est plus fréquente que dans l'ensemble de la population et le plus souvent dans le cadre de la polyendocrinopathie auto-immune de type 2 (aussi appelée syndrome de Schmidt) (104). Cela s'explique, en partie, par un terrain génétique commun entre différentes maladies auto-immunes, comme cela a été montré pour les deux maladies auto-immunes les plus fréquemment associées au DS1 chez l'homme : la thyroïdite lymphocytaire et la maladie cœliaque (79).

• Maladie Cœliaque

Chez l'homme, environ 13,5% des diabétiques de type 1 expriment des auto-anticorps anti-transglutaminase (IgA anti-TGA) et, parmi eux, plus de la moitié souffrent également d'une maladie cœliaque le plus souvent asymptomatique (diagnostiquée par biopsie intestinale où l'on a une infiltration lymphocytaire et un effacement des villosités). Environ 7% des apparentés au premier degré de diabétiques possèdent également des IgA anti-TGA contre 2% de la population globale. Le dosage de ces anticorps se fait notamment par immunofluorescence indirecte ce qui a permis de montrer une forte prévalence de ces auto-anticorps anti-TGA chez les apparentés au premier degré de diabétique (305). Il est conseillé de réaliser la biopsie intestinale quand la sérologie est positive car le titre en IgA anti-TGA est fluctuant. L'haplotype DR3-DQ2 est associé à la maladie cœliaque, presque 20% des diabétiques de type 1 possédant cet haplotype (jusqu'à 30% pour les homozygotes DR3-DQ2) expriment les auto-anticorps anti-TGA. La maladie cœliaque n'est pas associée à un risque

accru de développer un DS1, mais la prévalence élevée de maladie cœliaque subclinique chez les diabétiques et leurs parents au premier degré peut s'expliquer par des facteurs de susceptibilité génétique communs.

Chez les patients exprimant ces auto-anticorps, un régime sans gluten est prescrit afin de diminuer le risque de développer une maladie cœliaque clinique (ostéoporose, anémie, troubles gastro-intestinaux).

• **Maladie thyroïdienne auto-immune**

Des études Belges ont montré que près de 22% des patients diabétiques possédaient des auto-anticorps anti-thyroïde sans pour autant développer une maladie thyroïdienne clinique. La prévalence de ces anticorps anti-thyroïde chez les patients ayant un diabète de type 1 varie de 10 à 38% dans la littérature (155), elle est plus élevée chez les filles et augmente avec l'âge. L'accroissement de fréquence des anticorps anti-thyroïde en fonction de l'âge explique que les anticorps soient découverts au moment du diagnostic du diabète quand il se déclare à partir de l'adolescence ; et qu'à l'inverse, on trouve un taux élevé de séroconversion quand le diabète débute dans l'enfance (79).

Dans la littérature, il apparaît que la recherche systématique d'une thyroïdite auto-immune est justifiée au moment de la découverte du diabète. Par la suite, la recherche régulière de la thyroïdite se justifie par son apparition progressive jusqu'à l'âge adulte. Le rythme du dépistage peut se discuter, en effet, la lente évolution des perturbations de la fonction thyroïdienne après la découverte des auto-anticorps n'impose peut-être pas un dépistage annuel. Néanmoins, la fonction thyroïdienne doit être surveillée attentivement lorsque les anticorps anti-thyroïde sont présents. La fréquence de cette surveillance reste néanmoins à déterminer, et le choix même du premier test de dépistage est encore discuté : recherche d'anticorps anti-thyroïde ou dosage de la TSH. Il est généralement recommandé d'effectuer un suivi annuel de la TSH chez les diabétiques de type 1 (64).

• **Maladie d'Addison**

La maladie d'Addison est en réalité un syndrome caractérisé par un hypoadrénocorticisme dont la prévalence est de 0,1% chez l'homme (aux Etats-Unis). Approximativement 2% des diabétiques de type 1 possèdent des auto-anticorps anti-21-hydroxylase et ¼ d'entre-eux développeront une maladie d'Addison (64). La prévalence de la maladie d'Addison est donc de 5% au sein de la population d'individus diabétiques de type

1 soit cinquante fois supérieure à celle de la population normale. Lorsque des auto-anticorps anti-21-hydroxylase sont détectés, il convient de faire un suivi annuel de l'ACTH et du cortisol afin de détecter de manière précoce une défaillance surrénalienne.

- **Anémie pernicieuse**

L'anémie pernicieuse (ou anémie de Biermer) résulte d'une atrophie stomacale auto-immune conduisant à des carences importantes et, entre-autre, à une anémie. Des études Belges ont mis en évidence la présence d'auto-anticorps anti-cellules pariétales chez 18% des diabétiques de type 1 (64).

- **Vitiligo**

Le vitiligo est une affection cutanée associée à de nombreuses maladies auto-immunes dont le diabète sucré de type 1 (64). Elle se traduit par des dépigmentations cutanées en raison de la destruction, supposée auto-immune, des mélanocytes.

- **Ataxie cérébelleuse auto-immune**

Quelques cas d'ataxie cérébelleuse auto-immune liée aux anticorps anti-GAD ont été décrits chez des femmes atteintes de diabète de type 1 d'évolution tardive ^{et/ou} souffrant de désordres auto-immuns telle qu'une polyendocrinopathie auto-immune (23).

- **Allergie à l'insuline et résistance à l'insuline**

Tous les patients diabétiques bénéficiant d'une supplémentation en insuline (injections sous-cutanées) produisent des auto-anticorps anti-insuline exogène (que l'on peut différencier des IAA) et certains d'entre-eux développent même des réactions allergiques vis-à-vis de l'insuline. Ces auto-anticorps obligent à augmenter la dose d'insuline initialement utilisée allant parfois jusqu'à des doses supérieures à 200 UI/jour.

Pour ce qui est des réactions allergiques à l'insuline exogène, elles concernent 5% des diabétiques traités par insulinothérapie (64). Elles sont caractérisées par un érythème, du prurit et une induration au niveau du site d'injection et parfois par des manifestations systémiques (urticaire, œdème angioneurotique ou réaction anaphylactique). Chez certains patients, on observe une atrophie (lipoatrophie) ou une hypertrophie (lipodystrophie) des tissus sous-cutanés au niveau des sites d'injections. Ces allergies peuvent être contournées en

utilisant d'autres préparations d'insuline : par exemple l'insuline complexée par le zinc diminue ces réactions d'hypersensibilité. Dans les cas extrêmes, des corticoïdes à faible dose (dexaméthasone) peuvent être prescrits et associés à des injections d'antihistaminiques.

5. Présentations cliniques du diabète sucré

5.1. Diabète sucré de type 1 chez l'homme

Il existe plusieurs formes cliniques du diabète de type 1 (163) qui ont toutes en commun l'existence d'une phase asymptomatique plus ou moins longue ; cette phase correspond à la destruction des îlots de cellules β jusqu'au seuil de 10-20% de cellules β fonctionnelles. En effet, quand plus de 80-90% des cellules β sont détruites, la sécrétion d'insuline est insuffisante pour réguler la glycémie et l'hyperglycémie majeure qui en résulte aura des répercussions cliniques rapidement fatales en l'absence de traitement.

La forme classique du DS1 est la forme que l'on retrouve chez les enfants et les adolescents. Elle est d'apparition aiguë en raison d'une défaillance rapide des cellules β . On observe une maigreur très marquée, une vision qui devient floue, des symptômes osmotiques soudains (polyurie, polydipsie), des crises acido-cétosiques et un syndrome hyperosmolaire non acido-cétosique lors d'hyperglycémie sévère (163). Cette forme est létale à court terme en l'absence de traitement.

Le DS1 peut également se déclarer chez l'adulte, dans ce cas la perte de poids est moins importante que dans la forme classique (de l'enfant) et il a été aussi rapporté une incidence plus faible des cas d'acido-cétose. Cette forme clinique, appelée diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) est parfois responsable d'une erreur de classification, le diabète sucré est alors qualifié de diabète de type 2 en raison de l'apparition progressive des symptômes et de l'absence des signes osmotiques pathognomoniques et d'acido-cétose (163). Cette expression clinique reflète une destruction progressive des cellules β et donc une hyperglycémie chronique insidieuse. L'apparition des symptômes est souvent tardive (à partir de 25 ans) et leur intensité n'éveille, le plus souvent, l'intérêt du malade que tardivement.

5.2. Diabète sucré de type 1 chez le chien

La plupart des cas cliniques de diabète sucré de type 1 surviennent chez le chien adulte entre 7 et 12 ans d'âge (244) ; la phase asymptomatique, pendant laquelle les cellules β sont progressivement détruites, est donc relativement longue ce qui est comparable au diabète

auto-immun latent de l'adulte chez l'homme. L'émergence des signes cliniques est le plus souvent insidieuse puisque progressive sur plusieurs semaines à plusieurs mois.

Les formes juvéniles surviennent chez de jeunes chiens de moins d'un an et sont peu fréquentes. Il a été décrit des diabètes sucrés chez des chiots Labrador retrievers diagnostiqués à 3 mois et jusqu'à 6 mois d'âge (81). Même si, chez ces jeunes chiots, la clinique ressemble à la forme classique du DS1 chez l'homme, le défaut d'insuline est dû à un trouble du développement des cellules β d'origine héréditaire et qui conduit à une aplasie/abiotrophie congénitale des cellules β pancréatiques. Les propriétaires de chiens diabétiques rapportent l'apparition, plus ou moins progressive, d'une polyurie (parfois confondue avec une incontinence urinaire ou de la malpropreté), d'une polydipsie et d'une polyphagie associée à une perte de poids (81). Parfois la consultation vétérinaire est motivée par l'apparition brutale d'une cataracte bilatérale qui se traduit par une leucocorie (pupille qui apparaît laiteuse) et une cécité plus ou moins totale. De plus, comme chez l'homme, les chiens atteints de diabète de type 1 (insulino-dépendant) seront enclins à développer des états acido-cétosiques rapidement mortels en l'absence de supplémentation en insuline. Le risque, pour le chien diabétique, de développer une cétonémie et une acidose métabolique est d'autant plus élevé que le propriétaire n'a pas remarqué les signes cliniques osmotiques du diabète et que le chien n'a pas de déficit visuel.

En plus des signes cliniques de diabète sucré, le praticien doit toujours rechercher les signes d'affections concomitantes pouvant être à l'origine d'un antagonisme insulinaire comme une pancréatite, une infection bactérienne, un œstrus récent, une insuffisance cardiaque congestive ou un hyperadrénocorticisme (81). Ces affections peuvent, en effet, expliquer l'émergence clinique du diabète sucré mais aussi altérer son traitement. Il est donc indispensable de les identifier et de les traiter afin d'obtenir une insulinothérapie efficace.

Les anomalies mises en évidence lors de l'examen clinique d'un chien diabétique dépendent de la présence ou non d'acido-cétose (et de sa sévérité si elle est présente) mais également du délai entre le développement du diabète sucré et le diagnostic de celui-ci et de l'existence ou non d'une affection concomitante. En l'absence d'état acido-cétosique, on remarque que la plupart des chiens diabétiques sont obèses malgré une bonne condition physique, une hépatomégalie peut être mise en évidence à la palpation abdominale. Si le diagnostic, et par la même occasion le traitement du diabète ont tardé, il peut y avoir une perte de poids, une léthargie, un poil piqué (fourrure éparse, poil terne, sec et cassant), un squamosis hyperkératosique et une cataracte plus ou moins mature.

5.3. Diabète sucré chez le chat

La plupart des formes cliniques de diabète sucré apparaissent chez le chat de plus de 8 ans (243). La consultation vétérinaire est souvent motivée par ce qui est décrit comme de la “malpropreté” par les propriétaires (le chat urine en dehors de sa litière ou bien cette dernière doit être changée plus souvent) mais qui est le reflet d’une polyurie. Même si elle n’est pas précisément objectivée, l’augmentation de l’abreuvement est souvent remarquée. Il est également rapporté une certaine léthargie avec un chat moins interactif et qui se toilette moins (81). L’examen clinique à distance peut révéler plusieurs anomalies telles qu’un pelage sec, terne et hirsute, une faiblesse musculaire et parfois une plantigradie.

Les signes cliniques que l’on retrouve lors de diabète sucré dépendent de la sévérité du diabète (avec ou non un état acido-cétosique), du délai qui sépare le début du diabète de son diagnostic mais aussi des affections intercurrentes (s’il y en a). Les quatre signes classiques du diabète sucré sont présents : polyurie associée à une polydipsie compensatrice et une perte de poids malgré une augmentation de la prise alimentaire (polyphagie). Le chat diabétique présente souvent une surcharge pondérale malgré une bonne condition physique ; par contre, si le diagnostic et le traitement ont tardé il est possible d’avoir un chat non obèse (les propriétaires auront généralement remarqué une perte de poids). La lipolyse hépatique induite par l’état diabétique peut se traduire cliniquement par une hépatomégalie à la palpation abdominale.

5.4. Signes cliniques du diabète acido-cétosique

Chez l’homme et l’animal, l’acido-cétose complique souvent un diabète sucré diagnostiqué tardivement ou un diabète sucré mal régulé ; par exemple, elle est présente chez approximativement 12 à 37% des chats diabétiques au moment du diagnostic et quelques animaux présentent une cétose seule (243). Le diabète acido-cétosique se traduit cliniquement par une déshydratation, une faiblesse musculaire, un état dépressif (à l’examen neurologique), une tachypnée (ou une bradypnée lors d’acidose métabolique sévère), des vomissements et parfois une haleine “pompe reinette” (par la présence d’acétone dans l’air expiré).

5.5. Complications lors d’hyperglycémie chronique

Une hyperglycémie chronique va avoir des conséquences néfastes pour l’organisme qui sont étroitement corrélées avec la sévérité et la durée de l’hyperglycémie ; elle est associée à des dysfonctionnements de plusieurs organes comme les yeux, les reins, le muscle

cardiaque, les cellules nerveuses et les vaisseaux sanguins chez l'homme et le carnivore domestique (Tableau XX).

Les complications à long terme d'un diabète sucré sont des affections oculaires conduisant parfois à une perte visuelle (cataracte bilatérale (d'évolution souvent asynchrone) qui se complique souvent d'une uvéite antérieure, rétinopathie), des affections rénales évoluant en insuffisance rénale (glomérulonéphropathie, glomérulosclérose), des infections bactériennes chroniques (principalement du tractus urinaire mais aussi cutanées et oculaires), des affections pancréatiques (pancréatite, insuffisance du pancréas exocrine), des lipidoses hépatiques, des neuropathies périphériques (plantigradie chez le carnivore domestique) avec des risques d'ulcérations podales et de maladie de Charcot (chez l'homme), une neuropathie autonome (associée à des symptômes gastro-intestinaux, génito-urinaires et cardiovasculaire) ou encore des troubles de la reproduction (81).

Les diabétiques possèdent un métabolisme lipoprotéique anormal et sont sujets à l'hypertension artérielle ; de plus, l'hyperglycémie chronique provoque une glycosylation des protéines tissulaires et d'autres macromolécules qui se déposent dans les réseaux vasculaires ; ce qui explique, chez eux, le risque plus élevé (par rapport à la population générale) de développer une athérosclérose cardiovasculaire, une maladie artérielle périphérique, une maladie cérébrovasculaire mais également des gangrènes des membres inférieurs. Ces complications réduisent l'espérance de vie des diabétiques de près de 25% sachant que les complications cardiaques et rénales sont souvent létales (75).

