

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2021 - Thèse n°017

***ENDOCRINOPATHIES NEOPLASIQUES MULTIPLES CHEZ
LE CHIEN ET LE CHAT ET COMPARAISON CHEZ
L'HOMME : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 8 juillet 2021
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

SARIAN Audrey



VetAgro Sup



**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2021 - Thèse n°017

***ENDOCRINOPATHIES NEOPLASIQUES MULTIPLES CHEZ
LE CHIEN ET LE CHAT ET COMPARAISON CHEZ
L'HOMME : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 8 juillet 2021
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

SARIAN Audrey



VetAgro Sup



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-09-2019)

ABITBOL	Marie	-----SCSCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	-SCSCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	GE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	GE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	GE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

REMERCIEMENTS DU JURY

A Monsieur le professeur Jean-Yves Blay,

Du Centre Léon Bérard et de l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon.

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

Qu'il reçoive ici l'expression de ma gratitude et de mes hommages respectueux.

A Madame la Professeure Frédérique Ponce,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon.

Pour avoir accepté d'encadrer mon travail, pour sa disponibilité et son aide précieuse, pour sa pédagogie et sa passion.

Qu'elle trouve ici l'expression de mes plus sincères remerciements et de mon admiration.

Au professeur Jean-Luc Cadoré,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon.

Qui nous a fait l'honneur de juger ce travail et de participer à notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS DU JURY.....	5
TABLE DES MATIERES.....	9
TABLE DES ANNEXES.....	13
TABLE DES FIGURES.....	15
TABLE DES TABLEAUX.....	19
LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	21
I. Biologie des glandes endocrines.....	23
A. L'hypophyse.....	24
1. Anatomie comparée de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat.....	24
❖ Localisation, rapports et organisation anatomique de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat.....	24
❖ Vascolarisation et innervation.....	29
❖ Développement embryonnaire de l'adénohypophyse chez les mammifères.....	30
❖ Développement embryonnaire de la neurohypophyse chez les mammifères.....	30
2. Histologie comparée de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat.....	32
❖ Structure histologique de l'adénohypophyse.....	32
❖ Structure histologique de la neurohypophyse.....	34
3. Physiologie comparée de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat.....	35
a. Fonctionnement physiologique de l'adénohypophyse chez l'homme, le chien et le chat.....	35
b. Fonctionnement physiologique de la neurohypophyse chez l'homme, le chien et le chat.....	37
❖ Rôle de l'ADH.....	37
❖ Rôle de l'ocytocine.....	38
❖ Contrôle des sécrétions hypophysaires chez l'homme, le chien et le chat.....	40
B. La thyroïde.....	44
1. Anatomie comparée de la thyroïde chez l'homme, le chien et le chat.....	44
❖ Localisation, rapports et organisation anatomique de la thyroïde chez l'homme, le chien et le chat.....	44
❖ Vascolarisation et innervation.....	46
2. Histologie comparée de la thyroïde chez l'homme, le chien et le chat.....	48
3. Physiologie comparée de la thyroïde chez l'homme, le chien et le chat.....	49
❖ La production des hormones thyroïdiennes.....	49
❖ Transport des hormones thyroïdiennes iodées.....	53
❖ Fonction des hormones thyroïdiennes iodées au sein de l'organisme.....	54
❖ Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes iodées.....	57
❖ La calcitonine.....	58
C. Les parathyroïdes.....	61
1. Anatomie comparée des parathyroïdes chez l'homme, le chien et le chat.....	61
2. Histologie comparée des parathyroïdes chez l'homme, le chien et le chat.....	62
3. Physiologie comparée des parathyroïdes chez l'homme, le chien et le chat.....	63
❖ Le métabolisme du calcium.....	63
❖ Conséquences physiologiques des variations de concentrations calciques et phosphoriques.....	66

❖	La parathormone	67
❖	Le rétrocontrôle calcique de la sécrétion de PTH.....	68
❖	Le calcitriol.....	69
D.	Le pancréas endocrine	72
1.	Anatomie comparée du pancréas chez l'homme, le chien et le chat	72
❖	Vascularisation du pancréas	77
❖	Innervation du pancréas.....	78
2.	Histologie comparée du pancréas endocrine chez l'homme, le chien et le chat.....	80
3.	Physiologie comparée du pancréas endocrine chez l'homme, le chien et le chat.....	82
❖	L'insuline.....	82
❖	Contrôle de la sécrétion d'insuline	85
❖	Le glucagon	87
❖	Interactions entre les hormones pancréatiques	88
E.	Les glandes surrénales	90
1.	Anatomie comparée des glandes surrénales chez l'homme, le chien et le chat	90
2.	Histologie comparée des glandes surrénales chez l'homme, le chien et le chat	94
3.	Physiologie comparée des glandes surrénales chez l'homme, le chien et le chat.....	97
❖	La médullosurrénale	97
❖	La corticosurrénale	102
II.	Classification des endocrinopathies néoplasiques multiples	106
A.	Etude comparée du syndrome MEN-1 chez l'homme, le chien et le chat.....	107
1.	Données génétiques	109
❖	Chez l'homme.....	109
❖	Chez le chien.....	110
❖	Chez le chat	110
2.	Données cliniques et démarches diagnostiques.....	112
❖	Chez l'homme.....	112
❖	Chez le chien.....	115
❖	Chez le chat	117
3.	Prise en charge thérapeutique.....	122
❖	Chez l'homme.....	122
❖	Chez le chien et le chat.....	124
4.	Pronostic	126
❖	Chez l'homme.....	126
❖	Chez le chien et chez le chat.....	127
B.	Etude comparée du syndrome MEN-2 chez l'homme, le chien et le chat.....	128
1.	Données génétiques	129
❖	Chez l'homme.....	129
❖	Chez le chien.....	134
❖	Chez le chat	134
2.	Données cliniques	135
❖	Chez l'homme.....	135
❖	Chez le chien.....	140
❖	Chez le chat	143
3.	Traitement	144
❖	Chez l'homme.....	144
❖	Chez le chien.....	147
4.	Pronostic	148
❖	Chez l'homme.....	148
❖	Chez le chien.....	149
C.	Etude comparée du syndrome de MEN-4 chez l'homme, le chien et le chat.....	150
1.	Données génétiques	150
2.	Données cliniques et démarches diagnostiques.....	150
D.	Les endocrinopathies néoplasiques multiples non classées chez le chien et le chat	151

CONCLUSION	152
BIBLIOGRAPHIE	153
ANNEXES	161

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : série de description de cas histopathologiques de néoplasies endocrines multiples et de « MEN-like syndrome » dans l'espèce canine d'après (Feldman et al., 2015 ; Beatrice et al., 2018)..... 161

Annexe 2 : série de description de cas histopathologiques de néoplasies endocrines multiples et de « MEN-like syndrome » dans l'espèce féline d'après (Feldman et al., 2015 ; Beatrice et al., 2018)..... 166

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Photographie d'une section sagittale de cerveau de chien d'après (Done et al., 2009).....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 2 : Section longitudinale du cerveau d'un chien sain mettant en évidence les liens de relation entre le chiasma optique (O) et l'hypothalamus (H). La pars distalis (D) forme la partie la plus importante de l'adénohypophyse et entoure la pars nervosa (N). D'après (Zachary, 2017).....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 3 : planche anatomique d'une coupe sagittale de cerveau de chien d'après (Budras 2007)</i>	<i>25</i>
<i>Figure 4 : schéma simplifié de l'organisation de la glande pituitaire chez l'homme d'après (Hall & Guyton, 2016)</i>	<i>26</i>
<i>Figure 5 : : Images tomодensitométriques de coupes sagittales et transversales d'un cerveau de chien sain de 5ans. La fosse pituitaire est bien délimitée sur l'image sagittale C. Les images B et C ont été obtenues après administration intraveineuse de contraste iodé. L'hypophyse est intensément et uniformément contrastée. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Giraud L., spécialiste en neurologie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)...</i>	<i>27</i>
<i>Figure 6 : Imagerie par résonance magnétique de l'hypophyse d'un chien sain. Les images a, b et c sont des coupes transversales du cerveau au niveau de la fosse pituitaire. Les images d et e sont des coupes sagittales. L'image f est un agrandissement de l'image e. Sur l'image a et d, les flèches montrent le signal hyperintense en séquence pondérée en T1 d'une partie de l'hypophyse du fait de la présence de granules de sécrétions dans la neurohypophyse. Les flèches larges sur les images e et f mettent en évidence la tige pituitaire. Les flèches plus fines sur les images e et f mettent en évidence le chiasma optique, rostralement à l'hypophyse. Les flèches larges sur les images b et c mettent en évidence le signal hypointense en séquence pondérée en T1 (image c) et hyperintense en séquence pondérée en T2 (image b) du liquide cérébrospinal contenu dans la citerne chiasmatisque en position dorsolatérale à l'hypophyse. La tête de flèche sur l'image c met en évidence une partie de la branche mandibulaire du nerf trijumeau gauche. Issu de (Wisner & Zwingenberger, 2015)</i>	<i>28</i>
<i>Figure 7 : Images par résonance magnétique de coupes transversales de l'hypophyse d'un chien sain en séquence pondérée en T1 (A) et après administration de produit de contraste (B). (Avec l'aimable autorisation du Dr. Giraud L., spécialiste en neurologie et de la clinique vétérinaire OnlyVet).....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 8 : schéma simplifié de l'ontogénèse hypophysaire chez le chien et le chat. D'après (Feldman et al., 2015)</i>	<i>30</i>
<i>Figure 9 : Coupe histologique de l'hypophyse d'un chien sain en coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine. Echelle sur la photographie : 500µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histologie de VetAgro Sup)</i>	<i>32</i>
<i>Figure 10 : Coupe histologique colorée à l'hématoxyline et à l'éosine de la pars distalis d'un chien sain mettant en évidence les cellules acidophiles, les basophiles, et les cellules chromophobes. Echelle sur la photographie : 20µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup.)</i>	<i>33</i>
<i>Figure 11 : Coupe histologique en coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine de neurohypophyse de chien sain (au grossissement x20). (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup)</i>	<i>34</i>
<i>Figure 12 : Schéma des mécanismes majeurs de régulation de la vasopressine (VP) d'après (Ahmed et al., 2013)</i>	<i>39</i>
<i>Figure 13 : Schéma bilan du fonctionnement physiologique de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat. Production personnelle d'après (Feldman et al., 2015 ; Hall & Guyton, Arthur C., 2016 ; Tobias et al., 2018).....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 14 : Images tomодensitométriques de coupes transverse, dorsale et sagittale des deux lobes thyroïdiens de deux chiens sains. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Giraud L., spécialiste en neurologie, du Dr. Erbacher A-L. et de la clinique vétérinaire OnlyVet)</i>	<i>45</i>
<i>Figure 15 : Représentation schématique simplifiée de l'organisation, de la localisation de la thyroïde d'un chien sain et de ses rapports anatomiques. D'après (Tobias et al., 2018).....</i>	<i>46</i>

<i>Figure 16: coupe histologique en coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine de lobe thyroïdien de chien. Echelle sur la photographie : 20µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup.)</i>	48
<i>Figure 17 : formation des différentes hormones thyroïdiennes à partir de la tyrosine. D'après (Hall & Guyton, 2016)</i>	51
<i>Figure 18 : Représentation schématique simplifiée des mécanismes cellulaires du transport de l'iode, de la formation de la thyroxine et de la triiodothyronine et de leur libération dans la circulation sanguine. (DIT= diiodotyrosine, ER= réticulum endoplasmique, I⁻= ion iodure, I₂= iode, MIT= monoiodotyrosine, NIS= symport sodium-iodure, RT₃= reverse triiodotyrosine, T₃= triiodothyronine, T₄= thyroxine, T_{Gr}= thyroglobuline). D'après (Hall & Guyton, 2016)</i>	52
<i>Figure 19 : Schéma bilan du fonctionnement physiologique de la glande thyroïde chez l'homme, le chien et le chat. Production personnelle d'après (Feldman et al., 2015 ; Hall & Guyton, 2016 ; Tobias et al., 2018)</i>	60
<i>Figure 20: coupe histologique de parathyroïde d'un chien au grossissement x40 (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup.)</i>	62
<i>Figure 21: Distribution du calcium ionisé, du calcium complexé et du calcium lié aux protéines dans le plasma chez l'homme. Issue de (Hall & Guyton, 2016)</i>	63
<i>Figure 22 : Activation de la vitamine D3 en 1,25-dihydroxycholecalciférol et rôle de la vitamine D dans le contrôle de la concentration plasmatique en calcium d'après (Hall & Guyton, 2016)</i>	70
<i>Figure 23 : schéma bilan du métabolisme phosphocalcique (production personnelle)</i>	71
<i>Figure 24 : schéma anatomique simplifié de l'organisation du pancréas chez l'homme, sa vascularisation et ses rapports anatomiques. D'après (Jacob, 2007)</i>	74
<i>Figure 25 : photographie du lobe droit du pancréas et de ses rapports anatomiques chez un chien Yorkshire Terrier (avec l'aimable autorisation du Dr. Ferrand F-X., spécialiste en chirurgie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)</i>	75
<i>Figure 26 : photographie du lobe droit du pancréas sain et de ses rapports anatomiques chez un chien Jack Russel Terrier (avec l'aimable autorisation du Dr. Ferrand F-X., spécialiste en chirurgie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)</i>	76
<i>Figure 27 : Coupes tomодensitométriques du pancréas d'un chien (temps portal d'un examen angioscanner, le pancréas est isoatténuant). A : coupe transverse mettant en évidence le corps du pancréas médialement à la veine porte. B : Coupe dorsale mettant en évidence le lobe droit du pancréas. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Lecoindre P., spécialiste en médecine interne et de la clinique vétérinaire OnlyVet)</i>	76
<i>Figure 28 : Image échographique du pancréas d'un chien sain de 6 ans. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Erbacher A-L. et de la clinique vétérinaire OnlyVet)</i>	77
<i>Figure 29: schéma anatomique simplifié du système des conduits pancréatiques chez le chien. Production personnelle d'après (Tobias et al., 2018)</i>	79
<i>Figure 30 : Coupe histologique de pancréas de chien en coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine (avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup)</i>	80
<i>Figure 31 : Organisation cellulaire pancréatique chez l'homme. D'après (Hall & Guyton, 2016)</i>	81
<i>Figure 32 : Représentation schématique de la synthèse d'insuline humaine. Production personnelle d'après (Hall & Guyton, 2016)</i>	83
<i>Figure 33 : Schéma simplifié des mécanismes cellulaires de stimulation des cellules bêta du pancréas endocrine par le glucose entraînant la libération d'insuline communs à l'homme, le chien et le chat. Production personnelle d'après (Hall & Guyton, 2016)</i>	86
<i>Figure 34 : Photographie de la glande surrénale gauche d'un chien sain. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Ferrand F-X., spécialiste en chirurgie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)</i>	91
<i>Figure 35 : Coupe transverse tomодensitométrique d'un chien sain de 7 ans mettant en évidence la surrénale droite et ses rapports anatomiques. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Rivier P., spécialiste en chirurgie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)</i>	92

<i>Figure 36 : Imagerie tomodensitométriques de coupes transverse et sagittale abdominale d'un chien sain de 7 ans, mettant en évidence la surrénale gauche. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Rivier P., spécialiste en chirurgie, et de la clinique vétérinaire OnlyVet).....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 37 : Image échographique de la surrénale gauche d'un chien sain de 6 ans. La distinction entre la médullosurrénale et la corticosurrénale est visible sur cette image. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Erbacher A-L. et de la clinique vétérinaire OnlyVet).....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 38 : Image échographique de la surrénale gauche d'un chat sain. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Lecoindre A. spécialiste en médecine interne, du Dr. Brochard C. et de la clinique vétérinaire OnlyVet)</i>	<i>93</i>
<i>Figure 39 : Coupe histologique d'une glande surrénale de chien sain (grossissement x10). (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup).....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 40 : Coupe histologique de la zone glomérulée des surrénales d'un chien sain. Echelle sur la photographie : 20µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup).....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 41 : Coupe histologique de la zone fasciculée des surrénales d'un chien sain. Echelle sur la photographie : 20µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro-Sup).....</i>	<i>95</i>
<i>Figure 42 : Coupe histologique de la zone réticulée d'une glande surrénale d'un chien sain. Echelle sur la figure : 100µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup)</i>	<i>95</i>
<i>Figure 43 : Synthèse des catécholamines dans la médullosurrénale. Production personnelle d'après (Feldman et al., 2015)</i>	<i>98</i>
<i>Figure 44 : Régulation de la sécrétion de cortisol selon l'axe hypothalamo-hypophysaire. Production personnelle d'après (Ahmed et al., 2013).....</i>	<i>104</i>
<i>Figure 45 : Schéma-bilan simplifié des mutations du proto-oncogène RET à l'origine des différents types de syndrome de MEN-2 chez l'homme. Production personnelle.....</i>	<i>133</i>

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Liste des cellules et hormones de l'adénohypophyse chez l'homme et leur fonctions physiologiques respectives. D'après (Hall & Guyton, 2016).....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau II : liste des « hypothalamic releasing hormones » et « hypothalamic inhibitory hormones », de leur structure et leur contrôle sur l'anté-hypophyse chez l'homme. D'après (Hall & Guyton, 2016)</i>	<i>42</i>
<i>Tableau III : Bilan des sécrétions du pancréas endocrine et rôle des hormones associées dans l'organisme chez l'homme, le chien et le chat. D'après (Ettinger & Feldman, 2010 ; Ahmed et al., 2013 ; Feldman et al., 2015 ; Hall & Guyton, 2016)</i>	<i>89</i>
<i>Tableau IV : Tableau des effets de la liaison des catécholamines sur leurs différents récepteurs en fonction des tissus cibles. D'après (Feldman et al., 2015).....</i>	<i>100</i>
<i>Tableau V : Effets des glucocorticoïdes sur les tissus cibles. Issu de (Ahmed et al., 2013).....</i>	<i>105</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

A

ACTH : « *AdrenoCorticoTropin Hormone* » ou hormone corticotrope

ADH, VP : hormone anti-diurétique, vasopressine

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire

ALAT : alanine aminotransférase

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATA : American Thyroid Association

ATP : adénosine triphosphate

ATPase : adenosine triphosphatase

C

CBP : « *calbindin* », ou « *calcium-binding protein* »

CRH : « *corticotropin-releasing hormone* »

D

DHEA : déhydroépiandrostérone

DIT : diiodotyrosine

E

ER : réticulum endoplasmique

F

FMTC : « *familial medullary thyroid carcinoma* »

FSH : « *Follicle Stimulating Hormone* »

G

GDNF : « *glial cell line-derived neurotrophic factor* »

GFR-a-1 : « *GDNF-family-receptor-a-1* »

GH : « *Growth hormone* »

GHIH : « *Growth hormone inhibitory hormone* »

GHRH : « *growth hormone-releasing hormone* »

GnRH : « *gonadotropin-releasing hormone* »

H

hGH : « *humain growth hormone* »

I

I⁻ : ion iodure

I₂ : iode

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

IRS : « *insulin-receptor substrates* »

L

LDL : « *low density lipoproteins* »

L-DOPA : L-dihydroxyphenylalanine

LH : hormone lutéinisante

M

MEN : « *multiple endocrine neoplasia* »

MEN-1 : « *multiple endocrine neoplasia* » de type 1

MEN-2 : « *multiple endocrine neoplasia* » de type 2

MEN-2A : « *multiple endocrine neoplasia* » de type 2A

MEN-2B : « *multiple endocrine neoplasia* » de type 2B

MEN-4 : « *multiple endocrine neoplasia* » de type 4

MIT : monoiodotyrosine

N

NF-pNETs : tumeurs neuroendocrines pancréatiques non sécrétantes

NIS : symport sodium-iodure

P

PIH : « prolactine inhibiting hormone »

pNETs : tumeurs neuroendocrines pancréatiques

PNMT : phényléthanolamine N-méthyltransférase

Pompe Na-K-ATPase : pompe sodium-potassium adénosine triphosphatase

PP : polypeptide pancréatique

PRL : prolactine

PTH : parathormone

PTHrP : « *parathyroid hormone-related protein* »

Q

RANKL : « *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* »

RET : « *REarranged during Transfection* »

RT3 : 3,3',5'-triiodothyronine

RT₃ : reverse triiodotyrosine,

S

StAR : « *steroidogenic acute regulatory protein* »

T

T3 : 3,5,3'-triiodothyronine

T4 : thyroxine

TGB : « *thyroxine-binding globulin* »

TGPA : « *Thyroxine-binding prealbumin* »

T_{Gr} : thyroglobuline

TRH : « *thyrotropin-releasing hormone* »

TSH : « *Thyroid stimulating hormone* »

V

VIP : « *vasoactive intestinal peptide* »

INTRODUCTION

Les endocrinopathies néoplasiques multiples rassemblent plusieurs syndromes rares de tumeurs endocrines bénignes ou malignes des organes endocrines. Ces tumeurs peuvent être sécrétantes ou non. Ce sont des troubles familiaux héréditaires selon un mode autosomal dominant.

Quatre syndromes majeurs ont été décrits chez l'homme : le syndrome « multiple endocrine neoplasia » de type 1, ou MEN-1, impliquant les parathyroïdes, le pancréas endocrine et l'hypophyse. Le syndrome « multiple endocrine neoplasia » de type 2A, ou MEN-2A, comprend un carcinome médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome de la médullosurrénale, et une hyperparathyroïdie. Le syndrome « multiple endocrine neoplasia » de type 2B, ou MEN-2B, est caractérisé par un carcinome médullaire de la thyroïde et un phéochromocytome. Et le syndrome « multiple endocrine neoplasia » de type 4, ou MEN-4, dont l'atteinte concerne les parathyroïdes et l'adénohypophyse (Gardner, 2017 ; de Herder, 2020).

Le diagnostic est généralement établi à la suite de signes cliniques liés à des concentrations hormonales élevées et d'examens en faveur d'anomalies endocriniennes multiples (Gardner, 2017 ; de Herder, 2020).

Des variations dans les combinaisons d'organes endocrines touchés sont également observées.

Chez le chien et le chat, les néoplasies atteignant les glandes endocrines sont connues et des atteintes d'organes endocrines simultanées ou différées dans le temps sont décrites. Quelques auteurs suggèrent que ces syndromes sont sous diagnostiqués en médecine vétérinaire et que l'incidence chez le chien et le chat serait sous-estimée (Reimer *et al.*, 2005).

Les cas de syndrome d'endocrinopathies néoplasiques multiples sont rarement décrits chez l'animal. Dans les autres espèces, des cas isolés chez le mouton (Okada *et al.*, 1991) et chez un cheval (De Cock & Maclachlan, 1999) ont été rapportés. Des néoplasies endocrines multiples ont également été induites expérimentalement chez des souris et des rats (Crabtree *et al.*, 2001), (Chandrasekharappa & Teh, 2003), (Piotrowska *et al.*, 2004).

L'objectif de ce travail de thèse a été de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles concernant les endocrinopathies néoplasiques multiples chez le chien et le chat à la lumière des données rapportées chez l'homme.

I. Biologie des glandes endocrines

Les glandes endocrines se présentent sous différentes formes dans l'organisme :

- Sous forme de cellules endocriniennes dispersées au sein d'un tissu.
- Sous forme de glande mixte, contenant des îlots de cellules endocrines et d'autres îlots de cellules exocrines.
- Sous forme de glande dont la fonction est dédiée uniquement à une sécrétion endocrine.

Les glandes endocrines sécrètent des substances biologiques directement dans la circulation systémique, au contraire des glandes exocrines qui sécrètent dans le milieu extérieur (dans le système digestif par exemple). Les substances biologiques sécrétées sont des hormones, permettant un contrôle à distance des fonctions vitales.

Les glandes endocrines sont des organes parenchymateux, particulièrement bien vascularisés, en relation avec leur fonction sécrétrice d'hormones dans la circulation générale.

Les hormones sont des messagers chimiques transportés par le système vasculaire et sont capables d'affecter des organes cibles éloignés des organes endocrines les produisant, et ce même en faible concentration. Le système endocrine est impliqué dans le contrôle de nombreuses fonctions physiologiques comme le métabolisme, la croissance et la reproduction. Les principales hormones qui contrôlent le métabolisme énergétique sont l'insuline, le glucagon, le cortisol, l'adrénaline, les hormones thyroïdiennes, et l'hormone de croissance. Les hormones qui contrôlent le métabolisme hydrique et ionique sont l'hormone parathyroïdienne, la calcitonine, l'angiotensine et la rénine. Les hormones qui contrôlent la croissance sont l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes, l'insuline, les œstrogènes, les androgènes et d'autres nombreux autres facteurs de croissance. Les hormones contrôlant la reproduction sont les œstrogènes, les androgènes, la progestérone, l'hormone lutéinisante (LH), la FSH, la prolactine, et l'ocytocine. Une des caractéristiques importantes du système endocrine est l'amplification du signal délivré aux cellules cibles. La stimulation hormonale peut engendrer l'activation génique et la génèse de nombreux acides ribonucléiques messagers (ARNm) conduisant à la formation de plusieurs enzymes, ou encore déclencher la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) activant de nombreux systèmes enzymatiques. La stimulation hormonale peut également avoir un rôle de modulateur dans les réactions enzymatiques préexistantes. Le système endocrine, par le biais de petites variations de concentrations hormonales va induire des effets biologiquement significatifs. L'action des hormones est assez lente et prolongée, de quelques minutes à quelques jours, au contraire du système nerveux dont la réponse est très rapide, de quelques millisecondes à quelques secondes. (Ahmed *et al.*, 2013)

A. L'hypophyse

1. Anatomie comparée de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat

❖ Localisation, rapports et organisation anatomique de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat

L'hypophyse est aussi appelée la glande pituitaire. Chez l'homme, le chien et le chat, l'hypophyse est logée dans la fosse de l'hypophyse aussi appelée « selle turcique ». Cette cavité formée dans l'os sphénoïde est recouverte par de la dure-mère. L'hypophyse est reliée ventralement au diencephale par l'infundibulum. Elle est située caudalement au chiasma optique. La tige pituitaire relie l'hypophyse à l'hypothalamus (voir Figure 1, Figure 2, Figure 3 et Figure 5). (Hall & Guyton, 2016)



Figure 1 : Photographie d'une section sagittale de cerveau de chien d'après (Done et al., 2009)

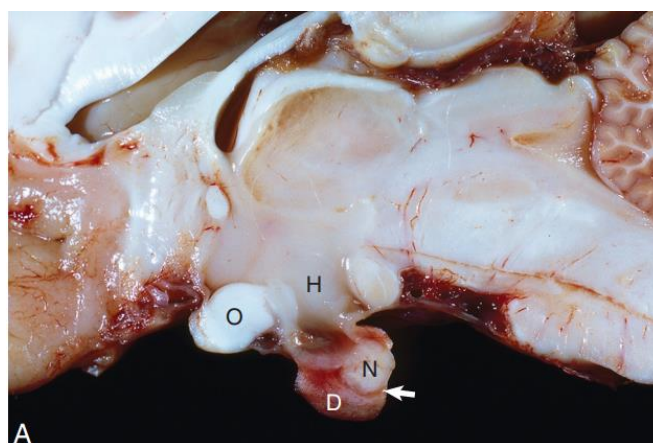


Figure 2 : Section longitudinale du cerveau d'un chien sain mettant en évidence les liens de relation entre le chiasma optique (O) et l'hypothalamus (H). La pars distalis (D) forme la partie la plus importante de l'adénohypophyse et entoure la pars nervosa (N). D'après (Zachary, 2017)

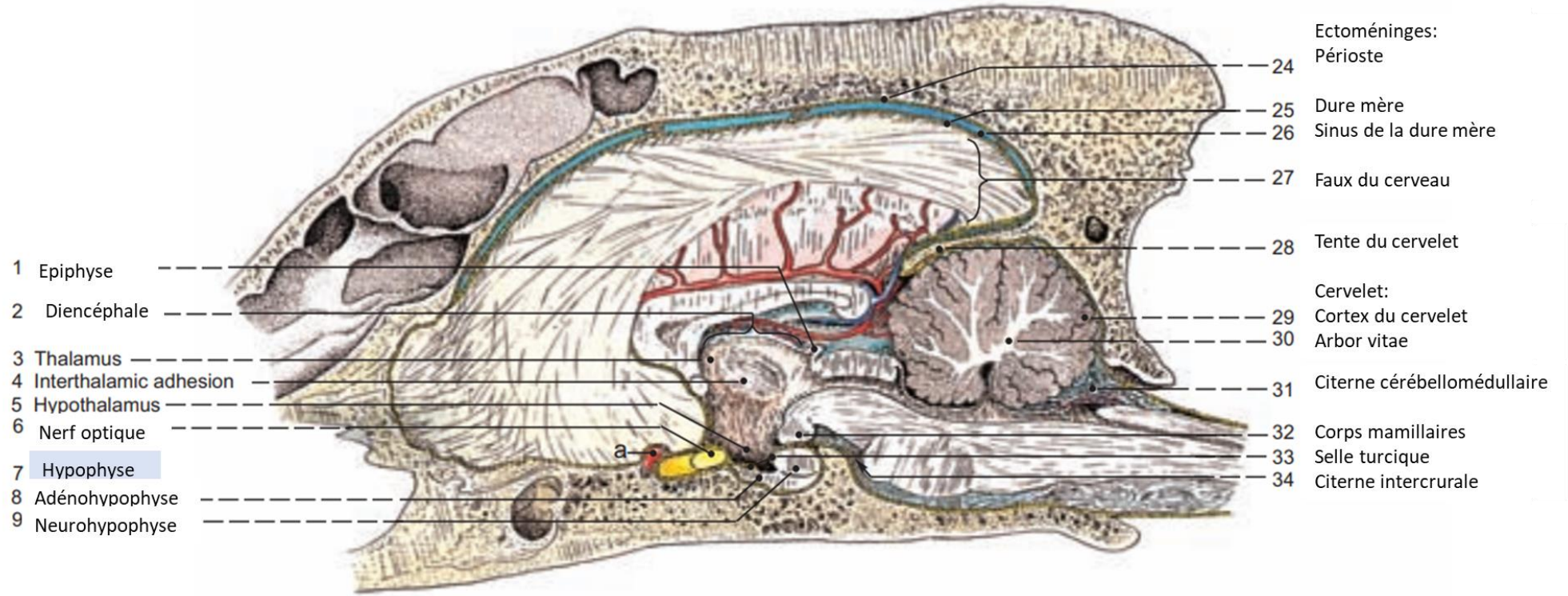


Figure 3: : planche anatomique d'une coupe sagittale de cerveau de chien d'après (Budras 2007)

L'hypophyse est divisée en deux parties (voir Figure 4) :

- La neurohypophyse, également appelée *pars nervosa*, post-hypophyse, ou encore lobe postérieur, est en lien avec le système nerveux. Durant le développement embryonnaire, la neurohypophyse est issue du troisième ventricule, elle dérive d'une évagination ventrale de l'ectoderme neural du plancher du diencephale. Elle constitue un système de neurosécrétion.

- L'adénohypophyse, également appelée *pars distalis*, anté-hypophyse, ou encore lobe antérieur. Durant le développement embryonnaire, l'adénohypophyse est issue de la poche de Rathke, ou sac adéno-hypophysaire. Cette poche appartient au *stomodeum*, qui correspond à une invagination du plafond de l'ectoderme embryonnaire donnant naissance à la cavité orale et à la partie supérieure du pharynx. L'adénohypophyse constitue un système strictement sécréteur d'hormones. (Ahmed *et al.*, 2013 ; Hall & Guyton, 2016)

Entre l'adénohypophyse et la neurohypophyse se situe la *pars intermedia*, une zone peu vascularisée. Chez l'homme, la *pars intermedia* est peu développée mais elle est plus grande et plus active chez certains animaux (Hall & Guyton, 2016). La *pars intermedia* a une origine embryonnaire commune avec la *pars distalis*, elle fait donc partie de l'adénohypophyse.

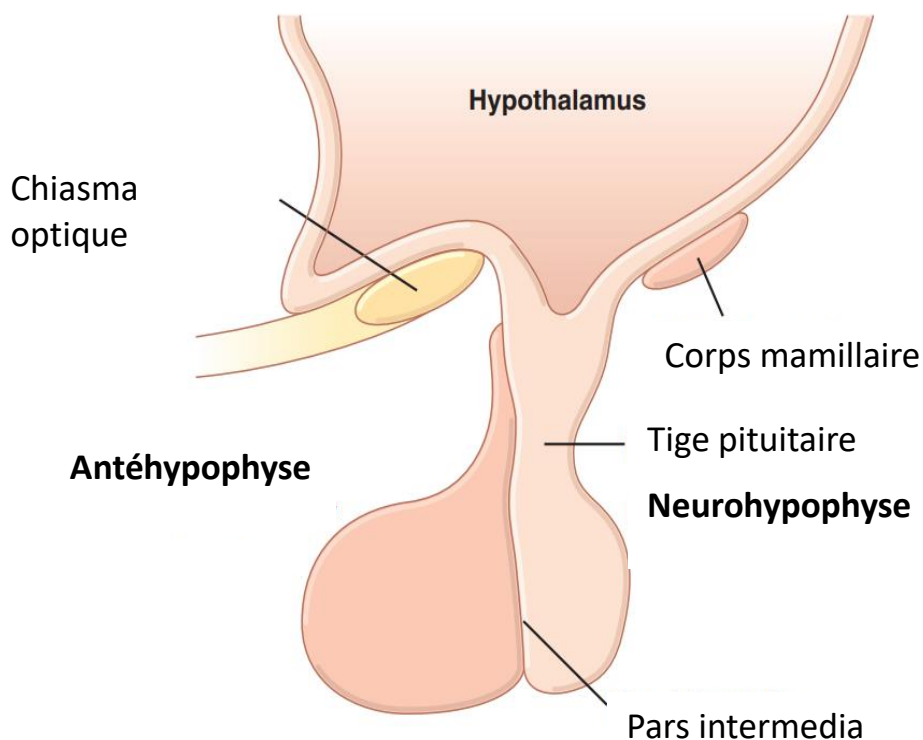
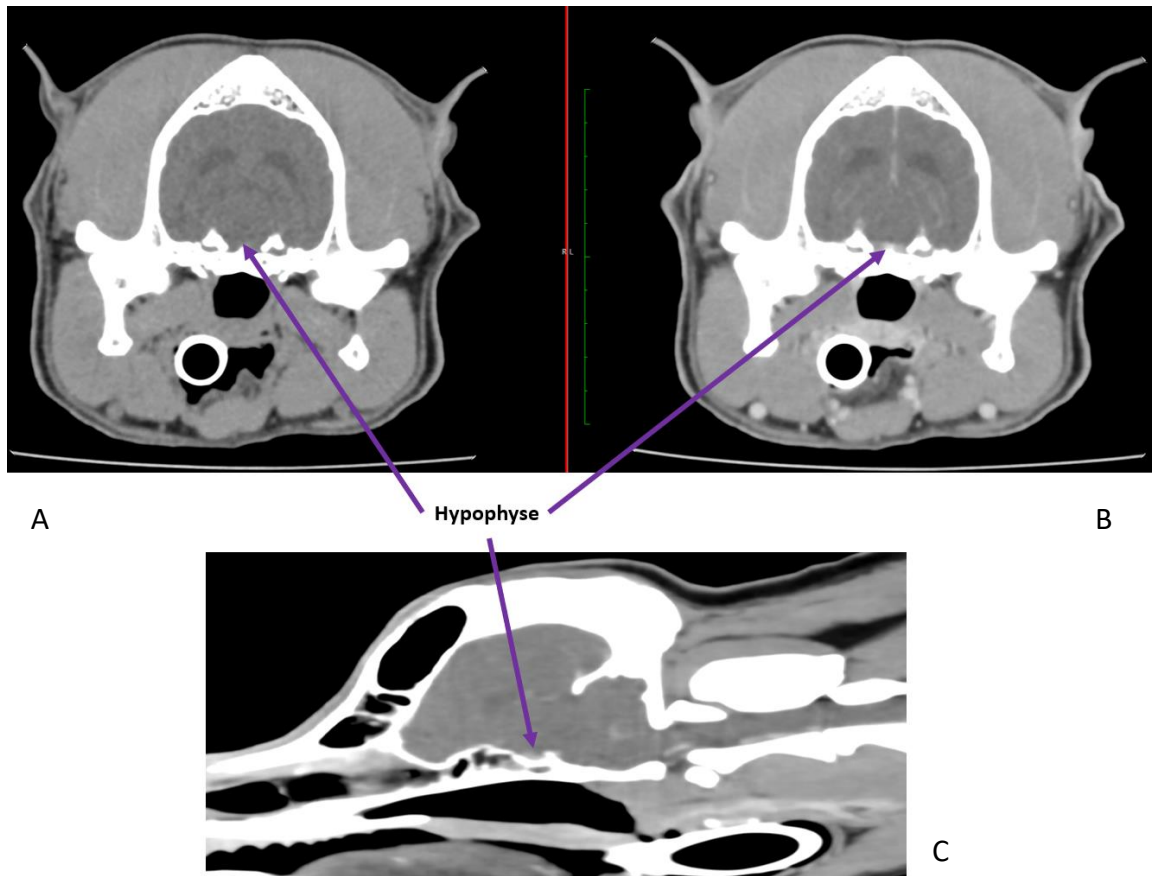


Figure 4 : schéma simplifié de l'organisation de la glande pituitaire chez l'homme d'après (Hall & Guyton, 2016)

L'hypophyse est une glande de petite taille, d'environ 1cm de diamètre et qui pèse 0,5 à 1g chez l'homme (Hall & Guyton, 2016).

Chez le chien, cette glande fait environ 1cm de long, 0,7cm de large et 0,5cm d'épaisseur. Elle pèse environ 0,06g chez le chien mâle. De grandes variations existent selon la race et l'individu au sein d'une même race (Evans & Miller, 2013).

Chez le chat, l'hypophyse mesure généralement 5mm de long et 3,5mm de large (Wisner & Zwingenberger, 2015).



para

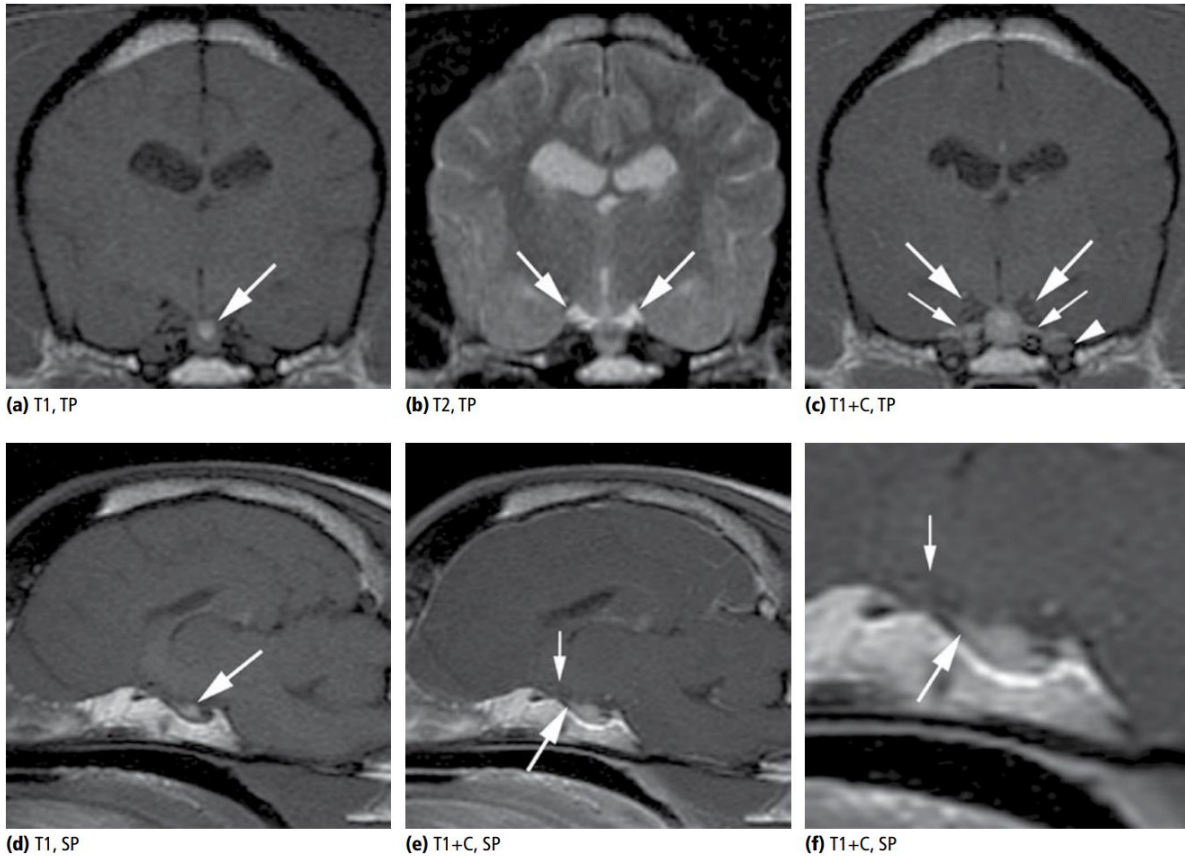


Figure 6 : Imagerie par résonance magnétique de l'hypophyse d'un chien sain. Les images a, b et c sont des coupes transversales du cerveau au niveau de la fosse pituitaire. Les images d et e sont des coupes sagittales. L'image f est un agrandissement de l'image e. Sur l'image a et d, les flèches montrent le signal hyperintense en séquence pondérée en T1 d'une partie de l'hypophyse du fait de la présence de granules de sécrétions dans la neurohypophyse. Les flèches larges sur les images e et f mettent en évidence la tige pituitaire. Les flèches plus fines sur les images e et f mettent en évidence le chiasma optique, rostralement à l'hypophyse. Les flèches larges sur les images b et c mettent en évidence le signal hypointense en séquence pondérée en T1 (image c) et hyperintense en séquence pondérée en T2 (image b) du liquide cérébrospinal contenu dans la citerne chiasmatique en position dorsolatérale à l'hypophyse. La tête de flèche sur l'image c met en évidence une partie de la branche mandibulaire du nerf trijumeau gauche. Issu de (Wisner & Zwingenberger, 2015)

Lors d'utilisation d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'hypophyse d'un chien sain pondérée en T1 un signal hyperintense « *bright spot* » dans la selle turcique est mis en évidence. Chez l'homme, ce signal hyperintense est causé par la vasopressine stockée dans les granules neurosécrétoires de la neurohypophyse. Il est communément admis qu'il s'agit du même phénomène chez le chien (voir Figure 6 et Figure 7). (Feldman *et al.*, 2015)

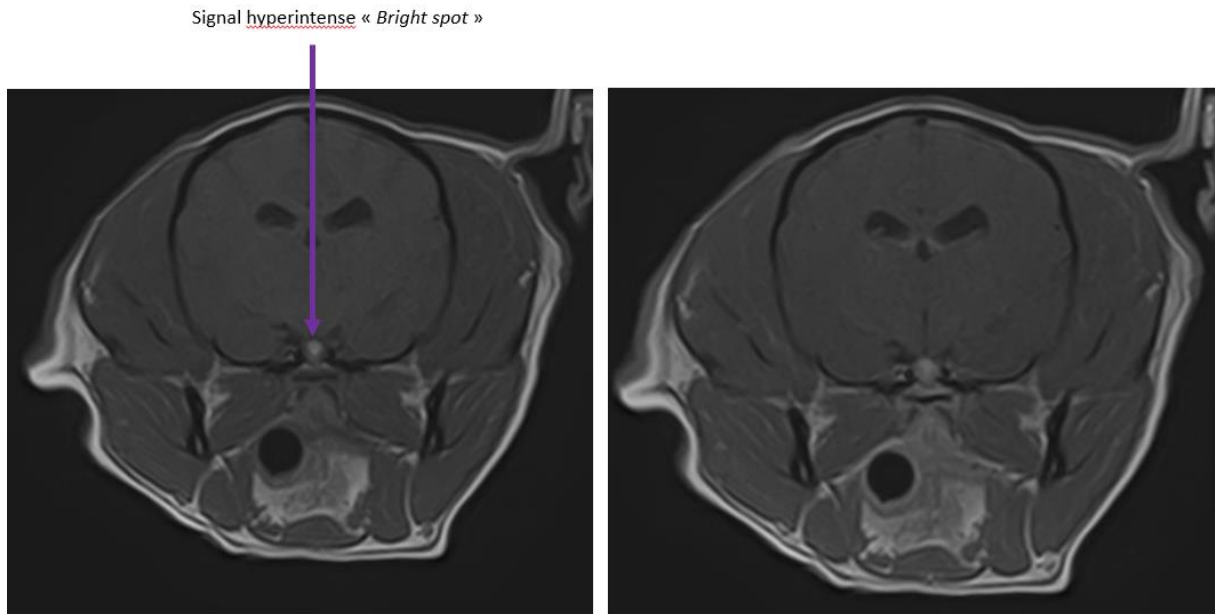


Figure 7 : Images par résonance magnétique de coupes transversales de l'hypophyse d'un chien sain en séquence pondérée en T1 (A) et après administration de produit de contraste (B). (Avec l'aimable autorisation du Dr. Giraud L., spécialiste en neurologie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

❖ **Vascularisation et innervation**

L'hypophyse est bien vascularisée puisqu'elle est située au centre du polygone de Willis, également appelé cercle artériel de l'encéphale. Plusieurs artères collatérales partent du polygone de Willis en direction de l'hypophyse. L'hypophyse reçoit en plus un apport sanguin directement depuis l'artère carotide interne (Evans & DeLahunta, 2010).

De plus, l'antéhypophyse possède des sinus capillaires étendus entre les cellules glandulaires, ce qui fait qu'elle soit richement vascularisée. La quasi-totalité du sang circulant à travers ces sinus passe tout d'abord par un autre lit capillaire dans l'hypothalamus inférieur. Le sang circule ensuite à travers de petits vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires dans les sinus de l'antéhypophyse. L'éminence médiane est la partie la plus basse de l'hypothalamus qui est reliée à la tige pituitaire. Les vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires sont formés de petites artères pénétrant dans l'éminence médiane et fusionnant ensuite à sa surface. La distribution du sang aux sinus de l'antéhypophyse est assurée par ces vaisseaux portes qui descendent le long de la tige pituitaire (Hall & Guyton, 2016).

❖ Développement embryonnaire de l'adénohypophyse chez les mammifères

La structure qui donne naissance à l'adénohypophyse au cours du développement embryonnaire a été décrite pour la première fois par Rathke, un anatomo-embryo-zoologiste allemand en 1838 et porte son nom : la poche de Rathke. Il s'agit d'une protubérance supérieure de la couche unicellulaire ectodermique formant le plafond de la cavité orale primitive. Cette couche migre pour rejoindre le neuroectoderme de l'hypothalamus ventral. Le contact entre ces deux structures est essentiel au développement normal de l'adénohypophyse. La poche de Rathke se sépare ensuite de la cavité buccale par constriction. La paroi antérieure de la poche de Rathke s'épaissit pour former la *pars distalis* de l'adénohypophyse. La paroi postérieure de la poche de Rathke est à l'origine de la *pars intermedia* qui est séparée de la *pars distalis* par la fente hypophysaire. Cette fente hypophysaire correspond à l'ancienne lumière de la poche de Rathke (voir Figure 8) (Feldman *et al.*, 2015).

Chez le chien et le chat, l'adénohypophyse entoure la neurohypophyse proximale ainsi qu'une partie de l'éminence médiane en formant une sorte de collier (Feldman *et al.*, 2015).

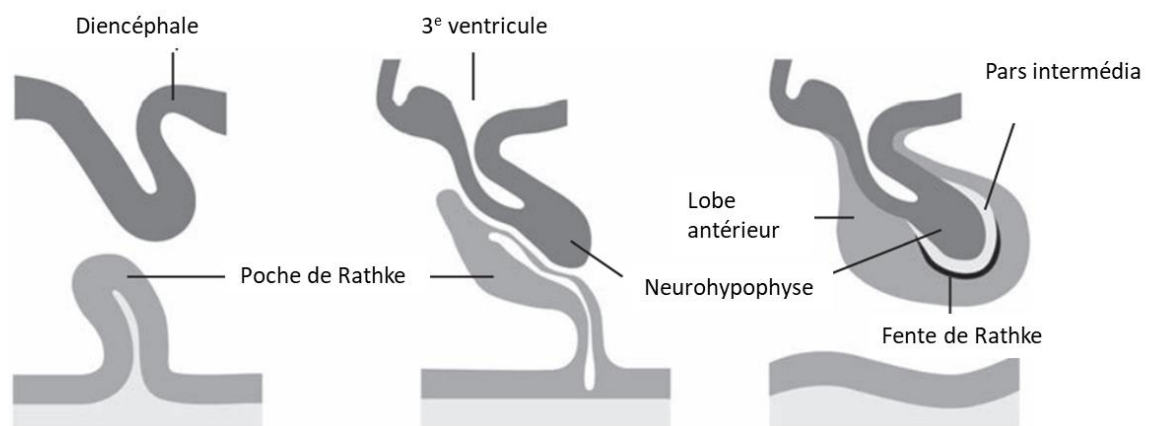


Figure 8 : schéma simplifié de l'ontogénèse hypophysaire chez le chien et le chat. D'après (Feldman *et al.*, 2015)

❖ Développement embryonnaire de la neurohypophyse chez les mammifères

La neurohypophyse prend son origine dans le neuroectoderme et correspond à une extension de l'hypothalamus ventral.

La neurohypophyse est composée d'axones provenant en grande majorité des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Les corps cellulaires des neurones de la neurohypophyse se situent donc dans l'hypothalamus. Les terminaisons nerveuses se trouvent dans le lobe postérieur de la neurohypophyse. Les neurones endocriniens de la neurohypophyse diffèrent des neurones impliqués dans la transmission de signaux interneuronaux car ils n'innervent pas d'autres neurones ou des muscles. De plus, ils excrètent leurs produits directement dans la circulation sanguine et non dans une synapse. Ces produits de sécrétion peuvent donc agir à très grande distance du neurone.

De plus, contrairement aux hormones sécrétées par l'anté-hypophyse, qui se comportent comme des intermédiaires en influençant d'autres tissus à produire des hormones, les hormones de la post-hypophyse peuvent provoquer directement une réponse tissulaire. (Ahmed *et al.*, 2013 ; Feldman *et al.*, 2015 ; Hall & Guyton, 2016)

L'hypophyse est composée chez l'homme, le chien et le chat, de l'adénohypophyse, système strictement sécréteur d'hormones, dérivant de la poche de Rathke et de la neurohypophyse, système neuroendocrinien dérivant de l'hypothalamus.

2. Histologie comparée de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat

Le tissu composant l'adénohypophyse et le tissu composant la neurohypophyse sont histologiquement différents, du fait de leur origine embryonnaire (voir Figure 9). Il est communément admis que les structures histologiques décrites dans ce paragraphe sont identiques chez l'homme, le chien et le chat. (Ahmed *et al.*, 2013 ; Feldman *et al.*, 2015 ; Hall & Guyton, 2016)

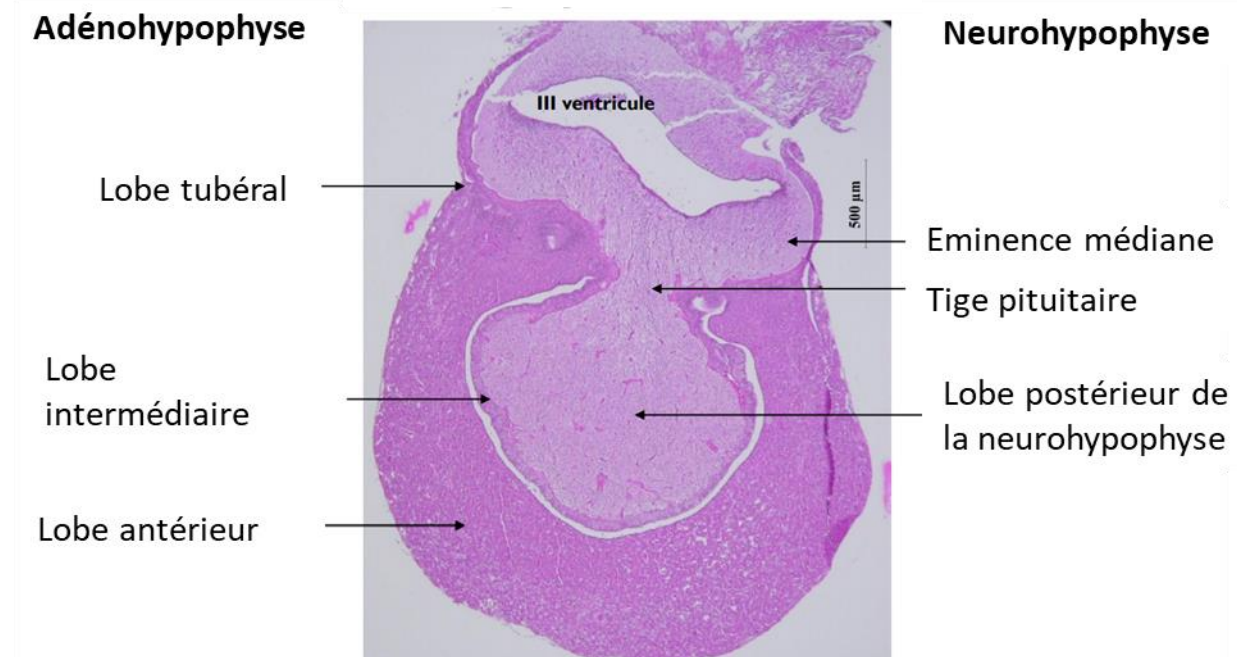


Figure 9 : Coupe histologique de l'hypophyse d'un chien sain en coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine. Echelle sur la photographie : 500µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histologie de VetAgro Sup)

❖ Structure histologique de l'adénohypophyse

L'antéhypophyse dérive dans le développement embryonnaire de l'épithélium pharyngé. Ceci explique qu'elle soit composée de cellules de nature épithéliale. L'antéhypophyse est ainsi composée de plusieurs types cellulaires, un type cellulaire pour chaque hormone synthétisée par la glande. Ces différents types ont été mis en évidence à l'aide de colorations spéciales liées à des anticorps spécifiques aux différentes hormones. Ce procédé a permis la mise en évidence de cinq types cellulaires différents :

- Les cellules somatotropes qui sécrètent de l'« *human growth hormone* » (hGH)
- Les cellules corticotropes qui sécrètent l'hormone corticotrope ou « *AdrenoCorticoTropin Hormone* » (ACTH)
- Les cellules thyrotropes sécrètent la « *thyroid stimulating hormone* » (TSH)
- Les cellules gonadotropes sécrètent les hormones gonadotropiques, dont font partie l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante ou « *follicle-stimulating hormone* » (FSH)
- Les cellules lactotropes sécrètent de la prolactine (PRL)

Chez l'homme, environ 30 à 40% des cellules de l'antéhypophyse sont des cellules somatotropes et sécrètent de l'hormone de croissance (GH). Environ 20% sont des cellules corticotropes sécrétant l'ACTH. Le reste des cellules représente environ 3 à 5% des cellules hypophysaires (Hall & Guyton, 2016).

Chez le chien et le chat, les cellules somatotropes représentent environ 50% des cellules de l'adénohypophyse et les proportions des autres types cellulaires sont de 10 à 15% environ (Feldman *et al.*, 2015).

Les proportions cellulaires de l'adénohypophyse sont donc approximativement équivalentes chez l'homme, le chien et le chat.

La distribution des cellules au sein de l'hypophyse est organisée. Les cellules somatotropes par exemple, sont principalement localisées dans la région dorsale de la *pars distalis* à proximité de la *pars intermedia* (Feldman *et al.*, 2015).

Les cellules corticotropes sont les premières à mûrir lors du développement embryonnaire (Feldman *et al.*, 2015).

Les cellules somatotropes et lactotropes sont acidophiles. Les cellules thyrotropes et gonadotropes sont basophiles. Les cellules corticotropes, les cellules folliculaires non sécrétoires (étoilées), les chromophiles dégranulés et les cellules souches indifférenciées forment quant à elles les cellules chromophobes (voir Figure 10) (Feldman *et al.*, 2015).

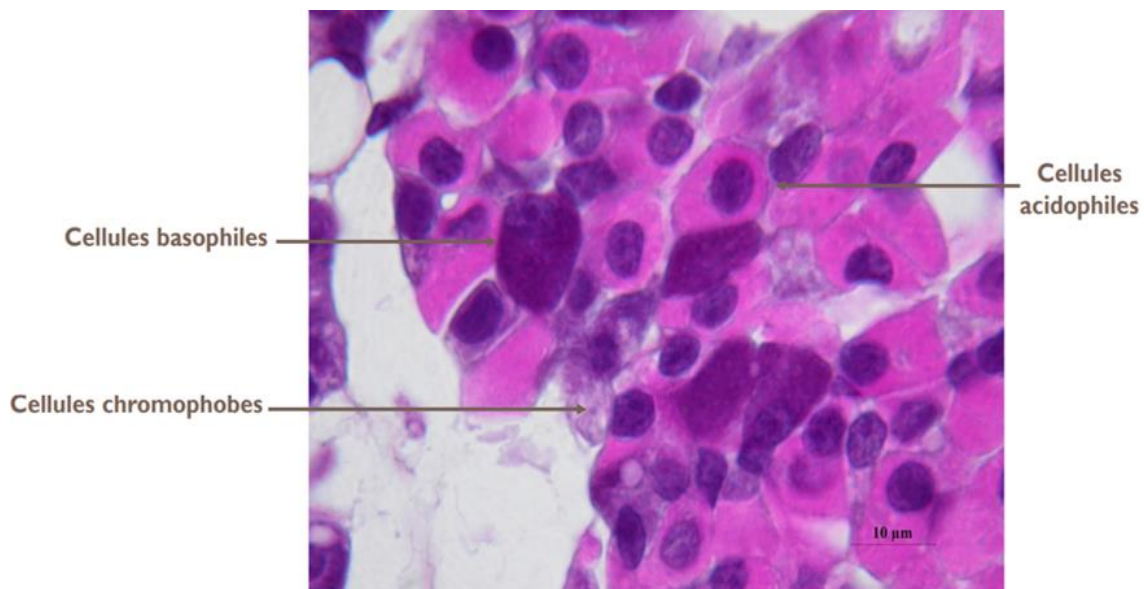


Figure 10 : Coupe histologique colorée à l'hématoxyline et à l'éosine de la *pars distalis* d'un chien sain mettant en évidence les cellules acidophiles, les basophiles, et les cellules chromophobes. Echelle sur la photographie : 20µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup.)

L'adénohypophyse se compose de différents types cellulaires dont les cinq principaux sont par ordre d'importance quantitative chez l'homme, le chien et le chat : les cellules somatotropes sécrétant la GH, les cellules corticotropes sécrétant l'ACTH, les cellules thyrotropes sécrétant la TSH, les cellules gonadotropes sécrétant la FSH et la LH, et les cellules lactotropes sécrétant la PRL.

❖ *Structure histologique de la neurohypophyse*

L'origine embryonnaire de la neurohypophyse, dérivant du tissu neural, explique la présence d'un nombre important de cellules de type gliale.

Les neurones magnocellulaires sont des neurones de grande taille qui composent la neurohypophyse. Les hormones de la neurohypophyse sont synthétisées dans les corps cellulaires de l'hypothalamus. Ces corps cellulaires sont situés plus précisément dans les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus. Les hormones synthétisées sont ensuite transportées le long des axones des fibres nerveuses reliant l'hypothalamus à la neurohypophyse.

Les cellules gliales de la neurohypophyse sont appelées pituicytes. Ces cellules ne sécrètent pas d'hormones. Elles ont un rôle de support pour les terminaisons des fibres nerveuses en provenance des noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus (voir Figure 11). Ces fibres sont formées des neurones magnocellulaires et accèdent à la neurohypophyse par l'intermédiaire de la tige pituitaire. Leurs extrémités nerveuses prennent la forme de bulbes contenant de nombreux granules de sécrétion. Ces terminaisons nerveuses sont situées à la surface des capillaires où elles sécrètent directement dans la circulation sanguine les deux hormones de la neurohypophyse : l'hormone antidiurétique ou vasopressine (ADH) et l'ocytocine (Hall & Guyton, 2016).

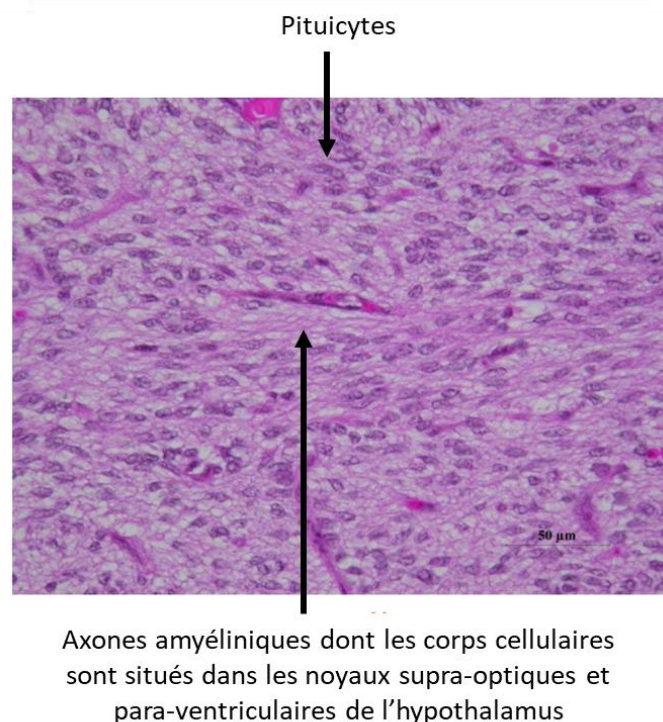


Figure 11 : Coupe histologique en coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine de neurohypophyse de chien sain (au grossissement x20). (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup)

La neurohypophyse est composée des extrémités des neurones magnocellulaires sécrétant l'ocytocine et la vasopressine et de pituicytes, cellules de support des terminaisons nerveuses.

3. Physiologie comparée de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat

Le fonctionnement physiologique hypophysaire décrit dans ce paragraphe correspond au fonctionnement chez l'homme. Il est communément admis que ce fonctionnement physiologique est semblable chez le chien et le chat (Feldman *et al.*, 2015 ; Hall & Guyton, 2016).

a. Fonctionnement physiologique de l'adénohypophyse chez l'homme, le chien et le chat

L'adénohypophyse produit six hormones peptidiques majeures, ainsi qu'un nombre important d'autres hormones. Ces six hormones principales ont chacune des rôles clés dans le contrôle des fonctions métaboliques de l'organisme (voir Tableau I) (Hall & Guyton, 2016) :

- La « *Growth hormone* » (GH) favorise la croissance de l'organisme en jouant sur la synthèse de protéines, la multiplication cellulaire, et la différenciation cellulaire.
- La corticotropine (ACTH) contrôle la sécrétion de certaines hormones surrénaliennes qui affectent le métabolisme glucidique, protéique, et lipidique.
- La thyrotropine ou « *thyroid-stimulating hormone* » (TSH) contrôle la sécrétion de thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) par la glande thyroïde. Ces deux hormones contrôlent un nombre important de réactions biochimiques dans l'organisme.
- La prolactine favorise le développement de la glande mammaire et la production de lait.
- Deux hormones gonadotropiques distinctes sont sécrétées : l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) contrôlent la croissance des ovaires et des testicules ainsi que leurs activités hormonales et reproductives (Hall & Guyton, 2016).

L'adénohypophyse produit l'hormone de croissance, la prolactine, la TSH, la FSH, la LH et l'ACTH.

Tableau I : Liste des cellules et hormones de l'adénohypophyse chez l'homme et leurs fonctions physiologiques respectives. D'après (Hall & Guyton, 2016)

Cellule	Hormone	Structure	Action physiologique
Somatotrope	Hormone de croissance = somatotropine (GH)	Chaîne simple de 191 acides aminés	Stimule la croissance de l'organisme, stimule la sécrétion de l'« <i>insuline-like growth factor-1</i> », stimule la lipolyse, inhibe l'action de l'insuline sur les graisses et le métabolisme lipidique.
Corticotrope	Hormone adrénocorticotrope = corticotropine (ACTH)	Chaîne simple de 39 acides aminés	Stimule la production de glucocorticoïdes et d'androgènes par le cortex surrénalien, maintient la taille de la zone fasciculée et de la zone réticulée du cortex
Thyréotrope	Hormone de stimulation de la thyroïde = thyrotropine (TSH)	Glycoprotéine formée de deux sous-unités, une sous-unité alpha (89 acides aminés) et une sous-unité bêta (112 acides aminés)	Stimule la production d'hormones thyroïdiennes par les cellules folliculaires thyroïdiennes, maintien de la taille des cellules folliculaires
Gonadotrope	Hormone folliculostimulante (FSH)	Glycoprotéine formée de deux sous-unités, une sous-unité alpha (89 acides aminés) et une sous-unité bêta (112 acides aminés)	Stimule le développement des follicules ovariens, régule la spermatogénèse dans les testicules
	Hormone lutéinisante (LH)	Glycoprotéine formée de deux sous-unités, une sous-unité alpha (89 acides aminés) et une sous-unité bêta (115 acides aminés)	A l'origine de l'ovulation et de la formation du corps jaune dans l'ovaire. Stimule la production d'œstrogènes et de progestérone par l'ovaire. Stimule la production de testostérone par les testicules.
Lactotrope	Prolactine (PRL)	Chaîne simple de 198 acides aminés	Stimule la production et la sécrétion lactée

b. Fonctionnement physiologique de la neurohypophyse chez l'homme, le chien et le chat

Les deux hormones principales produites par la neurohypophyse sont la vasopressine ou hormone anti-diurétique (ADH) et l'ocytocine. La vasopressine régule le métabolisme hydrique de l'organisme, notamment les pertes hydriques dans les urines, et aide au contrôle de la concentration en eau de l'organisme. L'ocytocine favorise l'éjection du lait par la glande mammaire, et participe également au mécanisme de la parturition. L'action de la vasopressine sur l'augmentation de la pression artérielle a été découverte en 1895 par Oliver et Schafer. Les effets de l'ocytocine dans l'éjection du lait ont été mis en évidence par Gaines en 1915 puis confirmés en 1941 par Ely et Peterson qui ont montré qu'une glande mammaire dénervée pouvait éjecter du lait sous perfusion de sang enrichi avec des extraits de neurohypophyse. C'est en 1954 que ces deux hormones ont été isolées de la neurohypophyse et séquencées par Du Vigneaud. Ces deux hormones sont synthétisées dans des neurones différents, mais sont produites toutes les deux dans les noyaux supraoptique et paraventriculaire. Les corps cellulaires à l'origine de leur synthèse sont des neurones de grandes tailles, les neurones magnocellulaires. Au niveau de l'hypothalamus, des précurseurs enzymatiques sont synthétisés dans les corps cellulaires. Ces précurseurs subissent plusieurs clivages et sont ensuite stockés dans des vésicules en vue de leur futur transport. Les corps cellulaires se dépolarisent sous stimulation d'afférences neuronales. Cette dépolarisation dans l'hypothalamus initie la sécrétion des hormones par la neurohypophyse : Le potentiel d'action généré progresse le long de l'axone jusqu'aux terminaisons nerveuses où sont stockées les vésicules. La dépolarisation de la membrane cellulaire du neurone engendre un influx de calcium qui permet l'exocytose des produits contenus dans les vésicules et donc la libération des hormones (Ahmed *et al.*, 2013).

Lorsque la tige pituitaire est coupée juste au-dessus de l'hypophyse mais que l'hypothalamus est laissé intact, les hormones de la neurohypophyse continuent d'être sécrétées normalement. Leur taux de sécrétion diminue transitoirement pendant les jours suivant la section, puis les hormones sont ensuite sécrétées par les extrémités sectionnées des fibres au sein de l'hypothalamus et non par les terminaisons nerveuses de l'hypophyse. Cela met en évidence que les hormones de la neurohypophyse sont initialement synthétisées dans les corps cellulaires des noyaux supraoptiques et paraventriculaire de l'hypothalamus. Elles sont ensuite couplées à des protéines de transport, les neurophysines, permettant leur transport jusqu'aux terminaisons nerveuses de la neurohypophyse. L'ADH est principalement synthétisée par le noyau supraoptique et l'ocytocine par le noyau paraventriculaire mais chaque noyau est capable de synthétiser les deux hormones (Hall & Guyton, 2016).

❖ Rôle de l'ADH

Une faible concentration d'ADH augmente la réabsorption d'eau au niveau du rein. Une forte concentration d'ADH joue un rôle majeur sur la vasoconstriction des artéioles et augmente donc la pression artérielle. C'est pour cette raison que l'ADH est également appelée vasopressine (Hall & Guyton, 2016).

En l'absence d'ADH, les tubes collecteurs rénaux deviennent imperméables à l'eau et empêchent sa réabsorption, ce qui entraîne des pertes majeures dans les urines. Les urines sont donc diluées en l'absence d'ADH. L'ADH agit sur les cellules épithéliales du tube collecteur rénal en se fixant sur des récepteurs qui activent l'adénylate cyclase. Cette dernière est à

l'origine de la formation d'AMPc dans le cytoplasme des cellules tubulaires. L'AMPc permet la phosphorylation d'éléments contenus dans certaines vésicules et ainsi, permet l'insertion de ces vésicules au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires. Ces vésicules contiennent des aquaporines qui sont des pores avec une très forte affinité pour l'eau et permettent sa diffusion libre à travers les cellules épithéliales tubulaires et donc la réabsorption d'eau et la concentration des urines. L'ADH agit en cinq à dix minutes environ (Hall & Guyton, 2016).

La diminution du volume sanguin total est l'un des principaux stimuli à l'origine d'une sécrétion importante d'ADH. Cet effet est observé dès une diminution de 15 à 25% ou plus du volume sanguin et peut induire une augmentation de 50 fois la sécrétion physiologique d'ADH. En effet, les oreillettes cardiaques possèdent des récepteurs à l'étirement qui sont stimulés lors d'un remplissage excessif. Lors d'un remplissage excessif, ils envoient alors des signaux au cerveau pour inhiber la sécrétion d'ADH. Au contraire, lors d'une diminution du volume sanguin total, il y a sous-remplissage des oreillettes cardiaques. Les récepteurs ne sont donc plus stimulés, et la sécrétion d'ADH est fortement augmentée du fait de la levée d'inhibition. Des barorécepteurs sont également présents au niveau de la carotide, de l'aorte et des régions pulmonaires et la diminution de leur stimulation induit également une augmentation de la sécrétion d'ADH (voir Figure 12) (Hall & Guyton, 2016).

❖ *Rôle de l'ocytocine*

L'ocytocine est à l'origine des contractions utérines lors de la parturition.