6. Diagnostic et traitement du diabète sucré de type 1

6.1. Diagnostic au stade clinique

• Diagnostic du diabète sucré de type 1 chez l'homme

Chez l'homme, il existe trois voies possibles pour diagnostiquer un diabète sucré, toutes les trois rassemblent différents critères établis initialement en 1979 par le NDDG (National Diabetes Data Group) (210) aux Etats-Unis et par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1980 et récemment révisés :

- Signes cliniques de diabète sucré (polyurie, polydipsie, glycosurie, perte de poids inexpliquée...) associés à une glycémie supérieure ou égale à 11,1 mmol/l (2 g/l).
- Glycémie à jeun supérieure ou égale à 7,0 mmol/l (1,26 g/l). Le jeûne étant de 8 heures minimum.

Tableau XX : Complications du diabète sucré canin et félin (81)

| Complications fréquentes | Complications rares |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypoglycémie iatrogène Polyurie, polydipsie et perte de poids persistantes Cataracte (chez le chien) Infections bactériennes (souvent au niveau du tractus urinaire) Pancréatite Acido-cétose Lipidose hépatique Neuropathie périphérique (chez le chat) | Neuropathie périphérique (chez le chien) Glomérulonéphropathie, glomérulosclérose Rétinopathie Insuffisance du pancréas exocrine Parésie gastrique Diarrhée diabétique Affection dermatologique diabétique (chez le chien) |

Tableau XXI : Diagnostic du diabète sucré chez l'homme par le test d'intolérance au glucose (10)

| Glucose ingéré | Glycémie | g/l | mmol/l |
|----------------|----------|------|--------|
| 100g | A jeun | 0,95 | 5,3 |
| | T-1h | 1,80 | 10,0 |
| | T-2h | 1,55 | 8,6 |
| | T-3h | 1,40 | 7,8 |
| 75g | A jeun | 0,95 | 5,3 |
| | T-1h | 1,80 | 10,0 |
| | T-2h | 1,55 | 8,6 |

Le test est réalisé le matin après un jeûne de 8 à 14 heures, sachant qu'un régime riche en glucide a été suivi pendant les 3 jours précédents le test (≥ 150 g glucides par jour). L'individu doit rester assis pendant toute la durée du test et ne doit pas fumer. Ce test permet de diagnostiquer un diabète sucré quand au moins deux glycémies sont supérieures aux valeurs limites indiquées dans le tableau.

- Test de tolérance au glucose révélant au moins deux valeurs de glycémies supérieures aux limites établies par l'OMS (Tableau XXI) ou une glycémie \geq 11mmol/l (\geq 2g/l) deux heures après surcharge orale de glucose performée avec 75g de sucre anhydre (saccharose).

Afin de mettre en évidence le caractère chronique de l'hyperglycémie il convient de confirmer chaque test positif un autre jour, que ce soit avec la même méthode ou avec une des deux autres méthodes. Chez les enfants, un suivi de la glycémie en routine est nécessaire pour prévenir une décompensation métabolique et donc le développement de crises acido-cétosiques rapidement mortelles en l'absence d'une prise en charge thérapeutique précoce. D'autres outils diagnostiques peuvent également être utilisés tels que le dosage de l'hémoglobine glyquée (hémoglobine A_{1c}) qui est le reflet direct de la glycémie pendant les 8 à 12 semaines précédant le dosage et qui est inférieure à 6% chez une personne saine (81). Il s'agit donc d'un outil efficace dans le dépistage d'une hyperglycémie chronique. Dans certaines circonstances, les dosages de l'insuline ou du peptide C, tout comme le dosage des hormones hyperglycémiantes (hormone de croissance (GH), glucagon, cortisol et épinephrine) peuvent être utiles.

Dans certaines situations, la recherche d'auto-anticorps dans sérum du diabétique est nécessaire pour différencier un diabète sucré de type 1 d'un diabète sucré de type 2. Parfois la clinique est équivoque, notamment chez l'enfant lorsque l'hyperglycémie est transitoire, chez les jeunes diabétiques d'origines hispaniques ou africaines ou encore chez les adultes qui semblent avoir un diabète de type 2.

La présence d'auto-anticorps anti-GAD^{et/ou} anti-insuline^{et/ou} anti-IA-2 chez un enfant avec une hyperglycémie transitoire est systématiquement associée au diabète sucré de type 1.

Le diagnostic du diabète de type 2 est souvent un diagnostic d'exclusion : lorsqu'une clinique équivoque est associée à l'absence d'auto-anticorps sériques au moment du diagnostic on conclut (parfois à tort) à un diabète de type 2.

• Diagnostic du diabète sucré chez le chien

Bien que les méthodes diagnostiques du diabète sucré soient les mêmes chez le chien et le chat, nous n'envisagerons ici que le diagnostic du diabète sucré chez le chien. En effet, le chat ne souffrant vraisemblablement pas de diabète sucré d'origine auto-immune, le diagnostic et le traitement du diabète sucré chez cette espèce ne sera pas abordé.

Tableau XXII : Causes d'hyperglycémie chez le chien et le chat (81)

| Chien | Chat |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diabète sucré* | Diabète sucré* |
| Postprandial | Stress* |
| Hyperadrénocorticisme* | Postprandial |
| Diœstrus (chez la chienne) | Hyperadrénocorticisme* |
| Phéochromocytome | Acromégalie |
| Pancréatite | Pancréatite |
| Tumeur du pancréas exocrine | Tumeur du pancréas exocrine |
| Insuffisance rénale | Insuffisance rénale |
| Iatrogène* (glucocorticoïdes, progestagènes, acétate de mégestrol, diurétiques thiazidiques) | Iatrogène* (glucocorticoïdes, progestagènes, acétate de mégestrol, diurétiques thiazidiques) |
| Fluidothérapie avec du dextrose* | Fluidothérapie avec du dextrose* |
| Nutrition parentérale* | Nutrition parentérale* |
| Traumatisme crânien | Traumatisme crânien |

(Causes fréquentes*)

Le diagnostic d'un diabète sucré est posé lorsqu'une hyperglycémie persistante (> 14 mmol/l ou $> 2,50$ g/l) et une glycosurie sont mises en évidence chez un chien présentant les signes cliniques classiques de diabète sucré (polyurie, polydipsie, polyphagie et perte de poids) (81). La mesure de la glycémie peut se faire avec des appareils portables (réflectomètres) qui donnent le résultat immédiatement et ne nécessitent qu'une goutte de sang ; la mise en évidence d'une glycosurie se fait par l'intermédiaire d'une bandelette urinaire (qui peut aussi se révéler utile pour mettre en évidence des corps cétoniques dans les urines lors de diabète acido-cétosique) qui donne également un résultat immédiat. Il est important de mettre en évidence à la fois une hyperglycémie persistante et une glycosurie pour poser le diagnostic de diabète sucré ; l'hyperglycémie permet de différencier une glycosurie primaire d'origine rénale d'une glycosurie diabétique, de même une glycosurie permet de différencier une hyperglycémie pancréatique (par défaut d'insuline) d'une hyperglycémie provoquée par une autre affection. Les causes d'hyperglycémie sont résumées dans le tableau XXII.

Lorsque l'hyperglycémie mesurée est comprise entre 7,28 et 10,08 mmol/l (1,30-1,80 g/l) (inférieure au seuil de résorption rénale) et qu'il existe de signes cliniques de polyurie/polydipsie, il faut envisager qu'une autre affection que le diabète sucré soit à l'origine de ses signes cliniques (il s'agit la plupart du temps d'un hyperadrénocorticisme). Une hyperglycémie modérée ($< 10,08$ mmol/l ou $< 1,80$ g/l) peut être mesurée jusqu'à 2 heures après un repas de nourriture humide, chez les chiens non diabétiques ayant subi un stress, dans les stades précoces du diabète sucré ou lors d'affections causant une résistance à l'insuline (comme les états inflammatoires chroniques, d'hyperadrénocorticisme, etc...).

Le dosage des fructosamines sériques est également utilisé chez le chien et le chat afin de mettre en évidence une hyperglycémie chronique (81). Les fructosamines résultent de la glycosylation des protéines sériques et proviennent de la fixation irréversible et non-enzymatique de molécules de glucose sur les protéines sériques. Leur concentration est révélatrice de la glycémie moyenne pendant la durée de vie des protéines glyquées, soit une à trois semaines ; elle est peu modifiée par les augmentations aiguës de la glycémie qui surviennent par exemple lors de stress ou juste après un repas riche en glucides rapides. Le dosage des fructosamines est très utile chez le chat où la mesure de la glycémie au cabinet vétérinaire est souvent supérieure à 16,8 mmol/l (= 3 g/l) en raison du stress occasionné lors du transport et de la consultation. Il convient d'y associer un dosage des protéines totales et de

l'albumine afin de pouvoir interpréter correctement les valeurs obtenues. En effet, une hypoprotéïnémie (< 55 g/l) et une hypoalbuminémie (< 25 g/l) entraînent une diminution des valeurs en fructosamines sériques (qui peuvent être dans les valeurs usuelles). Les valeurs usuelles sont propres à chaque laboratoire, elles sont en moyenne de 225 à 365 $\mu\text{mol/l}$. Chez les chiens diabétiques, les titres en fructosamines sériques sont fréquemment entre 320 et 850 $\mu\text{mol/l}$.

Il est recommandé au praticien d'effectuer un bilan clinique complet de l'animal diabétique ; cela nécessite un certain nombre d'examen complémentaires (81). Lors de diabète non acido-cétosique, il est préconisé de faire une numération / formule sanguine, des analyses biochimiques sanguines (glucose, cholestérol, triglycérides, ALAT, PAL, thyroxine...) et des analyses urinaires (bandelette urinaire et un examen cytobactériologique des urines prélevées par cystocentèse).

La numération / formule est habituellement normale lors de diabète sucré non acido-cétosique, une leucocytose peut être révélatrice d'un phénomène infectieux (on peut voir de nombreux neutrophiles toxiques ou dégénérés sur le frottis) ou d'une inflammation sévère (notamment lors de pancréatite).

Les analyses biochimiques sanguines révèlent, en plus d'une hyperglycémie, une hypercholestérolémie, une hypertriglycémie (= lipémie) et une augmentation modérée (valeurs < 500 IU/l) des marqueurs de cytolysse et de cholestase hépatique (ALAT = Alanine AminoTransférase et PAL = Phosphatases Alcalines) en raison de la lipidose hépatique induite par la déficience en insuline. Le dosage de l'insuline (par RIA = RadioImmuno Assay) n'est habituellement pas réalisé en routine puisque la majorité des chiens souffrent de diabète insulino-dépendant au moment du diagnostic. Cela signifie que les concentrations en insuline sont généralement inférieures à la moitié de leur valeur normale voir même indétectables. L'insuline est communément dosée lors de diabète chez une chienne en diœstrus et lors de diabètes secondaires (au stade précoce). Le dosage de l'insuline canine peut être effectué dans des laboratoires de médecine humaine car l'insuline humaine se différencie de l'insuline canine par un seul acide α -aminé en position 30 de la chaîne B (alanine chez le chien, thyronine chez l'homme).

Chez le chien diabétique, on peut doser la thyroxine sérique (T_4) qui est habituellement normale lorsqu'il s'agit d'un diabète "simple" (sans complication) ; si celle-ci est diminuée, il faut la réévaluer après traitement du diabète sucré. En effet, lorsque le diabète est sévère on observe une diminution des concentrations de T_4 même si l'animal est euthyroïdien ("euthyroid sick syndrome"). Si une hypothyroïdie est fortement suspectée, il peut être envisagé des dosages de la thyroxine libre ($FT_4 = \text{Free } T_4$) et de la thyrotropine (TSH) avec une supplémentation en lévothyroxine.

Les analyses urinaires révèlent une densité urinaire généralement comprise entre 1,025 et 1,035 malgré le syndrome polyuro-polydipsique, une glycosurie, une cétonurie variable, une protéinurie et souvent une bactériurie (associée ou non à une hématurie ou une pyurie). Une glycosurie de 2% (++++ sur la bandelette urinaire) augmente de 0,008-0,010 la mesure de la densité urinaire au réfractomètre. La protéinurie peut être due à une infection urinaire ou à des lésions glomérulaires rénales dues notamment à la glycosylation du collagène de type IV présent dans la membrane basale endothélium glomérulaire (*cf. supra*).

Chez les chiennes non stérilisées il peut être pertinent de doser la progestérone quand le diabète est survenu au moment du diœstrus ^{et/ou} de réaliser une échographie abdominale pour dépister un pyomètre. L'échographie peut être aussi utile pour mettre en évidence une pancréatite, une adrénomégalie et des anomalies des tractus hépatique et urinaire.

En l'absence d'échographie abdominale pour visualiser le pancréas ou lorsque les images échographiques sont en faveur d'une pancréatite, il est conseillé de doser certaines enzymes pancréatiques comme la lipase sérique et les TLI (Trypsine-Like Immunoreactivity). Lors de pancréatite active concomitante, la lipase et les TLI sériques sont normalement augmentés. Malheureusement, les valeurs de la lipase et des TLI sériques ne sont pas étroitement corrélées à la présence ou l'absence d'une pancréatite en raison des faibles sensibilités et spécificités des dosages (les faux positifs et les faux négatifs sont nombreux). Il faut donc interpréter les résultats obtenus en fonction du contexte clinique et des analyses complémentaires effectuées (notamment l'échographie pancréatique). La mesure des TLI sériques est également utilisée pour diagnostiquer une insuffisance du pancréas exocrine (IPE) qui est une complication peu fréquente du diabète sucré, lorsque celui-ci est une conséquence d'une pancréatite chronique. Les TLI sont alors fortement diminuées.

6.2. Diagnostic au stade préclinique du DS1

Le dépistage du diabète au stade préclinique (ou prédiabétique) semble primordial au vu de la pathogénie du DS1. Quand le diabète de type 1 est diagnostiqué au stade clinique, cela signifie qu'il ne reste qu'une infime partie de cellules β fonctionnelles (< 10-20% ; la majorité d'entre-elles ayant été détruites par les cellules immunitaires) et donc que l'insuffisance en insuline est presque totale. La gestion pharmacologique du diabète sucré en sera d'autant plus difficile. Actuellement chez l'homme, le diagnostic au stade préclinique repose sur l'identification de sujets "à risque", et sur les valeurs prédictives de différents marqueurs immunologiques dans la survenue du DS1 (179). Chez le carnivore domestique, il serait intéressant de pouvoir diagnostiquer le diabète avant l'émergence des signes cliniques afin de faciliter la gestion pharmacologique du diabète. Dans cette optique, il faudrait préalablement identifier les animaux "à risque" avant de rechercher des signes de destruction des cellules β .