L'ocytocine a également un rôle dans l'éjection du lait par la glande mammaire. La stimulation par le mécanisme de tétée engendre un signal transmis par les nerfs sensitifs jusqu'aux neurones de l'ocytocine présents dans les noyaux supra-ventriculaire et supra-optique de l'hypothalamus. L'ocytocine est alors libérée par la neurohypophyse. L'ocytocine est ensuite transportée dans le sang jusqu'à la glande mammaire où elle est à l'origine de contraction des cellules myoépithéliales. Ces cellules forment une sorte de treillis entourant les alvéoles de la glande mammaire. Ce mécanisme de réponse au stimulus est très rapide, et dure moins d'une minute (Hall & Guyton, 2016).

L'ocytocine et la vasopressine sont synthétisées dans les corps cellulaires de neurones situés dans l'hypothalamus. Elles sont transportées jusqu'à la neurohypophyse où elles sont sécrétées. L'ocytocine a un rôle sur la contraction des muscles lisses de la glande mammaire et de l'utérus. Le rôle principal de la vasopressine est la réabsorption d'eau. Son rôle secondaire est le maintien de la pression sanguine.

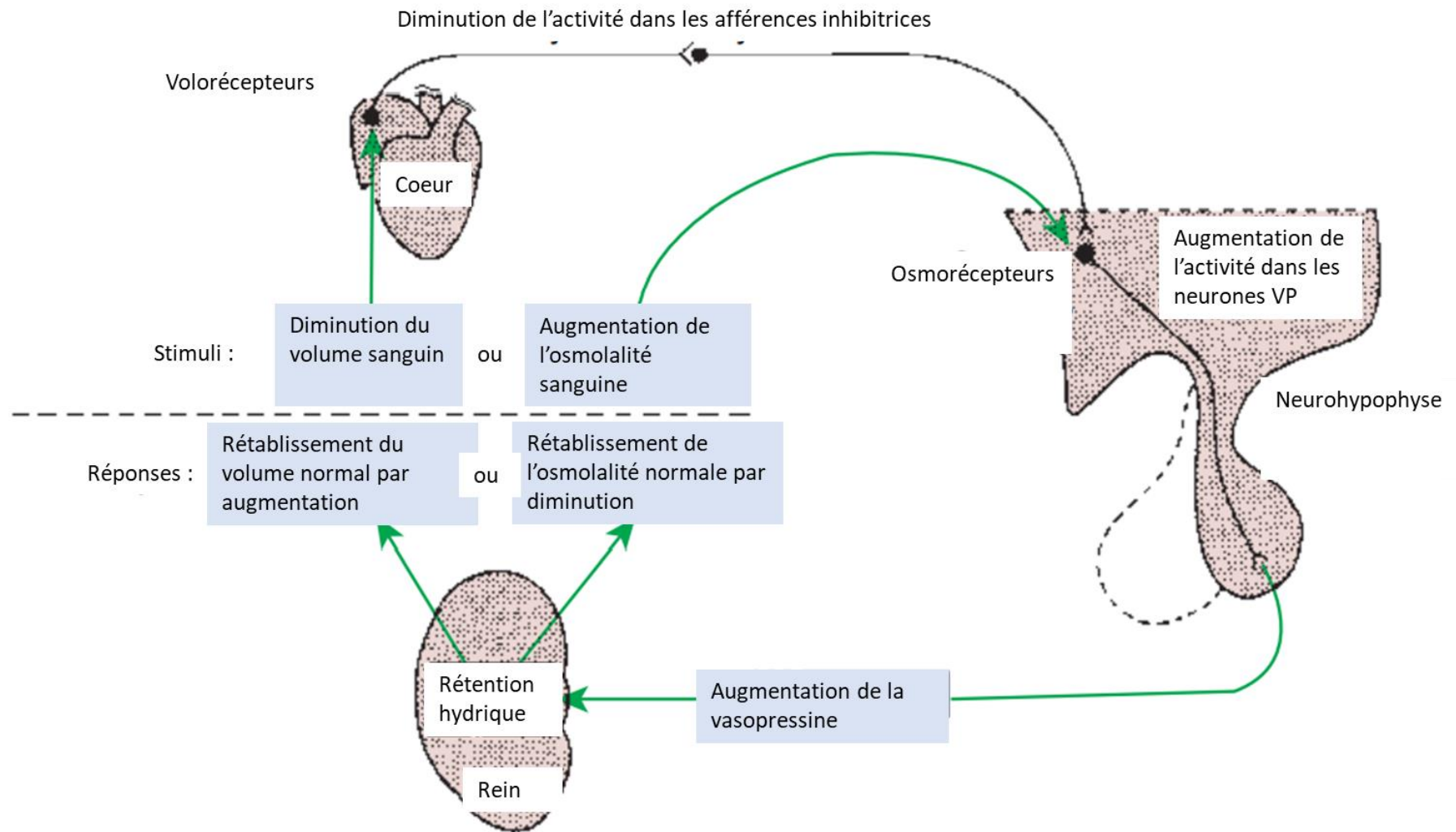


Figure 12 : Schéma des mécanismes majeurs de régulation de la vasopressine (VP) d'après (Ahmed et al., 2013)

❖ **Contrôle des sécrétions hypophysaires chez l'homme, le chien et le chat**

La grande majorité des sécrétions de l'hypophyse est contrôlée soit par un signal hormonal, soit par un signal nerveux en provenance de l'hypothalamus.

Plusieurs signaux issus de différentes sources dans le système nerveux sont transmis à l'hypothalamus. Plusieurs exemples permettent d'illustrer ce propos : lors d'une exposition à la douleur, un signal est transmis à l'hypothalamus. Ou encore, un stimuli olfactif plaisant ou déplaisant renvoie un signal très fort à l'hypothalamus via les noyaux amygdaliens. Plusieurs parties de l'hypothalamus sont activées ou inhibées en fonction des variations de concentration en nutriments, en électrolytes, en eau ou en différentes hormones dans l'organisme. Ainsi, l'hypothalamus est un centre collecteur d'informations sur le fonctionnement de l'organisme, et il utilise ces informations afin de contrôler les sécrétions de la plupart des hormones hypophysaires.

Les sécrétions de la neurohypophyse sont contrôlées par un signal nerveux prenant son origine dans l'hypothalamus. Au contraire, les sécrétions de l'antéhypophyse sont régulées par des hormones synthétisées et sécrétées dans l'hypothalamus : les « *hypothalamic releasing hormones* » et les « *hypothalamic inhibitory hormones* ». Elles sont ensuite transportées via la circulation sanguine par les vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires jusqu'à l'adénohypophyse (Hall & Guyton, 2016).

Contrôle des sécrétions de l'adénohypophyse

La sécrétion des hormones de l'adénohypophyse se fait sous contrôle de neurones spéciaux de l'hypothalamus qui synthétisent et sécrètent les « *hypothalamic releasing hormones* » et « *hypothalamic releasing hormones* » au niveau de l'éminence médiane. Ces neurones sont issus de différentes parties de l'hypothalamus et leurs fibres nerveuses se terminent dans l'éminence médiale et le « *tuber cinereum* », une extension du tissu hypothalamique qui progresse dans la tige pituitaire. La fonction de ces terminaisons nerveuses n'est pas de transmettre un signal d'un neurone à l'autre mais de permettre la sécrétion des « *hypothalamic releasing and inhibitory* » hormones, qui sont directement absorbées dans le système porte hypothalamo-hypophysaire et transportées aux sinus de l'antéhypophyse. Les terminaisons nerveuses de ces fibres sont donc différentes de la plupart des terminaisons classiques du système nerveux central.

Les « *hypothalamic releasing hormones* » exercent le rôle le plus important pour la plupart des hormones sécrétées par l'adénohypophyse, à l'exception de la prolactine pour laquelle une « *hypothalamic inhibitory hormone* » qui semble exercer un plus grand contrôle (voir Tableau II). (Hall & Guyton, 2016)

Contrôle des sécrétions de la neurohypophyse

La régulation de l'hormone antidiurétique fait intervenir un mécanisme spécifique. Il existe des récepteurs neuronaux modifiés, appelés osmorécepteurs situés à proximité ou à l'intérieur de l'hypothalamus selon les auteurs. Il n'existe pas de consensus quant à leur localisation exacte, certains chercheurs les placent dans le noyau supraoptique de l'hypothalamus et d'autres pensent que ces osmorécepteurs sont plutôt localisés au niveau du troisième ventricule plus précisément dans l'*organum vasculosum*. L'*organum vasculosum* est une structure richement vascularisée au niveau de la paroi ventrale antérieure du troisième ventricule. Lorsque la concentration du fluide extracellulaire augmente au-dessus des valeurs usuelles physiologiques, des mouvements de fluide de la cellule osmoréceptrice à l'espace extracellulaire ont lieu par osmose. La cellule osmoréceptrice diminue donc de taille et initie ainsi un signal nerveux dans l'hypothalamus à l'origine d'une augmentation de la sécrétion d'ADH. Au contraire, lorsque la concentration du fluide extracellulaire est trop basse, donc que le fluide extracellulaire est trop dilué, l'eau se déplace dans le sens opposé, de l'espace extracellulaire à l'intérieur de la cellule, toujours par osmose, ce qui diminue le signal à l'origine de la sécrétion d'ADH.

Le contrôle de la sécrétion de l'ocytocine dans l'éjection du lait est réalisé par un relai nerveux sensitif prenant naissance au niveau de la glande mammaire (Hall & Guyton, 2016).

Chez l'homme, le chien et le chat, l'activité de l'adénohypophyse est contrôlée par des hormones hypothalamiques qui sont libérées dans le système porte qui lie l'éminence médiane de l'hypothalamus à l'antéhypophyse. L'activité de la neurohypophyse est contrôlée par des signaux nerveux en provenance de l'hypothalamus (Voir Figure 13).

L'adénohypophyse est sous contrôle de l'hypothalamus via des hormones spécifiques agissant chacune sur un type cellulaire adénohypophysaire particulier : la TRH, la GnRH, la CRH, la GHRH, la GHIH, et la PIH.

L'osmolalité plasmatique contrôle la sécrétion de vasopressine par la neurohypophyse.

Tableau II : liste des « hypothalamic releasing hormones » et « hypothalamic inhibitory hormones », de leur structure et leur contrôle sur l'antéhypophyse chez l'homme. D'après (Hall & Guyton, 2016)

Hormone	Structure	Action sur l'antéhypophyse
« thyrotropin-releasing hormone » (TRH)	Peptide de 3 acides aminés	Stimule la sécrétion de TSH par les cellules thyroïdiennes
« Gonadotropin-releasing hormone » (GnRH)	Chaîne simple de 10 acides aminés	Stimule la sécrétion de la FSH et de la LH par les gonadotropes
« corticotropin-releasing hormone » (CRH)	Chaîne simple de 41 acides aminés	Stimule la sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes
« growth hormone-releasing hormone » (GHRH)	Chaîne simple de 44 acides aminés	Stimule la sécrétion de l'hormone de croissance par les cellules somatotropes
« Growth hormone inhibitory hormone » ou somatostatine (GHIH)	Chaîne simple de 14 acides aminés	Inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance par les cellules somatotropes
« Prolactine-inhibiting hormone » (PIH)	Dopamine (catécholamine)	Inhibe la synthèse et sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes

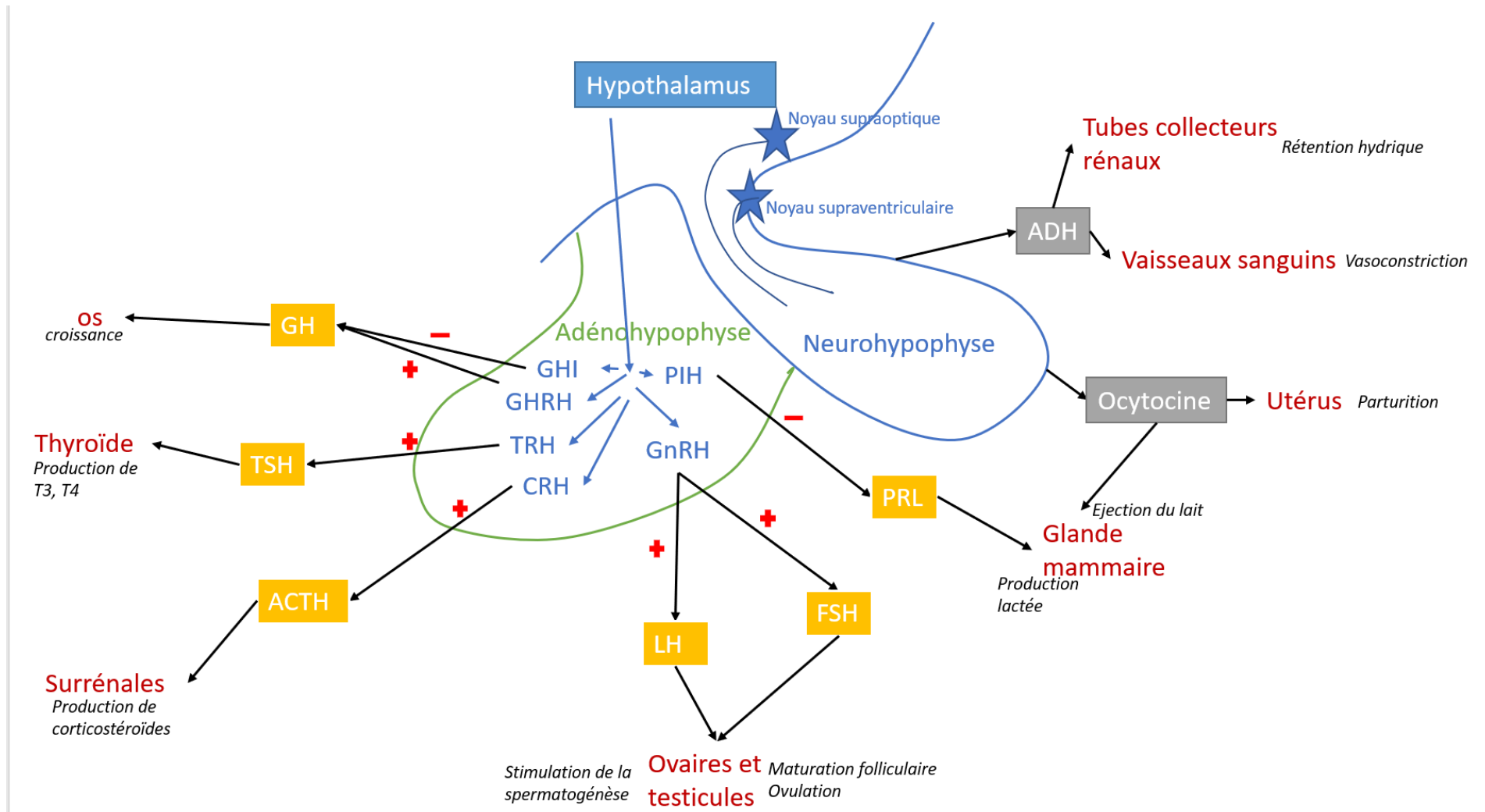


Figure 13 : Schéma bilan du fonctionnement physiologique de l'hypophyse chez l'homme, le chien et le chat. Production personnelle d'après (Feldman et al., 2015 ; Hall & Guyton, Arthur C., 2016 ; Tobias et al., 2018).

B. La thyroïde

1. Anatomie comparée de la thyroïde chez l'homme, le chien et le chat

La glande thyroïde est l'une des plus grandes glandes de l'organisme. Elle se situe directement en-dessous du larynx, de chaque côté de la trachée. L'anatomie de la glande thyroïdienne présente des différences entre l'homme et nos carnivores domestiques.

❖ *Localisation, rapports et organisation anatomique de la thyroïde chez l'homme, le chien et le chat*

En effet, chez l'homme, il s'agit le plus souvent d'une glande unique, bilobée et dont les lobes sont reliés entre eux par un isthme. Des variations physiologiques individuelles existent. Son poids varie de 15 à 20 grammes chez l'homme sain (Hall & Guyton, 2016).

Le chien et le chat possèdent deux glandes thyroïdes, souvent appelées lobes (voir Figure 14). Ces glandes sont disposées le plus souvent latéralement, parfois ventralement à la trachée, le long de la trachée entre le cinquième et le huitième anneau trachéal. Des variations physiologiques de taille des lobes thyroïdiens existent chez le chien selon la race et selon l'individu.

Le pôle crânial du lobe droit est situé au niveau du bord caudal du cartilage cricoïde du larynx. Le pôle caudal du lobe droit s'étend jusqu'à atteindre le cinquième anneau trachéal. La face dorsolatérale du lobe droit est au contact de l'artère carotide commune, de la veine jugulaire interne et du tronc vago-sympathique.

Le lobe gauche est situé plus caudalement par rapport au lobe droit, il prend place entre le troisième et le huitième anneau trachéal. L'œsophage est en contact de la face dorsolatérale du lobe thyroïdien gauche.

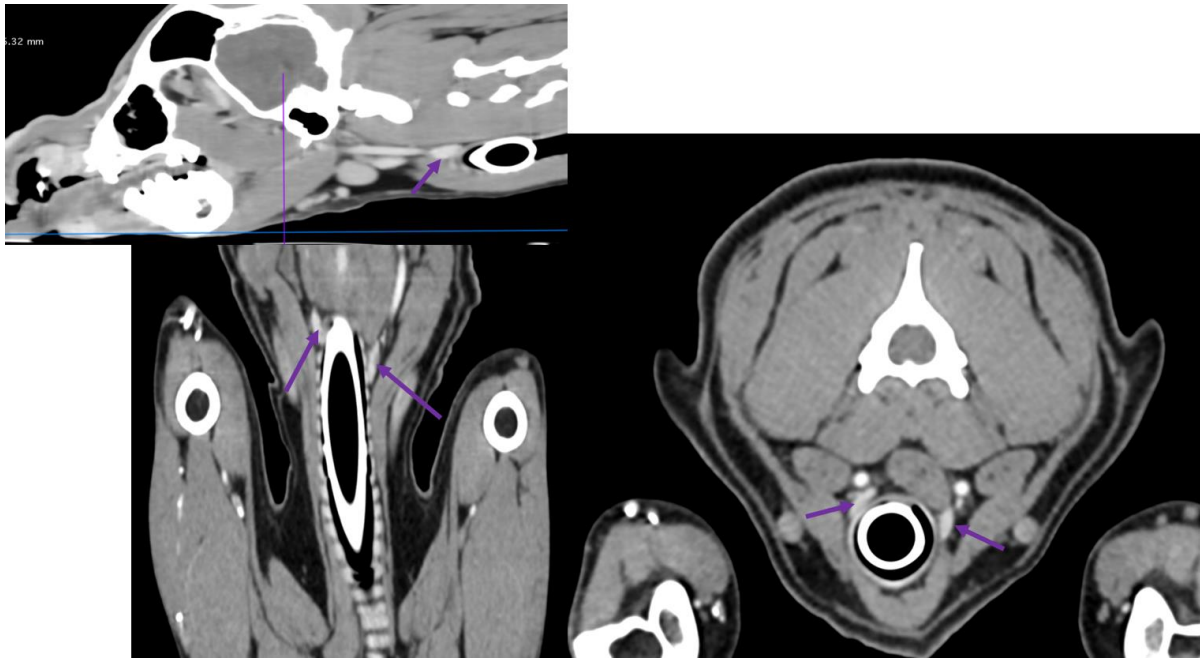


Figure 14 : Images tomodensitométriques de coupes transverse, dorsale et sagittale des deux lobes thyroïdiens de deux chiens sains. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Giraud L., spécialiste en neurologie, du Dr. Erbacher A-L. et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

Dorsalement et médialement aux deux lobes thyroïdiens droit et gauche, on retrouve le nerf laryngé récurrent (Voir Figure 15). (Tobias *et al.*, 2018)

Chez un chien adulte de taille moyenne, la thyroïde saine présente généralement les dimensions suivantes : environ 5 centimètres de long, 1,5 centimètres de large et 0,5 centimètres d'épaisseur. L'isthme peut être présent chez certains chiens, de façon analogue à l'isthme thyroïdien de l'homme. C'est alors une fine communication composée d'un parenchyme glandulaire et qui passe ventralement à la trachée.

Chez le chat, les lobes thyroïdiens sont de couleur foncé. Leurs dimensions chez le chat sains sont d'environ 10 millimètres de long, 5 millimètres de large et 1 à 2 millimètres d'épaisseur.

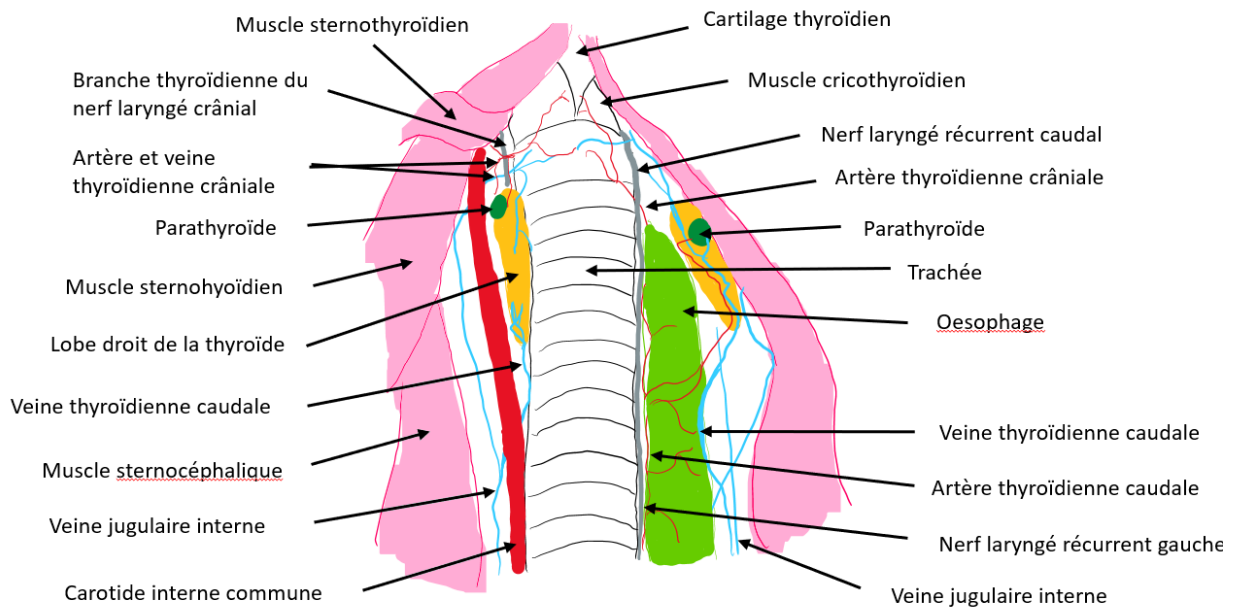


Figure 15 : Représentation schématique simplifiée de l'organisation, de la localisation de la thyroïde d'un chien sain et de ses rapports anatomiques. D'après (Tobias et al., 2018)

❖ **Vascularisation et innervation**

Le flux sanguin est quantitativement très important au sein de la thyroïde.

L'apport vasculaire chez l'homme et chez le chien est principalement assuré par les artères thyroïdiennes crânielles et caudales. L'artère thyroïdienne crâniale est la première branche importante de la carotide commune. Elle arrive au pôle crânial des lobes thyroïdiens et suit un trajet le long de la face dorsale de la glande. Son trajet se termine par une anastomose avec l'artère caudale thyroïdienne. L'artère thyroïdienne caudale part quant à elle du tronc brachio-céphalique et arrive au pôle caudal des lobes thyroïdiens. L'anastomose des artères thyroïdiennes forme donc un vaisseau d'où partent de nombreuses branches à destination des faces dorsales et ventrales de chaque lobe.

Chez la plupart des chats, l'artère thyroïdienne caudale est absente.

Le drainage veineux est effectué par les veines correspondantes, soit la veine thyroïdienne crâniale et la veine thyroïdienne caudale. La veine thyroïdienne crâniale rejoint la veine jugulaire interne au niveau du larynx.

Le drainage lymphatique de la thyroïde s'effectue à travers des troncs lymphatiques crâniels de relativement grande taille qui se terminent dans le nœud lymphatique cervical crânial profond. Il existe également des vaisseaux lymphatiques caudaux qui drainent la thyroïde et se terminent dans le nœud lymphatique cervical caudal profond.

Ces nœuds lymphatiques cervicaux profonds crânial et caudal sont absents chez la plupart des chiens. C'est le nœud lymphatique le plus proche, soit le nœud lymphatique rétro-pharyngien médial où vont alors se rejoindre les vaisseaux lymphatiques dans cette espèce.

L'innervation est pourvue par le nerf thyroïdien. Il s'agit d'une branche du nerf laryngé crânial qui est lui-même une branche du nerf vague (Hall & Guyton, 2016 ; Tobias *et al.*, 2018).

La thyroïde est généralement une glande bilobée chez l'homme, dont les deux lobes sont reliés par un isthme. Chez la plupart des chiens et chez le chat, il s'agit de deux lobes séparés. La vascularisation de la glande est similaire chez l'homme et le chien. Elle diffère légèrement chez le chat. Dans chaque espèce, il existe de grandes variations individuelles.

2. Histologie comparée de la thyroïde chez l'homme, le chien et le chat

La glande thyroïde est recouverte d'une fine capsule de tissu conjonctif lâche qui s'étend dans la glande pour former des lobules thyroïdiens. Ces lobules sont composés de nombreux follicules clos d'environ 100 à 300 micromètres de diamètre. Ces follicules sont les unités fonctionnelles de la thyroïde. Ce sont des structures sphériques de forme kystique et d'une amplitude de variation de taille très importante : de 0,2 à 1 millimètres de diamètre chez l'homme. Ils sont remplis d'une substance sécrétoire appelée colloïde et tapissés de cellules cubiques épithéliales, les thyrocytes, qui sécrètent leur produit à l'intérieur des follicules. La taille des thyrocytes varie selon le statut fonctionnel du follicule. Lorsqu'elles sont plates, les cellules ne sont pas actives. Lorsque les cellules sécrètent du colloïde, elles prennent une forme cubique. Les cellules ayant une forme colonnaire résorbent le colloïde. Le composant majeur du colloïde est la thyroglobuline, une protéine de grande taille qui inclut, dans sa structure protéique, les hormones thyroïdiennes (voir Figure 16).

La glande thyroïde contient aussi des cellules C parafolliculaires qui sécrètent la calcitonine, une hormone qui contribue à la régulation de la concentration plasmatique calcique. Ces cellules représentent seulement 0,1% de la glande thyroïdienne chez l'homme. Ce sont des cellules cubiques avec un cytoplasme pâle. Elles sont difficilement visualisables dans un tissu thyroïdien physiologique. Chez l'homme, elles sont principalement situées dans la partie latérale supérieure à moyenne des lobes. (Hall & Guyton, 2016 ; Lindberg *et al.*, 2018a)

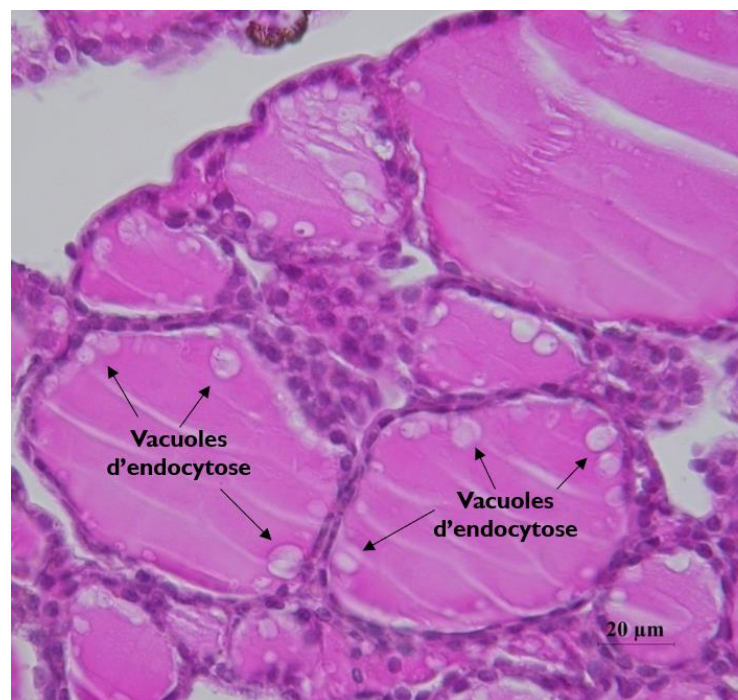


Figure 16: coupe histologique en coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine de lobe thyroïdien de chien. Echelle sur la photographie : 20µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup.)

3. Physiologie comparée de la thyroïde chez l'homme, le chien et le chat

❖ La production des hormones thyroïdiennes

La thyroïde sécrète deux hormones majeures, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Ces deux hormones augmentent le métabolisme de base de l'organisme en agissant sur divers mécanismes. Une absence complète de sécrétion des hormones thyroïdiennes entraîne une diminution du métabolisme basal de 40 à 50%. À l'inverse, une sécrétion trop importante des hormones thyroïdiennes augmente de 60 à 100% le fonctionnement du métabolisme basal. La « *thyroid stimulating hormone* » (TSH) est la principale hormone de contrôle de la sécrétion thyroïdienne, elle est elle-même sécrétée par l'antéhypophyse. La thyroxine (T4) représente environ 93% des hormones métaboliquement actives sécrétées par la thyroïde. La triiodothyronine (T3) en représente uniquement 7%. Cependant, la quasi-totalité de la thyroxine sera convertie en triiodothyronine dans l'organisme. Les fonctions de ces deux hormones sont qualitativement identiques, mais elles diffèrent dans la rapidité et l'intensité de leur action. En effet, la triiodothyronine a une action quatre fois plus puissante que la thyroxine mais la triiodothyronine est beaucoup moins présente et persiste moins longtemps dans le sang que la thyroxine.

Pour former une quantité normale de thyroxine, il est nécessaire d'ingérer environ 50 milligrammes sous la forme d'ions iodures par an.

Afin de débiter la première étape de formation des hormones thyroïdiennes, les ions iodures sont transportés via la circulation sanguine jusqu'aux follicules thyroïdiens. La membrane basale des cellules thyroïdiennes possède un symport sodium-iodure, ce qui permet l'entrée des ions iodures dans ces cellules. Ce symport permet l'entrée d'un ion iodure et de deux ions sodiques dans la cellule. L'énergie pour le transport d'un ion iodure contre son gradient de concentration est fournie par une pompe adénosine triphosphatase (ATPase) sodium-potassium qui permet la sortie d'ions sodium de la cellule dans le milieu extracellulaire. Cette sortie induit donc une diminution de la concentration sodique intracellulaire et un gradient sodique ce qui va permettre la diffusion des ions sodium dans la cellule. Lors d'un fonctionnement normal chez l'homme, ce symport sodium-iodure permet de concentrer l'ion iodure en intracellulaire jusqu'à obtenir une concentration environ 30 fois supérieure la concentration sanguine. À son pic d'activité, la glande peut obtenir une augmentation de concentration jusqu'à 250 fois la concentration sanguine. Cette concentration en ions iodure piégée dans la thyroïde dépend de nombreux facteurs. Le plus important de ces facteurs est la concentration en TSH. La TSH stimule l'activité du symport sodium-iodure des cellules thyroïdiennes. L'iode est ensuite transporté depuis les cellules thyroïdiennes à l'intérieur des follicules à travers la membrane apicale des thyrocytes par un transporteur moléculaire chlorure-iodure, appelé pendrine. Les thyrocytes sécrètent également de la thyroglobuline dans les follicules. La thyroglobuline contient des acides aminés tyrosine, auxquels l'iode sera fixée. (Hall & Guyton, 2016)

Les cellules thyroïdiennes sont des cellules glandulaires sécrétoires. Le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi synthétisent une glycoprotéine appelée thyroglobuline, de masse moléculaire d'environ 335 000 daltons qui est ensuite sécrétée dans le colloïde.

Chaque molécule de thyroglobuline contient environ 70 acides aminés tyrosine. La tyrosine est le substrat majeur liant l'iode pour former les hormones thyroïdiennes. Ces hormones sont stockées dans le colloïde folliculaire. (Hall & Guyton, 2016)

L'étape essentielle dans la formation des hormones thyroïdiennes est la conversion de l'ion iodure en une forme oxydée, soit en ion radicalaire, soit en ion I_3^- , qui sont capables de se combiner directement avec l'acide aminé tyrosine. Cette oxydation de l'iode est réalisée par une enzyme, la peroxydase. La peroxydase forme avec le peroxyde d'hydrogène un système capable d'oxyder les ions iodures. La peroxydase est localisée au niveau de la membrane apicale des thyrocytes, plus précisément à l'endroit où la thyroglobuline sort de l'appareil de Golgi. Lorsque le système de peroxydase est absent ou non fonctionnel, il n'y a plus de production d'hormones thyroïdiennes. C'est l'étape limitante de leur synthèse. (Hall & Guyton, 2016)

L'étape de liaison de l'iode avec la molécule de thyroglobuline est l'étape d'organification de la thyroglobuline. L'iode oxydé se lie directement mais de façon lente avec l'acide aminé tyrosine. Cependant, dans les thyrocytes, l'enzyme peroxydase permet une accélération de cette étape en quelques secondes à minutes.

La tyrosine est ainsi iodée une première fois pour former la monoiodotyrosine, puis la deuxième fois pour former la diiodotyrosine. Par la suite, ces résidus vont être couplés entre eux. Ainsi deux molécules de diiodotyrosine vont former la thyroxine (T4). La formation de la thyroxine a lieu au sein même de la molécule de thyroglobuline. Parfois, le couplage se fait entre une molécule de monoiodotyrosine et une molécule de diiodotyrosine, formant ainsi la triiodothyronine (T3) qui représente un quinzième de la production finale des hormones thyroïdiennes (voir Figure 17) (Hall & Guyton, 2016).

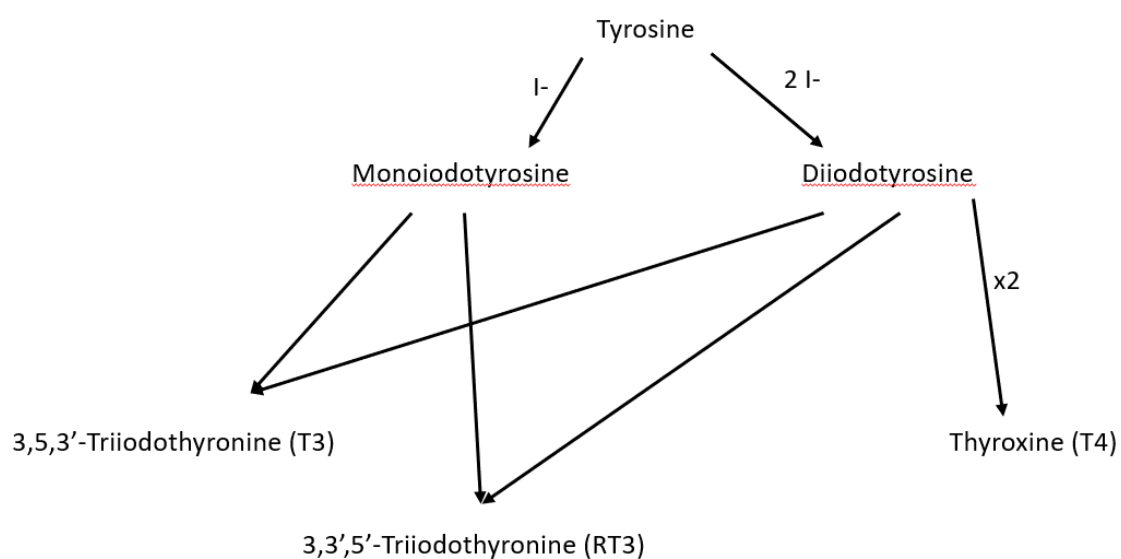


Figure 17 : formation des différentes hormones thyroïdiennes à partir de la tyrosine. D'après (Hall & Guyton, 2016)

La thyroïde a une importante capacité de stockage d'hormones, contrairement aux autres glandes endocrines.

Chaque molécule de thyroglobuline contient, à la fin de la synthèse des hormones thyroïdiennes, environ 30 molécules de thyroxine et quelques molécules de triiodothyronine. Les hormones thyroïdiennes sont donc stockées sous cette forme à l'intérieur des follicules, en quantité suffisante pour alimenter l'organisme pendant 2 à 3 mois. Par conséquent, lorsque la synthèse d'hormone thyroïdienne cesse, les effets ne sont pas observés avant plusieurs mois. (Hall & Guyton, 2016)

La molécule de thyroglobuline n'est généralement pas libérée dans la circulation sanguine. La thyroxine et la triiodothyronine sont clivées de la molécule de thyroglobuline après son entrée dans les thyrocytes et ce sont ces hormones libres qui sont libérées. (Hall & Guyton, 2016)

L'entrée de la molécule de thyroglobuline dans les thyrocytes depuis le colloïde se fait via des vésicules de pinocytose comprenant de petites portions de colloïde. C'est la surface apicale des cellules thyroïdiennes qui forme les extensions cytoplasmiques donnant les vésicules de pinocytose à l'apex des thyrocytes. Des lysosomes présents dans le cytoplasme des cellules vont fusionner avec ces vésicules dès leur entrée dans la cellule et libérer des enzymes de digestion au contact du colloïde. De nombreuses protéases vont ainsi pouvoir digérer les molécules de thyroglobulines et libérer la thyroxine et la triiodothyronine. Ces formes libres de T4 et T3 vont ensuite diffuser des thyrocytes jusqu'aux capillaires sanguins environnants. (Hall & Guyton, 2016)

La thyroxine représente environ 93% des hormones thyroïdiennes libérées par la thyroïde et la triiodothyronine représente seulement 7% du total. Cependant, pendant les jours suivants, environ la moitié de la thyroxine est progressivement dé-iodée pour former la triiodothyronine. Finalement, l'hormone qui est effectivement délivrée et utilisée aux différents tissus de l'organisme est la triiodothyronine. (Hall & Guyton, 2016)

Chez le chien, environ 40 à 60% de la triiodothyronine est issu d'une monodéiodation de la thyroxine au niveau des tissus périphériques. (Feldman *et al.*, 2015)

La production de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3) a lieu dans les thyrocytes des follicules thyroïdiens, à partir d'iode et de thyroglobuline et nécessite des enzymes indispensables comme la peroxydase chez l'homme, le chien et le chat. (Voir Figure 18)

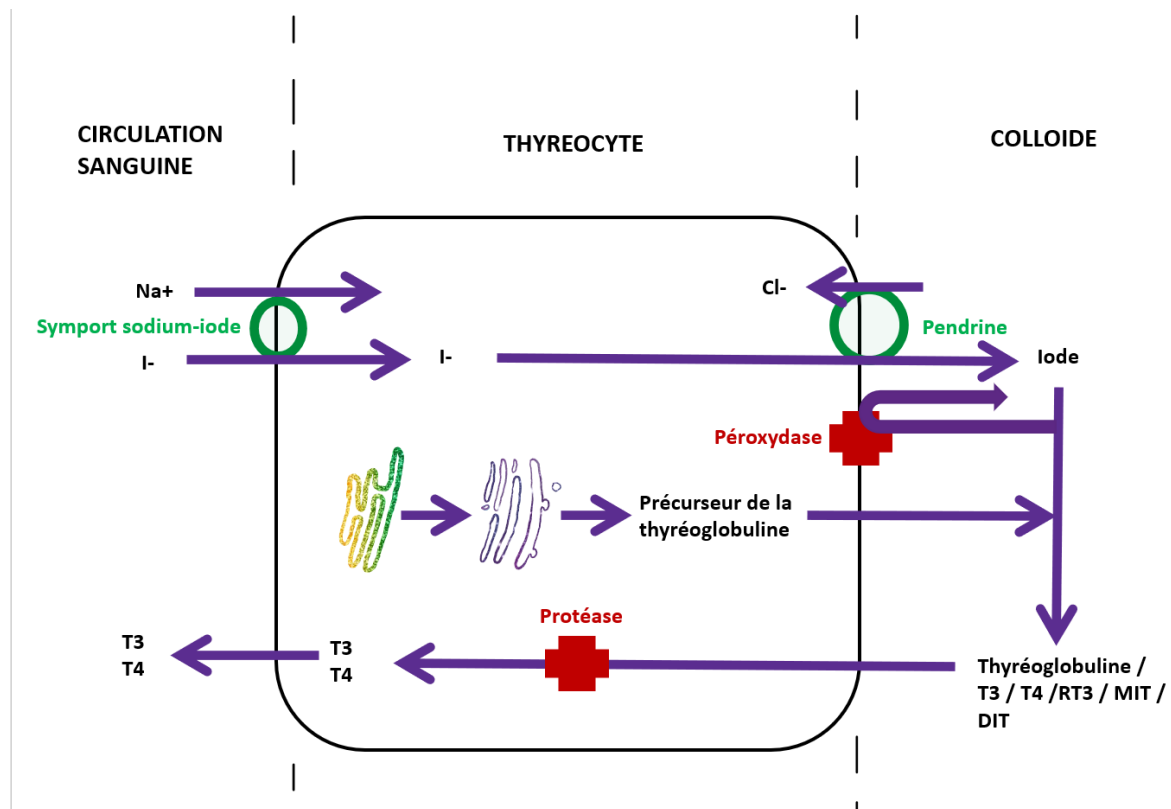


Figure 18 : Représentation schématique simplifiée des mécanismes cellulaires du transport de l'iode, de la formation de la thyroxine et de la triiodothyronine et de leur libération dans la circulation sanguine. (DIT= diiodotyrosine, ER= réticulum endoplasmique, I⁻= ion iodure, I₂= iode, MIT= monoiodotyrosine, NIS= symport sodium-iodure, RT₃= reverse triiodotyrosine, T₃= triiodothyronine, T₄= thyroxine, T_G= thyroglobuline). D'après (Hall & Guyton, 2016)

❖ **Transport des hormones thyroïdiennes iodées**

La thyroxine et la triiodothyronine sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Au moment de leur entrée dans la circulation sanguine, plus de 99% de la thyroxine et de la triiodothyronine sont immédiatement liées aux protéines plasmatiques, dont la plupart sont produites par le foie. Chez l'homme, il existe une globuline liant spécifiquement la thyroxine, la « thyroxine-binding globulin » (TBG). Elles se lient aussi, dans une moindre mesure, à l'albumine et la pré-albumine liant spécifiquement la thyroxine. (Hall & Guyton, 2016)

Chez le chien, de manière similaire à l'homme, les protéines liant les hormones thyroïdiennes sont la « *thyroxine-binding globulin* » (TBG), la « *thyroxine-binding prealbumin* » (TBPA), l'albumine et d'autres lipoprotéines plasmatiques. La TBG est la protéine de transport majeure chez le chien mais elle est présente en plus faible concentration dans cette espèce en comparaison avec l'homme.

La plus faible concentration en TBG chez le chien et les différences structurelles de cette protéine entre les différentes espèces peuvent expliquer la concentration plus faible en thyroxine plasmatique et le métabolisme plus rapide observé chez le chien comparé à l'homme. (Feldman *et al.*, 2015)

La TBG n'existe pas chez le chat. Les hormones thyroïdiennes se lient donc à d'autres protéines plasmatiques. (Feldman *et al.*, 2015)

La thyroxine et la triiodothyronine sont libérées progressivement aux tissus cibles. Cette libération est lente du fait de cette haute affinité des protéines plasmatiques pour les hormones thyroïdiennes. La moitié de la thyroxine est libérée en six jours, alors qu'il ne faut qu'un jour pour libérer la moitié de la triiodothyronine. En effet la triiodothyronine est moins affine que la thyroxine pour les protéines plasmatiques.

Dès leur entrée dans les cellules cibles, la thyroxine et la triiodothyronine sont de nouveau liées, aux protéines intracellulaires cette fois. La thyroxine présente de la même façon que dans la circulation sanguine une affinité plus importante pour les protéines intracellulaires que la triiodothyronine. Elles sont de nouveau stockées, cette fois-ci dans les cellules-cibles et leur utilisation se réalisera progressivement sur une période de plusieurs jours à plusieurs semaines.

La thyroxine a un délai d'action relativement long, avec une période patente de deux à trois jours chez l'homme. Sa durée d'action est également longue : son activité augmente progressivement et atteint un pic d'activité à environ dix à douze jours. La demi-vie d'élimination de la thyroxine est d'environ 15 jours chez l'homme. Les effets de l'activité de la thyroxine peuvent persister six semaines jusqu'à deux mois. (Hall & Guyton, 2016)

Le délai d'action de la triiodothyronine est quatre fois plus rapide que celle de la thyroxine, avec une période latente de six à douze heures et un pic d'activité dans les deux à trois jours chez l'homme. (Hall & Guyton, 2016)

Chez le chien et le chat en revanche, les temps de demi-vie de la T4 et de la T3 sont extrêmement courts, de l'ordre de moins de 24 heures pour la thyroxine. (Ahmed *et al.*, 2013)

Les muscles squelettiques, le foie et les reins sont les organes principaux du catabolisme des hormones thyroïdiennes et la dé-iodation. Le foie et les reins peuvent également former des conjugués à partir des hormones thyroïdiennes. Ce procédé est moins

courant mais il représente également une autre forme d'inactivation. La dégradation de ces conjugués est réalisée dans les fèces et conduit à la production de molécules d'iode qui sont réabsorbées dans le cycle entéro-hépatique. L'organisme de l'homme est plus efficace que celui du chien pour la récupération de l'iode que ce soit au sein de la thyroïde ou par le cycle entéro-hépatique. (Ahmed *et al.*, 2013)

Les hormones thyroïdiennes sont étroitement liées aux protéines plasmatiques. La principale protéine de transport chez l'homme et chez le chien est la TBG, qui est absente chez le chat. Le temps de demi-vie de ces hormones est plus long chez l'homme que chez le chien ou le chat.

❖ ***Fonction des hormones thyroïdiennes iodées au sein de l'organisme***

Les hormones thyroïdiennes augmentent l'activité métabolique cellulaire de la quasi-totalité des tissus de l'organisme. Leurs fonctions sont similaires chez l'homme, le chien et le chat.

A l'échelle de l'organisme, le taux d'utilisation des apports nutritionnels à des fins de production d'énergie métabolisable est considérablement augmenté. La croissance est accélérée, l'activité des autres glandes endocrines est favorisée.

A l'échelle moléculaire, les hormones thyroïdiennes semblent augmenter le nombre et l'activité des mitochondries, sans pouvoir dissocier si cette augmentation n'est pas uniquement le résultat d'une augmentation de l'activité cellulaire. Les hormones thyroïdiennes favorisent le transport actif d'ions à travers les membranes cellulaires : par exemple, l'activité de la pompe Na-K-ATPase est stimulée sous l'effet de ces hormones. C'est cette augmentation d'activité qui conduit, à son tour, à une augmentation du taux de transport du sodium et du potassium à travers les membranes cellulaires. Ce procédé consomme de l'énergie et est la source d'une production de chaleur par l'organisme. De plus, de la même façon que la synthèse protéique est augmentée en présence des hormones thyroïdiennes, le catabolisme protéique l'est également. Les hormones thyroïdiennes augmentent le besoin en vitamine et peuvent être à l'origine de carences si elles sont sécrétées en excès. (Hall & Guyton, 2016)

Effets génomiques

L'un des effets des hormones thyroïdiennes est l'activation de la transcription nucléaire d'un grand nombre de gènes. Ainsi, les hormones thyroïdiennes participent à la synthèse de nombreuses enzymes, protéines structurales, protéines de transport, et d'autres substances. La conséquence de ces synthèses est l'augmentation généralisée de l'activité fonctionnelle de l'organisme.

La majorité de la thyroxine sécrétée par la thyroïde est convertie en triiodothyronine. Avant de pouvoir agir sur les gènes et augmenter le taux de transcription, la thyroxine est en effet dé-iodée pour former la triiodothyronine. Les récepteurs intracellulaires aux hormones thyroïdiennes ont une plus forte affinité pour la triiodothyronine. En conséquence, la

triiodothyronine représente plus de 90% des hormones thyroïdiennes lié aux récepteurs intracellulaires. Les hormones thyroïdiennes vont activer, entre autres, des récepteurs nucléaires, et permettre ainsi d'initier le processus de transcription. Un grand nombre de différents types d'ARN messagers sont formés à la suite de cette activation de transcription. Leur traduction s'effectue ensuite en quelques minutes ou quelques heures dans les ribosomes cytoplasmiques pour former des centaines de nouvelles protéines intracellulaires. (Hall & Guyton, 2016)

Effets non-génomiques

Les hormones thyroïdiennes semblent également avoir des effets cellulaires non-génomiques indépendamment de leurs effets sur la transcription des gènes. En effet, certaines incidences de ces hormones surviennent très rapidement, en quelques minutes, et ne peuvent donc pas être expliqués par des changements dans la synthèse protéique. Ces effets ne sont pas non plus affectés par des inhibiteurs de transcription ou de traduction. Ces actions non-génomiques incluent des régulations de chaînes ioniques et de phosphorylation-oxydation, probablement via l'activation de seconds messagers intracellulaires comme l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) ou des cascades protéiques impliquant des kinases. (Hall & Guyton, 2016)

Effets sur le développement embryonnaire et sur la croissance

Les hormones thyroïdiennes ont des effets généraux et spécifiques sur la croissance. Un des effets importants est de favoriser la croissance et le développement du système nerveux central pendant la vie fœtale puis pendant les premières années de vie. Si le fœtus ne sécrète pas de quantité suffisante d'hormones thyroïdiennes, le développement et la maturation du système nerveux central est retardé et le cerveau demeure plus petit que la taille normale, conduisant à des déficiences mentales. (Hall & Guyton, 2016)

Effets sur le métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes stimulent également le métabolisme glucidique chez l'homme, le chien et le chat : l'absorption de glucose par les cellules est favorisée, ainsi que la glycolyse et la glycogénèse. Les hormones thyroïdiennes sont à l'origine d'une augmentation de l'absorption intestinale et d'une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas endocrine. Elles induisent donc une augmentation du métabolisme glucidique. (Hall & Guyton, 2016)

Effets sur le métabolisme lipidique

Concernant le métabolisme lipidique, chez l'homme, le chien et le chat, les lipides sont mobilisés plus rapidement depuis les tissus graisseux sous l'influence des hormones thyroïdiennes, entraînant une diminution significative des réserves de graisse de l'organisme. Cette mobilisation lipidique des tissus graisseux augmente la concentration en acide gras libre

dans le plasma et accélère considérablement l'oxydation des acides gras libres dans les cellules.

En revanche, bien que la sécrétion des hormones thyroïdiennes augmente la concentration plasmatique en acides gras libres, elle diminue les concentrations en cholestérol, phospholipides et triglycérides dans le plasma. A l'inverse, une diminution de la sécrétion thyroïdienne conduit à une augmentation de la concentration plasmatique en cholestérol, phospholipides, et triglycérides et ceci est à l'origine d'un excès de dépôt de graisses dans le foie. L'augmentation de cholestérol circulant est souvent associée avec une athérosclérose sévère. Pour expliquer la diminution de la concentration plasmatique en cholestérol par les hormones thyroïdiennes, l'hypothèse principale est que ces dernières augmentent de façon significative la sécrétion du cholestérol dans la bile : le mécanisme serait une augmentation du nombre de récepteurs aux lipoprotéines de faible densité à la surface des cellules hépatiques par les hormones thyroïdiennes et donc la sécrétion du cholestérol présent dans ces lipoprotéines. Le cholestérol ainsi sécrété dans la bile puis éliminé dans les fèces. (Hall & Guyton, 2016)

Effets sur le système cardiovasculaire

Chez l'homme, le chien et le chat, les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme basal et donc augmentent également le flux sanguin et le débit cardiaque. En effet, l'augmentation du métabolisme tissulaire est à l'origine d'une utilisation plus rapide de l'oxygène et de l'élimination plus importante des déchets métaboliques associés au fonctionnement cellulaire. Ceci est à l'origine d'une vasodilatation et donc d'une augmentation du flux sanguin, notamment pour permettre l'élimination de la chaleur au niveau cutané. En conséquence, le débit cardiaque augmente, ainsi que la fréquence cardiaque car les hormones thyroïdiennes semblent également avoir un effet direct sur l'excitabilité du cœur. Les hormones thyroïdiennes sont enfin à l'origine d'une augmentation de l'inotropisme cardiaque. (Hall & Guyton, 2016)

Effets sur le système digestif

Les hormones thyroïdiennes ont également un effet sur la motilité, le péristaltisme intestinal et la sécrétion gastro-intestinale. Ceci explique l'observation de diarrhées dans les cas d'hyperthyroïdie chez l'homme comme chez le chat. L'hyperthyroïdie reste rare chez le chien. Les hormones thyroïdiennes augmentent également l'appétit. (Hall & Guyton, 2016)

Effets sur le système nerveux

Les hormones thyroïdiennes ont un effet excitateur sur le système nerveux central. C'est pour cette raison que l'hyperthyroïdie peut se traduire chez l'homme par de l'anxiété ou de la paranoïa (Hall & Guyton, 2016). Chez le chat, l'agressivité et l'irritabilité sont des signes cliniques également potentiellement évocateurs d'une hyperthyroïdie. (Feldman *et al.*, 2015)

L'un des signes cliniques caractéristique d'une hyperthyroïdie chez l'homme est une discrète trémulation musculaire. L'hypothèse principale expliquant ce signe clinique serait une augmentation de la réactivité synaptique neuronale au niveau des zones de la moelle épinière qui contrôle le tonus musculaire. Chez l'homme, ces trémulations musculaires peuvent être facilement observées en plaçant par exemple une feuille de papier sur le bout des doigts étendus et en notant le degré de vibration de cette feuille. (Hall & Guyton, 2016)

Effets sur le système endocrine

Les hormones thyroïdiennes stimulent la sécrétion hormonale des autres glandes endocrines. Elles augmentent également les besoins tissulaires pour ces sécrétions hormonales. Par exemple, l'augmentation de la thyroxine est à l'origine d'une augmentation du métabolisme du glucose, et donc du besoin de sécrétion d'insuline par le pancréas endocrine. (Hall & Guyton, 2016)

Effets sur le système reproducteur

Les hormones thyroïdiennes jouent également un rôle dans la fonction sexuelle, en ayant des effets métaboliques généraux sur les gonades, sans que leur action ne soit reliée à une fonction spécifique. (Hall & Guyton, 2016)

Les hormones thyroïdiennes ont des effets génomiques en activant la transcription de plusieurs gènes et ont également des effets non génomiques. La majorité de la T4 est convertie en T3 qui est la forme active des hormones thyroïdiennes. L'effet principal est une augmentation généralisée du fonctionnement du métabolisme basal de l'organisme chez l'homme comme chez le chien et le chat.

❖ Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes iodées

Afin de maintenir un niveau d'activité métabolique normal dans l'organisme, la quantité d'hormone thyroïdienne sécrétée nécessite d'être précisément contrôlée. Des mécanismes de rétrocontrôle impliquant l'hypothalamus et l'anté-hypophyse ont été mis en évidence. (Hall & Guyton, 2016)

L'adénohypophyse produit la thyrotropine, ou « *thyroid-stimulating hormone* » (TSH), une glycoprotéine dont la masse moléculaire est d'environ 28000. Cette hormone stimule la glande thyroïde et augmente ainsi la sécrétion de thyroxine et de triiodothyronine. (Hall & Guyton, 2016)

La TSH agit à plusieurs niveaux et sur des durées variables au sein de la thyroïde. Elle a une action rapide d'une part, en trente minutes environ : elle augmente la protéolyse de la thyroglobuline stockée dans les follicules. Cette action permet ainsi la libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine. Elle a également des actions plus lentes d'autre part, sur plusieurs jours à plusieurs semaines : Elle favorise par exemple l'activité du symport sodium-iodure, et permet ainsi d'augmenter l'entrée d'iodure et sa séquestration dans les

thyrocytes. La TSH stimule l'iodation de la tyrosine. Elle augmente le nombre, la taille et l'activité sécrétoire des thyrocytes. (Hall & Guyton, 2016)

La TSH se fixe sur des récepteurs spécifiques. La fixation de la TSH fait intervenir un intermédiaire intracellulaire, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), un second messenger cellulaire. L'AMPC active à son tour une protéine kinase à l'origine de nombreuses phosphorylations au sein du thyrocyte. (Hall & Guyton, 2016)

La sécrétion de TSH est elle-même contrôlée par une hormone hypothalamique, la « *thyrotropin-releasing hormone* » (TRH). Cette hormone est sécrétée par les terminaisons nerveuses de l'hypothalamus et stimule la production de TSH par l'adénohypophyse. C'est le système porte hypothalamo-hypophysaire qui transporte la TRH jusqu'à l'adénohypophyse. La TRH se fixe sur des récepteurs membranaires de l'hypophyse, ce qui active ici aussi un second messenger dans les cellules hypophysaires. Ce second messenger cellulaire permet une augmentation de la production de phospholipase C, suivi d'une cascade de réactions de seconds messagers, qui vont permettre la libération de TSH. (Hall & Guyton, 2016)

Les stimuli environnementaux comme le froid par exemple, vont stimuler l'augmentation de sécrétion de la TRH par l'hypothalamus. Au contraire, un état anxieux ou excité est à l'origine d'une diminution de la sécrétion de TSH. (Hall & Guyton, 2016)

Les hormones thyroïdiennes elles-mêmes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH par l'adénohypophyse. (Hall & Guyton, 2016)

Chez le chien et le chat, la régulation des hormones thyroïdiennes est considérée comme identique à celle décrite chez l'homme. (Feldman *et al.*, 2015)

La sécrétion de thyroxine et de triiodothyronine est sous contrôle de la TSH, sécrétée par l'anté-hypophyse. La sécrétion de TSH est elle-même contrôlée par la TRH sécrétée par l'hypothalamus sous influence de facteurs environnementaux ou intrinsèques. La thyroxine et la triiodothyronine exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH par l'anté-hypophyse (voir Figure 19).

❖ **La calcitonine**

La thyroïde sécrète également de la calcitonine, une hormone impliquée dans le métabolisme calcique.

La calcitonine est une hormone peptidique. Elle diminue la calcémie et a donc des effets opposés à ceux de la PTH. Cependant, quantitativement, son rôle est moins important que celui de la PTH dans la régulation du métabolisme calcique chez l'homme.

La calcitonine est sécrétée par les cellules parafolliculaires ou cellules C, situées entre les follicules thyroïdiens, dans le milieu interstitiel. C'est une hormone peptidique de 32 acides aminés avec un poids moléculaire d'environ 3400 (Hall & Guyton, 2016). Son rôle principal est de limiter l'hypercalcémie postprandiale (Feldman *et al.*, 2015).

L'augmentation de la concentration calcique stimule la sécrétion de calcitonine. Chez les jeunes animaux, mais beaucoup moins chez les animaux plus âgés et chez l'homme, une

augmentation de la concentration plasmatique du calcium d'environ 10% entraîne immédiatement une augmentation de deux fois ou plus de la sécrétion de calcitonine (Feldman *et al.*, 2015 ; Hall & Guyton, 2016).

Chez le jeune en croissance, la calcitonine agit principalement sur le tissu osseux. Elle diminue la résorption osseuse en réduisant la taille de la bordure en brosse des ostéoclastes, leur nombre et leur motilité. Elle exerce également des effets mineurs sur les tubules rénaux et sur les intestins chez l'homme (Hall & Guyton, 2016) mais pas chez le chien ou le chat (Feldman *et al.*, 2015).

Chez l'homme adulte, la calcitonine agit discrètement sur la concentration calcique plasmatique. En effet, une diminution, même minime, de la concentration calcique par la calcitonine est immédiatement suivie par une puissante stimulation de la sécrétion de PTH. De plus, la résorption et le dépôt calcique osseux chez l'adulte est faible (Hall & Guyton, 2016).

La calcitonine intervient dans le métabolisme calcique. Elle est sécrétée par les cellules parafolliculaires de la thyroïde. Cette hormone a une action hypocalcémiante mineure comparée à l'action de la parathormone. Son fonctionnement est semblable chez l'homme, chez le chien et le chat au niveau osseux, et agit également discrètement sur les reins et les intestins chez l'homme uniquement (voir Figure 19).

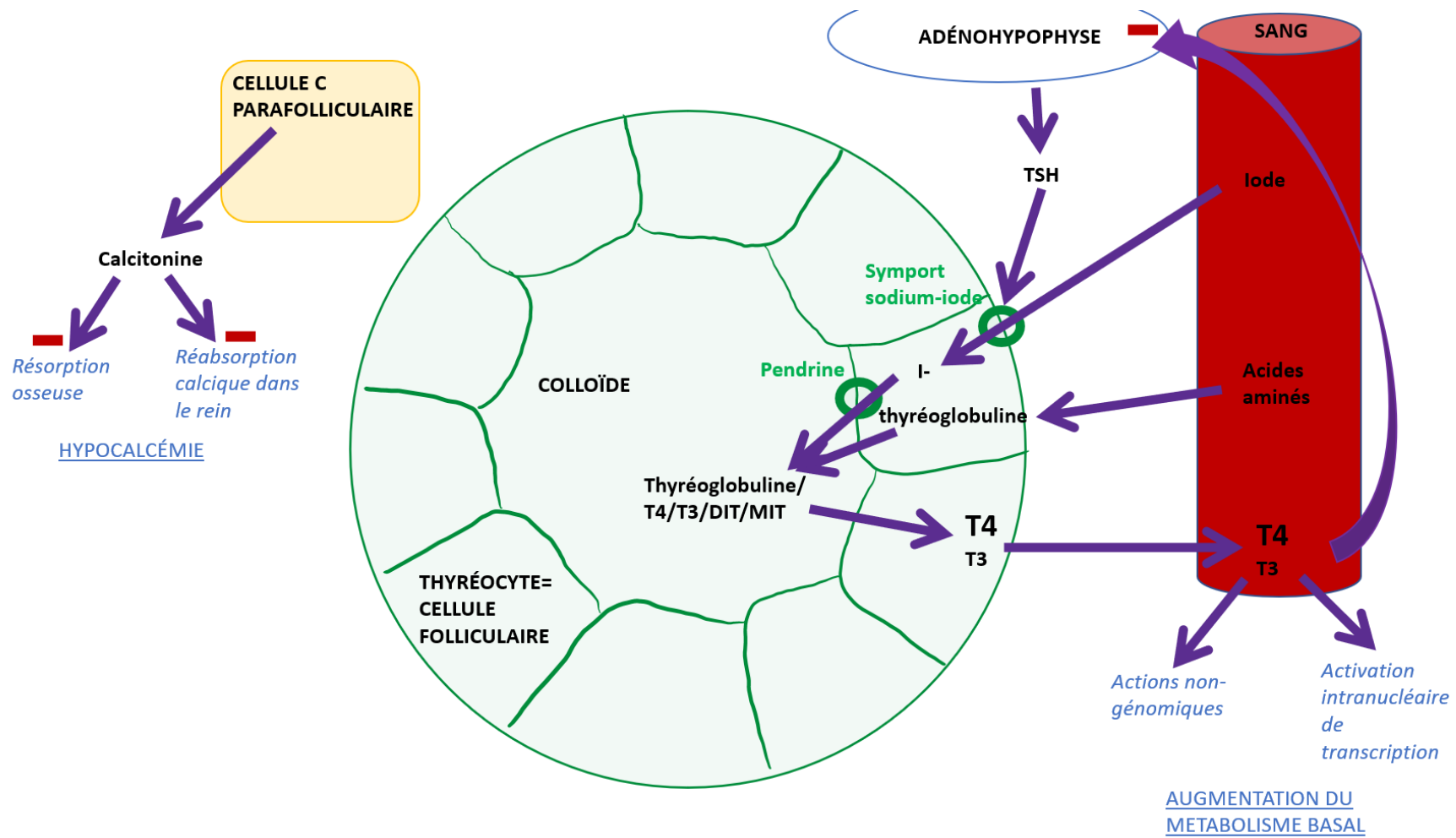


Figure 19 : Schéma bilan du fonctionnement physiologique de la glande thyroïde chez l'homme, le chien et le chat. Production personnelle d'après (Feldman et al., 2015 ; Hall & Guyton, 2016 ; Tobias et al., 2018).

C. Les parathyroïdes

Les parathyroïdes sécrètent la parathormone (PTH) régulant le métabolisme phosphocalcique chez l'homme comme chez les carnivores domestiques. Elles sont généralement au nombre de quatre, deux par lobe thyroïdien mais leur nombre peut varier.

1. Anatomie comparée des parathyroïdes chez l'homme, le chien et le chat

Elles sont généralement peu visibles, de petite taille, d'environ trois millimètres, de couleur pâle, de forme ronde (Budras, 2007). Certaines sont intégrées dans les lobes de la thyroïde et sont donc intracapsulaires, le plus souvent à la portion caudale de chaque glande thyroïde, (Evans & Miller, 2013), ce sont les glandes parathyroïdes internes. Elles sont vascularisées par les vaisseaux irriguant la thyroïde (Tobias *et al.*, 2018). Les glandes parathyroïdes externes se situent le plus souvent crânialement à la surface du bord dorsolatéral de la thyroïde. Elles sont irriguées par des branches de l'artère thyroïdienne crâniale. Les veines et le drainage lymphatique suivent des trajets correspondants au sein de la glande thyroïde. L'innervation est identique à celle de la thyroïde (Tobias *et al.*, 2018).

Chez l'homme, quatre glandes sont généralement présentes, localisées directement derrière la thyroïde, une derrière chaque pôle supérieur et inférieur de la thyroïde. Chaque parathyroïde mesure environ six millimètres de longueur, trois millimètres de largeur, et deux millimètres d'épaisseur. Elles ont une apparence macroscopique semblable à du tissu graisseux. Elles sont difficiles à localiser lors de chirurgies thyroïdiennes car elles ont un aspect très proche des lobules de la thyroïde. (Hall & Guyton, 2016).

Chez le chien, l'anatomie des parathyroïdes se rapproche de celle décrite chez l'homme.

Chez le chat, le départ des branches de l'artère thyroïdienne crâniale peut se faire après que cette dernière ait traversé la capsule de la glande thyroïde (Tobias *et al.*, 2018).

2. Histologie comparée des parathyroïdes chez l'homme, le chien et le chat

Le parenchyme de la glande parathyroïde est composé de cellules épithéliales organisées en un réseau de cordons anastomosés. Un tissu conjonctif collagénique enveloppe la glande comme une capsule. Ces cellules sont disposées en glomérules. Elles ont un cytoplasme peu abondant. La présence de cellules syncytiales est parfois notée. Le tissu conjonctif collagénique se ramifie en profondeur pour former des travées permettant le trajet des vaisseaux et des nerfs à destination de la parathyroïde (voir Figure 20) (Evans & Miller, 2013).

Chez l'homme adulte, les glandes parathyroïdes sont composées de cellules principales : ce sont des cellules de petite taille, d'environ six à huit micromètres de long, polygonales, avec un cytoplasme finement vacuolisé et un noyau rond central. Les cellules principales sécrètent la quasi-totalité de la parathormone. Les parathyroïdes chez l'homme adulte contiennent également une quantité modérée de cellules oxyphiles qui sont absentes chez la plupart des animaux, notamment chez le chien et le chat, et qui sont également absentes chez l'enfant. Les cellules oxyphiles sont des cellules de grande taille, d'environ 12 à 20µm, au cytoplasme éosinophile, très riche en mitochondries. La fonction des cellules oxyphiles n'est pas définitivement établie mais il semblerait qu'il s'agisse de cellules principales modifiées ou épuisées ne sécrétant plus de parathormone (Hall & Guyton, 2016 ; Lindberg *et al.*, 2018c).

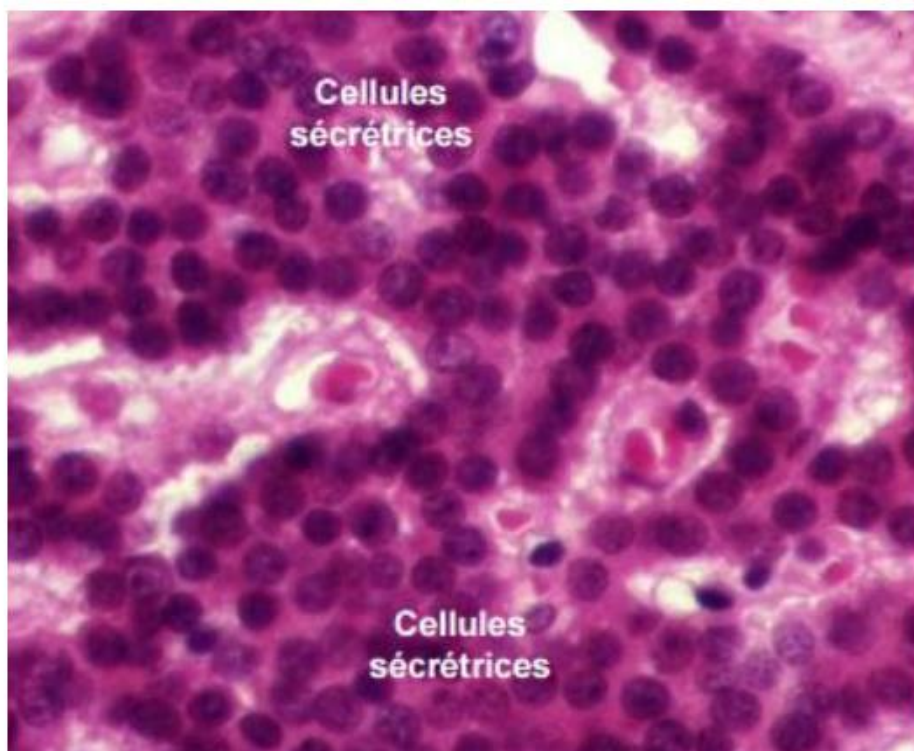


Figure 20: coupe histologique de parathyroïde d'un chien au grossissement x40 (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup.)

3. Physiologie comparée des parathyroïdes chez l'homme, le chien et le chat

La physiologie du métabolisme phosphocalcique, de la formation des os et des dents, et la régulation de ces mécanismes par la vitamine D, la parathormone (PTH) et la calcitonine sont étroitement liées et sont similaires chez l'homme, le chien et le chat (Hall & Guyton, 2016).

❖ Le métabolisme du calcium

La concentration en calcium extracellulaire est très finement régulée autour de la valeur de 2,4mmol/L chez l'homme. Le calcium joue un rôle clé dans un grand nombre de processus physiologiques comme la contraction des muscles squelettiques, la contraction du myocarde ou celle des muscles lisses, la coagulation sanguine, ou encore la transmission de l'influx nerveux... Ce contrôle de la calcémie sanguine est donc essentiel. Les cellules excitables comme les neurones sont très sensibles aux variations de concentrations calciques. L'augmentation de concentration calcique, l'hypercalcémie, est la cause d'une diminution progressive du seuil d'excitabilité du système nerveux. A l'inverse, une diminution de la concentration calcique, l'hypocalcémie, augmente le seuil d'excitabilité du système nerveux. Le calcium extracellulaire représente seulement 0,1% du calcium total du corps humain, le calcium intracellulaire représente 1%, et le reste est stocké dans le tissu osseux. (Hall & Guyton, 2016)

Dans le sang, le calcium se présente sous trois formes différentes : la forme ionisée libre, la forme complexée (avec le phosphore, le bicarbonate, le sulfate, le citrate ou les lactates) et la forme liée aux protéines.