• Ciblage des individus "à risque"

Chez l'homme, le dépistage des stades prédiabétiques est préconisé chez les individus faisant parti de populations "à risque", définies comme suit d'après l'OMS :

- Les personnes de plus de 45 ans, et en particulier celles qui sont obèses ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), doivent être dépistées tous les 3 ans.
- Le dépistage doit également être envisagé chez les individus plus jeunes quand ils sont en surpoids ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ou qu'ils ont des facteurs de risques supplémentaires de développer un DS1 comme par exemple :
 - Un lien de parenté au premier degré avec un diabétique
 - Un mode de vie sédentaire avec un manque d'activité physique
 - Appartenance à une population ethnique à forte prévalence de DS1 : les individus d'origine africaine, hispanique, asiatique, des îles de l'océan Pacifique...
 - Mise au monde d'un bébé d'un poids supérieur à 4kg
 - Hypertension chronique ($\geq 140/90$)
 - Cholestérolémie HDL $\leq 0,90 \text{ mmol/l}$ ($0,35 \text{ g/l}$)
et/ou une triglycéridémie $\geq 2,82 \text{ mmol/l}$ ($2,5 \text{ g/l}$)
 - Antécédents de maladies vasculaires
 - Autre maladie auto-immune

Certaines races sont plus fréquemment représentées parmi les chiens diabétiques : il s'agit du Terrier australien, Schnauzer moyen, Schnauzer nain, Bichon frisé, Spitz, Fox-terrier, Caniche nain, Samoyède, Cairn Terrier, Spitz-Loup, Bichon maltais, Caniche miniature, Lhasa Apso et Terrier du Yorkshire qui sont considérées comme des races "à risque" (81, 271). Chez l'homme et l'animal, de nombreuses études ont été menées sur les parents au premier degré de diabétique (considérés comme des sujets "à risque"). Le dépistage du diabète chez ces personnes "à risque" consiste alors à évaluer le degré d'homologie HLA avec le membre de la famille atteint, détecter les paramètres immunologiques spécifiques de l'auto-immunité du DS1 et mesurer les capacités insulino-sécrétrices des cellules β . Bien que certains haplotypes (DLA-DRB1*009-DQA1*001-DQB1*008, DLA-DRB1*015-DQA1*006-DQB1*023 et DLA-DRB1*002-DQA1*009-DQB1*001) soient associés positivement au développement d'un diabète sucré alors qu'un autre (DLA-DQA1*004-DQB1*013) aurait un rôle "protecteur" dans la population canine générale ; les polymorphismes génétiques du DLA sont très restreints au sein d'une même lignée (certainement la conséquence du manque de mixité entre les races et des phénomènes de consanguinité). C'est pourquoi chez le chien, le génotypage du DLA ne peut être considéré comme le seul critère de sélection lors de programmes d'élevage visant à diminuer la prévalence du diabète sucré au sein des races "à risque" (44).

Sachant que près de 90% des diabètes sucrés de type 1 surviennent chez des sujets sans antécédents familiaux, et que les troubles métaboliques ne constituent qu'un stade tardif du stade préclinique, il a été nécessaire de mettre en évidence de nouveaux marqueurs biologiques adaptés au dépistage des DS1 dans la population générale (179).

• Marqueurs immunologiques du DS1

Bien que l'immunité cellulaire intervienne de façon évidente dans l'installation du diabète, les tests cellulaires sont encore peu développés. Plusieurs tests identifiant des lymphocytes T spécifiques d'antigènes des cellules β ont été décrits dont aucun n'autorise aujourd'hui une utilisation en pratique clinique courante. L'adaptation de tests cellulaires à l'analyse de routine soulève le problème théorique de la restriction par les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (179). Ainsi, les seuls marqueurs immunologiques utilisables restent les auto-anticorps, bien qu'ils témoignent d'une auto-immunité déjà bien engagée. Aujourd'hui, les auto-anticorps associés au DS1 sont de plus en plus étudiés dans les

Tableau XXIII : Facteur de risque pour le DS1 d'après le nombre d'anticorps anti-pancréatiques sériques détectés chez l'homme (125)

| Anticorps anti-GAD/Insuline/IA-2 | Risque de DS1 sur 5 ans |
|----------------------------------|-------------------------|
| 1 Anticorps | 15% |
| 2 Anticorps | 44% |
| 3 Anticorps | 100% |

essais cliniques et programmes de recherche visant la prédiction et la classification du DS1. Ces marqueurs biologiques sont les auto-anticorps dirigés contre les antigènes des cellules β . De plus, devant le nombre croissant d'auto-anticorps découverts dans le diabète sucré de type 1 (notamment chez l'homme), il convient de faire un choix judicieux quant aux auto-anticorps qu'il convient de tester. En effet, il n'est ni techniquement, ni financièrement possible, ni justifié, de multiplier continuellement le nombre des anticorps recherchés (125).

Auparavant chez l'homme, les marqueurs immunologiques les plus recherchés étaient les ICA (Islet Cell Antibodies), détectés par immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas humain, considérés comme marqueurs de "référence" et les IAA (Auto-Anticorps anti-Insuline), recherchés avant toute insulinothérapie. La découverte, dans les années 90, de nouveaux antigènes "cibles" de la réaction auto-immune anti-cellules β , en particulier la glutamate décarboxylase (GAD65) et un membre de la famille des protéines tyrosine-phosphatase (IA-2) a complètement changé les stratégies de dépistage des populations à risque. En effet, la technique de dosage des ICA est difficilement applicable en routine et difficilement standardisable même s'il s'agit des marqueurs immunologiques de référence lors de DS1 préclinique. La présence des deux auto-anticorps anti-IA-2 et anti-GAD65 se retrouve presque systématiquement chez les individus ICA positifs et identifie à 97-100% les sujets qui développeront ultérieurement le diabète de type 1 (125). Une sensibilité diagnostique similaire, sinon supérieure, de ces deux anticorps facilement dosables (notamment grâce à des trousse diagnostiques) permet de penser qu'ils substitueront à terme au dosage laborieux des ICA dans les programmes de dépistage des sujets à risque (215). Il a été proposé, en première intention, de détecter simultanément les auto-anticorps anti-GAD et anti-IA-2 suivi par la détermination des ICA (ou IAA chez les jeunes enfants) chez ceux qui possèdent l'un ^{et}/ou l'autre de ces auto-anticorps sériques (179).

Il semble que le risque et la durée d'apparition du diabète chez les individus possédant des auto-anticorps anti-pancréas soient corrélés avec le titre des anticorps et leur diversité (Tableau XXIII). Ceci s'explique par le fait que l'extension de l'immunisation à des déterminants multiples provoque une destruction avancée des cellules β et le tarissement de la sécrétion insulinique (125). L'association des différents marqueurs de l'immunité humorale permet d'approcher une spécificité parfaite (proche de 100%, ce qui signifie qu'il n'y a pas de faux positifs). Par contre, la sensibilité du dépistage reste encore faible (environ 90%, d'où le risque de faux négatifs qui sont qualifiés de "DS1 idiopathique") (179). Dans les essais

thérapeutiques, une excellente spécificité est nécessaire, et suffisante ; mais dans l'objectif de l'application, à la population générale, d'un traitement préventif du diabète de type 1, prouvé efficace, une meilleure sensibilité semble indispensable.

Plusieurs études visant à apprécier la valeur prédictive des différents marqueurs, quant à la survenue d'un diabète de type 1 chez l'homme, ont été menées chez les populations "à risque". Elles ont permis d'attribuer à certains anticorps une valeur prédictive élevée. La présence d'anticorps anti-cellules d'îlots de Langerhans (ICA) à un titre supérieur à 20 unités JDF (Juvenil Diabetes Foundation) annonce la survenue d'un diabète dans un délai de 7 ans chez 60 à 100% des individus (plus le titre est fort et plus le risque de développer un DS1 est important). La détection d'anticorps anti-insuline (IAA) confère une valeur prédictive positive de 75 à 100% sur les 5 ans à venir dans les populations à risque. En revanche les anticorps anti-GAD n'ont pas de valeur prédictive positive (125). Ainsi, malgré le nombre croissant d'auto-anticorps retrouvés associés au DS1, il semble que les ICA restent les marqueurs les plus prédictifs.

Il est difficile d'expliquer pourquoi il persiste tant d'obstacles à l'identification précise du (ou des) auto-antigène(s) clé(s) du diabète de type 1 malgré les importants progrès réalisés en biologie cellulaire et moléculaire. Cette situation traduit l'extrême hétérogénéité de la réaction auto-immune conduisant à la destruction quasi-totale des cellules insulino-sécrétrices. C'est, pour l'instant, la conjonction des informations apportées par les différents marqueurs humoraux qui aboutit à la meilleure estimation du risque de développer un DS1 chez l'homme (250). Il ne faut cependant pas oublier que les différentes valeurs de prédiction obtenues sont basées sur des études concernant des sujets apparentés à un patient diabétique, ce qui ne représente qu'une faible proportion de ceux qui développeront un DS1 ($\approx 10\%$).

Chez le chien, des anticorps dirigés contre les cellules β ont été trouvés chez près de 50% des chiens diabétiques (121). Certaines cibles antigéniques de ces auto-anticorps ont été récemment mises en évidence, il s'agit de la glutamate-décarboxylase (GAD65) et de l'IA-2 (Islet-cell Antigen 2) (60). A la différence des humains, aucun auto-anticorps anti-insuline n'est détectable avant la mise en place d'un traitement à base d'insuline exogène (61). La recherche d'auto-anticorps sériques dirigés contre la GAD65 et l'IA-2 chez les chiens diabétiques nouvellement diagnostiqués pourrait permettre de mettre en évidence les animaux souffrant de diabète de type 1 (auto-immun) ce qui serait utile pour la recherche de marqueurs génétiques du diabète chez le chien (*cf. infra*). L'unique étude ayant mis en évidence des auto-anticorps anti-GAD65 et anti-IA-2 n'a montré qu'une faible prévalence de ces anticorps chez

les chiens diabétiques ; le nombre restreint de chiens diabétiques testés (n = 30) et l'absence de critères d'exclusion dans la sélection de ces chiens pourraient en être la cause. Cela étant dit, le dosage de ces auto-anticorps n'est actuellement pas effectué en routine chez les chiens "à risque".

Même s'ils ne sont pas encore utilisés en routine, il est envisageable que, dans un futur proche, le dosage de marqueurs immunologiques du DS1 chez les sujets "à risque" contribue au dépistage des diabètes sucrés de type 1 au stade préclinique chez le chien. Comme chez l'homme, cela faciliterait la prise en charge thérapeutique et permettrait une intervention précoce (notamment avec des molécules immuno-modulatrices).

6.3. Traitement du diabète sucré de type 1

Le premier objectif du traitement du diabète sucré est la disparition des signes cliniques secondaires à l'hyperglycémie persistante et à la glycosurie. Cet objectif est atteint lorsque la glycémie est normalisée ; le vétérinaire ou le médecin doit cependant prévenir l'hypoglycémie qui est une complication sérieuse et potentiellement fatale du traitement insulinique du diabète sucré. En médecine vétérinaire, il faut sensibiliser le propriétaire de l'animal aux signes d'hypoglycémie (faiblesse généralisée, coma, crises convulsives) afin qu'il puisse réagir rapidement. Lorsque le traitement du diabète est efficace, il permet de prévenir les éventuelles complications pouvant altérer le pronostic à long-terme et la qualité de vie du diabétique.

• Insulinothérapie

L'insuline reste le principal traitement d'un diabète sucré de type 1 (insulino-dépendant) ; elle reste indispensable au traitement du diabète sucré chez le chien puisque la quasi-totalité des diabètes sucrés canins sont insulino-dépendants au moment du diagnostic (à l'inverse de l'homme où 80% des diabètes sont de type 2 non insulino-dépendants au moment du diagnostic).

De nombreuses formulations d'insulines exogènes sont actuellement disponibles en médecines humaine et vétérinaire ; les insulines sont classées en fonction de leur durée d'action : insulines à action ultra-rapide, insulines à action rapide, insulines à action intermédiaire et insulines longue-action. Les formulations utilisées sont souvent des combinaisons de plusieurs types d'insulines ce qui permet un contrôle plus aisé de la

glycémie (81). Chez l'homme, on utilise des analogues de l'insuline humaine qui sont administrés par voie sous cutanée avant les repas. Afin d'établir la dose à administrer, un suivi de la glycémie est réalisé sur 12 à 72h. Aujourd'hui, il existe des pompes à insuline portables qui libèrent en permanence un niveau basal en insuline, ces pompes augmentent la qualité de vie des diabétiques en leur offrant une plus grande liberté alimentaire (75). Une insulinothérapie par inhalation permet également d'améliorer la qualité de vie des diabétiques puisqu'elle permet de réduire à un le nombre d'injection sous cutanée quotidienne d'insuline, cette injection d'insuline longue-action se fait le soir. L'inhalation d'insuline est réalisée environ 10 minutes avant le repas et son action, combinée à l'injection d'insuline lente le soir, est comparable à celle d'une insulinothérapie sous cutanée (239).

La plupart des insulines utilisées chez le chien et le chat sont des insulines recombinantes humaines. En effet chez le chien, l'insulinothérapie à base d'insuline humaine ou porcine est rarement associée au développement d'anticorps anti-insuline, à l'inverse de l'insuline bovine provoque la formation d'anticorps dans 40 à 65% des cas (61). L'insuline bovine possède deux acides α -aminés différents de l'insuline canine, un résidu alanine en position 8 sur la chaîne A (Thyronine chez le chien) et un résidu Valine en position 10 de la chaîne A (Isoleucine). Il est donc préférable d'utiliser des insulines recombinantes humaines ou porcines car les anticorps anti-insuline exogène reconnaissent également l'insuline endogène ce qui est préjudiciable à l'efficacité de l'insulinothérapie.

En Europe et au Canada, l'insuline lente porcine (Caninsulin[®], Intervet) est fréquemment utilisée. Elle possède la même séquence en acides α -aminées que l'insuline canine, de plus son immunogénicité et sa durée d'action sont similaires aux préparations d'insuline humaine recombinante. On commence avec deux injections quotidiennes d'insuline (au niveau du thorax) de 0,25 UI/kg au moment des repas. Il convient de réaliser une courbe de glycémie sur 12 ou 24 heures après une semaine d'insulinothérapie : l'objectif est d'avoir une glycémie comprise entre 5,6 à 14 mmol/l [1-2,5 g/l] sur 24 heures afin de prévenir les risques d'hypoglycémie (glycémie < 4,5 mmol/l ou < 0,8 g/l) et l'effet Somogyi qui en résulte (hyperglycémie rapide et intense due à la libération de facteurs hyperglycémiantes quand la dose d'insuline est trop importante). Il faut en moyenne un mois pour obtenir une régulation de la glycémie satisfaisante ; au cours de ce mois on peut être amené à modifier la dose d'insuline, le type d'insuline ou encore la fréquence des injections et toutes les semaines on réalise une courbe de glycémie jusqu'à un résultat correct.

Le suivi de l'efficacité de l'insulinothérapie peut se faire également par le dosage des fructosamines sériques qui est fréquemment réalisé lors du contrôle de routine de la glycémie tous les 3 à 6 mois : des concentrations $< 300 \mu\text{mol/l}$ sont révélatrices de périodes hypoglycémiques, des valeurs comprises entre 350 et 450 $\mu\text{mol/l}$ sont souvent retrouvées lorsque l'insulinothérapie est satisfaisante, des valeurs $> 500 \mu\text{mol/l}$ suggèrent un contrôle insuffisant du diabète et des valeurs 600 $\mu\text{mol/l}$ sont indicatrices de l'absence totale de contrôle de la glycémie (81). A l'inverse de chez l'homme, le dosage de l'hémoglobine glyquée est peu utilisé chez le chien. On lui préfère le dosage des fructosamines étant donné que la concentration en hémoglobine glyquée reflète la glycémie moyenne des 3-4 mois précédents (contre 1-3 semaines pour les fructosamines).