Chez l'homme, la forme liée aux protéines représente 41% (1mmol/L), la forme complexée 9% (0,2mmol/L) et la forme ionisée 50% (1,2mmol/L) du calcium total circulant (voir Figure 21) (Hall & Guyton, 2016).

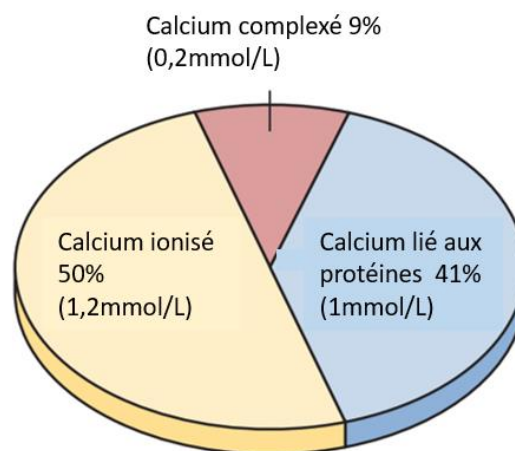


Figure 21: Distribution du calcium ionisé, du calcium complexé et du calcium lié aux protéines dans le plasma chez l'homme. Issue de (Hall & Guyton, 2016)

Chez le chien, la calcémie totale est comprise entre 2 et 2,9mmol/L. La forme liée aux protéines représente 34%, la forme complexée 10% et la forme ionisée 56% du calcium total circulant.

Chez le chat, la calcémie totale est également comprise entre 2 et 2,9mmol/L. La forme liée aux protéines représente 40%, la forme complexée 8% et la forme ionisée 52% (Ettinger & Feldman, 2010).

Le phosphate inorganique dans le plasma se retrouve sous deux formes : HPO_4^{2-} et H_2PO_4^- . Chez l'homme, la concentration en HPO_4^{2-} est d'environ 1,05mmol/L, et la concentration en H_2PO_4^- est d'environ 0,26mmol/L. Il est difficile de déterminer chimiquement les proportions exactes des deux formes dans le sang. La quantité totale de phosphate est exprimée classiquement en milligrammes de phosphore par décilitre. La quantité totale moyenne de phosphore inorganique représentée par les deux ions phosphates est d'environ 1,3mmol/L chez l'homme avec des valeurs usuelles comprises entre 1 et 1,3mmol/L chez l'adulte et entre 1,3 et 1,6mmol/L chez l'enfant (Hall & Guyton, 2016).

Chez le chien, les valeurs usuelles de phosphatémie totale moyenne sont comprises entre 0,1 et 2mmol/L. Des variations de ces valeurs de référence existent chez le jeune animal également mais cet effet est moins prononcé chez le chat. (DiBartola & Willard, 2012 ; Ahmed *et al.*, 2013 ; Feldman *et al.*, 2015)

L'absorption et l'excrétion digestive phosphocalcique

La plupart des cations divalents comme l'ion calcium sont très peu absorbés au niveau intestinal. Cependant, la vitamine D favorise cette absorption de l'ion calcium au niveau intestinal. Elle permet une absorption d'environ 35% du calcium ingéré. L'excédent de calcium est excrété dans les fèces. Du calcium est également sécrété par les cellules de la muqueuse intestinale dans la lumière intestinale, ce qui porte l'excrétion totale à 90% du calcium ingéré.

L'absorption intestinale du phosphore est facile, et la quasi-totalité du phosphore ingéré est absorbé au niveau intestinal, excepté pour la portion qui est combinée avec le calcium non-absorbé. L'élimination du phosphore est principalement urinaire. (Hall & Guyton, 2016)

L'excrétion rénale phosphocalcique

Environ 10% du calcium ingéré est excrété dans les urines. Seules les formes complexées et ionisées du calcium sont filtrées au niveau des glomérules rénaux. Les tubules rénaux réabsorbent de façon physiologique 99% du calcium filtré. La réabsorption d'environ 90% du calcium est réalisée dans les tubules proximaux, dans l'anse de Henlé et dans les tubules contournés distaux. La réabsorption des 10% de calcium restant au niveau des tubules collecteurs est variable selon la concentration calcique sanguine. La parathormone est le

facteur important de cette réabsorption de calcium dans les portions distales des néphrons, ce qui permet, en conséquence, un contrôle du taux d'excrétion calcique.

Chez l'homme, lorsque la concentration plasmatique de phosphore est inférieure à la valeur critique seuil de 1mmol/L, la totalité du phosphore présent dans le filtrat glomérulaire est réabsorbé. Il n'y a donc pas de pertes dans les urines. Au-dessus de cette valeur seuil, le taux d'excrétion urinaire de phosphate est proportionnel à l'augmentation de la phosphatémie. La PTH peut également favoriser significativement l'excrétion du phosphore par les reins, et joue donc un rôle important dans le contrôle de la concentration plasmatique phospho-calcique (Hall & Guyton, 2016).

La formation et la résorption osseuse en lien avec le métabolisme phosphocalcique

Les os sont composés d'une matrice organique qui représente environ 30% du poids de l'os compact moyen et qui est renforcée par des dépôts de sels calciques, représentant pour leur part 70% du poids.

Dans le milieu extracellulaire, les concentrations en ions calcium et phosphore sont très supérieures à celles nécessaires à la précipitation et la formation d'hydroxyapatite. Cependant, la plupart des tissus sont pourvus d'inhibiteurs, comme le pyrophosphate, pour prévenir cette précipitation. Des inhibiteurs sont également présents dans le plasma. La précipitation des cristaux d'hydroxyapatite ne peut donc avoir lieu dans les tissus normaux exceptés dans les os malgré l'état de sursaturation des ions phosphore et calcium.

L'étape initiale de la production osseuse est la sécrétion de molécules de collagène et de la substance fondamentale (principalement des protéoglycanes) par les ostéoblastes. La polymérisation des monomères de collagènes en fibre de collagène est rapide. Les tissus formés, appelés tissus ostéoïdes, ont une structure semblable au cartilage à l'exception du fait que les sels calciques précipitent facilement dans ces tissus. Les ostéoblastes sont piégés à l'intérieur du tissu ostéoïde au fur et à mesure de la formation de ce dernier et ils deviennent quiescents. A ce stade, ils sont appelés ostéocytes.

Quelques jours après la formation du tissu ostéoïde, les sels calciques commencent à précipiter à la surface des fibres de collagène sous forme de cristaux amorphes. Pendant plusieurs semaines à quelques mois, différentes réactions vont permettre la conversion en cristaux d'hydroxyapatite.

La régulation du dépôt des sels calciques dans le tissu ostéoïde semble dépendre du pyrophosphate qui inhibe la cristallisation d'hydroxyapatite et la calcification osseuse même si les mécanismes de contrôle ne sont pas correctement identifiés. (Hall & Guyton, 2016)

❖ **Conséquences physiologiques des variations de concentrations calciques et phosphoriques**

Des variations de la concentration en phosphate extracellulaire jusqu'à deux trois fois les valeurs usuelles n'ont pas d'impact sur le corps. Au contraire, de discrètes variations du calcium extracellulaire peuvent être la cause de troubles cellulaires immédiats.

L'hypocalcémie

L'hypocalcémie peut être à l'origine d'une excitation du système nerveux et de tétanie. Progressivement, le système nerveux devient de plus en plus excitable car l'hypocalcémie augmente la perméabilité membranaire aux ions sodiques. Cette augmentation de perméabilité facilite l'initiation d'un potentiel d'action. Lors d'une diminution de 50% des concentrations plasmatiques en calcium, les fibres nerveuses périphériques deviennent si excitables qu'elles se déchargent spontanément. Elles amorcent alors des trains d'influx nerveux jusqu'aux muscles striés squelettiques périphériques à l'origine d'une contraction musculaire tétanique. L'hypocalcémie provoque donc des tétanies. L'hypocalcémie peut également être à l'origine de convulsions, car selon le même mécanisme, elle favorise l'augmentation du seuil d'excitabilité dans le cerveau.

Chez l'homme, la première manifestation nerveuse d'une hypocalcémie est la tétanie de la main qui survient avant l'atteinte d'autres parties du corps, également appelée le spasme carpopédal. La tétanie survient à une concentration calcique sanguine de 6mg/dL. L'hypocalcémie est mortelle à partir de 4mg/dL (Hall & Guyton, 2016).

Chez le chien et le chat, les valeurs seuils sont identiques à celles décrites chez l'homme (Ettinger & Feldman, 2010).

L'hypercalcémie

L'hypercalcémie est à l'origine d'une dépression du système nerveux et de l'activité musculaire. Le système nerveux et les activités réflexes du système nerveux central sont plus lents. Une diminution de l'intervalle QT du cœur, un manque d'appétit et de la constipation probablement à la suite d'une diminution de la contractilité des muscles de la paroi du tractus gastro-intestinal peuvent également être observés.

Ces effets apparaissent à partir d'une concentration en calcium supérieure à 12mg/dL chez l'homme. Au-dessus de 17mg/dL, le calcium précipite et forme des cristaux phosphocalciques à l'intérieur du corps. (Hall & Guyton, 2016)

Chez le chien et le chat, les effets cliniques de l'hypercalcémie apparaissent à partir d'une concentration en calcium total de 15mg/dL et le pronostic vital est engagé à partir de 18mg/dL. (Ettinger & Feldman, 2010)

La calcitonine est une autre hormone impliquée dans l'homéostasie phosphocalcique. La calcitonine est produite par les cellules parafolliculaires de la thyroïde, également appelée cellules C. La fonction première de la calcitonine est de prévenir l'hypercalcémie post-

prandiale chez les mammifères. La calcitonine agit en diminuant la résorption calcique osseuse mais n'a pas d'effet rénal ou intestinal. (Tobias *et al.*, 2018)

❖ **La parathormone**

La parathormone (PTH) est synthétisée, stockée et sécrétée par les cellules principales des glandes parathyroïdes. La PTH est hypercalcémiant et hypophosphatémiant. L'homéostasie phosphocalcique, régulée par la PTH, a lieu dans les os, les reins et les intestins (Tobias *et al.*, 2018). L'effet de la PTH est principalement médié par un mécanisme de second messenger cellulaire, l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP). (Hall & Guyton, 2016)

En premier lieu, c'est dans les ribosomes que la parathormone est synthétisée sous la forme d'une préprohormone, une chaîne polypeptidique de 110 acides aminés. Le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi clivent une première fois la préprohormone en une prohormone de 90 acides aminés puis une seconde fois pour former l'hormone de 84 acides aminés. Elle est ensuite stockée dans des granules dans le cytoplasme des cellules. L'hormone finale a un poids moléculaire de 9500. De plus petits composés actifs à 34 acides aminés adjacents à l'extrémité N-terminale de la molécule ont également été isolés et mis en évidence. Les reins éliminent rapidement l'hormone de 84 acides aminés mais ils ne parviennent pas à éliminer les petits fragments avant plusieurs heures : ce sont donc ces fragments qui sont à l'origine d'une grande partie de l'activité hormonale. (Hall & Guyton, 2016)

Au niveau osseux, la PTH augmente la résorption phosphocalcique. La PTH stimule indirectement l'activité ostéoclastique et la résorption osseuse. Un excès de l'activité des glandes parathyroïdes est à l'origine d'une libération rapide de sels calciques par les os, conduisant à une hypercalcémie. Les membranes des cellules ostéoblastiques et ostéolytiques ont des récepteurs protéiques liant la PTH. La PTH agit de deux façons au niveau osseux :

- Une action rapide, qui commence en quelques minutes et augmente progressivement sur plusieurs heures : cet effet est le résultat de l'activation des cellules osseuses, principalement des ostéocytes, favorisant la libération de calcium et phosphate. Lors de cette phase, la PTH peut fortement activer la pompe calcique en augmentant la perméabilité calcique et la diffusion des ions calciques à travers les cellules membranaires. Les pompes calciques présentes sur l'autre côté de la membrane transfèrent ensuite les ions. Ce phénomène est à l'origine d'une libération rapide de sels phosphocalciques des cristaux amorphes osseux situés à proximité des cellules.
- Une action plus lente sur plusieurs jours ou semaines : il s'agit de la prolifération des ostéoclastes, suivi par une augmentation de la résorption de l'os lui-même et pas uniquement d'une libération de calcium et phosphate. La PTH active les ostéoclastes. Les ostéoclastes n'ont pas de récepteurs membranaires à la PTH. Ce sont via les ostéoblastes activés et les ostéocytes qu'a lieu le relai du message : ils envoient des signaux secondaires aux ostéoclastes. L'un de ces signaux secondaires est un ligand, le RANKL ou « *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* », qui active les récepteurs présents sur les cellules préostéoclastiques, et les transforme en ostéoclastes matures. Ces ostéoclastes matures vont alors lyser l'os pendant plusieurs semaines ou mois. L'activation du système ostéoclastique agit à deux niveaux : une activation immédiate des ostéoclastes déjà formés, et la formation de nouveaux

ostéoclastes. Plusieurs jours d'excès de parathormone conduit généralement à une activité exacerbée du système ostéoclastique. Si l'excès de PTH dure plusieurs mois, la résorption osseuse ostéoclastique peut conduire à une faiblesse osseuse, et stimuler secondairement les ostéoblastes qui tentent alors de corriger l'état de faiblesse. En conséquence, l'effet tardif de la PTH correspond à une stimulation de l'activité ostéoblastique et de l'activité ostéoclastique. La résorption osseuse est cependant toujours quantitativement plus importante que le dépôt osseux en présence d'un excès continu de PTH. Les os contiennent de telles quantités de calcium comparé à la concentration totale de calcium extracellulaire que même lorsque la PTH induit une augmentation très importante de cette concentration, il est impossible d'évaluer l'effet osseux immédiat. La sécrétion prolongée de PTH sur une période de plusieurs mois ou années conduit à une résorption osseuse généralisée. (Hall & Guyton, 2016)

Au niveau rénal, la PTH est à l'origine d'une diminution rapide de l'excrétion calcique et d'une augmentation de l'excrétion phosphorique. Cette augmentation de l'excrétion rénale de phosphore est quantitativement plus importante que la résorption osseuse du phosphore : la PTH est donc bien hypophosphatémiant à l'échelle de l'organisme. La PTH diminue la réabsorption tubulaire proximale des ions phosphates et augmente, de façon concomitante, la réabsorption tubulaire du calcium, principalement dans les tubules distaux, les tubes collecteurs, les tubules contournés proximaux, et dans une moindre mesure au niveau de la portion ascendante de la hanse de Henlé. De plus, la PTH agit également en augmentant la réabsorption du magnésium et des ions hydrogènes, diminue la réabsorption de sodium, potassium et des acides aminés. (Hall & Guyton, 2016)

Toujours au niveau rénal, la PTH favorise également la synthèse du 1,25-dihydroxycholecalciferol, le calcitriol, à partir de la vitamine D. Le calcitriol est le seul métabolite actif de la vitamine D, il agit en augmentant l'absorption intestinale du calcium, du phosphore et du magnésium. En ce sens, la PTH a une action indirecte sur l'absorption intestinale du calcium et du phosphore (Ettinger & Feldman, 2010 ; Hall & Guyton, 2016 ; Tobias *et al.*, 2018).

La PTH a un temps de demi-vie relativement court, de trois à cinq minutes chez l'homme et son délai d'action est assez rapide (Tobias *et al.*, 2018). Chez le chien et le chat, il est communément admis que les délais sont similaires à l'homme.

La PTH est hypercalcémiant et hypophosphatémiant chez l'homme, le chien et le chat. Elle agit dans les trois espèces sur l'os, sur les reins et sur l'intestin. (voir Figure 23)

❖ ***Le rétrocontrôle calcique de la sécrétion de PTH***

La sécrétion des glandes parathyroïdiennes peut être stimulée en quelques minutes par une très légère diminution de la concentration en calcium ionisé dans le fluide extracellulaire. Les glandes s'hypertrophient dans le cas d'une hypocalcémie persistante ou encore pendant d'autres phénomènes comme la gestation ou la lactation. Au contraire, une hypercalcémie est à l'origine d'une diminution de l'activité et une réduction de la taille des glandes parathyroïdes. Les causes d'hypercalcémie sont variées comme une augmentation de

l'apport de calcium ou vitamine D dans la ration, ou une résorption osseuse induite par d'autres facteurs que la PTH. (Hall & Guyton, 2016)

Un récepteur sensible au calcium présent dans les membranes des cellules parathyroïdes détecte les variations de concentration calcique. Lors de sa stimulation par le calcium ionisé, ce récepteur couplé à une protéine G, active une phospholipase C et augmente ainsi la formation du diacylglycérol et du 1,45-triphosphate inositol intracellulaire. Ces deux composés augmentent la libération de calcium des stocks intracellulaires, ce qui diminue la sécrétion de PTH. A l'inverse, une diminution de la concentration en calcium ionisé est à l'origine d'une inhibition de ce procédé et stimule donc la sécrétion de PTH. (Hall & Guyton, 2016)

Le calcium ionisé est la forme physiologiquement active du calcium et régule finement l'action de la PTH. A forte concentration plasmatique, le calcium ionisé inhibe la sécrétion de la PTH par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. A faible concentration plasmatique, le calcium ionisé stimule la production de PTH. (Tobias et al., 2018)

❖ **Le calcitriol**

Le 1,25 dihydroxycholécalférol, aussi appelé calcitriol est la forme active de la vitamine D. Son action principale est d'augmenter l'absorption intestinale de calcium et phosphore. La vitamine D agit également au niveau osseux sur la formation et la résorption osseuse.

Le calcitriol augmente la synthèse de la « *calbindin* », ou « *calcium-binding protein* » (CBP) dans les cellules épithéliales intestinales. Cette protéine se situe au niveau de la bordure en brosse. Elle assure le transport du calcium dans le cytoplasme de la cellule épithéliale intestinale. Le délai d'action du calcitriol au niveau des cellules intestinales est d'environ deux jours et sa durée d'action est de plusieurs semaines. Le calcitriol favorise l'absorption de phosphate. Le mécanisme associé n'est pas correctement connu.

Le calcitriol joue également au niveau du rein, en augmentant la réabsorption calcique et phosphorique par les cellules épithéliales des tubules rénaux. Ainsi leur excrétion est limitée dans les urines. Cependant, cet effet est quantitativement faible et probablement peu significatif dans la régulation des concentrations de ces deux substances.

Au niveau osseux, le calcitriol en grande quantité augmente la résorption osseuse alors qu'une faible quantité favorise la calcification.

L'irradiation par rayons ultraviolets du 7-déhydrocholestérol, une substance présente naturellement au niveau cutané, forme la vitamine D3, également appelée cholécalférol. Ainsi, une exposition correcte à la lumière du soleil permet la prévention des déficits en vitamine D. Le reste des besoins en vitamine D est apporté par l'alimentation. Le cholécalférol est transformé au niveau hépatique en 25-hydroxycholécalférol. Ce dernier est transformé au niveau rénal en 1,25-dihydroxycholécalférol. Cette dernière étape est contrôlée par la PTH (voir Figure 22) (Hall & Guyton, 2016).

La mesure des concentrations en métabolites de la vitamine D n'est pas courante en médecine vétérinaire.

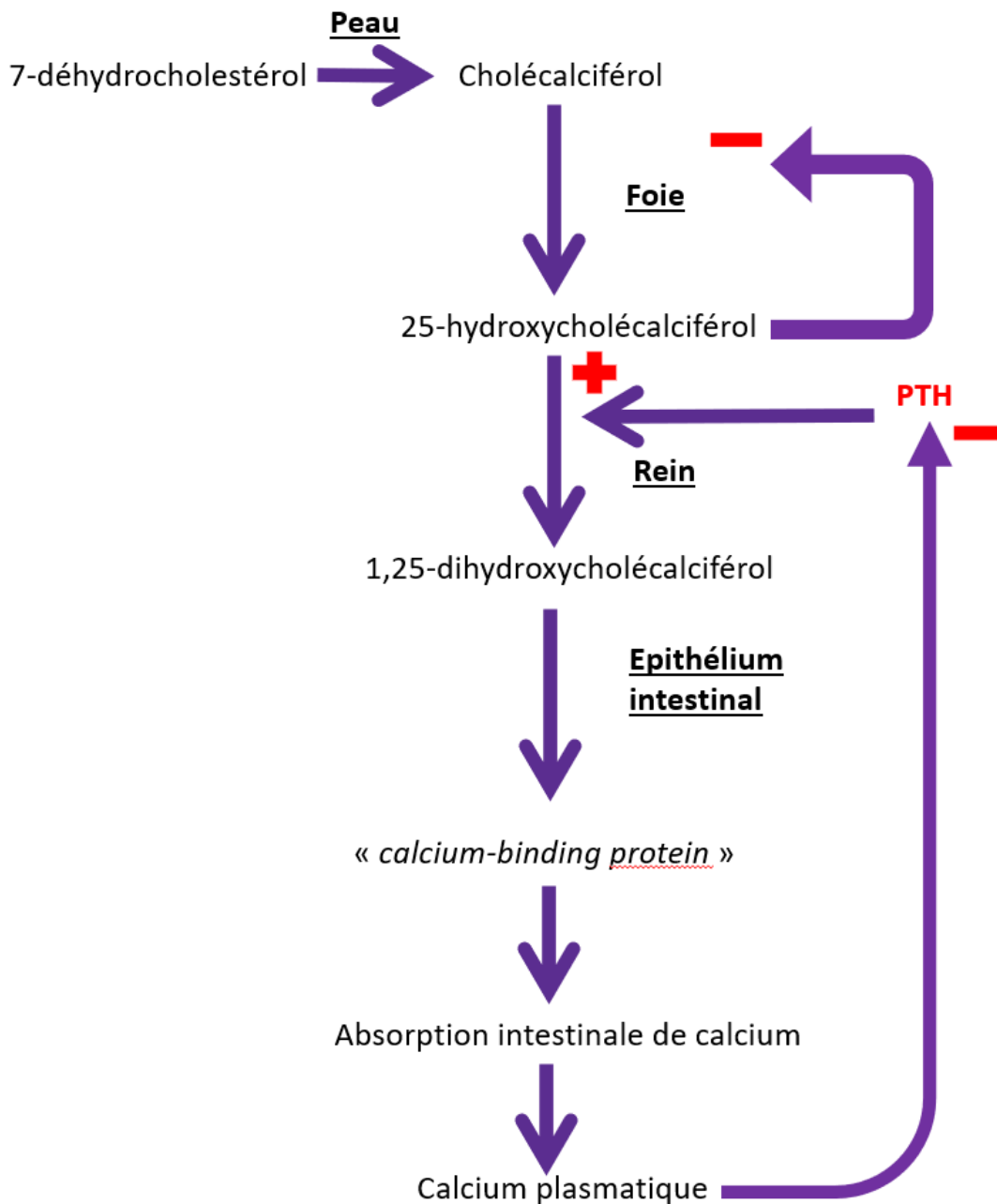


Figure 22 : Activation de la vitamine D3 en 1,25-dihydroxycholécalférol et rôle de la vitamine D dans le contrôle de la concentration plasmatique en calcium d'après (Hall & Guyton, 2016)

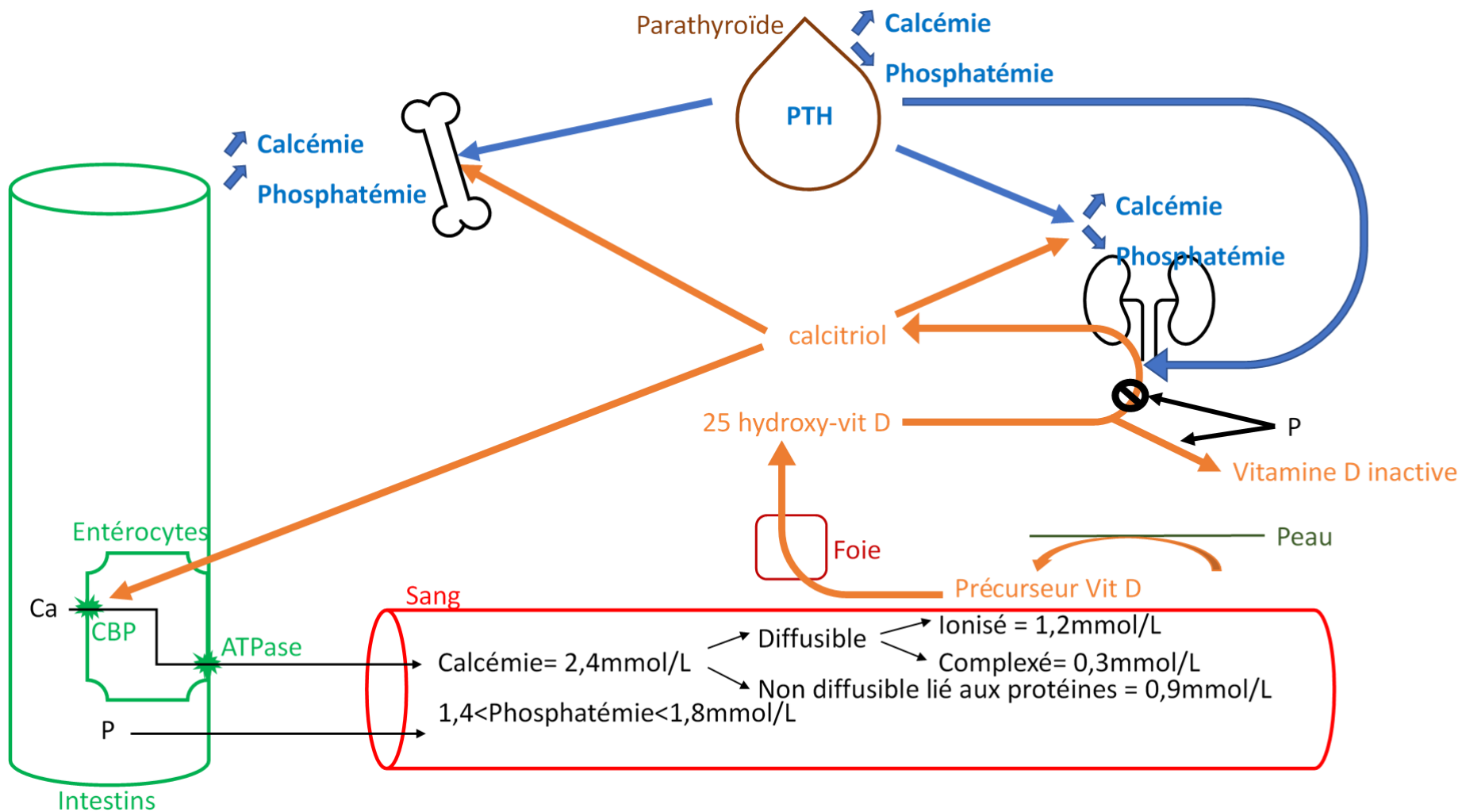


Figure 23 : schéma bilan du métabolisme phosphocalcique (production personnelle)

D. Le pancréas endocrine

Le pancréas est une glande annexe du système digestif possédant une fonction exocrine et une fonction endocrine.

Sa fonction exocrine correspond à la sécrétion du suc pancréatique qui représente la plus importante des sécrétions digestives. Le suc pancréatique est transporté par un système de canaux pancréatiques jusqu'au duodénum. Le suc pancréatique correspond à une sécrétion alcaline. Il est composé d'enzymes protéolytiques, glycolytiques et lipolytiques (Evans & Miller, 2013).

Sa fonction endocrine correspond principalement à la sécrétion d'insuline et de glucagon. Ces deux hormones sont indispensables à la régulation physiologique des métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques (Hall & Guyton, 2016).

1. Anatomie comparée du pancréas chez l'homme, le chien et le chat

Chez l'homme, le pancréas est majoritairement en région rétropéritonéale. Il se situe derrière l'estomac et le colon transverse et devant l'aorte et la veine cave. Le poids du pancréas chez l'homme varie de 41 à 182 grammes et il mesure de 15 à 20cm de long (Lindberg *et al.*, 2018b).

Quatre parties du pancréas sont identifiables de droite à gauche : la tête, le cou, le corps et la queue. La tête du pancréas est moulée dans la concavité formant un C de la courbure du duodénum. Le canal cholédoque est étroitement lié à la tête pancréatique. Le prolongement de la partie inférieure de la tête passe sous les vaisseaux mésentériques pour former le crochet ou *processus uncinatus*. La vascularisation de la tête du pancréas se fait par des branches des artères pancréatico-duodénales supérieures et inférieures.

Le col pancréatique est la portion reliant la tête et le corps du pancréas. Sa face postérieure est en relation avec la veine porte hépatique.

Le corps pancréatique est en relation avec l'aorte abdominale et le rein gauche.

La queue du pancréas vient au contact du hile splénique, et est intégrée dans le ligament spléno-rénal. Lors de splénectomie chez l'homme, la ligature de ce ligament doit être minutieuse afin de ne pas ligaturer la queue du pancréas.

La vascularisation du corps et de la queue du pancréas est réalisée par l'artère et la veine splénique. L'artère splénique a un trajet qui suit le bord supérieur du pancréas. La veine splénique est en rapport avec la face postérieure du pancréas.

La face postérieure du pancréas est au contact de la veine cave et des veines rénales droite et gauche (Jacob, 2007).

Le pancréas est parcouru par des canaux pancréatiques. Les deux plus importants sont le canal pancréatique principal et le canal pancréatique accessoire qui communiquent entre eux. Les canaux pancréatiques interlobulaires rejoignent le canal pancréatique principal, ou

canal de Wirsung. Le canal pancréatique principal commence au niveau de la queue du pancréas, parcourt l'organe jusqu'à la tête pancréatique et se termine au niveau de l'ampoule hépatopancréatique duodénale avec le canal cholédoque hépatique. Cette ampoule est située dans la papille duodénale majeure du duodénum, à environ 10cm distalement au pylore.

Le canal pancréatique accessoire, appelé également canal de Santorini se situe dans le *processus uncinatus* et la partie inférieure de la tête pancréatique. Il s'abouche au niveau de la papille duodénale mineure. Cette papille duodénale mineure est proche de la papille duodénale majeure, à deux centimètres proximale. (Jacob, 2007)

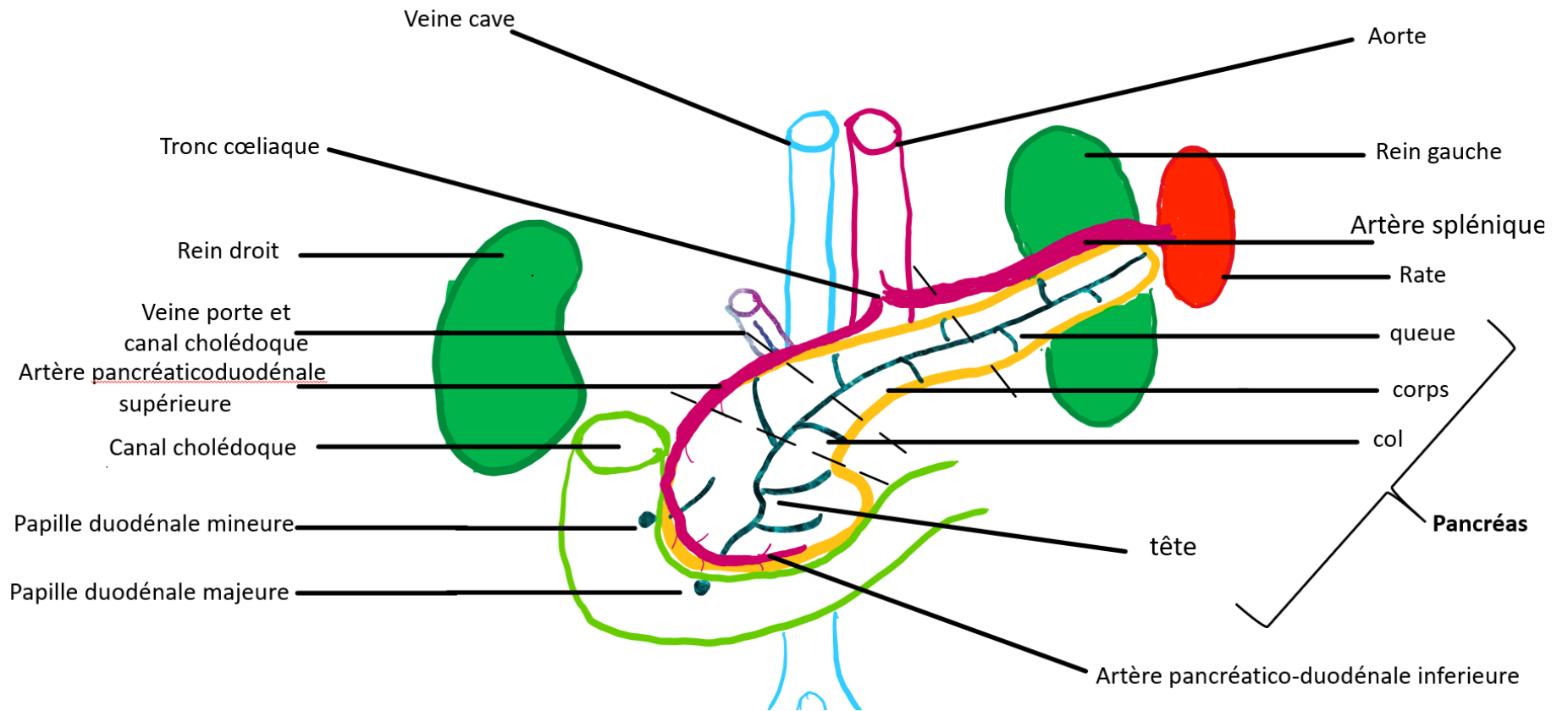


Figure 24 : schéma anatomique simplifié de l'organisation du pancréas chez l'homme, sa vascularisation et ses rapports anatomiques. D'après (Jacob, 2007)

Chez le chien et le chat, le pancréas prend une forme « en V » (Evans & Miller, 2013). Le pancréas a un poids variable selon l'espèce, la race, et l'individu concerné. Chez un chien d'environ 13 kg par exemple, le pancréas pèse approximativement 30g et mesure environ 25cm (Evans & Miller, 2013). Deux lobes pancréatiques sont distingués : un lobe droit qui peut être comparé à la tête du pancréas chez l'homme et un lobe gauche qui peut être comparé à la queue du pancréas chez l'homme.

Ces deux lobes se rejoignent en un corps central de petite taille. Chez le chien et le chat, le corps du pancréas est difficilement identifiable (Lecoindre *et al.*, 2010) contrairement à l'homme (Jacob, 2007). Le corps du pancréas est étroitement associé avec le duodénum proximal (Tobias *et al.*, 2018).

Le lobe droit est fin et mince, il est en rapport étroit avec le duodénum proximal descendant. Il est entouré du mésoduodénum (voir Figure 25 et Figure 26). La portion du lobe droit devient plus étroite et épaisse à mesure que l'on se rapproche du pylore.

Le lobe gauche du pancréas est plus court, plus épais et plus large. Il commence au niveau du pylore, s'étend le long de la grande courbure de l'estomac. Le lobe gauche est entouré du feuillet dorsal du grand omentum (Evans & Miller, 2013), (Tobias *et al.*, 2018).

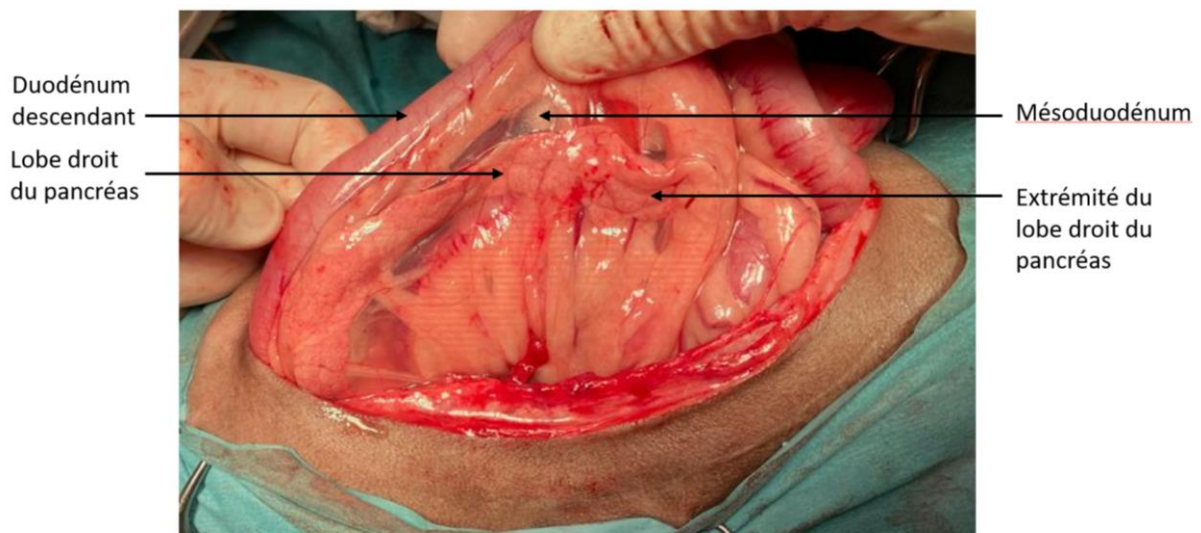


Figure 25 : photographie du lobe droit du pancréas et de ses rapports anatomiques chez un chien Yorkshire Terrier (avec l'aimable autorisation du Dr. Ferrand F-X., spécialiste en chirurgie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

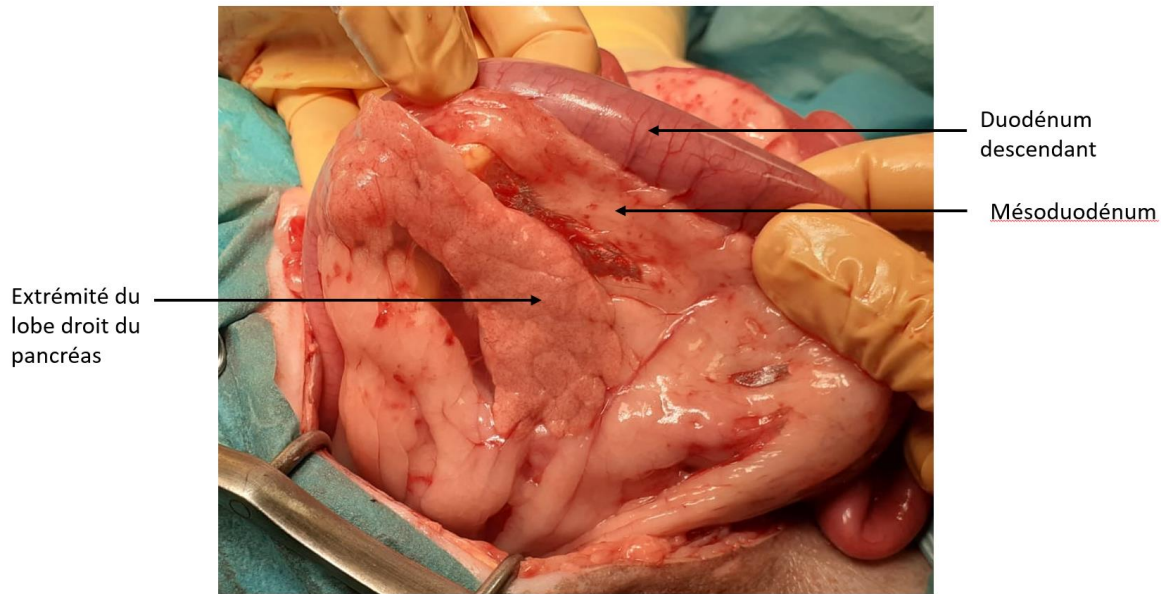


Figure 26 : photographie du lobe droit du pancréas sain et de ses rapports anatomiques chez un chien Jack Russel Terrier (avec l'aimable autorisation du Dr. Ferrand F-X., spécialiste en chirurgie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

Le pancréas est un organe facilement identifiable sur les coupes tomographiques (voir Figure 27).

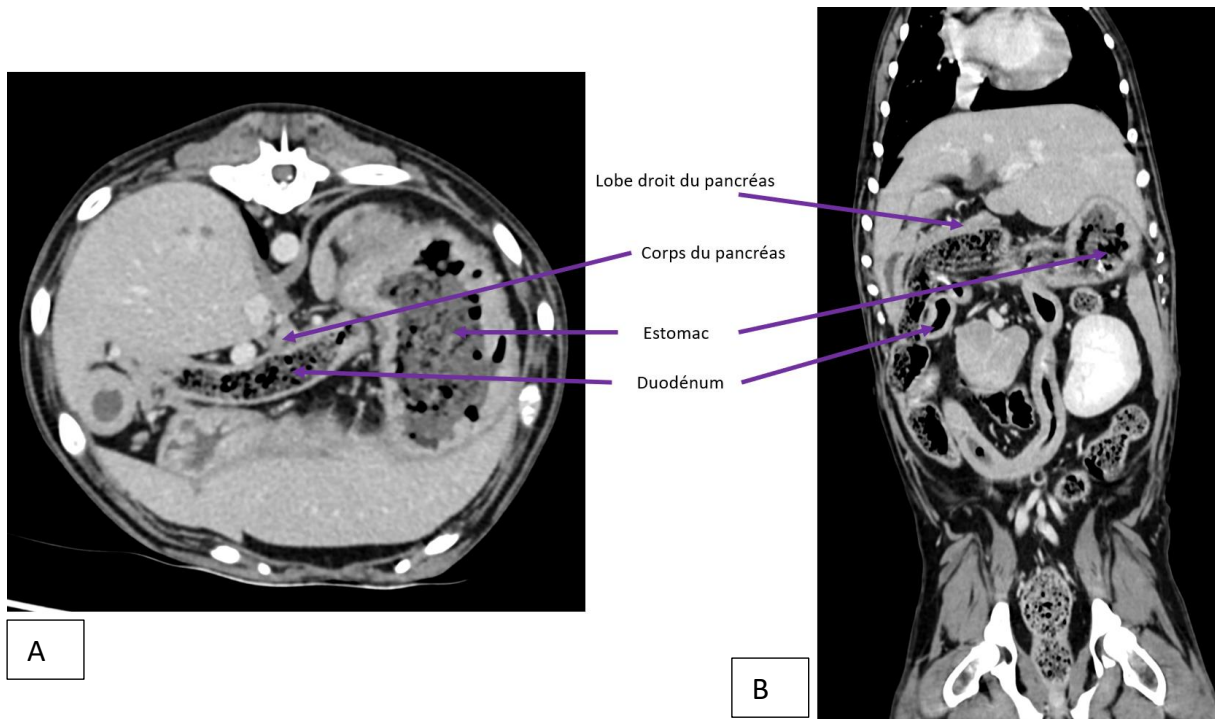


Figure 27 : Coupes tomographiques du pancréas d'un chien (temps portal d'un examen angioscanner, le pancréas est isoatténuant). A : coupe transverse mettant en évidence le corps du pancréas médialement à la veine porte. B : Coupe dorsale mettant en évidence le lobe droit du pancréas. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Lecoindre P., spécialiste en médecine interne et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

Le pancréas est un organe isoéchogène ou légèrement hypoéchogène. Il est repérable médialement ou dorsomédialement au duodénum descendant, ventralement à la veine porte et en position caudale par rapport à l'estomac chez le chien et le chat (voir Figure 28) (Mattoon & Nyland, 2015).

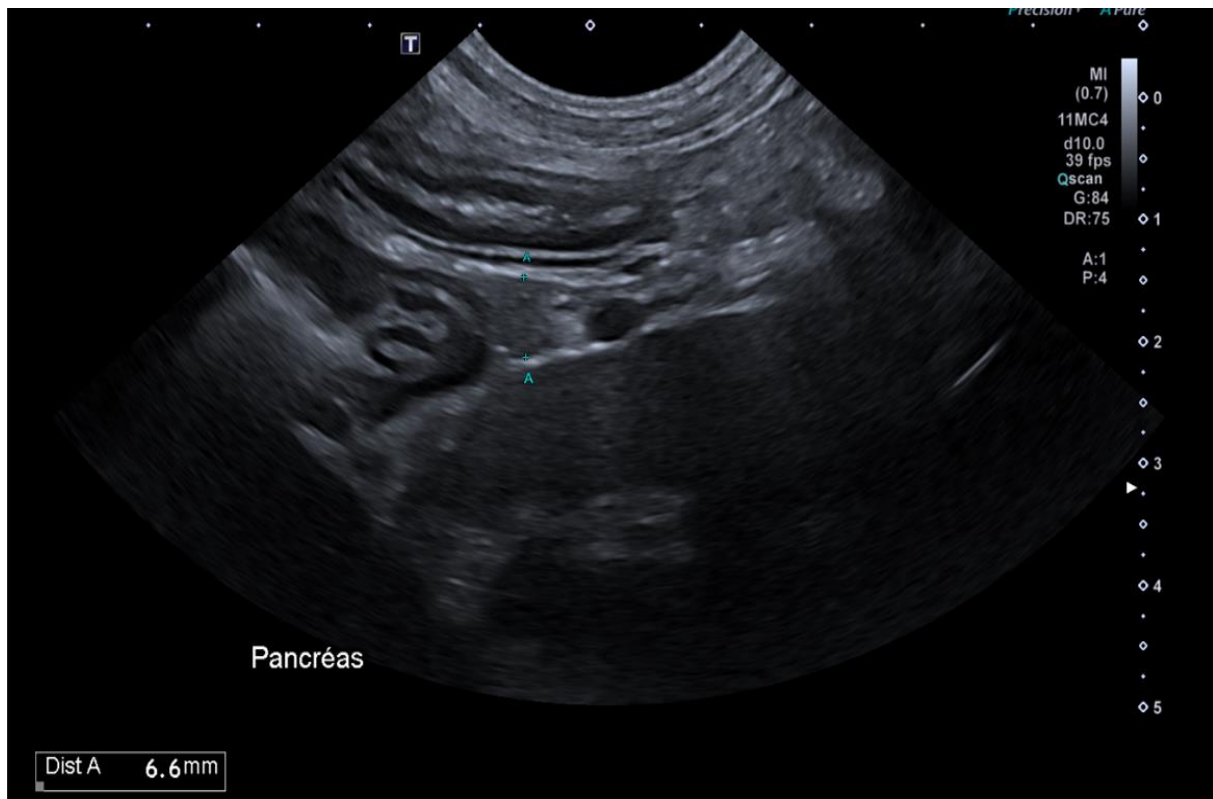


Figure 28 : Image échographique du pancréas d'un chien sain de 6 ans. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Erbacher A-L. et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

❖ **Vascularisation du pancréas**

La vascularisation pancréatique du chat et du chien est identique à celle de l'homme.

Elle est principalement issue de l'artère céliaque donnant les artères spléniques et hépatiques. L'artère splénique est la source principale de vascularisation du lobe gauche du pancréas, et par comparaison, elle est également la source principale de vascularisation de la queue du pancréas chez l'homme (voir Figure 24). L'artère hépatique se prolonge par l'artère crâniale pancréatico-duodénale, qui entre dans le corps du pancréas et court à travers la portion proximale du lobe droit du pancréas, de façon analogue à ce que l'on retrouve chez l'homme avec l'artère pancréatico-duodénale supérieure au niveau de la tête du pancréas (voir Figure 24). Certaines branches de l'artère pancréatico-duodénale crânielles irriguent également le duodénum, qui est en relation étroite avec le pancréas droit, en quittant le tissu pancréatique.

L'artère mésentérique crâniale donne une branche, l'artère pancréatico-duodénale caudale, qui irrigue la portion distale du lobe droit du pancréas. Au niveau du lobe droit du pancréas, les artères pancréatico-duodénales crânielles et caudales s'anastomosent entre elles (Tobias *et al.*, 2018).

❖ *Innervation du pancréas*

L'innervation du pancréas est réalisée par le système nerveux entérique et certaines branches du nerf vague. Le plexus mésentérique céliaque et le plexus mésentérique supérieur innervent les vaisseaux sanguins pancréatiques. Les îlots pancréatiques et les acini sont innervés par les neurones cholinergiques. Ces neurones cholinergiques ont une synapse avec des fibres vagales. L'activité parasympathique stimule la sécrétion pancréatique alors que l'activité sympathique inhibe cette sécrétion (Tobias *et al.*, 2018).

L'anatomie des conduits pancréatiques varie en fonction de l'espèce considérée.

Chez 68% des chiens, les sécrétions pancréatiques sont transportées au duodénum en provenance de chacun des lobes à travers un simple conduit. Ces canaux forment un Y et la queue du Y correspond au canal pancréatique accessoire, ou canal de Santorini (voir Figure 29). Ce canal pancréatique accessoire se déverse dans le duodénum par la papille duodénale mineure, de façon analogue à ce qui est retrouvé chez l'homme (voir Figure 24).

Un second canal, le canal pancréatique ou canal de Wirsung, émerge du canal principal de l'un ou l'autre des lobes, entre dans le duodénum avec le canal biliaire par la papille duodénale majeure.

Le canal pancréatique accessoire est le plus large des deux chez le chien et transporte la majorité des sécrétions pancréatiques au duodénum. Il existe certaines variations au sein de l'espèce canine, avec la présence seulement du canal pancréatique accessoire ou encore la présence de trois ouvertures duodénales. Des variations anatomiques existent également chez l'homme.

Chez la plupart des chats (80%), un unique canal pancréatique est présent et il fusionne avec le canal biliaire avant de se déverser dans le duodénum par la papille duodénale majeure (Tobias *et al.*, 2018).

Le pancréas est composé chez l'homme de quatre parties distinguables : la tête, le col, le corps et la queue. Chez le chien et le chat, le pancréas est composé de deux lobes, un lobe droit, anatomiquement proche de la tête du pancréas chez l'homme étant donné leurs rapports anatomiques et leurs vascularisations identiques, et un lobe gauche, anatomiquement proche de la queue du pancréas chez l'homme. La disposition anatomique des conduits pancréatiques est différente selon l'espèce considérée.

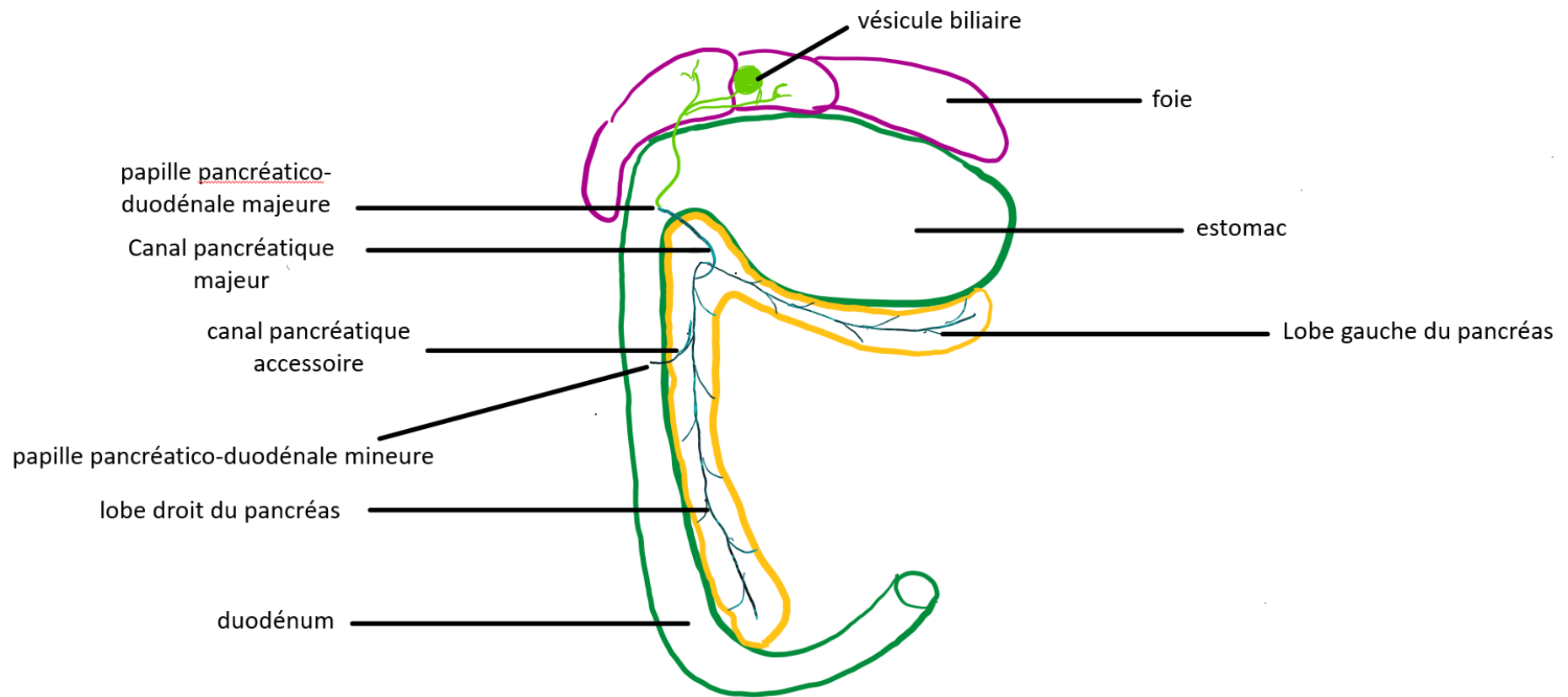


Figure 29: schéma anatomique simplifié du système des conduits pancréatiques chez le chien. Production personnelle d'après (Tobias et al., 2018)

2. Histologie comparée du pancréas endocrine chez l'homme, le chien et le chat

Le pancréas est organisé en lobules de tissu glandulaire. Ces lobules sont entourés d'un tissu connectif fin. Les septums de tissu connectif joignant les lobules contiennent les vaisseaux sanguins, lymphatiques, les canaux pancréatiques et les nerfs (Hall & Guyton, 2016).

Les fonctions du pancréas sont à la fois endocrines et exocrines. La portion exocrine, les vaisseaux et les nerfs associés représentent 98% de la masse totale pancréatique (voir Figure 30). Les lobules pancréatiques sont composés de cellules acineuses, à l'origine de la synthèse d'enzymes digestives, et de cellules composant les canaux pancréatiques au sein des lobules. Les cellules acineuses sont étroitement associées aux îlots de Langerhans, qui sont des îlots de cellules polygonales s'organisant en cordons anastomosés au sein des lobules pancréatiques et formant ainsi le pancréas endocrine. Au sein des îlots, quatre types de cellules sécrétantes différentes sont identifiables et distinguables : les cellules alpha produisant le glucagon, les cellules bêta produisant l'insuline et l'amyline, les cellules delta produisant la somatostatine et les cellules F ou PP qui produisent le polypeptide pancréatique (voir Figure 31) (Tobias *et al.*, 2018).

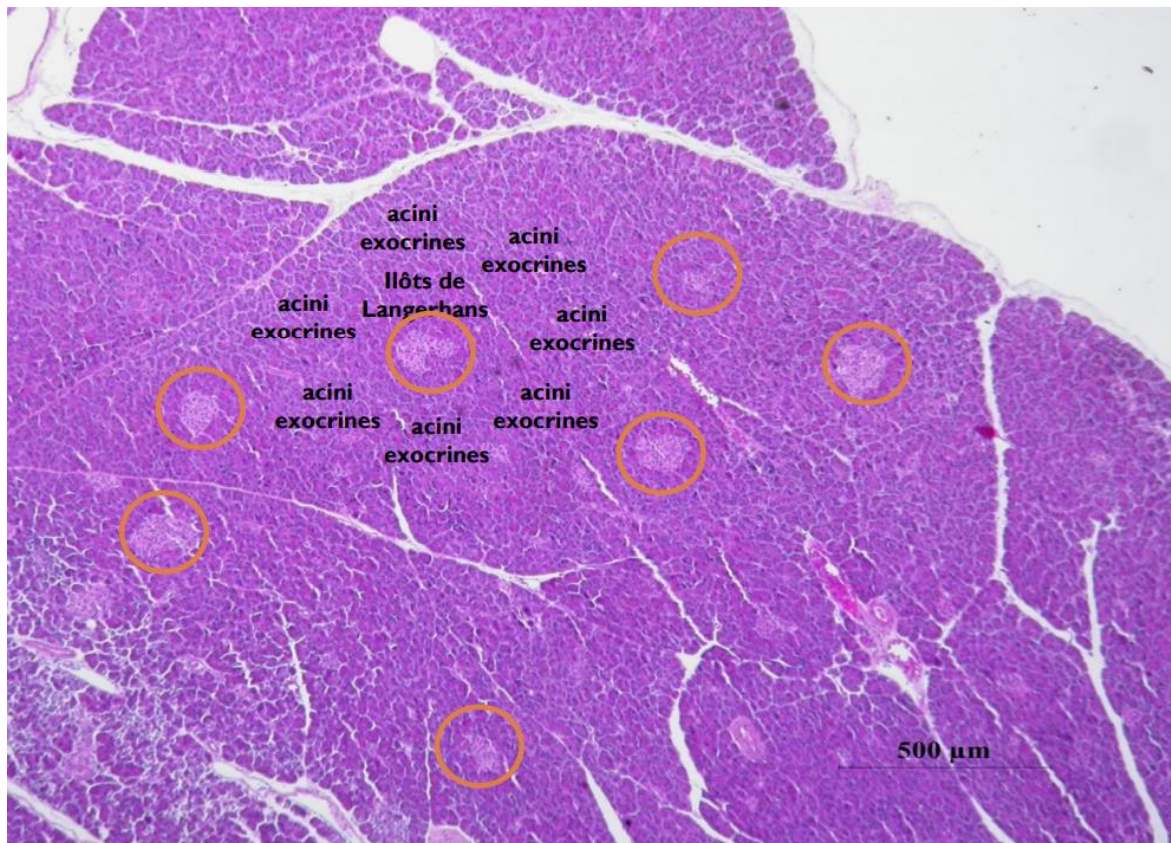


Figure 30 : Coupe histologique de pancréas de chien en coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine (avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup)

Chez l'homme, le pancréas possède un à deux millions d'îlots de Langerhans. Chaque îlots, d'environ 0,3 millimètres de diamètre, s'organise autour de petits capillaires. Les produits de sécrétion des îlots sont ainsi directement déversés dans la circulation sanguine. Les cellules bêta représentent 60% des cellules de la population cellulaire des îlots pancréatiques. Les cellules alpha représentent 25% et les cellules delta environ 10% de la population cellulaire totale. Les cellules F ou PP sont minoritaires en termes de population (Hall & Guyton, 2016).

Il est admis que cette organisation est identique chez le chien et le chat. Chez ces derniers, les îlots de Langerhans représentent 1% de la masse pancréatique (Lecoindre *et al.*, 2010).

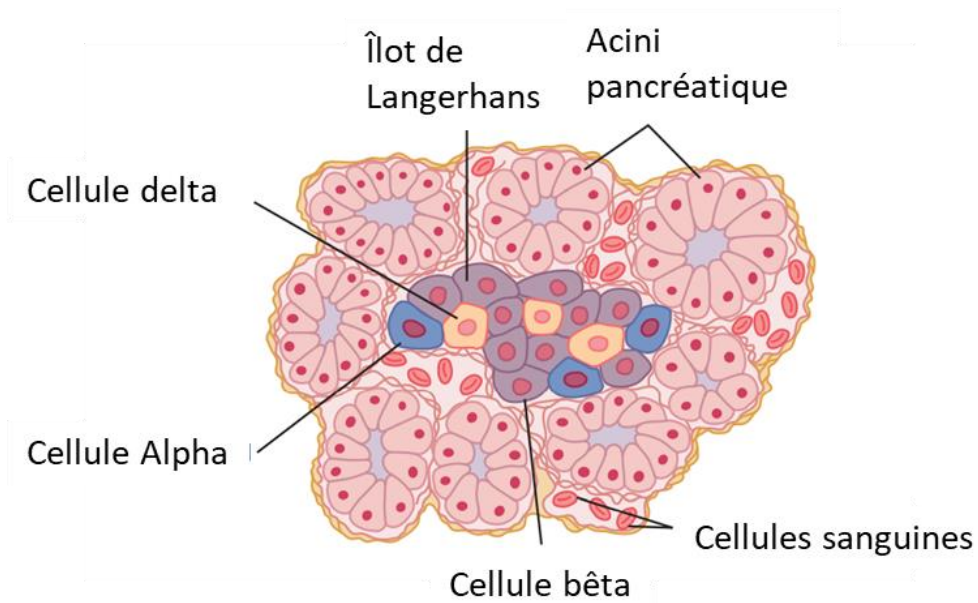


Figure 31 : Organisation cellulaire pancréatique chez l'homme. D'après (Hall & Guyton, 2016)

3. Physiologie comparée du pancréas endocrine chez l'homme, le chien et le chat

Le pancréas est composé de deux unités fonctionnelles, les cellules acineuses et les cellules des îlots qui régulent deux procédés physiologiques majeurs chez l'homme comme chez le chien et le chat : le métabolisme du glucose régulé par le pancréas endocrine et la digestion régulée par le pancréas exocrine. (Tobias *et al.*, 2018)

❖ L'insuline

L'insuline est découverte en 1922 par Banting et Best qui l'extraient du pancréas pour la première fois. L'insuline joue sur le métabolisme lipidique, protéique et surtout glucidique où elle a un rôle d'hormone hypoglycémisante.

La séquence d'acides aminés de l'insuline est peu variable chez les mammifères d'une espèce à l'autre.

La sécrétion d'insuline est dépendante du niveau d'énergie métabolisable disponible, plus particulièrement des apports glucidiques. L'insuline joue un important rôle dans le stockage de l'excès d'énergie métabolisable. Son rôle principal est de diminuer la concentration de glucose, d'acides gras et d'acides aminés circulant. Par exemple, lors d'excès d'apports glucidiques, le stockage est principalement réalisé dans le foie ou dans les muscles sous forme de glycogène. Sous l'effet de l'insuline, les adipocytes vont eux stocker cet excès de glucides sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. L'insuline permet également l'entrée d'acides aminés dans les cellules et favorise la synthèse protéique. L'insuline inhibe également le catabolisme protéique intracellulaire (Hall & Guyton, 2016).

Synthèse de l'insuline

La préproinsuline est formée dans le réticulum endoplasmique. C'est une molécule d'un poids moléculaire de 11500. La préproinsuline est ensuite clivée, toujours dans le réticulum endoplasmique, pour former la proinsuline, d'un poids moléculaire de 9000. La proinsuline est formée de trois chaînes peptidiques, la chaîne A, B et C. L'insuline est composée des chaînes A et B reliées entre elles par des ponts disulfures. Le clivage de la chaîne C de la proinsuline a lieu dans l'appareil de Golgi et donne d'un côté le peptide C et de l'autre l'insuline (voir Figure 32).

L'insuline et le peptide C sont stockées à l'intérieur de granules de sécrétion avant d'être libérés. Le peptide C, la proinsuline ne sont pas des formes actives de l'insuline. L'activité du peptide C n'est pas encore complètement élucidée mais il semble intervenir dans l'activation de deux systèmes enzymatique, l'adénosine triphosphatase sodium-potassium et l'oxyde nitrique synthase endothéliale par activation d'un récepteur membranaire couplé à une protéine G.

L'insuline est une petite protéine. L'insuline humaine a un poids moléculaire de 5808 et est composée de deux chaînes d'acides aminés, les chaînes A et B reliées par des ponts disulfures. Prises séparément, les deux chaînes ne sont pas actives.

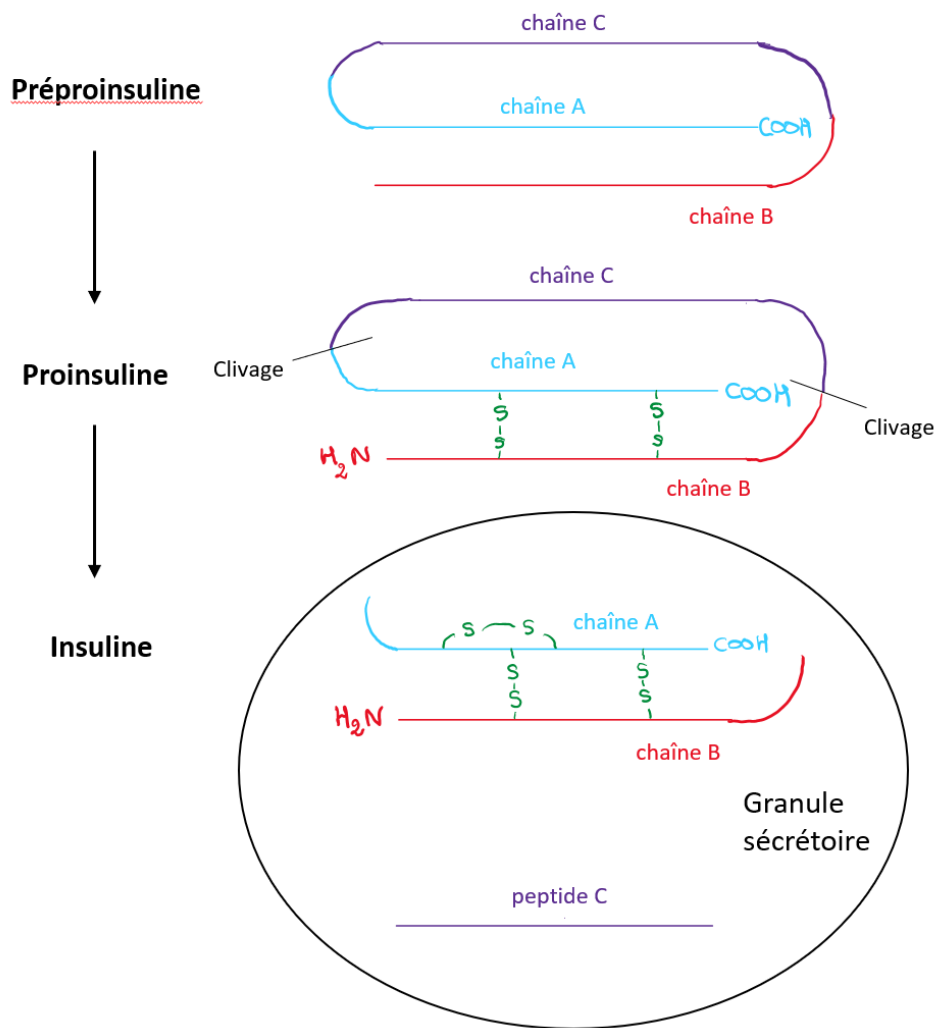


Figure 32 : Représentation schématique de la synthèse d'insuline humaine. Production personnelle d'après (Hall & Guyton, 2016)

Une fois l'insuline libérée dans la circulation sanguine, elle a une demi-vie courte, d'environ six minutes et elle est entièrement éliminée de la circulation en dix à quinze minutes. Une portion de l'insuline se fixe sur ses récepteurs à la surface des cellules cibles tandis que l'autre portion est dégradée au niveau du foie principalement, par une enzyme, l'insulinase. Cette enzyme agit dans une moindre mesure au niveau des reins et des muscles et très peu dans les autres tissus. Cette dégradation rapide est importante pour que les effets de l'insuline ne persistent pas plus longtemps que nécessaire dans l'organisme. (Hall & Guyton, 2016)

Les effets de l'insuline sur le métabolisme glucidique

L'insuline se fixe à un récepteur protéique et c'est l'activation de ce récepteur qui est à l'origine des effets métaboliques observés.

Le récepteur à l'insuline est formé de quatre sous-unités, deux sous-unités alpha et deux sous-unités bêta qui sont reliées par des ponts disulfures. L'insuline se fixe aux sous-

unités alpha, ce qui modifie la conformation du récepteur permettant la phosphorylation des sous-unités bêta. Cette phosphorylation est à l'origine de l'activation d'une enzyme, la tyrosine kinase. Cette enzyme est elle-même à l'origine de la phosphorylation de plusieurs autres enzymes, et notamment des molécules relais, les « *insulin-receptor substrates* » (IRS) dont il existe différents types en fonction des tissus. L'activation de certaines enzymes et l'inhibition d'autres vont permettre de réguler le métabolisme glucidique, lipidique et protéique.

L'insuline permet l'entrée rapide de glucose dans les cellules, particulièrement les cellules musculaires et adipeuses. Les neurones du cerveau ne sont, eux, pas concernés par cet effet. L'insuline permet également l'entrée d'acides aminés, d'ions potassium et phosphate.

L'insuline a également des rôles plus lents, sur quelques heures à quelques jours de changements dans les taux de traduction des ARN messagers, et de transcription de l'ADN.

Dans les muscles, le glucose est stocké sous forme de glycogène qui pourra être utilisé plus tard pour restituer de l'énergie à la cellule musculaire.

L'insuline permet notamment le stockage du glucose en phase post-prandiale par les hépatocytes sous forme de glycogène. L'insuline va inhiber la phosphorylase hépatique, l'enzyme de dégradation du glycogène en glucose. Cet effet permet une stabilisation du glycogène pendant la phase de stockage. L'insuline va activer la glucokinase, une enzyme permettant la phosphorylation du glucose lors de son entrée dans la cellule et donc son piégeage dans les hépatocytes. Enfin, l'insuline augmente l'activité enzymatique de synthèse du glycogène.

Lorsque la concentration d'insuline commence à diminuer dans le sang entre les repas, les hépatocytes libèrent du glucose circulant à partir du glycogène par activation de phosphorylases qui vont cliver le glycogène en molécule de glucose phosphaté. Une autre enzyme, la « *glucose phosphatase* » qui était inhibée en présence d'insuline, permet de séparer le radical phosphate de la molécule de glucose. Ce mécanisme permet un contrôle précis de la glycémie.

Environ 60% des apports alimentaires en glucose sont ainsi stockés puis restitués par le foie.

L'insuline inhibe également la néoglucogénèse hépatique (Hall & Guyton, 2016).

Les effets de l'insuline sur le métabolisme lipidique

L'insuline favorise l'utilisation du glucose comme source d'énergie par les tissus, le tissu adipeux est donc épargné.

En cas d'excès d'apports en glucose, l'insuline favorise sa transformation en acides gras dans le foie, stockés et transportés sous forme de triglycérides dans les « *low density lipoproteins* » (LDL) jusqu'aux tissus adipeux.

L'insuline inhibe l'action de la lipase. La lipase est l'enzyme de l'hydrolyse des triglycérides dans les cellules adipeuses et donc de la libération d'acides gras dans la circulation sanguine.

L'insuline favorise également l'entrée du glucose dans les cellules adipeuses pour former du glycérol, indispensable à la synthèse des triglycérides.

En l'absence d'insuline, tous les effets inverses sont observés et de grandes quantités d'acides gras sont libérés dans la circulation sanguine par hydrolyse des triglycérides. Ces acides gras libres sont utilisés comme source d'énergie par tous les tissus de l'organisme à l'exception du cerveau (Hall & Guyton, 2016).

Les effets de l'insuline sur le métabolisme protéique

L'insuline permet le stockage des protéines dans les tissus après un repas. Le mécanisme est mal connu. L'insuline permet d'augmenter l'entrée d'acides aminés dans les cellules. C'est une propriété que l'insuline partage avec l'hormone de croissance, mais les acides aminés concernés ne sont pas nécessairement identiques.