La gestion du DS1 reste néanmoins difficile lorsque la majeure partie des cellules β ont été détruites par les processus auto-immuns. Certaines molécules pharmacologiques modulant l'immunité peuvent donc être associées à l'insulinothérapie.

• Immunothérapie

Chez l'homme, la cyclosporine administrée au début de la phase clinique de la maladie présente un aspect "protecteur" vis-à-vis des cellules β . En revanche, lorsqu'elle est administrée plus tardivement, la cyclosporine n'a pas d'effet sur la détérioration du métabolisme glucidique. En raison des nombreux effets secondaires de la cyclosporine et des bénéfices, somme toute, modestes de son utilisation précoce, la cyclosporine n'est généralement pas utilisée dans la prévention de la destruction des cellules β . De nombreux autres agents immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont actuellement étudiés comme des anticorps monoclonaux anti-CD3 (dirigé contre le CD3 présent à la surface des lymphocytes T et impliqué dans l'activation du lymphocyte lorsque ce dernier reconnaît son antigène) et des protéines stimulant spécifiquement les LT suppresseurs. Chez les souris NOD, les anticorps anti-CD3 ont montré un rôle positif dans la restauration d'une glycémie normale, et chez l'homme l'administration à court-terme de ces anticorps suggère des résultats prometteurs à confirmer par des essais cliniques (116, 214, 253). L'administration de nicotinamide a, quant-à elle, montré des résultats contradictoires selon les études (75, 179). L'administration de cytokines Th2 (de la réponse immunitaire humorale) comme l'IL-10 et l'IL-4 a montré un rôle préventif dans le développement du diabète auto-immun chez le modèle murin. Chez l'homme, aucun essai clinique n'a encore testé ces interleukines chez des

patients souffrant de DS1 bien que l'IL-10 soit utilisée dans le traitement d'autres maladies auto-immunes comme la maladie de Crohn et l'arthrite rhumatoïde.

Chez le chien, il semblerait que la majorité des diabètes sucrés soit similaire au diabète de type 1 humain. C'est pourquoi, l'utilisation de médicaments immunomodulateurs serait également intéressante chez cette espèce. Le développement de méthodes diagnostiques des prédiabètes de type 1 avec la mise en évidence d'une auto-immunité pourrait permettre la mise en place précoce d'immunothérapie comme c'est déjà envisagé chez l'homme. Aucun essai clinique n'a encore été mené chez le chien sur les bénéfices des molécules agissant sur les acteurs cellulaires de l'auto-immunité anti-cellules β pancréatiques.

• Mesures hygiéniques

L'hygiène alimentaire joue un rôle important dans la réussite du traitement du diabète sucré (81). Un régime alimentaire spécifique riche en fibres permet de prévenir l'obésité et de minimiser l'augmentation postprandiale du glucose. Les fibres alimentaires solubles forment un gel visqueux sur la muqueuse digestive et ralentissent les transferts de glucose à travers la bordure en brosse des cellules intestinales. Les aliments commerciaux riches en fibres solubles et insolubles ont été démontrés comme efficaces sur la réussite du traitement du diabète sucré. Ils sont, d'un autre côté, responsables de "désagréments" comme une augmentation de la fréquence des défécations, des épisodes constipatifs (causés par les fibres insolubles) ou de la diarrhée et des flatulences (causées par les fibres solubles). Si ces troubles digestifs sont trop prononcés il faut envisager de modifier les proportions des fibres solubles et insolubles. Il faut éviter les régimes riches en fibres chez les chiens diabétiques minces ou maigres car leur densité énergétique est basse. Il convient alors de les nourrir avec des aliments plus caloriques (et moins riches en fibres) jusqu'à ce que le poids normal soit atteint. A partir de là, l'alimentation est progressivement enrichie en fibres.

Lors d'insuffisance rénale il convient de limiter l'apport alimentaire en protéines ; sachant que le diabète sucré est souvent compliqué d'affections rénales, il est prudent de proposer un régime hypoprotéique aux chiens diabétiques (moins de 30% de l'énergie métabolisable). L'alimentation du chien diabétique doit également contenir une quantité réduite en graisse (moins de 30% de l'énergie métabolisable) étant donné que les diabétiques sont sujets à la lipidose hépatique, à l'athérosclérose et au développement de pancréatites

(81). De plus, les régimes riches en graisses peuvent causer une résistance à l'insuline, promouvoir la production de glucose hépatique et, chez les chiens non-diabétiques, supprimer la fonction insulino-sécrétrice des cellules β .

Une activité physique modéré mais régulière est, avec l'alimentation, un facteur important de la réussite de la gestion du diabète sucré chez l'homme comme chez l'animal. Elle permet de prévenir l'obésité (et la résistance à l'insuline qui en résulte), améliore la biodisponibilité de l'insuline (en augmentant l'afflux sanguin au niveau du site d'injection), stimule la translocation des transporteurs du glucose (comme GLUT-4) à la surface des cellules musculaires (donc améliore l'internalisation du glucose). Il faut cependant éviter les efforts violents chez les sujets diabétiques car ils sont sensibles aux hypoglycémies. Les propriétaires d'un chien diabétique doivent être capables d'identifier les signes précoces d'hypoglycémie et avoir une source de glucose disponible (comme du miel ou des morceaux de sucre).

• **Transplantation pancréatique**

La transplantation pancréatique reste réservée aux patients qui ont des complications sévères de leur diabète et qui nécessitent une transplantation rénale. Le succès de ces greffes est conditionné par l'absence de rejet et donc par l'utilisation de molécules immunomodulatrices et par le choix d'un donneur compatible (253). Chez le chien, la première greffe de pancréas a eu lieu en 1988 à des fins expérimentales, le chien ayant survécu plus d'un an. Les récents succès de transplantation d'îlots pancréatiques et les avancées scientifiques dans la culture de cellules souches des cellules β nous font espérer d'autres modalités curatives pour le diabète sucré de type 1 (75). En effet chez l'homme, des transplantations d'îlots pancréatiques ont montré un rôle positif sur la normalisation de la glycémie des diabétiques de type 1. L'intérêt de ces greffes consiste à prévenir les complications à long-terme du diabète ; les animaux domestiques ont une durée de vie plus courte que l'homme et sont donc moins enclins à développer les complications sévères qui surviennent chez ce dernier. L'application de la transplantation d'îlots pancréatiques aux chiens et chats semble donc peu pertinente en raison des risques de rejet, des effets secondaires des thérapeutiques immunosuppressives, du coût de l'intervention et des problèmes éthiques qu'elle soulève. Un traitement à long-terme à base de cyclosporine n'est pas anodin puisque de nombreux effets secondaires surviennent : perte de poids, papillomatose, anémie, hypoalbuminémie et gammopathies polyclonales. Une alternative aux

thérapeutiques immunosuppressives seraient la greffe d'îlots pancréatiques "micro-encapsulés" par une membrane semi-perméable : perméable aux petites molécules comme le glucose et l'insuline et imperméable aux molécules de haut poids moléculaires telles que les immunoglobulines (81). Cette méthode a été testée chez 12 chiots qui ont reçu des îlots pancréatiques micro-encapsulés libres dans la cavité péritonéale ; la glycémie s'est normalisée en 8-12 heures et cela pendant 1 à 6 mois (3,5 mois en moyenne).

6.4. Pronostic du diabète sucré chez les carnivores domestiques

Le pronostic du diabète sucré chez le chien et le chat dépend de plusieurs facteurs tels que l'implication du propriétaire de l'animal dans la mise en place et la réalisation du traitement (l'observance du traitement), l'efficacité du traitement sur la régulation de la glycémie, la présence ou non d'affections intercurrentes au diabète ainsi que la prévention des complications chroniques du diabète sucré.

La moyenne de survie des chiens diabétiques est approximativement de 3 ans à compter du diagnostic (81). Cette valeur est certainement biaisée par le fait que la plupart des chiens diabétiques sont âgés de 7 à 10 ans au moment du diagnostic et par le fort taux de mortalité durant les 6 mois suivants le diagnostic qui s'explique par des affections sévères et létales (acido-cétose, pancréatite aiguë, insuffisance rénale...). Les chiens survivant aux premiers 6 mois après le diagnostic de leur diabète sucré ont en moyenne une durée de vie de 5 ans lorsque le traitement est bien respecté par les propriétaires et que le suivi vétérinaire est régulier. Sous ces conditions, le chien diabétique a généralement une qualité de vie proche de la normale.

La moyenne de survie d'un chat diabétique est approximativement de 17 à 25 mois mais un chat diabétique peut espérer vivre 5 ans (à partir du diagnostic) lorsqu'il survit aux 6 premiers mois (81).

En bilan, le diabète sucré est l'une des dysendocrinies les plus fréquentes chez l'homme et les carnivores domestiques et sa prévalence augmente considérablement depuis ces cinquante dernières années. Chez l'homme, environ 170 millions d'individus diabétiques étaient recensés par l'OMS en 2000 et les experts estiment que le nombre de 300 millions de diabétiques sera atteint en 2025. La prévalence du diabète sucré chez la population caucasienne est estimée entre 3 et 8% mais cette valeur est nettement supérieure chez certaines minorités ethniques telles qu'afro-américaine, hispanique et indienne Pima. Chez le chien, la prévalence du diabète sucré est passée de 1,9‰ dans les années 70 à près de 5,8‰ en 1999 en Australie. Elle est, de plus, très variable selon les lignées étudiées : très faible chez certaines familles de Boxers, Bergers allemands, Cockers anglais, Golden Retrievers et Colley et, à l'inverse, élevée chez certaines familles de Samoyèdes, Cairn terrier, Terrier tibétains, Caniches nains et Rottweilers. Enfin, chez le chat le diabète sucré affecte en moyenne 0,5% des animaux [0,25-1%] aux Etats Unis. Il existe certaines races de chats où la prévalence est plus élevée que dans la population féline générale dont les Birmans (uniquement en Australie, Nouvelle Zélande et Royaume-Uni) dont 1 chat sur 10 de plus de 8 ans est diabétique.

Actuellement le diabète sucré est classé selon les mécanismes étio-pathogéniques mis en jeu. On distingue deux grands types : le diabète de type 1 (DS1), caractérisé par une destruction à médiation immune des cellules β pancréatiques aboutissant à une déficience en insuline, et le diabète de type 2 (DS2), qui résulte d'une résistance à l'insuline (action défectueuse de l'insuline sur les cellules cibles) et/ou d'un défaut de sécrétion d'insuline dont l'étiologie reste encore inconnue à ce jour. A ces deux grands types il faut ajouter d'autres types spécifiques de diabète sucré qui sont plus minoritaires et le diabète sucré gestationnel.

En médecine vétérinaire, la classification du diabète sucré reprend l'ancienne classification humaine établie en 1980 qui est basée sur la pathogénie, l'histoire naturelle, la réponse au traitement et les moyens préventifs du diabète. En effet, les antécédents familiaux sont rarement connus, la clinique est souvent équivoque (elle n'aide généralement pas à différencier un DS1 d'un DS2) et la recherche des mécanismes étio-pathogéniques sous-jacents (par dépistage d'auto-anticorps "anti-pancréas") est rarement entreprise en médecine vétérinaire. Ainsi, chez le carnivore domestique on distingue communément les diabètes insulino-dépendants (IDDM) des diabètes non insulino-dépendants (NIDDM) selon la nécessité, ou non, d'une insulinothérapie pour maintenir un état euglycémique. Cette classification peut néanmoins être source de confusion car certains animaux diabétiques

peuvent présenter alternativement un diabète insulino-dépendant et un diabète non insulino-dépendant.

Chez l'homme, seuls 5 à 10% des diabètes sucrés sont de type 1 alors que ce pourcentage s'élèverait à 50% chez le chien par mise en évidence de lésion d'insulite (infiltration d'îlots de Langerhans par des cellules inflammatoires, principalement des lymphocytes T) et d'auto-anticorps "anti-pancréas", à l'instar de ce qui est observé lors de DS1 chez l'homme. Le fait que la grande majorité des chiens diabétiques souffrent d'une insuffisance totale en insuline combiné aux données épidémiologiques du diabète canin suggèrent, à eux deux, que le DS1 canin se rapproche du diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA) décrit chez l'homme. Chez l'homme et le chien, le diabète sucré auto-immun est une pathologie multifactorielle se développant sur un terrain génétique particulier et probablement sous l'effet de facteurs environnementaux. Les gènes du CMH II (HLA chez l'homme et DLA chez le chien) sont les principaux gènes modifiant la susceptibilité de développer un DS1 chez ces deux espèces. Chez le chien certains haplotypes (DLA-DRB1*009-DQA1*001-DQB1*008, DLA-DRB1*015-DQA1*006-DQB1*023 et DLA-DRB1*002-DQA1*009-DQB1*001) sont associés positivement au développement d'un diabète sucré alors qu'un autre (DLA-DQA1*004-DQB1*013) aurait un rôle "protecteur" dans la population canine générale.

Bien que l'immunité cellulaire intervienne de façon évidente dans l'installation du DS1, les tests cellulaires ne sont pas disponibles en pratique clinique courante. Ainsi, les seuls marqueurs immunologiques utilisables en médecine humaine et vétérinaire restent les auto-anticorps spécifiques de déterminants antigéniques des cellules insulino-sécrétrices (les cellules β) et de leur sécrétion. Chez l'homme de nombreux auto-anticorps "anti-pancréas" ont été mis en évidence lors de DS1 (ICA, Ac anti-GAD65, IAA, Ac anti-IA-2, Ac anti-IA-2 β etc...) et cela avant même l'émergence des signes cliniques du diabète. Chez l'homme, les sérologies "anti-pancréatiques" sont couramment utilisées dans le diagnostic du DS1, et notamment pour le dépistage des diabètes subcliniques. Bien que des auto-anticorps anti-GAD65, des IAA et des Ac anti-IA-2 aient été détectés chez la moitié des chiens diabétiques, ces sérologies ne sont malheureusement pas encore disponibles en routine.

A l'inverse du chien, le chat semble peu enclin aux réactions auto-immunes spécifiques du pancréas étant donné qu'il n'existe pas de preuve d'une destruction à médiation immune des cellules β pancréatiques lors de diabète sucré félin et aucun auto-anticorps dirigé contre la glande n'a encore été détecté. Il est communément admis que la

majorité des diabètes félines (80-95%) peuvent être assimilés au diabète de type 2 décrit chez l'homme (représentant 80 à 95% des diabètes humains) en raison d'une étiopathogénie comparable. Le chat est donc considéré comme un excellent modèle animal du DS2.

Bien que le traitement du diabète sucré de type 1 consiste principalement en une insulinothérapie et des mesures hygiéniques visant à maintenir un état euglycémique, d'autres thérapeutiques immunomodulatrices (comme l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD3) sont envisagées, au stade de prédiabète (subclinique) ou au moment du diagnostic, afin de limiter la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques. Cependant, alors que des essais cliniques sont menés chez l'homme, l'immunothérapie n'est pas encore documentée chez les carnivores domestiques. Chez ce dernier, l'amélioration du dépistage du DS1 au stade subclinique, notamment grâce au développement de sérologies "anti-pancréatiques", pourrait permettre d'envisager une immunothérapie précoce comme pour l'homme.