L'insuline est indispensable au fonctionnement des ribosomes. Elle augmente le taux de traduction des ARN messagers. Elle augmente également le taux de traduction de l'ADN dans le noyau.

L'insuline inhibe également le catabolisme protéique, plus particulièrement dans les cellules musculaires.

L'insuline inhibe la néoglucogénèse en inhibant les enzymes responsables de ce mécanisme. Ainsi, les acides aminés plasmatiques ne sont pas utilisés à cette fin. (Hall & Guyton, 2016)

L'insuline présente des fonctions semblables chez l'homme, le chien et le chat : elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène dans les tissus hépatique et musculaire. Elle favorise le stockage des acides gras et inhibe la lipolyse et la libération des acides gras dans la circulation. L'insuline favorise enfin la formation des protéines et inhibe leur catabolisme. L'insuline est donc une hormone favorisant le stockage des différentes formes d'énergie métabolisable.

❖ **Contrôle de la sécrétion d'insuline**

La glycémie est le premier mécanisme régulateur de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Les cellules bêta ont un nombre important de transporteurs du glucose. A l'intérieur des cellules, la glucokinase permet la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate. C'est l'étape limitante du métabolisme du glucose dans les cellules bêta des îlots. C'est également le mécanisme le plus important dans la détection du niveau de glucose circulant pour pouvoir adapter la quantité d'insuline sécrétée.

Après cette étape, le glucose-6-phosphate est oxydé pour former de l'adénosine triphosphate (ATP). Ce dernier inhibe les canaux cellulaires « *ATP-sensitive potassium* » qui se ferment sous son action. La membrane de la cellule est donc dépolarisée, permettant ainsi l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant. Ces canaux sont en effet sensibles aux changements de voltage de la membrane. Le calcium rentre dans la cellule et stimule des vésicules contenant l'insuline avec la membrane cellulaire. L'insuline est donc sécrétée dans le milieu extracellulaire par exocytose (voir Figure 33).

Les cellules bêta peuvent également utiliser certains acides aminés pour augmenter le niveau d'ATP intracellulaire et ainsi favoriser la sécrétion d'insuline.

Certaines hormones comme le glucagon, le peptide insulino-trope dépendant du glucose « *glucose-dependent insulino-tropic peptide* » ou « *gastric inhibitory peptide* », l'acétylcholine, peuvent augmenter les niveaux intracellulaires de calcium par différents signaux et favorisent l'effet du glucose. Ils n'ont cependant aucun effet sur la sécrétion d'insuline en l'absence de glucose.

Au contraire, la noradrénaline et la somatostatine inhibent la sécrétion d'insuline par l'activation de récepteurs alpha-adrénergique.

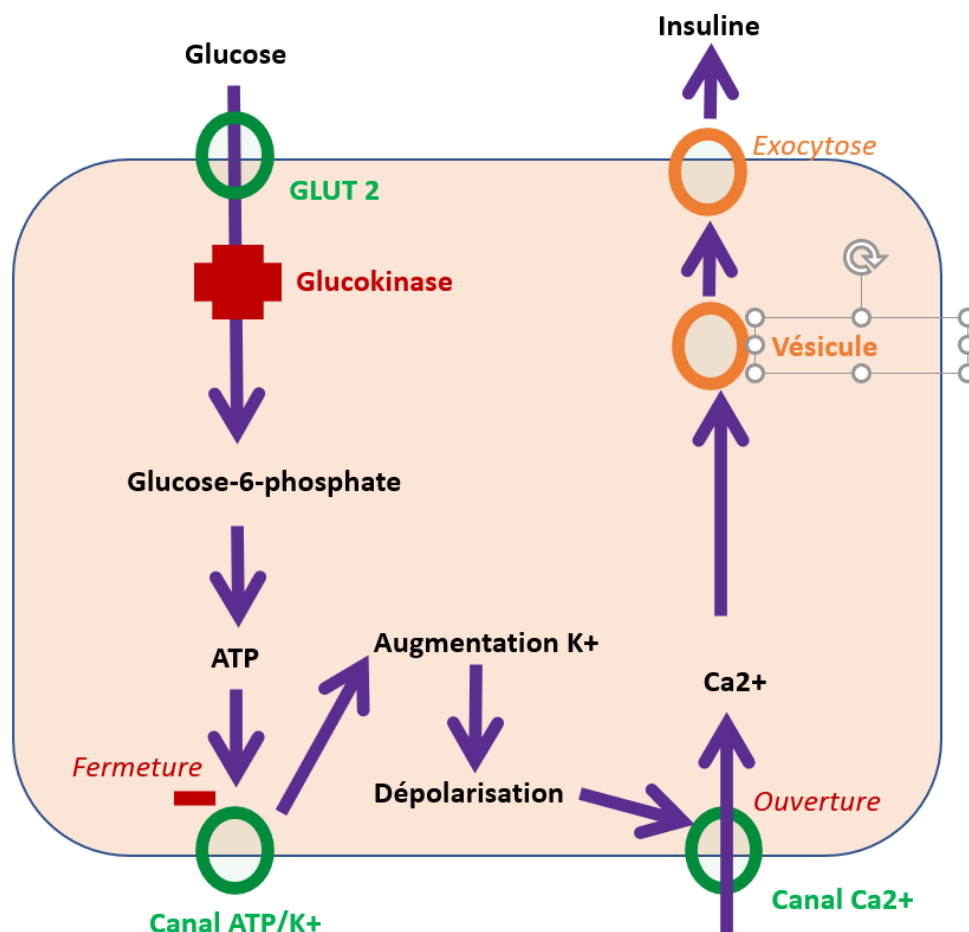


Figure 33 : Schéma simplifié des mécanismes cellulaires de stimulation des cellules bêta du pancréas endocrine par le glucose entraînant la libération d'insuline communs à l'homme, le chien et le chat. Production personnelle d'après (Hall & Guyton, 2016)

Cette réponse à l'augmentation de la glycémie par la sécrétion d'insuline représente un rétrocontrôle important de la régulation de la concentration en glucose circulant : l'augmentation de la glycémie induit la sécrétion d'insuline qui va permettre en retour la distribution du glucose aux différentes cellules de l'organisme et ainsi une diminution de la glycémie.

Lorsque la concentration en glucose est basse, la sécrétion d'insuline n'a pas lieu et ce sont les graisses qui sont mobilisées pour fournir de l'énergie dans tous les tissus de l'organisme à l'exception du cerveau. Lorsque la glycémie augmente, la sécrétion d'insuline est stimulée via les mécanismes expliqués, et le métabolisme glucidique devient la source d'énergie principale pour l'organisme. L'excès de glucose est stocké sous forme de glycogène dans le foie et dans les muscles. L'un des principaux rôles de l'insuline est de contrôler quelle est la source d'énergie à utiliser. (Hall & Guyton, 2016)

La sécrétion d'insuline dépend majoritairement de la glycémie. L'insuline est une hormone hypoglycémiante.

❖ **Le glucagon**

Le glucagon est sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans en réponse à une hypoglycémie. Son rôle est l'opposé de celui de l'insuline, c'est une hormone hyperglycémiante.

C'est un polypeptide composé de 29 acides aminés, de grande taille, de masse moléculaire égale à 3485. (Hall & Guyton, 2016)

Les effets du glucagon

Le glucagon agit de deux façons : il favorise la glycogénolyse, c'est à dire la dégradation du glycogène hépatique via une cascade enzymatique, et il permet l'augmentation de la néoglucogénèse hépatique en favorisant l'entrée d'acides aminés dans les cellules hépatiques. Il permet ainsi d'augmenter la distribution du glucose aux autres organes.

Le glucagon active également la lipolyse dans le tissu adipeux, permettant la libération d'une grande quantité d'énergie métabolisable. Il inhibe également le stockage des triglycérides au niveau hépatique. (Hall & Guyton, 2016)

La régulation de la sécrétion du glucagon

La régulation de la sécrétion du glucagon est principalement sous l'influence de la glycémie, comme pour l'insuline mais de façon opposée : une diminution de la glycémie est suivie d'une sécrétion importante de glucagon. Inversement, une hyperglycémie entraîne une inhibition de la libération de glucagon.

Après un apport alimentaire riche en protéines, la concentration sanguine en acides aminés augmente fortement, et stimule la production de glucagon. Le glucagon peut ainsi permettre la transformation de ces acides aminés excédents en glucose, forme d'énergie facilement métabolisable par les cellules de l'organisme.

L'effort physique est également une source de stimulation de la libération de glucagon.(Hall & Guyton, 2016)

Le glucagon est une hormone hyperglycémiant dont la sécrétion est contrôlée majoritairement par la glycémie.

❖ Interactions entre les hormones pancréatiques

Il existe des communications intercellulaires au sein du pancréas endocrine et les hormones sécrétées peuvent réguler les autres sécrétions hormonales de cet organe créant ainsi des interrelations. Par exemple, l'insuline inhibe la sécrétion de glucagon, alors que l'amylène inhibe la sécrétion d'insuline. La somatostatine quant à elle inhibe la sécrétion de l'insuline et celle du glucagon. (Hall & Guyton, 2016)

Tableau III : Bilan des sécrétions du pancréas endocrine et rôle des hormones associées dans l'organisme chez l'homme, le chien et le chat. D'après (Ettinger & Feldman, 2010 ; Ahmed et al., 2013 ; Feldman et al., 2015 ; Hall & Guyton, 2016)

Cellules	Proportions dans la population cellulaire totale des îlots pancréatiques	Hormones	Fonctions
Alpha	25%	Glucagon	Favorise la glycogénolyse et la néoglucogénèse hépatique
			Stimule la lipolyse
			Inhibe le stockage des triglycérides hépatiques
Beta	60%	Insuline	Favorise la synthèse et le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le tissu hépatique et musculaire
			Inhibe la dégradation du glycogène et la néoglucogénèse hépatique
			Stimule le stockage des acides gras et inhibe la lipolyse
			Favorise la synthèse et le stockage protéique, inhibe le catabolisme protéique
		Agit en synergie avec l'hormone de croissance pour favoriser la croissance de l'organisme	
		Amyline	Rôle dans la sensation de satiété
Delta	10%	Somatostatine	Inhibe la production de l'hormone de croissance
			Inhibe la sécrétion de glucagon
			Inhibe la sécrétion d'insuline
			Inhibe la sécrétion de TSH
			Diminue la motilité gastrique, duodénale et de la vésicule biliaire
			Diminue les sécrétions et l'absorption intestinale
Cellules F ou PP	Rares	Polypeptide pancréatique	Inhibition de la synthèse des enzymes du pancréas exocrine et de la contraction de la vésicule biliaire

E. Les glandes surrénales

La fonction des glandes surrénales a été découverte par Thomas Addison en 1855 chez des patients présentant les symptômes suivants : une fatigue importante, une anémie et une irritabilité de l'estomac. Il établit alors le lien entre un dysfonctionnement de ces glandes surrénales et ces signes cliniques. En 1856, Brown-Sequard met ainsi en évidence leur importance vitale en réalisant des surrénalectomies sur des animaux de laboratoire. (Feldman *et al.*, 2015)

1. Anatomie comparée des glandes surrénales chez l'homme, le chien et le chat

Les glandes surrénales se situent dans l'espace rétropéritonéal, accolées au pôle crânial des reins chez l'homme et en position dorso-crâniale chez les animaux (voir Figure 34), contre le plafond lombaire et se moulent autour des veines abdominales caudales. Elles ont une structure parenchymateuse fine qui les rend mécaniquement peu résistantes et nécessitent des manipulations précautionneuses lors d'exploration chirurgicale.

Chez l'homme, les surrénales sont bien au-dessus des reins, alors que chez les mammifères domestiques elles sont plus proches du hile rénal où elles bénéficient de l'irrigation importante du rein.

A la coupe, on distingue deux zones : la corticosurrénale en périphérie, qui représente 80% de la glande, décolorée à rosée, ferme et la médullosurrénale, partie centrale rouge et flasque.

La surrénale droite est plus crâniale et plaquée contre la veine cave, sous le pilier droit du diaphragme. La surrénale gauche est contre l'aorte, à la bifurcation avec l'artère rénale (voir Figure 35 et Figure 36).

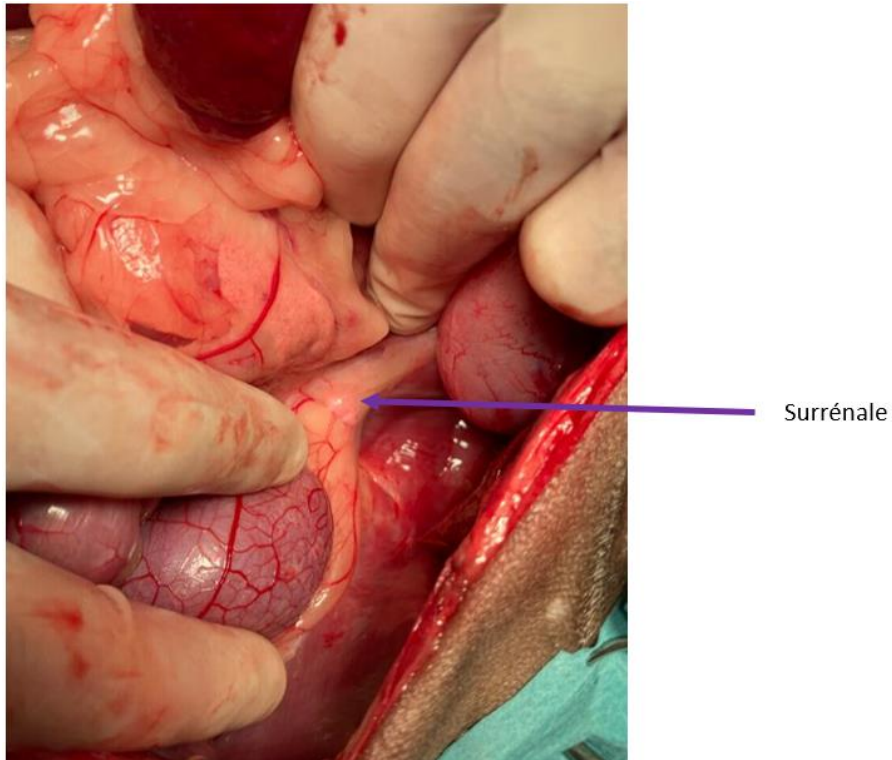


Figure 34 : Photographie de la glande surrénale gauche d'un chien sain. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Ferrand F-X., spécialiste en chirurgie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

Elles ont une forme aplatie et lenticulaire, irrégulière dans la région juxta-péritonéale (voir Figure 35 et Figure 36). Leur dimension est réduite, environ une dizaine de centimètres de long : chez le chien elles mesurent entre 2 et 2,5 centimètres de longueur et 5 à 7,5 millimètres de largeur. La surrénale gauche est généralement de plus grande taille que la surrénale droite. La surrénale gauche présente également dans cette espèce des lobes très définis alors que la surrénale droite a une forme de virgule. (Mattoon & Nyland, 2015)

Chez le chat, les glandes surrénales sont plus petites que chez le chien (voir Figure 37 et Figure 38). Elles sont plus ovales à cylindriques que chez le chien. (Mattoon & Nyland, 2015)

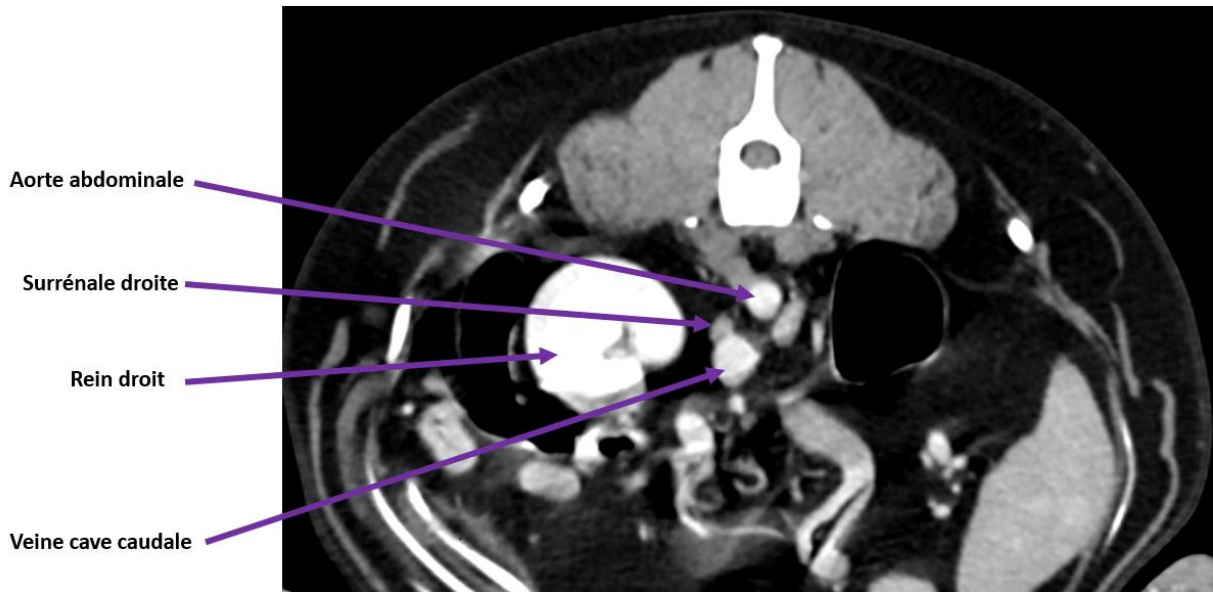


Figure 35 : Coupe transverse tomodensitométrique d'un chien sain de 7 ans mettant en évidence la surrenale droite et ses rapports anatomiques. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Rivier P., spécialiste en chirurgie et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

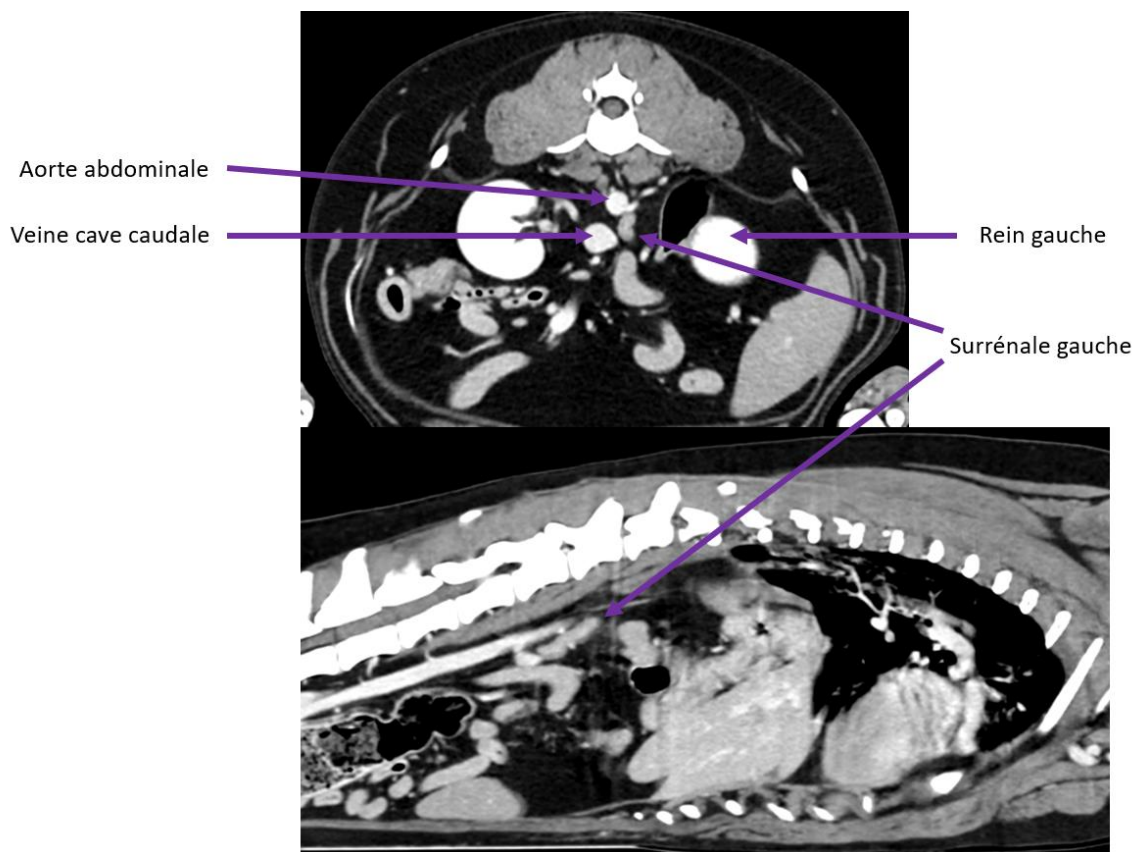


Figure 36 : Imagerie tomographique de coupes transverse et sagittale abdominale d'un chien sain de 7 ans, mettant en évidence la surrenale gauche. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Rivier P., spécialiste en chirurgie, et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

A l'échographie, les surrénales sont hypoéchogènes (voir Figure 37 et Figure 38).

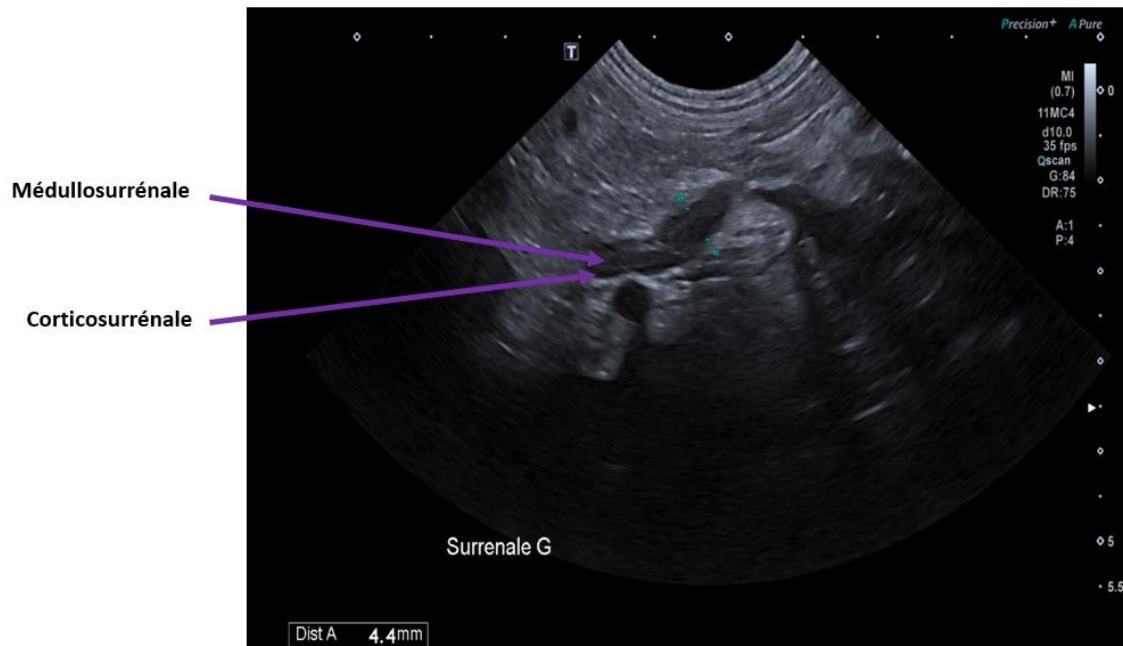


Figure 37 : Image échographique de la surrénale gauche d'un chien sain de 6 ans. La distinction entre la médullosurrénale et la corticosurrénale est visible sur cette image. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Erbacher A-L. et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

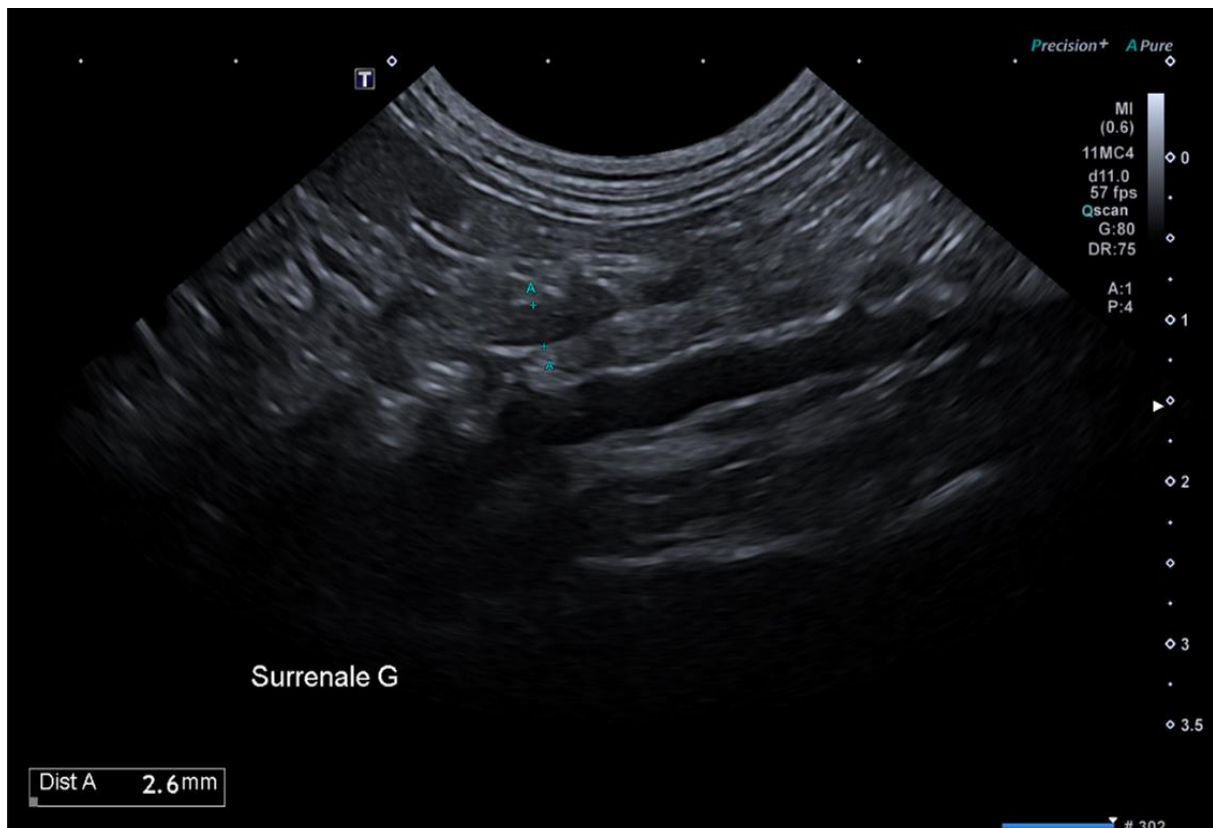


Figure 38 : Image échographique de la surrénale gauche d'un chat sain. (Avec l'aimable autorisation du Dr. Lecoindre A. spécialiste en médecine interne, du Dr. Brochard C. et de la clinique vétérinaire OnlyVet)

2. Histologie comparée des glandes surrénales chez l'homme, le chien et le chat

Les surrénales sont recouvertes d'une capsule conjonctive qui s'étend dans le parenchyme.

La médulla, au centre, provient du neurectoderme et le cortex surrénalien du mésoderme. Le cortex est divisé en trois parties distinctes de la plus externe à la plus proche de la médulla : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée (voir Figure 39).

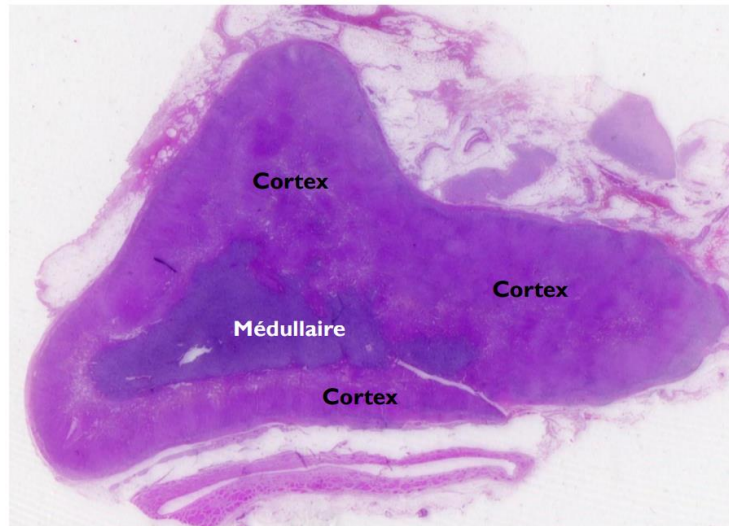


Figure 39 : Coupe histologique d'une glande surrénale de chien sain (grossissement x10). (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup)

La zone glomérulée contient des cellules cylindriques organisées en arcades. Le cytoplasme des cellules est acidophile et contient un petit noyau sombre (voir Figure 40).

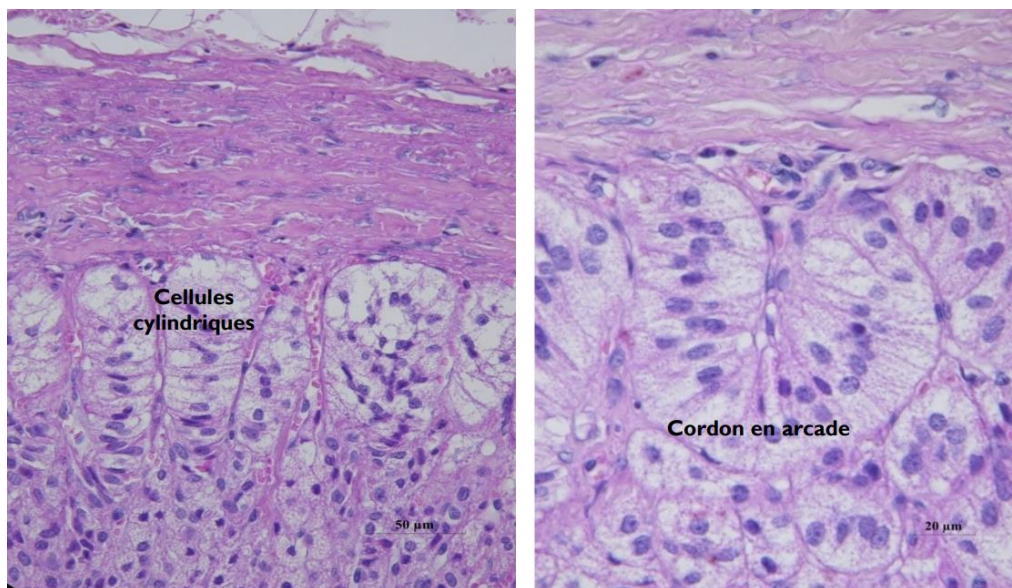


Figure 40 : Coupe histologique de la zone glomérulée des surrénales d'un chien sain. Echelle sur la photographie : 20µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup)

Entre la zone glomérulée et la zone fasciculée, on retrouve une zone intermédiaire chez les carnivores domestiques, composée de cellules indifférenciées.

La zone fasciculée est la plus importante en taille. Elle est composée de cellules disposées en cordons anastomosés, perpendiculaire à la capsule des spongiocytes, cellules rondes contenant des gouttelettes lipidiques qui renferment les esters de cholestérol nécessaires à la synthèse des hormones surrénaliennes (voir Figure 41). (Ahmed *et al.*, 2013)

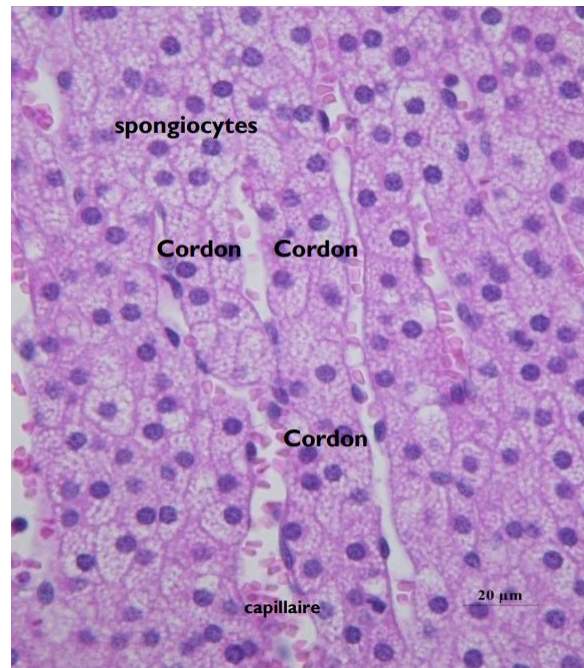


Figure 41 : Coupe histologique de la zone fasciculée des surrénales d'un chien sain. Echelle sur la photographie : 20µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro-Sup)

La zone réticulée contient de petites cellules en cordons s'organisant en réseau (voir Figure 42).

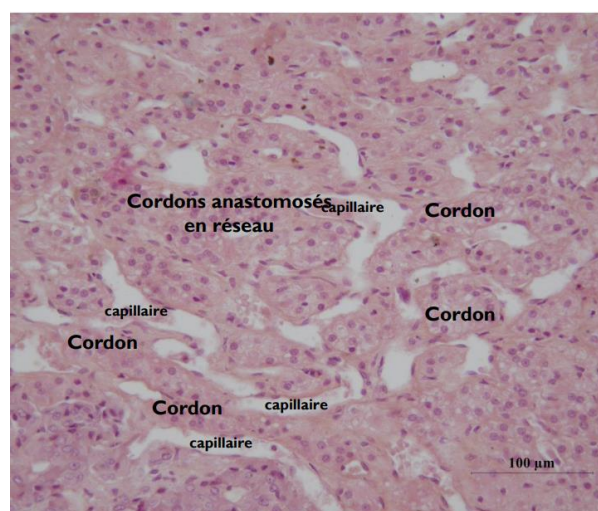


Figure 42 : Coupe histologique de la zone réticulée d'une glande surrénale d'un chien sain. Echelle sur la figure : 100µm. (Avec l'aimable autorisation du service d'histopathologie de VetAgro Sup)

Au cours de la première année de vie chez l'homme, il existe une zone supplémentaire, la zone fœtale. Cette zone participe à la production d'œstrogène durant la gestation avec le placenta. (Ahmed *et al.*, 2013)

Les cellules de la médulla sont également appelées cellules chromaffines. Elles tirent leur nom de la réaction histochimique d'oxydation des catécholamines au contact du bichromate de potassium, conduisant à la formation de pigments colorés de type brillant pour les cellules libérant de l'adrénaline et plus sombre pour celles renfermant de la noradrénaline. Ces cellules médullaires sont des cellules de type post-ganglionnaire de l'orthosympathique qui ont perdu leurs axones et leurs dendrites au cours du développement embryonnaire. Elles sont basophiles. Ce sont des cellules spécialisées dans la sécrétion : elles contiennent des granulations renfermant les catécholamines. Les cellules libérant de l'adrénaline sont majoritaires par rapport à celles libérant de la noradrénaline.