Conclusion

Les dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques sont des affections relativement fréquentes chez l'homme et les carnivores domestiques. En médecine humaine, l'implication de processus auto-immuns dans la pathogénie de ces dysendocrinies a été mise en évidence par la découverte de marqueurs immunologiques circulants (auto-anticorps spécifiques de déterminants antigéniques thyroïdiens ou pancréatiques) et par l'observation d'infiltrats lympho-plasmocytaires sur les coupes histologiques de thyroïdes et de pancréas provenant de patients souffrant de thyroïdites lymphocytaires (Thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow) et de diabète sucré de type 1. L'utilisation de modèles animaux murins, développant spontanément une thyroïdite lympho-plasmocytaire ou un diabète sucré de type 1, a permis de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques responsables de ces dysendocrinies auto-immunes. Ainsi, les lymphocytes T possèdent un rôle central dans le développement des lésions tissulaires responsables de l'insuffisance hormonale alors que les auto-anticorps ne seraient que des marqueurs de l'auto-immunité spécifique de la glande (exception faite des TSI : immunoglobulines ayant une action thyroïdostimulante responsable de l'hyperthyroïdie basedowienne).

Alors que l'auto-immunité semble responsable de la moitié des hypothyroïdies et des diabètes chez le chien, il n'a encore pas été mis en évidence de preuve d'une auto-immunité dans l'hyperthyroïdie et le diabète sucré félines. A l'heure actuelle, le chien est considéré comme un modèle animal pertinent de la maladie de Hashimoto et du diabète de type 1 (plus particulièrement du diabète auto-immun latent de l'adulte : LADA) étant donné que les mécanismes immuno-pathophysiologiques mis en jeu seraient comparables à ceux décrits chez l'homme. Le chat, quant à lui, serait peu enclin à développer des dysendocrinies auto-immunes et, à l'inverse du chien, il semble être un modèle animal judicieux du diabète sucré de type 2 (non auto-immun).

L'intérêt de l'utilisation des carnivores domestiques comme modèles animaux des dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques humaines est double : tout d'abord ils permettent d'approfondir les connaissances sur l'étiopathogénie de ces dysendocrinies (notamment sur les complications à long terme en raison d'une durée de vie plus longue que les modèles murins) et ensuite ils permettent d'explorer les facteurs génétiques et environnementaux prédisposant au développement de ces maladies auto-immunes spécifiques d'organe étant donné la forte homologie entre les génomes canin et humain (plus grande

qu'avec le génome murin) et le fait que les carnivores domestiques partagent le même milieu de vie et sont donc exposés au même environnement que les êtres humains.

Ainsi, bien que le facteur déclenchant de l'auto-immunité spécifique de la thyroïde ou du pancréas ne soit pas encore découvert chez l'homme et l'animal, certains polymorphismes génétiques (principalement des gènes codant pour des molécules intervenant dans la reconnaissance des antigènes et dans l'activation ou la régulation des effecteurs cellulaires de l'immunité) ont été identifiés comme conférant un risque plus grand de développer une dysendocrinie thyroïdienne et/ou pancréatique auto-immune chez l'homme comme chez le chien : c'est le cas de certains haplotypes du CMH.

En médecine vétérinaire, la mise en évidence de marqueurs circulants de l'auto-immunité pourrait, comme c'est déjà le cas chez l'homme, être utilisée en routine pour diagnostiquer les hypothyroïdies et diabète sucré au stade subclinique (avant que plus de 25% de la glande ne soit détruite) ce qui faciliterait grandement la gestion thérapeutique de la dysendocrinie (avec également de nouvelles immunothérapies envisageables) mais surtout qui améliorerait le pronostic vital de l'animal. Actuellement, les sérologies "anti-thyroïdiennes" (dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline, anti-T4 et anti-T3) peuvent être combinées au bilan thyroïdien chez le vieux chien ou l'animal présentant une symptomatologie encore frustrante alors que les sérologies "anti-pancréatiques" (dosage des auto-anticorps anti-GAD65 et anti-IA-2) ne sont pas encore disponibles en médecine vétérinaire de routine.

En élevage canin, il est donc envisageable que la mise en évidence de marqueurs immunologiques d'une dysendocrinie thyroïdienne ou pancréatique auto-immune combinée à celle d'un haplotype du CMH, associé à un risque accru de développer cette dysendocrinie, chez un animal considéré "à risque", constitue un critère d'exclusion à la mise à la reproduction de l'animal en question. En effet, alors que pendant plusieurs centaines d'années les critères de sélection canine étaient principalement phénotypiques, l'émergence de "tares" familiales pousse les professionnels à ajouter d'autres critères de sélection non phénotypiques. Il est cependant peut-être probable que la prévalence des dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques auto-immunes ne diminue ces prochaines années étant donné que la majorité des chiens proviennent d'élevage amateurs ou familiaux.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Melle Claire, Paulette, Danièle VIGREUX

a été admis(e) sur concours en : 2003

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 10 juillet 2008

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussignée, Lydie BRET-BENNIS, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, autorise la soutenance de la thèse de :

Melle Claire, Paulette, Danièle VIGREUX

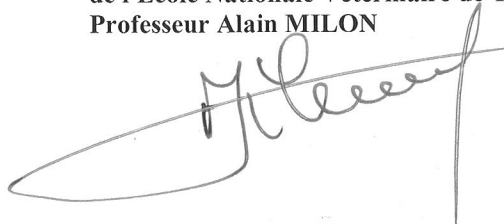
intitulée :

« Dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques auto-immunes du chien et du chat : Intérêts en pathologie comparée-mise au point bibliographique. »

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Lydie BRET-BENNIS**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



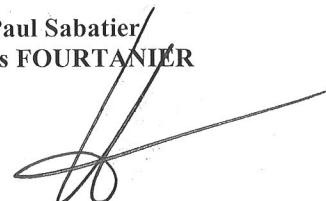
**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Philippe CARON**



**Vu le :
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER**



22 JUIN 2009



Bibliographie

- 1 : AANSTOOT H.J., KANG S.M., KIM J. et al. Identification and characterization of Glim 38, a glycosylated islet cell membrane antigen, which together with GAD65 and IA2 marks the early phases of autoimmune response in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996, **97**, 2772-2783.
- 2 : ADAMS D.D., PURVES H.D. Abnormal responses in the assay for thyrotropin. *Proceedings of the University of Otago Medical School*, 1956, **34**, 11-12.
- 3 : AI J., LEONHARDT J.M., HEYMANN W.R. Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *The Journal of the American Academy of Dermatology*, 2003, **48**, 641-659.
- 4 : AKAMIZU T., KOHN L.D., HIRATANI H. et al. Hashimoto's Thyroiditis with Heterogeneous Antithyrotropin Receptor Antibodies: Unique Epitopes May Contribute to the regulation of Thyroid Function by the Antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, **85**, 2116-2121.
- 5 : ALLEN E.M., HUESH W.C., SABRA M.M. et al. A genome-wide scan for auto-immune thyroiditis in the old order Amish: replication of genetic linkage on chromosome 5q11.2-q14.3. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, **88**, 1292-1296.
- 6 : ALLEN E.M., APPEL M.C., BRAVERMAN L.E. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetes-prone BB/W rat. *Endocrinology*, 1986, **118**, 1977-1981.
- 7 : ALT N., KLEY S., TSCHUOR F. et al. Evaluation of IGF-1 levels in cats with transient and permanent diabetes mellitus. *Research in Veterinary Science*, 2007, **83**, 331-335.
- 8 : ALUVIHARE V.R., KALLIKOURDIS M., BETZ A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature Immunology*, 2004, **5** (3), pp. 266-271.
- 9 : American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2008, **31**, Suppl. 1, S55-S60.
- 10 : American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003, **26**, Suppl. 1, S5-S20.
- 11 : AMINO N., TADA H. Autoimmune thyroid disease / thyroiditis. In: *Endocrinology*, DeGroot LJ, WB Saunders, Philadelphia, U.S.A., 1995, 726-741.
- 12 : ANDERSON W.D., ANDERSON B.G. Atlas of Canine Anatomy, Lea & Febiger, Philadelphia, U.S.A, 1994, 1230 p.
- 13 : ANDO T., LATIF R., DAVIES T.F. Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, **19** (1), 33-52.
- 14 : AYADI H., HADJ KACEM H., REBAI A. et al. The genetics of autoimmune thyroid disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2004, **15** (5), 234-239.
- 15 : BAEKKESKOV S., AANSTOO H.J., CHRISTAU S. et al. Identification of the 64kD autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 1990, **347**, 151-156.
- 16 : BAEKKESKOV S., NIELSEN J.H., MARNER B. et al. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate islet-cell protein. *Nature*, 1982, **298**, 167-169.

- 17 : BAHN R.S., DUTTON C.M., HEUFELDER A.E. et al. A Genomic Point Mutation in the Extracellular Domain of the Thyrotropin Receptor in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994, **78** (2), 256-260.
- 18 : BALDE M.C., ADRAR E.H., BECHARA K. et al. Hypokaliémie et paralysie : penser à la thyroïde. *La Revue de Médecine Interne*, 2008, **29**, 155-157.
- 19 : BAN Y., TOZAKI T., TOBE T. et al. The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. *Journal of Autoimmunity*, 2007, **28**, 201-207.
- 20 : BARBER L.G. Thyroid Tumors in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2007, **37** (4), 755-733.
- 21 : BARBESINO G., TOMER Y., CONCEPCION E.S. et al. Linkage Analysis of Candidate Genes in Autoimmune Thyroid Disease. II. Selected Gender-Related Genes and the X-Chromosome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, **83**, 3290-3295.
- 22 : BARONE R. II. Pancréas. In: Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome troisième : splanchnologie : fœtus et ses annexes – Fascicule premier : Appareil digestif, appareil respiratoire. Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 1976, 561-578.
- 23 : BAYREUTHER C., HIERONIMUS S. FERRARI P. et al. Auto-immune cerebellar ataxia with anti-GAD antibodies accompanied by the novo late-onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*, 2008, **34**, 386-388.
- 24 : BEALE K.M., HALLIWELL R.E.W., CHEN C.L. Prevalence of antithyroglobulin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1990, **196** (5), 745-748.
- 25 : BECK-PECCOZ P., BONOMI M., PERSANI L. Hormone thyroïdienne. *EMC-Endocrinologie*, 2005, **2**, 140-147.
- 26 : BELSHAW B.E., COOPER T.B., BEEKER D.V. The iodine requirement and influence of iodine intake on iodine metabolism and thyroid function in the adult beagle. *Endocrinology*, 1975, **96** (5), 1280-1291.
- 27 : BENJAMIN S.A., STEPHENS L.C., HAMILTON B.F. et al. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Veterinary Pathology*, 1996, **33** (5), 486-494.
- 28 : BENOIST C., MATHIS D. Autoimmune diabetes: Retrovirus as trigger, precipitator or marker? *Nature*, 1997, **388**, 833-834.
- 29 : BORETTI F.S. SIEBER-RUCKSTUHL N.S., FAVROT C. et al. Evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone to test thyroid function in dogs suspected of having hypothyroidism. *American Journal of Veterinary Research*, 2006, **67** (12), 2012-2016.
- 30 : BOTTAZZO G.F., DEAN B.M., Mc NALLY J.M. et al. In situ characterisation of auto-immune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetes insulinitis. *The New England Journal of Medicine*, 1985, **313**, 353-360.
- 31 : BOTTAZZO G.F., FLOTIN-CHRISTENSEN A., DONIACH D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with polyendocrine deficiency. *The Lancet*, 1974, **2**, 1279-1283.
- 32 : BRALEY-MULLEN H., SHARP G.C., MEDLING B. et al. Spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 Mice. *Journal of Autoimmunity*, 1999, **12**, 157-165.
- 33 : BRENNAN C.L., HOENIG M., FERGUSON D.C. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domestic Animal Endocrinology*, 2004, **26**, 291-301.

- 34 : BRENT G.A. The molecular basis of thyroid hormone action. *The New England Journal of Medicine*, 1994, **331**, 847-853.
- 35 : BROOME M.R., HAYS M.T., TURREL J.M. Peripheral metabolism of thyroid hormones and iodide in healthy and hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research*, 1987, **48**, 1286-1289.
- 36 : BROWN R.S., KEATING P. LIVINGSTON P.G. et al. Thyroid growth immunoglobulins in feline hyperthyroidism. *Thyroid*, 1992, **2** (2), 125-130.
- 37 : BRUNKOW M.E., JEFFERY E.W., HJERRILD K.A. et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature Genetics*, 2001, **27** (1), 68-73.
- 38 : BRUNO B., BARBIER C., LAMBILLIOTTE A. et al. Auto-immune pancytopenia in a child with DiGeorge syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 2002, **161** (7), 390-392.
- 39 : BUCCIARELLI L.G., WENDT T., QU W. et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *Circulation*, 2002, **106**, 2827-2835.
- 40 : BUSCHARD K., FREDMAN P. Sulphatide as an antigen in diabetes mellitus. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*, 1996, **9** (4), 221-228.
- 41 : CAPEAU J., DESBOIS-MOUTHON C., MAGRE J. et al. Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'action de l'insuline. Application à la physiologie et à la pathologie. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 1996, **10**, 231-242.
- 42 : CASTANO L., RUSSO L.E., ZHOU L. et al. Identification and cloning of a granule autoantigen (carboxypeptidase H) associated with type 1 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1991, **73**, 1197-1201.
- 43 : CASTILLO V.A., LALIA J.C., JUNCO M. et al. Changes in thyroid function in puppies fed a high iodine commercial diet. *Veterinary Journal*, 2001, **161**, 80-84.
- 44 : CATCHPOLE B., KENNDY L.J., DAVISON L.J. et al. Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *Journal of Small Animal Practice*, 2008, **49**, 4-10.
- 45 : CHAMPION B.R., PAGE K.R., PARISH N. et al. Identification of a Thyroxine-Containing Self-Epitope of Thyroglobulin Which Triggers Thyroid Autoreactive T Cells. *The Journal of Experimental medicine*, 1991, **174**, 363-370.
- 46 : CHAN J.L., HEIST K., DEPAOLI A.M. et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, **11**, 1409-1421.
- 47 : CHASTAIN C.B. Canine hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1982, **181**, 349-357.
- 48 : CHISTYAKOV D.A. Thyroid-stimulating hormone receptor and its role in Graves' disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2003, **80**, 377-388.
- 49 : CHISTYAKOV D.A., SAVOST'ANOV K.V., TURAKULOV R.I. et al. Genetic Determinants of Graves Disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2000, **71**, 66-69.
- 50 : CHOI E.W. SHIN I.S., LEE C.W. et al. The effect of gene therapy using CTLA4Ig/silica-nanoparticules on canine experimental autoimmune thyroiditis. *The Journal of Gene Medicine*, 2008, **10** (7), 795-804.
- 51 : CHRISTOPHER M. Hyperlipidemia and other clinopathologic abnormalities associated with canine hypothyroidism. *Canine Practice*, 1997, **22** (1), 37-38.

- 52 : CLARET-GARDETTE M., LALANNE-MISTRICH M.L., VERGES B. et al. La thyroïdectomie aggrave-t-elle l'ophtalmopathie basedowienne ? *Annales de Chirurgie*, 2003, **128**, 88-93.
- 53 : CLARK A., NILSSON M.R. Islet amyloid: a complication of islet dysfunction or an aetiological factor in Type 2 diabetes? *Diabetologia*, 2004, **47** (2), 157-169.
- 54 : COLES E.H. Carbohydrate metabolism and pancreatic function. In: *Veterinary Clinical Pathology*, 3rd Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A., 1980, 257-277.
- 55 : COUPER J.J., STEELE C., BERESFORD S. et al. Lack of Association Between Duration of Breast-Feeding or Introduction of Cow's Milk and Development of Islet Autoimmunity. *Diabetes*, 1999, **48**, 2145-2149.
- 56 : COX N.J., WAPELHORST B., MORRISON V.A. et al. Seven Regions of the Genome Show Evidence of Linkage to Type 1 Diabetes in a Consensus Analysis of 767 Multiplex Families. *American Journal of Human Genetics*, 2001, **69**, 820-830.
- 57 : DALLAS J.S. Autoimmune thyroid disease and pregnancy: relevance for the child. *Autoimmunity*, 2003, **36**, 339-350.
- 58 : DAMINET S., FERGUSON D.C. Influence of drugs on thyroid function in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2003, **17**, 463-472.
- 59 : DAVIES J.L., KAWAUCHI Y., BENNET S.T. et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*, 1994, **371**, 130-136.
- 60 : DAVISON L.J., WEENINK S.M., CHRISTIE M.R. et al. Autoantibodies to GAD65 and IA-2 in canine diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2008, **126**, (1-2), 83-90.
- 61 : DAVISON L.J., RISTIC J.M.E., HERRTAGE M.E. et al. Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Veterinary immunology and immunopathology*, 2003, **91**, 53-60.
- 62 : DAY M.J. *Clinical Immunology of the Dog and Cat*. London, UK : Manson Publishing, 1999, 288 p.
- 63 : DESAI R.K., DALLAS J.S., GUPTA M.K. et al. Dual Mechanism of Perturbation of Thyrotropin-Mediated Activation of Thyroid Cells by Antibodies to the Thyrotropin Receptor (TSHR) and TSHR-Derived Peptides. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993, **77** (3), 658-663.
- 64 : DEVENDRA D., EISENBARTH G.S. Immunologic endocrine disorders. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 2003, **111** (2), 624-636.
- 65 : DIEUDE P. Génétique des maladies systémiques. *Revue du Rhumatisme*, 2007, **74**, 794-799.
- 66 : DIXON R.M., MOONEY C.T. (A) Evaluation of serum free thyroxin and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. *The Journal of Small Animal Practice*, 1999, **40** (2), 72-78.
- 67 : DIXON R.M., MOONEY C.T. (B) Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non thyroidal illness. *Research in Veterinary Science*, 1999, **66**, 243-246.
- 68 : DOHAN O., DE LA VIEJA A., PARODER V. et al. The sodium iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine Reviews*, 2003, **24**, 48-77.
- 69 : DOLIGER S., DEVAUCHELLE P. L'hyperthyroïdie féline. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, 1994, **29** (5), 449-459.
- 70 : DOTTA F., FALORNI A., TIBERTI C. et al. Autoantibodies to the GM2-1 islet ganglioside and to GAD65 at type 1 diabetes onset. *Journal of Autoimmunity*, 1997, **6**, 585-588.
- 71 : DURON F., DUBOSCLARD E., BALLOT E. et al. Thyroïdites. *EMC-Endocrinologie*, 2004, **1**, 3-18.

- 72 : DYCE K.M., SACK W.O., WENSING C.J.G. Textbook of Veterinary Anatomy. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A., 1987, 820 p.
- 73 : EDINBORO C.H., SCOTT-MONCRIEFF J.C., JANOVITZ E et al. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2004, **224**, 879-886.
- 74 : EGUCHI K. Apoptosis in autoimmune diseases. *Internal Medicine*, 2001, **40**, 275-284.
- 75 : EISELEIN L., SCHWARTZ H.J., RUTLEDGE J.C. The Challenge of Type 1 Diabetes Mellitus. *ILAR Journal*, 2004, **45** (3), 231-235.
- 76 : ENDO T., KOGAI T., NAKAZATO M. et al. Autoantibodies against Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1996, **224** (1), 92-95.
- 77 : ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. Thyroid disease. In: Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and the cat. Saunders, Saint Louis, U.S.A., 2005, 912 p.
- 78 : EVERETT L.A., GLASER B., BECK J.C. et al. Pendred syndrome is caused by mutations in putative sulphate transporter gene (PDS). *Nature Genetics*, 1997, **17**, 411-422.
- 79 : FAESCH S., JENNANE F., IZEMBART I. et al. Thyroïdite et intolérance au gluten : maladies auto-immunes extrapancréatiques associées au diabète de type 1. *Archives de pédiatrie*, 2007, **14**, 24-30.
- 80 : FAURE Bénédicte. Contribution à l'étude bibliographique de la leptine chez les carnivores domestiques. Thèse d'exercice vétérinaire, Toulouse : ENVV, 2007, 154 p.
- 81 : FELDMAN E.C., NELSON R.W. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3rd Ed., St. Louis, Missouri (U.S.A.) : Saunders, 2004, 1089 p.
- 82 : FENTON C.L., PATEL A., TUTTLE R.M. et al. Autoantibodies to p53 in sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2000, **30** (2), 179-183.
- 83 : FERGUSON D.C. Testing for hypothyroidism in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2007, **37** (4), 647-669.
- 84 : FERGUSON D.C. Update on the diagnosis of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1994, **24**, 515-539.
- 85 : FERGUSON D.C. Thyroid Function Tests in the Dog: Recent Concepts. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1984, **14** (4), 783-808.
- 86 : FRANKLYN J.A. Hypothyroidism. *Thyroid*, 2005, **33** (11), 27-29.
- 87 : FRITZ T.E., ZEMAN R.C., ZELLE M.R. Pathology and familial incidence of thyroiditis in a closed Beagle colony. *Experimental and Molecular Pathology*, 1970, **12**, 14-30.
- 88 : FRÖJDÖ S., VIDAL H., PIROLA L. Alterations of insulin signaling in type 2 diabetes: A review of the current evidence from humans. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, **1792**, 83-92.
- 89 : GARY-LEGRAND F. La scintigraphie : étude bibliographique – Applications courantes aux carnivores domestiques. Thèse d'exercice vétérinaire, Lyon : ENVV, 2003, 88 p.
- 90 : GASCHEN F., THOMPSON J., BEALE K. et al. Recognition of triiodothyronine-containing epitopes in canine thyroglobulin by circulating thyroglobulin autoantibodies. *American Journal of Veterinary Research*, 1993, **54** (2), 244-247.
- 91 : GENNERY A.R., BARGE D., O'SULLIVAN J.J. et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 2002, **86** (6), 422-425.

- 92 : GEPTS W. Pathological anatomy of the pancreas in the juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, 1965, **14**, 619-633.
- 93 : GERSHWIN L.J. Veterinary autoimmunity: autoimmune disease in domestic animals. *Annals of New York Academie of Science*, 2007, **1109**, 109-116.
- 94 : GILLARD B., THOMAS J.W., NELL L. et al. Antibodies against ganglioside GT3 in the sera of patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Immunology*, 1989, **142**, 3826-3832.
- 95 : GIORDANO C., STASSI G, DE MARIA R. et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto thyroiditis. *Science*, 1997, **275**, 960-963.
- 96 : GONZALEZ E., QUADRI S.K. Effects of aging on the pituitary-thyroid axis in the dog. *Experimental Gerontology*, 1988, **23**, 151-160.
- 97 : GOOSSENS M.M.C., NELSON R.W., FELDMAN E.C. et al. Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1998, **12**, 1-6.
- 98 : GOSELIN J., LEBON-LABICH B., LUCRON H. et al. Syndrome de délétion 22q11 et maladie de Basedow : A propos de trois observations pédiatriques. *Archives de Pédiatrie*, 2004, **11**, 1468-1471.
- 99 : GOSELIN S.J., CAPEN C.C., MARTIN S.L. et al. Autoimmune lymphocytic thyroiditis in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1982, **3** (1-2), 185-201.
- 100 : GOSELIN S.J., CAPEN C.C. MARTIN S.L. et al. Biochemical and Immunological Investigations on Hypothyroidism in Dogs. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1980, **44**, 158-168.
- 101 : GRAHAM P.A., NACHREINER R.F., REFSAL K.R. Lymphocytic thyroiditis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2001, **31** (5), 915-933.
- 102 : GRAULET A.M. Information réactifs : anticorps anti-thyroglobuline et anticorps antirécepteur de la TSH. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2000, **15**, 129-138.
- 103 : GRECO D.S. Diagnosis of Congenital and Adult-Onset Hypothyroidism in Cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 2006, **21**, 40-44.
- 104 : GRECO D.S., HARPOLD L.M. Immunity and the endocrine system. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1994, **24** (4), 765-782.
- 105 : GROSJEAN S. Anticorps anti-thyroidiens et thyroïdite auto-immune canine – Etude bibliographique et essai d’une trousse médicale. Thèse d’exercice vétérinaire, Lyon : ENVL, 2003, 160 p.
- 106 : GROUSSIN L., BERTHERAT J. *Pathologie thyroïdienne auto-immune. Revue Francophone des Laboratoires*, 2007, **389**, suppl. 1, 34-36.
- 107 : GU X.-J., CUI B., ZHAO Z.-F. et al. Association of the interleukin (IL)-16 gene polymorphisms with Graves’ disease. *Clinical Immunology*, 2008, **127**, 298-302.
- 108 : GUERIN-FAUBLEE V. Eléments d’immunopathologie des affections thyroïdiennes. *Le Point Vétérinaire*, 1989, **21** (123), 591-600.
- 109 : GUERRA L.N., MOIGUER S., KARNER M. et al. Antioxydants in the treatment of Graves’ disease. *IUBMB Life*, 2000, **51** (2), 105-109.
- 110 : HAINES D.M., LORDING P.M., PENHALE W.J. (A) The Detection of Canine Autoantibodies to Thyroid Antigens by Enzyme-linked Immunosorbent Assay, Hemagglutination and Indirect Immunofluorescence. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1984, **48**, 262-267.
- 111 : HAINES D.M., LORDING P.M., PENHALE W.J. (B) Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1984, **45** (8), 1493-1497.

- 112 : HAPP G.M. Thyroiditis – A model canine autoimmune disease. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 1995, **39**, 97-139.
- 113 : HAY I. D. Thyroiditis: A Clinical Update. *Mayo Clinics Proceedings*, 1985, **60**, 836-843.
- 114 : HENSON M.S., O'BRIEN T.D. Feline Models of Type 2 Diabetes Mellitus. *ILAR Journal*, 2006, **47** (3), 234-242.
- 115 : HERIPRET D. Diagnostic biologique de l'hypothyroïdie canine. *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*, 1997, **32**, 31-42.
- 116 : HEROLD K.C., HAGOPIAN W., AUGER J.A. et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 2002, **346** (22), 1692-1698.
- 117 : HEYMANN B. Regulation of antibody response via antibodies, complement, and Fc receptors. *Annual Review of Immunology*, 2000, **18**, 709-738.
- 118 : HEWARD J.M., ALLAHABADIA A., SHEPPARD M.C. et al. Association of the large multifunctional proteasome (LMP2) gene with Graves' disease is a result of linkage disequilibrium with the HLA haplotype DRB1*0304-DQB1*02-DQA1*0501. *Clinical Endocrinology*, 1999, **51**, 115-118.
- 119 : HOENIG M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2002, **197**, 221-229.
- 120 : HOENIG M., REUSCH C., PETERSON M.E. Beta cell and insulin antibodies in treated and untreated diabetic cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2000, **77**, 93-102.
- 121 : HOENIG M., DAWE D.L. A qualitative assay for beta cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1992, **32**, 195-203.
- 122 : HORITA A., CARINO M.A., LAI H. Pharmacology of thyrotropin-releasing hormone. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1986, **26**, 311-332.
- 123 : HORNBUCKLE W.E., TENNANT B.C. Gastrointestinal function. In: KANEKO J.J., HARVEY J.W., BREVA M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5th Ed., Academic Press, San Diego, USA, 1997, 367-406.
- 124 : HUBINOIS C. Hypothyroïdie primaire et présence d'anticorps antithyroglobuline dans l'espèce canine, étude rétrospective de 109 cas. Thèse d'exercice vétérinaire, Nantes : ENVN, 2003, 144 p.
- 125 : HUMBEL R.L., GILSON G. Les marqueurs immunologiques du diabète insulino-dépendant I. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 1999, **14** (3), 159-165.
- 126 : ISHII H., JIROUSEK M.R., KOYA D. et al. Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by oral PKC β inhibitor. *Science*, 1996, **272**, 728-731.
- 127 : IVERSEN L., JENSEN A.L., HØIER R. et al. Development and validation of an improved enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of thyroglobulin autoantibodies in canine serum sample. *Domestic Animal Endocrinology*, 1998, **15** (6), 525-536.
- 128 : JACOBSON E.M., HUBER A., TOMER Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: From epidemiology to etiology. *Journal of Autoimmunity*, 2008, **30**, 58-62.
- 129 : JACOBSON E.M., TOMER Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: Back to the future. *Journal of Autoimmunity*, 2007, **28**, 85-98.
- 130 : JEGOU J., RIGAUD J., STRADY C. et al. Encéphalite de Hashimoto : une pathologie auto-immune de présentation neurologique. *La Revue de Médecine Interne*, 2001, **22**, suppl. 1, p. 95S.

- 131 : JOHNSON J.H., CRIDER B.P., Mc CORKLE K. et al. Inhibition of glucose transport into rat islet cells by immunoglobulins from patients with new-onset insulin-dependent mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 1990, **322**, 302-307.
- 132 : JONES B.R. Feline hypothyroidism. In: TORRANCE A.G., MOONEY C.T. Manual of Small Animal Endocrinology, 2nd Ed., British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham, United Kingdom, 1998, 199-201.
- 133 : JOSSEAUME C., LORCY Y. Les nouveaux immunomodulateurs dans le traitement de l'ophtalmopathie basedowienne. *Annales d'Endocrinologie*, 2008, **69**, suppl. 1, S29-S32.
- 134 : JOUVION G., ABADIE J., BACH J.M. et al. Lymphocytic insulinitis in a juvenile dog with diabetes mellitus. *Endocrine Pathology*, 2006, **17** (3), 283-290.
- 135 : JUBAULT V., SCHILLO F., HOEN B. et al. Maladie de Basedow après restauration immunitaire des patients infectés par le VIH: quels enseignements pour l'auto-immunité thyroïdienne. *Revue de Médecine Interne*, 1999, **20**, suppl. 1, S23-S24.
- 136 : KANEKO J.J. (A) Carbohydrate Metabolism and its Diseases. In: KANEKO J.J., HARVEY J.W., BRUSS M.L. Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 5th Ed., Academic Press, San Diego, USA, 1997, 45-81.
- 137 : KANEKO J.J. (B) Thyroid function. In: KANEKO J.J., HARVEY J.W., BRUSS M.L. Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 5th Ed., Academic Press, San Diego, USA, 1997, 571-588.
- 138 : KAPTEIN E.M., MOORE G.E., FERGUSON D.C. et al. Thyroxine and triiodothyronine distribution and metabolism in thyroxine-replaced athyreotic dogs and normal humans. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 1993, **264** (1), E90-E100.
- 139 : KAUFMAN D.L., CLARE-SALZLER M., TIAN J. et al. Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes. *Nature*, 1993, **366**, 69-72.
- 140 : KAWASAKI E., HUTTON J.C., EISENBARTH G.S. Molecular cloning and characterization of the human transmembrane protein tyrosine phosphatase homologue, phogrin, an autoantigen of type I diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1996, **227**, 440-447.
- 141 : KEMPPAINEN R.J., BEHREND E.N. Diagnosis of canine hypothyroidism: Perspective from testing laboratory. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2001, **31** (5), 951-962.
- 142 : KEMPPAINEN R.J., YOUNG D.W., BEHREND E.N. et al. Autoantibodies to triiodothyronine and thyroxine in a golden retriever. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1996, **32** (3), 195-198.
- 143 : KEMPPAINEN R.J., CLARK T.P. Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1994, **24** (3), 467-476.
- 144 : KENNEDY L.J. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: Report on joint study on canine DLA diversity. *Tissue Antigens*, 2007, **69**, suppl. 1, 269-271.
- 145 : KENNEDY L.J., BARNES A., SHORT A. et al. (A) Canine DLA diversity: 1. New alleles and haplotypes. *Tissue Antigens*, 2007, **69**, suppl. 1, 272-288.
- 146 : KENNEDY L.J., BARNES A., SHORT A. et al. (B) Canine DLA diversity: 2. Family studies. *Tissue Antigens*, 2007, **69**, suppl. 1, 289-291.
- 147 : KENNEDY L.J., BARNES A., SHORT A. et al. (C) Canine DLA diversity: 3. Disease studies. *Tissue Antigens*, 2007, **69**, suppl. 1, 292-296.
- 148 : KENNEDY L.J., HUSON H.J., LEONARD J. et al. (A) Association of hypothyroid disease in Doberman Pinscher dogs with a rare major histocompatibility complex DLA class II haplotype. *Tissue Antigens*, 2006, **67**, 53-66.

- 149 : KENNEDY L.J., QUARMBY S., HAPP G.M. et al. (B) Association of canine hypothyroidism with a common major histocompatibility complex DLA class II allele. *Tissue Antigens*, 2006, **68**, 82-86.
- 150 : KENNEDY L.J., DAVISON L.J., BARNES A. et al. (C) Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. *Tissue Antigens*, 2006, **68**, 467-476.
- 151 : KENNEDY R.L., BARNES A., HAPP G.M. et al. Evidence for extensive DLA polymorphism in different dog populations. *Tissue Antigens*, 2002, **60**, 43-52.
- 152 : KENNEDY R.L., THODAY K.L. Autoantibodies in feline hyperthyroidism. *Research in Veterinary Science*, 1988, vol. **45** (3), 300-306.
- 153 : KILJANSKI J.I., PEELE K., STACHURA I. et al. Antibodies against striated muscle, connective tissue and nuclear antigens in patients with thyroid-associated ophthalmopathy: should Graves' disease be considered a collagen disorder? *Journal of Endocrinological Investigation*, 1997, **20** (10), 585-591.
- 154 : KNIP M., SILJANDER H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmunity Reviews*, 2008, **7**, 550-557.
- 155 : KOCHKAR R., NSIRI B., AOUNI Z. et al. Dysthyroïdie auto-immune infraclinique et diabète. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 2008, **23** (6), 386-388.
- 156 : KOHNO Y., YAMAGUCHI F., SAITO K. et al. Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clinical & Experimental Immunology*, 1991, **85**, 459-463.
- 157 : KOKARAKI G., DANIILIDIS M., YIANGOU M et al. Major histocompatibility complex class II (DRB1*, DQA1*, and DQB1*) and DRB1*04 subtypes' associations of hashimoto's thyroiditis in a Greek population. *Tissue Antigens*, 2009, **73**, 199-205.
- 158 : KOLM-LITTY V., SAUER U., NERLICH A. et al. High glucose-induced transforming growth-factor beta 1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 1998, **101**, 160-169.
- 159 : KRAEMER M.H., DONADI E.A., TAMBASCIA M.A et al. Relationship between HLA antigens and infectious agents in contributing towards the development of Graves' disease. *Immunological Investigations*, 1998, **27**, 17-29.
- 160 : KRASSAS G.S., PONTIKIDES N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, **18** (2), 183-195.
- 161 : KRISS J.P., PLESHAKOV V., CHIEN J.R. Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumnscribed pretibial myxedema. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1964, **24**, 1005-1028.
- 162 : LAFRANCHI S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves' disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Hormone & IGF Research*, 2006, **16**, Suppl. A, S20-S24.
- 163 : LAMBERT P., BINGLEY P.J. What is type 1 diabetes? *Medicine*, 2002, **30** (1), 1-5.
- 164 : LAMORIL J., AMEZIANE N., DEYBACH J.-C. et al. Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immunoanalyse & Biologie Spécialisée*, 2008, **23** (6), 331-352.
- 165 : LANG G.E., KAMPMEIER J. The role of protein kinase C in the pathophysiology of diabetic retinopathy. *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde*, 2002, **219**, 769-776.
- 166 : LAZAR M. A. Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities. *Endocrine Reviews*, 1993, **14** (2), 184-193.

- 167 : LEDERER R., RAND J.S., JONSSON N.N. et al. Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *The Veterinary Journal*, 2007, **32**, 178-189.
- 168 : LEE J.-Y., UZUKA Y. TANABE S. et al. Cloning and characterization of canine thyroglobulin complementary DNA. *Domestic Animal Endocrinology*, 2007, **32**, 178-189.
- 169 : LEE J.-Y., UZUKA Y. TANABE S. et al. (A) Tryptic peptides of canine thyroglobulin reactive with sera of patients with canine hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis. *Research in Veterinary Science*, 2004, **101**, 271-276.
- 170 : LEE J.-Y., UZUKA Y. TANABE S. et al. (B) Prevalence of thyroglobulin autoantibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum in hypothyroid, obese and healthy dogs in Japan. *Research in Veterinary Science*, 2004, **76**, 129-132.
- 171 : LEHNINGER A.L. Principes de biochimie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1985, 1006 p.
- 172 : LEONARD W.J. Genetic effects on immunity. *Current Opinion in Immunology*, 2000, **12**, 465-467.
- 173 : LORCY Y., KLEIN M. Troubles cardiovasculaires d'origine thyroïdienne. *EMC-Cardiologie Angéiologie*, 2005, **2**, 127-135.
- 174 : LOUKILI N.H., NOEL E., BLAISON G. et al. Données actuelles sur la maladie de Biermer. A propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *La Revue de Médecine Interne*, 2004, **25**, 556-561.
- 175 : LUCKE V.M. A histological study of thyroid abnormalities in the domestic cat. *Journal of Small Animal Practice*, 1964, **5**, 351-358.
- 176 : LUDGATE M., JASANI B. Apoptosis in autoimmune and non-autoimmune thyroid disease. *The Journal of Pathology*, 1997, **182** (2), 123-124.
- 177 : LUDGATE M.E., VASSART G. The thyrotropin receptor as a model to illustrate receptor and receptor antibody diseases. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995, **9** (1), 95-113.
- 178 : LUTZ T.A., RAND J.S. A review of new developments in type 2 diabetes in human beings and cats. *The British Veterinary Journal*, 1993, **149** (6), 527-536.
- 179 : MADEC A.M., MAYER A., RAHARBAOUI F. Répertoire des autoanticorps: application au diabète de type 1. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 1999, **14** (2), 89-97.
- 180 : MAGNER J.A. Thyroid-Stimulating Hormone: Biosynthesis, Cell Biology, and Bioactivity. *Endocrine Reviews*, 1990, **11** (2), 354-385.
- 181 : MAHMOUD I., COLIN I., MANY M.C. et al. Direct toxic effect of iodide in excess on iodine-deficient thyroid glands: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation. *Experimental and Molecular Pathology*, 1986, **44**, 259-271.
- 182 : MANTZOROS C.S., OZATA M., NEGRAO A.B. et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, **86**, 3284-3291.
- 183 : MARCHAL C. Index thérapeutique en endocrinologie canine et féline. Thèse d'exercice vétérinaire, Lyon : ENVL, 2006, 160 p.
- 184 : MARIAGE J. Hypothyroïdie canine et anticorps anti-thyroglobuline – Mise en place d'une méthode ELISA de dosage des anticorps anti-thyroglobuline. Thèse d'exercice vétérinaire, Lyon : ENVL, 2003, 146 p.
- 185 : MASSART C., CORBINEAU E. Transporteurs d'iodures et fonction thyroïdienne. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 2006, **21**, 138-143.

- 186 : MATHIS D., VENCE L., BENOIST C. Beta-cell death during progression to diabetes. *Nature*, 2001, **414**, 792-798.
- 187 : MAWDESLEY-THOMAS L.E., JOLLY D.W. Autoimmune disease in the Beagle. *The Veterinary Record*, 1967, **80**, 553-554.
- 188 : McCANN T.M., SIMPSON K.E., SHAW D.J. et al. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2007, **9**, 289-299.
- 189 : MEDEIROS C.C., MARINI S.H., BAPTISTA M.T. et al. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2000, **13** (4), 357-362.
- 190 : MEEKING S.A. Thyroid disorders in the geriatric patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2005, **35**, 635-653.
- 191 : MERIC S.M. Recognizing the clinical features of feline hyperthyroidism. *Veterinary Medicine*, 1989, pp. 956-963.
- 192 : MILLER J.M. Evaluation of Thyroid Nodules: Accent on Needle Biopsy. *Medical Clinics of North America*, 1985, **69** (5), 1063-1075.
- 193 : MILLER M.E., CHRISTENSEN G.C., EVANS H.E. Anatomy of the dog. London (U.K.): W.B. Saunders Company, 1964, 941 p.
- 194 : MOHEBBI N., KOVACIKOVA J., NOWIK M. et al. Thyroid hormone deficiency alters expression of acid-base transporters in rat kidney. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*, 2007, **293** (1), F416-F427.
- 195 : MONTGOMERY T.M., NELSON R.W., FELDMAN E.C. et al. Basal and glucagon-stimulated plasma C-peptide concentrations in healthy dogs, dogs with diabetes mellitus, and dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1996, **10**, 116-122.
- 196 : MOONEY C.T. Pathogenesis of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2002, **4**, 167-169.
- 197 : MOONEY C.T. Feline Hyperthyroidism. In: TORRANCE A.G., MOONEY C.T. Manual of Small Animal Endocrinology, 2nd Ed., British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham, United Kingdom, 1998, pp. 115-126.
- 198 : MORI A., LEE P., TAKEMITSU H., SAKO T. et al. Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs. *Veterinary Research Communications*, 2009, **33**, 211-226.
- 199 : MORI A., SAGARA F., SHIMIZU S. et al. Changes in Peripheral Lymphocyte Subsets in the Type 1 Diabetic Dogs Treated with Insulin Injections. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2008, **70** (2), 185-187.
- 200 : MUSSER E., GRAHAM W.R. Familial occurrence of thyroiditis in purebred beagles. *Laboratory Animal Care*, 1968, **18** (1), 58-68.
- 201 : MSSROURI R., BENAMR S., ESSADEL A. et al. Maladie de Basedow et cancers différenciés de la thyroïde. *Journal de Chirurgie*, 2008, **145** (3), 244-246.
- 202 : MUKARAMI M., HOSOI Y., NEGISHI et al. Thymic Hyperplasia in Patients with Graves' Disease: Identification of Thyrotropin Receptors in Human Thymus. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996, **98** (10), 2228-2234.
- 203 : MURRAY R.K., GRANNER D.K., MAYES P.A. et al. Harper's Biochemistry, 23^{ème} ed., Norwalk, Connecticut, U.S.A. : Appleton & Lange, 1993, 919 p.

- 204 : MUSSER E., GRAHAM W.R. Familial occurrence of thyroiditis in purebred Beagles. *Laboratory Animal Care*, 1968, **18**, 58-68.
- 205 : NACHREINER R.F., REFSAL K.R., GRAHAM P.A. et al. Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2002, **220** (4), 466-471.
- 206 : NACHREINER R.F., BOWMAN M.M., GRAHAM P.A. et al. The prevalence of thyroglobulin antibody is strongly influence by breed: a retrospective study of 41.131 canine thyroid diagnostic test results. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2000, **14**, p. 232.
- 207 : NACHREINER R.F., REFSAL K.R., GRAHAM P.A. et al. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with nonthyroidal illness. *American Journal Veterinary Research*, 1998, **59** (8), 951-955.
- 208 : NAKAYAMA H., UCHIDA K., ONO K. et al. Pathological observation of six cases of feline diabetes mellitus. *Japanese Journal of Veterinary Science*, 1990, **52** (4), 819-822.
- 209 : NASERKE H.E., ZIEGLER A.G. Humoral and cellular immune response to insulin. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*, 1996, **9**, 208-214.
- 210 : National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. *Diabetes*, 1979, **28**, 1039-1057.
- 211 : NAYAK R.C., MAK O., RABIZADEH A. et al. Cytoplasmic islet cell antibodies: evidence that the target antigen is a sialoglycoconjugate. *Diabetes*, 1985, **34** (6), 617-619.
- 212 : NGUYEN L.Q., ARSEVEN O.K., GERBER H. et al. Cloning of the Cat TSH Receptor and Evidence Against an Autoimmune Etiology of Feline Hyperthyroidism. *Endocrinology*, 2002, **143** (2), 395-402.
- 213 : O'BRIEN T.D. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2002, **197** (1-2), 213-219.
- 214 : OCHI H., ABRAHAM M., ISHIKAWA H. et al. New immunosuppressive approaches: Oral administration of CD3-specific antibody to treat autoimmunity. *Journal of the Neurological Science*, 2008, **274** (1-2), 9-12.
- 215 : ONGAGNA J.C., SAPIN R., PINGET M. et al. Sensibilité diagnostique des trousse Cis bio International pour la détection des autoanticorps anti-GAD65 et anti-IA-2 marqueurs de prédiction du diabète de type 1 chez les sujets à risque. *Immunoanalyse & Biologie Spécialisée*, 1999, **14**, 264-268.
- 216 : ORGIAZZI J., MADEC A-M. Maladies auto-immunitaires de la thyroïde. *Immunoendocrinologie*, 1986, **36**, 3491-3499.
- 217 : ORGIAZZI J. Facteurs thyroïdostimulants autres que TSH. *Annales d'endocrinologie*, 1982, **43**, 509-519.
- 218 : PALMER J.P., ASPLIN C.M., CLEMONS P. et al. Insulin autoantibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment. *Science*, 1983, **222**, 1337-1339.
- 219 : PANCIERA D.L. Canine Hypothyroidism. In: TORRANCE A.G., MOONEY C.T. Manual of Small Animal Endocrinology, 2nd Ed., British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham, United Kingdom, 1998, 103-113.
- 220 : PANCIERA D.L. Does abnormal hemostasis occur in canine hypothyroidism. *Canine Practice*, 1997, **22** (1), 31-32.
- 221 : PANCIERA D.L. Hypothyroidism in dogs – 66 cases (1987-92). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1994, **204**, 761-767.
- 222 : PAPO T. Interféron alpha et auto-immunité. *La Revue de Médecine Interne*, 2002, **23**, Suppl. 4, S501-S510.

- 223 : PATZL M., MÖSTL E. Determination of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine and triiodothyronine in canine serum. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 2003, **50** (2), 72-78.
- 224 : PETER H.J., GERBER H., STUDER H et al. Autonomy of growth and iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 1987, **80**, 491-498.
- 225 : PETERSON M.E., WARD C.R. Etiopathologic Findings of Hyperthyroidism in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2007, **37** (4), 633-645.
- 226 : PETERSON M.E., MELIAN C., NICHOLS R. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1997, **211** (11), 1396-1402.
- 227 : PETERSON M.E., KINTZER P.P., HURVITZ A.I. Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1988, **2** (3), 150-157.
- 228 : PETERSON M.E., LIVINGSTON P., BROWN R.S. Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1987, **16** (3-4), 277-282.
- 229 : PETERSON M.E., HURVITZ A.I., LEIB M.S. et al. Propylthiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and antinuclear antibodies in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1984, **184** (7), 806-808.
- 230 : PINCHERA A., FENZI G.F., MACCHIA E. et al. Immunoglobulines thyroestimulantes; Antigènes correspondants. *Annales d'endocrinologie*, 1982, **43**, 520-533.
- 231 : PLANTIN-CARRENARD E., FOGLIETTI M.-J., BEAUDEUX J.-L. Le symporteur sodium/iodeur: données récentes et perspectives thérapeutiques. *Pathologie Biologie*, 2005, **53**, 174-182.
- 232 : POLAK M. Le fœtus de mère Basedowienne. *Archives de Pédiatrie*, 2005, **12**, 761-762.
- 233 : POLANCZYK M.J., CARSON B.D., SUBRAMANIAN S. et al. Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. *The Journal of Immunology*, 2004, **173**, 2227-2230.
- 234 : PRAHL A., GUPTILL L., GLICKMAN N.W. et al. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2007, **9**, 351-358.
- 235 : PUGLIESE A., BROWN D., GARZA D. et al. Self-antigen-presenting cells expressing diabetes-associated autoantigens exist in both thymus and peripheral lymphoid organs. *The Journal of Clinical Investigation*, 2001, **107**, 555-564.
- 236 : PUJOL-BORRELL R., TODD I., DOSHI M. et al. HLA class II induction in human islet cells by interferon-gamma plus tumour necrosis factor or lymphotoxin. *Nature*, 1987, **326**, 304-306.
- 237 : PUNZI L., BETTERLE C. Thyroïde chronique auto-immune et manifestations rhumatologiques. *Revue du Rhumatisme*, 2004, **71**, 555-564.
- 238 : QUARATINO S. Models of Autoimmune thyroiditis. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 2004, **1** (4), 417-423.
- 239 : QUATTRIN T., BELANGER A., BOHANNON N.J.V. et al. Efficacy and Safety of Inhaled Insulin (Exubera) Compared With Subcutaneous Insulin Therapy in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2622-2627.
- 240 : QUEHENBERGER P., BIERHAUS A., FASCHING P. et al. Endothelin-1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes*, 2000, **49**, 1561-1570.

- 241 : RABIN D.U., PLEASIC S.M., SHAPITO J.A. et al. Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine-phosphatase. *The Journal of Immunology*, 1994, **152**, 3183-3188.
- 242 : RAMSEY I.K., EVANS H., HERRTAGE M.E. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 1997, **38** (12), 540-545.
- 243 : RAND J.S., MARSHALL R.D. Diabetes mellitus in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2005, **35** (1), 211-224.
- 244 : RAND J.S., FLEEMAN L.M., FARROW H.A. et al. Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture? *The Journal of Nutrition*, 2004, **134**, Suppl. 8, 2072S-2080S.
- 245 : RAND J.S. Current understanding of feline diabetes: Part 1, Pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1999, **1**, 143-153.
- 246 : RAND J.S., LEVINE J., BEST S.J. et al. Spontaneous adult-onset hypothyroidism in a cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1993, **7** (5), 272-276.
- 247 : RAU H., NICOLAY A., USADEL K.H. et al. Polymorphisms of TAP1 and TAP2 genes in Graves' disease. *Tissue Antigens*, 1997, **49**, 16-22.
- 248 : REBUFFAT S.-A., BRESSON D., PERLDI-ROUX S. Les auto-anticorps antithyroperoxydase : de la construction de banques combinatoires de fragments d'anticorps à la localisation de la région immunodominante de la thyroperoxydase. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 2005, **20**, 197-204.
- 249 : REESE S., BREYER U., DEEG C. et al. Thyroid Sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2005, **19**, 491-498.
- 250 : RHARBAOUI F., GRANIER C., PAU B et al. Les autoanticorps associés au développement du diabète insulino-dépendant. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 1995, **10** (5), 264-269.
- 251 : RODIEN P., BOURDELLOT A., SAVAGNER F. Actualités en endocrinologie thyroïdienne. *EMC-Endocrinologie*, 2005, **2**, 39-49.
- 252 : RODRIGUEZ A.M., PERRON B., LACROIX L. et al. Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, **87**, 3000-3003.
- 253 : ROEP B.O. The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: From cause to cure. *Diabetologia*, 2003, **46**, 305-321.
- 254 : ROITT I., BROSTOFF J., MALE D. Immunologie. 6^e Ed., Bruxelles (Belgique): De Boeck & Larcier, 2002, 480 p.
- 255 : ROOT M.V., JOHNSON K.H., ALLEN W.T. et al. Diabetes mellitus associated with pancreatic endocrine insufficiency in a kitten. *Journal of Small Animal Practice*, 1995, **36**, 416-420.
- 256 : ROSE N.R., SABOORI A.M., RASOOLY L. et al. The role of iodine in autoimmune thyroiditis. *Critical Reviews of Immunology*, 1997, **17** (5-6), 511-517.
- 257 : SABOORI A.M., CATUREGLI P., ROSE N.R. et al. Tryptic peptides of human thyroglobulin. II. Immunoreactivity with sera from patients with thyroid diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 1994, **98**, 454-458.
- 258 : SAKAI K., SHIRASAWA S., ISHIKAWA N et al. Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31-q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23-q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. *Human Molecular Genetics*, 2001, **10**, 1379-1386.

- 259 : SALMASO C., OLIVE D., PESCE G. et al. Costimulatory molecules and autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 2002, **35**, 159-167.
- 260 : SANDERS J., JEFFREYS J. DEPRAETERE H. et al. Characteristics of a human monoclonal autoantibody to the thyrotropin receptor: sequence structure and function. *Thyroid*, 2004, **14** (8), 560-570.
- 261 : SASAKI K. CRIPE T.P., KOCH S.R. et al. Multihormonal regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription. *The Journal of Biological Chemistry*, 1984, **259** (24), 15242-15251.
- 262 : SAWIN C.T. Hypothyroidism. *Medical Clinics of North America*, 1985, **69**, 989-1004.
- 263 : SCHÄFER-SOMI S., HERKNER K.R., NEUBAUER S. et al. A screening for the occurrence of autoreactive antibodies in sera of pregnant and non-pregnant bitches. *Reproduction in Domestic Animals*, 2006, **41**, 48-54.
- 264 : SCHALLER O. Illustrated Veterinary Anatomical Nomenclature. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, Deutschland, 1992, 614 p.
- 265 : SCHLEICHER E.D., WEIGERT C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney International. Supplement*. 2000, **77**, S13-S18.
- 266 : SCHLIENGER J.-L., LANGER B. Hypothyroïdie fruste et grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2007, **36** (7), 688-693.
- 267 : SCHOTT M., SCHERBAUM W.A., MORGENTHALER N.G. Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2005, **16** (5), 243-248.
- 268 : SCHUMM-DRAEGER P.M., LÄNGER F., CASPAR G. et al. Spontaneous Hashimoto-like thyroiditis in cats. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, 1996, **80**, 297-301.
- 269 : SCOTT-MONCRIEFF J.C. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2007, **37**, 709-722.
- 270 : SENECA O. Affections de la glande thyroïde. In: Encyclopédie Vétérinaire, Elsevier Masson, Paris, 2007, tome 3, 14 p.
- 271 : SHORT A.D., CATCHPOLE B., KENNEDY L.J. et al. Analysis of Candidate Susceptibility Genes in Canine Diabetes. *Journal of Heredity*, 2007, **98** (5), 518-525.
- 272 : SKOPEK E., PATZL M., NACHREINER R.F. Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 2006, **67** (5), 809-814.
- 273 : SODOYEZ J.C., KOCH J.C., SODOYEZ-GOFFAUX F. Anticorps anti-insuline: méthodologie et implication clinique. *Diabète et métabolisme*, 1990, **17** (2), 255-269.
- 274 : SPAULDING S.W. Age and the Thyroid. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 1987, **16** (4), 1013-1025.
- 275 : SPAULDING S.W., LIPPES H. Hyperthyroidism: Causes, Clinical Features, and Diagnosis. *Medical Clinics of North America*, 1985, **69**, 937-951.
- 276 : SUZUKI M., KONYA C., GORONZY J.J. et al. Inhibitory CD8+ T cells in autoimmune disease. *Human Immunology*, 2008, **69** (11), 781-789.
- 277 : TAI P, WANG J., JIN H. et al. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen. *Journal of Cellular Physiology*, 2008, **214** (2), 456-464.
- 278 : TANI H., NABETANI T., SASAI K et al. Proliferative responses to canine thyroglobulin of peripheral blood mononuclear cells from hypothyroid dogs. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 2005, **67** (4), 363-368.

- 279 : THACKER E.L., DAVIS J.M., REFSAL K.R. et al. Isolation of thyroid peroxidase and lack of autoantibodies to the enzyme in dogs with autoimmune thyroid disease. *American Journal of Veterinary Research*, 1995, **56** (1), 34-38.
- 280 : THACKER E.L., REFSAL K.R., BULL R.W. prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1992, **53** (4), 449-453.
- 281 : THIRION M., PERCHERON S., MIRA J-P. Thyrotoxicose. *Réanimation*, 2006, **15**, 497-505.
- 282 : TISH R., YANG X.D., SINGER S.M. et al. Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in non-obese diabetic mice. *Nature*, 1993, **366**, 72-75.
- 283 : TOMER Y., MENCONI F., DAVIES T.F. et al. Dissecting genetic heterogeneity in autoimmune thyroid diseases by subset analysis. *Journal of Autoimmunity*, 2007, **29**, 68-77.
- 284 : TOMER Y., BAN Y., CONCEPCION E.S. et al. Common and Unique Susceptibility Loci in Graves and Hashimoto Diseases: Results of Whole-Genome Screening in a Data Set of 102 Multiplex Families. *American Journal of Human Genetics*, 2003, **73**, 736-747.
- 285 : TOMER Y., CONCEPCION E., GREENBERG D.A. A C/T single nucleotide polymorphism in the region of the CD40 gene is associated with Graves' disease. *Thyroid*, 2002, **12**, 1129-1135.
- 286 : TOMER Y., GREENBERG D.A., BARBESINO G. et al. CTLA-4 and Not CD28 Is a Susceptibility Gene for Thyroid Autoantibody Production. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, **86** (4), 1687-1693.
- 287 : TOMER Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune disease: cross-reactive or pathogenic? *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1997, **82**, 3-11.
- 288 : TOMER Y., BARBESINO G., GREENBERG D. et al. The Immunogenetics of Autoimmune Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 1997, **8** (2), 63-70.
- 289 : TUCKER W.E. Thyroiditis in a group of laboratory dogs. *American Journal of Clinical Pathology*, 1962, **38**, 70-74.
- 290 : UEDA H., HOWSON J.M., ESPOSITO L. et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*, 2003, **423**, 506-511.
- 291 : VAN ENDERT P., HASSAINYA Y., LINDO V et al. HLA class I epitope discovery in type 1 diabetes. *Annals of New-York Academy of Science*, 2006, **1079**, 190-197.
- 292 : VAN HERLE A.J. Clinical tests of Thyroid Function. In: *The Thyroid Gland*, Monte A. Greer. Raven Press, New York, 1990, 345-390.
- 293 : VAN LIERDE H. Vade-mecum biologique du vétérinaire. PRODIM, Bruxelles, Belgique, 1989, 612 p.
- 294 : VASSART G., PARMENTIER M., LIBERT F. et al. Molecular Genetics of the Thyrotropin Receptor. *Trends in endocrinology and metabolism*, 1991, **2** (4), 151-156.
- 295 : VIELAND V.J., HUANG Y., BARTLETT C. et al. A multilocus model of the genetic architecture of autoimmune thyroid disorder, with clinical implications. *The American Journal of Human Genetics*, 2008, **82**, 1349-1356.
- 296 : VINZIO S., MOREL O., SCHLIENGER J.-L. et al. Mécanismes d'action cellulaire des hormones thyroïdiennes. *La Presse Médicale*, 2005, **34** (16), 1147-1152.
- 297 : VLASSARA H. Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Annals of Medicine*, 1996, **28**, 419-426.

- 298 : VRCA V.B., SKREB F., CEPELAK I. et al. Supplementation with antioxidants in the treatment of Grave's disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2004, **341** (1-2), 55-63.
- 299 : WAGNER J.L., SARMIENTO U.M., STORB R. Cellular, serological, and molecular polymorphism of the class I and class II loci of the canine Major Histocompatibility Complex. *Tissue Antigens*, 2002, **59**, 205-210.
- 300 : WAKELING J. SMITH K. SCASE T. et al. Subclinical hyperthyroidism in cats: a spontaneous model of subclinical toxic nodular goiter in humans? *Thyroid*, 2007, **17** (12), 1201-1209.
- 301 : WATSON S.G., RADFORD A.D., KIPAR A. et al. Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology*, 2005, **186**, 523-537.
- 302 : WEETMAN A.P. Non-thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, **19** (1), 17-32.
- 303 : WENZLAU J.M., JUHL K., YU L. et al. The cation transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major in human type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, **104**, 17040-17045.
- 304 : WILDER R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annual Review of Immunology*, 1995, **13**, 307-338.
- 305 : WILLIAMS A.J.K., NORCROSS A.J., LOCK R.J. et al. The High Prevalence of Autoantibodies to Tissue Transglutaminase in First-Degree Relatives of Patients with Type 1 Diabetes is Not Associated With Islet Autoimmunity. *Diabetes Care*, 2001, **24** (3), 504-509.
- 306 : WONG F.S., DAYAN C.M. Regulatory T cells in autoimmune endocrine diseases. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2008, **19** (8), 292-299.
- 307 : WOODS J.P., PANCIERA D.L., SNYDER P.S. et al. Diabetes mellitus in a kitten. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1994, **30**, 177-180.
- 308 : WOOLF P.D. Thyroiditis. *Medical Clinics of North America*, 1985, **69** (5), 1035-1048.
- 309 : YOUNG D.W., HAINES D.M., KEMPPAINEN R.J. The relationship between autoantibodies to triiodothyronine (T3) and thyroglobulin (Tg) in the dog. *Autoimmunity*, 1991, **9** (1), 41-46.
- 310 : ZHANG H., KAUR I., NIESEL D.W. et al. Yersinia enterocolitica Envelope Proteins that are Crossreactive with the Thyrotropin Receptor (TSHR) also have B-cell Mitogenic Activity. *Journal of Autoimmunity*, 1996, **9**, 509-516.
- 311 : ZOIS C., KALOGERA C., SVARNA E. et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece. *Thyroid*, 2003, **13**, 485-489.

Achévé d'imprimer à TOULOUSE par
la S.A.R.L. NOTREL



84, chemin des Capelles • 31300 TOULOUSE
notrel.sarl@wanadoo.fr