Les artères surrénaliennes supérieures et moyennes forment un réseau de capillaires fenêtrés qui plongent dans le cortex. Ces capillaires s'organisent ensuite en réseau au niveau de la zone réticulée et rejoignent le sinus veineux au sein de la médulla. L'artère surrénalienne inférieure donne l'artère médullaire rejoignant elle aussi le sinus veineux de la médulla. (Ahmed *et al.*, 2013 ; Feldman *et al.*, 2015 ; Hall & Guyton, 2016)

3. Physiologie comparée des glandes surrénales chez l'homme, le chien et le chat

Le fonctionnement physiologique des glandes surrénales est considéré comme identique chez l'homme, le chien et le chat. (Ahmed *et al.*, 2013 ; Feldman *et al.*, 2015 ; Hall & Guyton, 2016)

❖ La médullosurrénale

La médullosurrénale a un fonctionnement proche de celui d'un ganglion orthosympathique. L'innervation de la médullosurrénale est assurée par des fibres préganglionnaires du nerf splanchnique du système orthosympathique. Elle sécrète des catécholamines : l'adrénaline et la noradrénaline qui interviennent principalement dans la régulation de la pression artérielle, la dopamine et quelques neurotransmetteurs peptidiques opioïdes.

La synthèse des catécholamines est réalisée à partir de la tyrosine, un acide aminé en provenance de la ration alimentaire ou produit dans le foie à partir de la phénylalanine. Une fois entrée dans les neurones et les cellules chromaffines, la tyrosine est convertie en L-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) par la tyrosine hydroxylase. Cette réaction est l'étape limitante de la voie de synthèse des catécholamines. Il existe un rétrocontrôle de cette synthèse : une faible concentration de catécholamines stimule l'activité enzymatique de la tyrosine hydroxylase alors qu'une forte concentration en catécholamines inhibe son activité. La L-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) est ensuite décarboxylée pour donner la dopamine qui est le produit final dans certains neurones spécifiques. Dans la médullosurrénale et dans la plupart des fibres sympathiques post-ganglionnaires, la dopamine entre dans des vésicules via un transporteur actif et elle est hydrolysée. La noradrénaline est le produit final de la plupart des fibres sympathiques post-ganglionnaires. Dans la médullosurrénale, la noradrénaline sort des vésicules dans le cytoplasme des cellules chromaffines où l'enzyme phényléthanolamine N-méthyltransférase (PNMT) catalyse sa transformation en adrénaline. L'adrénaline sera de nouveau transportée dans une vésicule. Le cortisol, présent en grande quantité dans la médullosurrénale du fait de l'apport sanguin provenant en partie de la corticosurrénale stimule l'expression de l'enzyme PNMT. En conditions physiologiques, la quasi-majorité de l'adrénaline est synthétisée par la médullosurrénale alors que la noradrénaline en circulation est principalement produite par les neurones sympathiques post-ganglionnaires (voir Figure 43) (Feldman *et al.*, 2015).

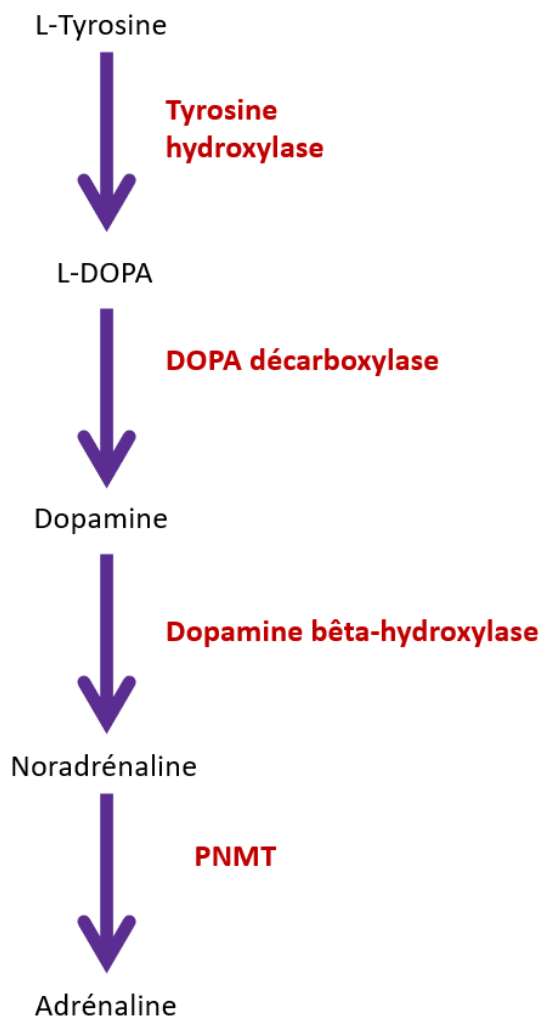


Figure 43 : Synthèse des catécholamines dans la médullosurrénale. Production personnelle d'après (Feldman et al., 2015)

Chez l'homme, 80% des catécholamines stockées dans la médullosurrénale est représentée par l'adrénaline alors qu'elle représente 70% des catécholamines chez le chien et 60% chez le chat. (Feldman *et al.*, 2015)

L'adrénaline et la noradrénaline sont stockées ensemble dans des vésicules. Ces vésicules contiennent également d'autres substances, dont la chromogranine A qui est beaucoup utilisée comme marqueur diagnostique des tumeurs neuroendocrines en médecine vétérinaire, et qui semble avoir un rôle important dans le stockage et la libération des catécholamines. (Feldman *et al.*, 2015)

Lors de l'activation du système nerveux sympathique dans des situations comme l'exercice physique, la perception d'un danger, une chirurgie, une hypovolémie, une hypotension, une hypoglycémie, ou d'autres sources de stress, les catécholamines sont sécrétées par exocytose. La demi-vie plasmatique des catécholamines est extrêmement

courte, de l'ordre d'une à trois minutes. Les catécholamines sont principalement métabolisées par le foie et les reins. Elles sont inactivées par conjugaison la plupart du temps dans le tractus digestif. Les catécholamines et leurs métabolites sont éliminés par voie urinaire.

Sous influence enzymatique, l'adrénaline est métabolisée en métanéphrine et la noradrénaline en normétanéphrine. Ces métabolites sont libérés en continu dans la circulation systémique contrairement aux catécholamines qui sont libérées de manière intermittente par exocytose des vésicules sous contrôle du système nerveux.

Les catécholamines se fixent sur des récepteurs de la membrane plasmique des cellules cibles. Une transduction du signal par une protéine G a alors lieu. L'adrénaline et la noradrénaline ont une affinité identique pour les récepteurs alpha et bêta 1. L'adrénaline est plus affine pour les récepteurs bêta 2 alors que la noradrénaline est plus affine pour les récepteurs bêta 3. Les effets des catécholamines sur les organes cibles dépendent de plusieurs facteurs : la concentration en adrénaline et noradrénaline, la densité de récepteurs membranaires et leurs sous-types. Il existe en effet plusieurs sous-types de récepteurs membranaires aux catécholamines :

- trois sous-types de récepteurs alpha 1 : 1a, 1b et 1d,
- trois sous-types de récepteurs alpha 2 : 2A, 2B, 2C,
- trois sous-types de récepteurs bêta : 1,2 et 3.

La noradrénaline se lie aux récepteurs alpha 1 des vaisseaux sanguins et entraîne une vasoconstriction. Elle se lie aux récepteurs bêta 1 cardiaque et augmente la contractilité et la fréquence cardiaque. Ces effets sont modulés par des mécanismes réflexes. L'adrénaline à forte concentration produit des effets similaires en activant les récepteurs alpha 1 et bêta 1 ce qui entraîne une vasoconstriction. A faible concentration, l'adrénaline agit préférentiellement sur les récepteurs bêta 2 qui favorisent la vasodilatation des muscles striés squelettiques (voir Tableau IV) (Feldman *et al.*, 2015).

Tableau IV : Tableau des effets des effets de la liaison des catécholamines sur leurs différents récepteurs en fonction des tissus cibles. D'après (Feldman *et al.*, 2015)

Catécholamine	Récepteur	Organe cible	Action
Adrénaline Noradrénaline	Alpha 1	Muscle lisse vasculaire	Augmentation de la vasoconstriction (augmentation de la pression sanguine)
		Foie	Augmentation de la glycolyse et de la néoglucogenèse
		Oeil	Augmentation de la contraction du muscle ciliaire (dilatation pupillaire)
		Peau	Augmentation de la contraction des muscles lisses pilomoteur (horripilation)
		Prostate	Augmentation des contractions et éjaculation
		Utérus	Augmentation des contractions de l'utérus gravide
		Intestins	Augmentation du tonus des sphincters et relâchement des muscles lisses
		Capsule splénique	Contraction du volume splénique, expulsion du sang
Adrénaline Noradrénaline	Alpha 2	Nerfs préganglionnaires	Diminution de la libération des neurotransmetteurs
		Muscle lisse vasculaire	Augmentation de la vasoconstriction
		Cellules des îlots pancréatiques	Diminution de la libération de l'insuline et du glucagon
		Plaquettes	Augmentation de l'agrégation plaquettaire
		Cellules adipeuses	Diminution de la lipolyse
		Cerveau	Diminution de la libération de noradrénaline
Adrénaline Noradrénaline	Beta 1	Myocarde	Augmentation de la force et du taux de contraction
		Rein (appareil juxtaglomérulaire)	Augmentation de la sécrétion de rénine
		Cellules adipeuses	Augmentation de la lipolyse

		La plupart des tissus	Augmentation de l'activité
		Nerfs	Augmentation de la vitesse de conduction
Adrénaline	Beta 2	Muscle vasculaire lisse	Diminution de la vasoconstriction (augmentation du flux sanguin)
		Muscle bronchique lisse	Diminution des contractions (dilatation bronchique)
		Foie	Augmentation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse
		Muscle intestinal lisse	Diminution de la motilité intestinale, augmentation du tonus des sphincters
		Cellules des îlots pancréatiques	Augmentation de la libération d'insuline et de glucagon
		Tissu adipeux	Augmentation de la lipolyse
		Muscles	Augmentation de la vitesse de contraction musculaire et de la glycogénolyse
		Foie et rein	Augmentation de la conversion de la T4 en T3
		Muscle lisse utérin	Diminution de la contraction de l'utérus non-gravide (relaxation utérine)
Noradrénaline	Beta 3	Cellules adipeuses	Augmentation de la lipolyse
		Muscle intestinal lisse	Augmentation de la motilité intestinale
Dopamine	Dopamine 1	Muscle vasculaire lisse	Diminution de la vasoconstriction (vasodilatation)
		Tubule rénal	Stimulation de la natriurèse
	Dopamine 2	Nerfs sympathiques	Inhibition de la libération synaptique de Noradrénaline
		Lactotrope pituitaires	Inhibition de la libération de prolactine
		Tractus gastro-intestinal	Fonctions paracrines

Les catécholamines produites par la médullosurrénale sont représentées par l'adrénaline et la noradrénaline. Elles permettent à l'organisme de réagir face à un stress, en augmentant la fréquence cardiaque et la contractilité cardiaque, la pression artérielle, la fréquence respiratoire, en augmentant le taux de glucose sanguin et d'acide gras ainsi que le niveau d'alerte, et en diminuant la motilité gastro-intestinale.(Feldman et al., 2015)

❖ La corticosurrénale

Le cortisol, l'aldostérone, et les androgènes sont des hormones stéroïdiennes. Leur précurseur est le cholestérol. Les lipoprotéines de faible densité (LDL) représentent 80% du cholestérol délivré aux glandes surrénales. Il existe une faible réserve en cholestérol libre qui est disponible dans les surrénales pour répondre rapidement face à une stimulation. Les esters de cholestérol stockés sont hydrolysés et le cholestérol est absorbé depuis les lipoprotéines plasmatiques. Les glandes surrénales sont également capables de synthétiser du cholestérol lors d'une stimulation. L'étape limitante de la synthèse des hormones stéroïdiennes corticosurrénales est l'étape de transfert du cholestérol dans les mitochondries, qui est régulée par la protéine de régulation « *steroidogenic acute regulatory protein* » (StAR). Les stéroïdes ne sont pas stockés dans les surrénales, leur synthèse est constante (Feldman et al., 2015).

Les hormones stéroïdiennes sont lipidiques. Elles sont transportées liées aux protéines plasmatiques. Une globuline spécifique ayant une forte affinité pour le cortisol a été identifiée, la « *corticosteroid-binding globulin* » ou transcortine. La transcortine lie 75% du cortisol circulant, 15% est lié à l'albumine et 10% est non lié. L'albumine transporte 50% de l'aldostérone, seulement 10% est lié à la transcortine, et 40% est non lié. La demi-vie du cortisol est d'une heure, et celle de l'aldostérone est de 20 minutes. Cette différence s'explique par leur affinité différente pour les protéines plasmatiques. Leur métabolisme est hépatique et leur élimination est urinaire (Ahmed et al., 2013).

Le mécanisme d'action des hormones surrénales est similaire aux autres hormones lipophiles : elles sont capables de passer la membrane cellulaire et d'interagir avec des récepteurs spécifiques cytosoliques. Le complexe formé est transféré dans le noyau, permettant la transcription de certains gènes et la synthèse de protéines spécifiques (Ahmed et al., 2013).

La zone glomérulée

La zone glomérulée de la corticosurrénale sécrète des minéralocorticoïdes qui participent à la régulation de l'équilibre hydrominéral dont l'aldostérone. La zone glomérulée est déficiente en 17-alpha-hydroxylase ce qui l'empêche de synthétiser du cortisol ou des hormones sexuelles. Elle est en revanche la seule à contenir de l'aldostérone synthase. La synthèse et la sécrétion d'aldostérone sont principalement régulées par le système rénine-angiotensine. L'augmentation de la concentration plasmatique en potassium ou en angiotensine II est à l'origine d'une libération accrue d'aldostérone par la corticosurrénale. Une diminution du volume extracellulaire augmente la sécrétion de rénine par les cellules

juxtaglomérulaires présentes autour de l'entrée des artérioles afférentes dans le glomérule rénal. La rénine catalyse la formation d'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène, à son tour converti en angiotensine II par une enzyme de conversion au niveau pulmonaire. L'angiotensine II est à l'origine de l'augmentation de la synthèse d'aldostérone. L'absence totale d'ACTH diminue la sécrétion d'aldostérone mais l'ACTH a seulement un rôle mineur dans le contrôle du taux de sécrétion d'aldostérone, et l'hypophysectomie ne conduit pas à un déficit en minéralocorticoïdes (Feldman *et al.*, 2015).

Les minéralocorticoïdes favorisent l'absorption du sodium et du chlore et l'excrétion du potassium au niveau du rein, des glandes salivaires, des glandes sudoripares, et des cellules épithéliales intestinales. Au niveau rénal, dans le tube contourné distal et dans le tube collecteur cortical, l'aldostérone augmente le nombre de canaux sodiques et potassiques et stimule l'activation des pompes Na-K-ATPase. L'absorption du chlore est passive, le potassium est échangé par la pompe Na-K-ATPase et sécrété du milieu intracellulaire vers la lumière. L'aldostérone favorise également la réabsorption du sodium et l'excrétion des ions hydrogènes en échange au niveau des tubes collecteurs. De plus, l'aldostérone réduit la concentration en sodium et augmente celle en potassium dans d'autres sécrétions comme la sueur, la salive, et les sécrétions coliques (Feldman *et al.*, 2015).

La zone fasciculée et la zone réticulée

Les zones fasciculée et réticulée de la corticosurrénale sécrètent des glucocorticoïdes dont le cortisol et la corticostérone, des stéroïdes sexuels, des androgènes dont la déhydroépiandrostérone (DHEA). Tout comme la zone réticulée, elle contient de la 17alpha-hydroxylase. Ces deux zones sont donc en mesure de synthétiser la 17alpha-hydroxypregnenolone et la 17alpha-hydroxyprogesterone, les précurseurs du cortisol et des hormones sexuelles. (Feldman *et al.*, 2015)

La régulation de la synthèse et de la sécrétion du cortisol sont assurées par l'axe hypothalamo-hypophysaire (voir Figure 44). Les axones des neurones de l'hypothalamus sécrétant la « *corticotrophin-releasing hormone* » (CRH) se terminent dans l'adénohypophyse. La CRH stimule la sécrétion de l'« *adrenocorticotropic hormone* » (ACTH) par l'hypophyse. L'ACTH est alors libérée dans la circulation sanguine. Elle se fixe sur des récepteurs surrénaliens et stimule la synthèse et la sécrétion de cortisol. Elle a également une action trophique sur les zones fasciculée et réticulée. L'augmentation de la concentration sanguine en glucocorticoïdes exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération de la CRH et de l'ACTH. La libération de CRH est également inhibée par l'augmentation de la concentration en ACTH. De plus, l'ACTH est sécrétée selon un rythme circadien avec un pic de concentration le matin chez l'homme. Un rythme diurne n'a pas été mis en évidence chez le chien et le chat. Les facteurs favorisant la libération de CRH sont le stress, l'hypoglycémie, et l'exercice physique. D'autres facteurs, en dehors de la CRH, peuvent favoriser la libération de l'ACTH : la vasopressine, l'angiotensine II, le facteur natriurétique atrial, la cholécystokinine, et les peptides vasoactifs par exemple (Feldman *et al.*, 2015).

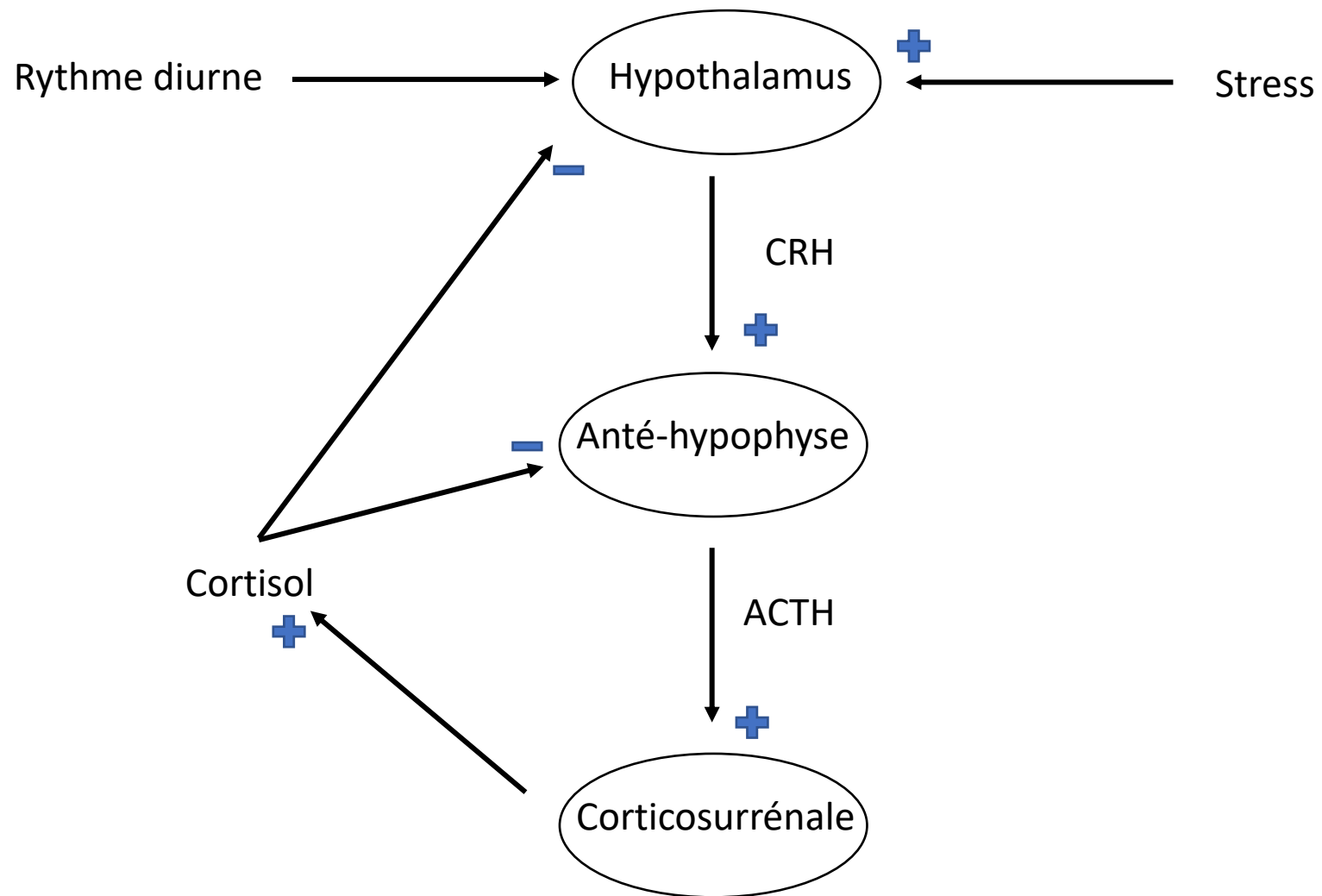


Figure 44 : Régulation de la sécrétion de cortisol selon l'axe hypothalamo-hypophysaire. Production personnelle d'après (Ahmed et al., 2013)

Les glucocorticoïdes sont à l'origine d'une multitude d'effets dans l'organisme et sont indispensables à l'homéostasie cellulaire. Les glucocorticoïdes stimulent la glucogénèse et glycogénèse hépatique, et stimulent le catabolisme protéique et lipidique. Ils sont également importants dans la réponse vasculaire aux catécholamines. Ils contribuent également au maintien d'une pression artérielle systémique normale. Ils diminuent les effets du stress. Ils permettent également un bon fonctionnement et renouvellement de la muqueuse du tractus gastrointestinal. En effet, les glucocorticoïdes favorisent l'absorption intestinale des nutriments ainsi que la croissance de la bordure en brosse et le développement des enzymes mitochondriales des cellules épithéliales. Le cortisol peut se fixer sur des récepteurs aux minéralocorticoïdes comme l'aldostérone, cependant son activité minéralocorticoïde reste faible (Feldman *et al.*, 2015). Les glucocorticoïdes favorisent l'augmentation du taux de glucose sanguin en inhibant la consommation du glucose dans les tissus périphériques, notamment au niveau des muscles et du tissu adipeux. Ils favorisent la lipolyse et la redistribution des graisses dans le foie et l'abdomen. Ils inhibent la synthèse protéique et stimulent le catabolisme protéique pour libérer des acides aminés qui seront ensuite utilisés dans la néoglucogénèse hépatique. Les glucocorticoïdes jouent un rôle dans la diurèse également en inhibant l'activité de la vasopressine dans le tubule collecteur. Ils jouent, participent à l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Les glucocorticoïdes inhibent la formation de substances pro-inflammatoires comme les prostaglandines, les thromboxanes, et les leucotriènes (voir Tableau V) (Ahmed *et al.*, 2013).

Tableau V : Effets des glucocorticoïdes sur les tissus cibles. Issu de (Ahmed et al., 2013)

Foie	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation de la néoglucogénèse - Augmentation du glycogène hépatique - Augmentation du taux de glucose circulant
Tissu adipeux	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la lipolyse
Hypothalamus, hypophyse	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de l'ACTH
Reins	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'excrétion hydrique
Différents tissus	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la réponse inflammatoire
Macrophages, lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition du système immunitaire
Estomac	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation de la sécrétion d'acide gastrique

La corticosurrénale produit principalement des minéralocorticoïdes dont la régulation est dépendante du système rénine-angiotensine et des glucocorticoïdes dont la régulation est dépendante de la sécrétion hypophysaire d'ACTH.

II. Classification des endocrinopathies néoplasiques multiples

Le premier cas humain d'endocrinopathie néoplasique multiple décrit dans la littérature remonte à 1903, par Jakob Erdheim, pathologiste autrichien (Feldman *et al.*, 2015).

Le terme de « *multiple endocrine neoplasia* » est utilisé pour la première fois en 1968 (Beatrice *et al.*, 2018).

Les syndromes d'endocrinopathies néoplasiques multiples étaient historiquement classés en deux syndromes principaux : le syndrome de « *multiple endocrine neoplasia* » de type 1, aussi appelé MEN-1 et le syndrome de « *multiple endocrine neoplasia* » de type 2, appelé MEN-2. Le syndrome de MEN-2 a ensuite été divisé en deux : le syndrome MEN-2A et le syndrome MEN-2B. Ce dernier est également appelé syndrome MEN-3 selon les auteurs. Plus récemment, un syndrome de MEN-4, ou MENX, a été introduit dans cette classification. Il est cliniquement proche du syndrome de MEN-1 mais n'implique pas le même gène (Thakker, 2014). La distinction entre ces différents types de syndrome est donc basée sur des différences génétiques et cliniques.

Le syndrome de MEN-1 implique les organes endocrines suivants : l'hypophyse, le pancréas endocrine et les glandes parathyroïdes.

Le syndrome de MEN-2A implique la thyroïde, les surrénales et les parathyroïdes.

Le syndrome de MEN-2B implique la thyroïde et les surrénales.

Le syndrome de MEN-4 implique les parathyroïdes et l'adénohypophyse.

Les tumeurs peuvent être fonctionnelles ou non.

La forme MEN-1 est causée par des mutations inactivant un gène inhibiteur de croissance. La forme MEN-2 est causée par des mutations du promoteur d'un gène de croissance.

Il existe des formes familiales avec des mutations autosomiques dominantes et d'autres cas sporadiques sans mise en évidence de transmission familiale. (Feldman *et al.*, 2015)

Les endocrinopathies néoplasiques multiples sont rares chez le chien et le chat. Parmi ces cas, ceux présentant des similitudes avec les syndromes connus et répertoriés chez l'homme sont encore plus rares.

Les prévalences de ces maladies dans la population canine et féline ne sont pas connues. En 2018, une étude rétrospective des cas de néoplasies endocrines multiples mis en évidence post-mortem au sein d'une population de 951 chiens et 1155 chats décédés ou euthanasiés à la « *Clinic for Small Animal Internal Medicine* » de l'université de Zurich sur une période de 10 ans entre 2004 et 2014 révèle que la prévalence des néoplasies endocrines multiples au sein de cette population est de 2,1% dans l'espèce canine et de 1,3% dans l'espèce féline. Un seul chien présentait une atteinte d'organes endocrines ressemblant au syndrome de MEN-1 chez l'homme, dénommé dans l'étude sous le terme de « *MEN-1 like syndrome* » : il présentait un insulinome et un adénome pituitaire. Les autres cas de combinaisons d'organes endocrines atteints n'étaient pas compatibles avec la classification des syndromes de MEN décrits chez l'homme. (Beatrice *et al.*, 2018)

A. Etude comparée du syndrome MEN-1 chez l'homme, le chien et le chat

La néoplasie endocrine multiple de type 1 (MEN-1), aussi appelée syndrome de Wermer, est une maladie rare avec une prévalence de 2 à 20 pour 100 000 personnes (Feldman *et al.*, 2015 ; Gardner, 2017). C'est un syndrome tumoral rare et héréditaire. Ce syndrome est transmis de manière autosomique dominante. Cette maladie est caractérisée par une prédisposition à développer de multiples tumeurs primitives endocrines parathyroïdiennes, pancréatiques, et hypophysaires ainsi que des tumeurs non-endocrines (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Il n'existe pas de prédisposition de genre dans le syndrome de MEN-1 chez l'homme et il peut affecter toutes les classes d'âge (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Ce syndrome est décrit chez l'homme pour la première fois en 1903 par Erdheim et est plus tard défini par Underdahl et Werner (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les glandes endocrines impliquées dans le syndrome de MEN-1 sont, dans l'ordre décroissant de prévalence d'apparition tumorale au sein de la population globale, les parathyroïdes, le pancréas, et l'hypophyse. Une atteinte de deux de ces trois glandes peut suffire pour établir un diagnostic de MEN-1 (Brandi *et al.*, 2001 ; Feldman *et al.*, 2015).

Les autres tumeurs pouvant être impliquées dans le syndrome de MEN-1 chez l'homme sont les carcinomes intestinaux dans 2% des cas, les carcinomes bronchiques dans 2% des cas, les tumeurs de type entérochromaffines gastriques dans 10% des cas, les tumeurs corticosurrénales dans 40% des cas, et plus rarement, les phéochromocytomes avec moins de 1% des cas.

Les manifestations non-endocrines chez l'homme sont principalement des tumeurs du système nerveux central, incluant des méningiomes, des épéndymomes et des schwannomes. Des tumeurs cutanées telles que des lipomes, des angiofibromes et collagénomes et des tumeurs des muscles lisses comme les léiomyomes sont également décrites (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Le syndrome de MEN-1 est causé par des mutations inactivant le gène suppresseur de tumeur MEN1 qui code pour une protéine appelée ménine (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype simple et la surveillance individuelle de la mutation n'est pas possible actuellement (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Dans ce syndrome, l'hyperplasie ou les tumeurs parathyroïdiennes sont présentes dans 90% des cas. L'hyperplasie ou le développement tumoral pancréatique ont lieu dans 30-70% des cas. L'hypophyse est touchée dans 30-40% des cas. Ce syndrome survient autour de l'âge de 40 ans environ. (Brandi *et al.*, 2001 ; Kouvaraki *et al.*, 2002 ; Triponez *et al.*, 2006 ; Thakker *et al.*, 2012 ; Kamilaris & Stratakis, 2019)

Dans une cohorte de 924 patients ayant développé un syndrome MEN-1, 160 d'entre eux, soit 17% ont développé des tumeurs associées au syndrome MEN-1 avant l'âge de 21 ans. Chez ces jeunes patients, une hyperparathyroïdie primaire a été diagnostiquée dans 75% des cas avant 21 ans, suivi d'adénome hypophysaire dans 34% des cas, de tumeurs pancréatiques neuroendocrines dans 34% des cas. Au sein de ces tumeurs pancréatiques neuroendocrines,

il y avait 14% de tumeurs non fonctionnelles, 12% d'insulinomes, et 2% de gastrinomes. Des tumeurs surrenaliennes dans 1% des cas (2 patients) et une tumeur neuroendocrine thymique dans 1% des cas (1 patient) ont également été mises en évidence dans cette cohorte. Plus rarement, des cas de syndrome de MEN-1 ont été diagnostiqués avant l'âge de cinq ans, mais la majorité est diagnostiquée après l'âge de 10 ans (Goudet *et al.*, 2015 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

Dans l'espèce canine, quatre cas d'endocrinopathies néoplasiques multiples présentant des similitudes avec un syndrome de MEN-1 sont décrits dans la littérature (Walker *et al.*, 2000 ; Beatrice *et al.*, 2018). Le premier cas d'endocrinopathie néoplasique multiple dans l'espèce canine évoquant des similitudes avec le syndrome de MEN-1 chez l'homme a été décrit en 2000 (Walker *et al.*, 2000).

Chez le chat, trois cas d'endocrinopathies néoplasiques multiples sont décrits dans la littérature se rapprochant d'un syndrome de MEN-1 (Reimer *et al.*, 2005 ; Roccabianca *et al.*, 2006). Ces études de cas mettent en évidence que le phénotype lésionnel observé, les similitudes cliniques et pathologiques chez ces trois chats ressemblent à un sous-type du syndrome de MEN-1 décrit chez l'homme.

1. Données génétiques

❖ *Chez l'homme*

Les mutations génétiques à l'origine de ce syndrome de MEN-1 sont portées par le gène suppresseur de tumeur *MEN1*.

Le gène *MEN1* est localisé sur le chromosome 11 chez l'homme. Il a été identifié pour la première fois en 1997. Il comprend plus de 9000 paires de bases d'ADN contenant 10 exons (Lemmens *et al.*, 1997), (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Ce gène code pour une protéine nucléaire, la « *menin* » ou ménine, dont le rôle est de réguler la transcription, la stabilité du génome, la prolifération et la division cellulaire (Feldman *et al.*, 2015). La ménine est une protéine de 610 acides aminés. C'est une molécule ubiquiste qui est principalement localisée dans le noyau cellulaire (Thakker, 2014). C'est une protéine inhibitrice du développement tumoral dans les organes endocrines.

Il n'existe pas encore de corrélations précisément définies entre le génotype et le phénotype exprimé dans les cas de mutations germinales du gène *MEN1* (de Herder, 2020).

Chez les patients atteints du syndrome de MEN-1, environ 90% ont un parent affecté, et seulement 10% présentent une mutation *de novo* du gène *MEN1* (Lemos & Thakker, 2008).

Des mutations germinales hétérozygotes du gène *MEN1* sont identifiées dans 70-90% des cas de syndrome familial MEN-1. Plus de 1300 mutations de ce gène ont été identifiées (Lemos & Thakker, 2008). Elles sont dispersées sur toute la région codante du gène. Il n'existe pas encore de corrélations précisément définies entre le génotype et le phénotype exprimé dans les cas de mutations germinales du gène *MEN1* (de Herder, 2020). La majorité des mutations germinales du gène *MEN1* (69%), sont considérées comme pathologiques : elles peuvent être à l'origine d'une troncature prématurée de la ménine, comme des mutations de décalage de cadre (42%) et de mutations nonsense (14%), ou par des délétions de région d'exon attribuables à des défauts d'épissages (10,5%) ou à des délétions plus importantes (2,5%) (Lemos & Thakker, 2008), (Kamilaris & Stratakis, 2019). D'autres mutations ont également été mises en évidence comme des mutations faux-sens (25,5%) et des suppressions d'un ou plusieurs acides aminés, ou des insertions (5,5%). Leur pathogénicité reste inconnue à ce jour (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Entre 5 et 25% des patients atteints d'un syndrome de MEN-1 ne présentent pas de mutations sur la région codante du gène *MEN1*. Ces individus semblent avoir des délétions partielles ou totales de gène, et il est supposé que ces mutations aient lieu sur le promoteur du gène ou dans des régions non traduites (Tham *et al.*, 2007 ; Lemos & Thakker, 2008 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

Dans d'autres cas de patients, représentant 5 à 10% des cas familiaux diagnostiqués comme syndrome de MEN-1, les manifestations cliniques, typiquement associées à des mutations du gène *MEN1*, étaient en réalité engendrées par d'autres causes (Turner *et al.*, 2010 ; Kamilaris & Stratakis, 2019). Ces phénocopies du syndrome de MEN-1 peuvent être attribuées dans 1 à 2% des cas au syndrome de néoplasie endocrine multiple de type 4 (MEN-4) qui présente cliniquement les mêmes atteintes des organes endocrines. Ce syndrome résulte cependant d'une origine génétique différente. Il est identifié et classé chez l'homme comme présentant des mutations inactivant le gène suppresseur de tumeur CDKN1B. Ce gène

code pour l'inhibiteur p27^{kip1} de kinase 2 cycline-dépendante. Les manifestations cliniques de ce syndrome de MEN-4 sont des adénomes hypophysaires et parathyroïdiens, des tumeurs neuroendocrines et d'autres tumeurs bénignes ou malignes variées. Les mutations germinales les plus communes ayant pu être identifiées dans 1 à 2% des phénotypes incluent celles attribuables à des mutations de gènes codant pour des parties complémentaires de l'inhibiteur de kinase dépendante de la cycline (CDKN). (Pellegata *et al.*, 2006 ; Agarwal *et al.*, 2009 ; Turner *et al.*, 2010 ; Pellegata, 2012)

La troncature prématurée de la ménine la rend non fonctionnelle. Elle ne peut donc plus assurer ses différents rôles dans la régulation épigénétique et dans la transcription génique. En effet, physiologiquement, la ménine interagit avec d'autres protéines et enzymes impliquées dans des complexes protéiques en association avec la chromatine, ainsi qu'avec des facteurs de transcription. Il a été montré que plus d'une cinquantaine de protéines différentes peuvent interagir avec la ménine. Ces interactions protéiques permettent la régulation de l'expression de gènes cibles, et notamment ceux impliqués dans la prolifération cellulaire. Il est également supposé que la ménine joue un rôle dans la réparation de l'ADN, dans la signalisation cellulaire, la structure du cytosquelette, la division cellulaire, l'adhésion cellulaire, et la motilité cellulaire. (Kamilaris & Stratakis, 2019)

Chez l'homme, le syndrome de MEN-1 est expliqué à l'échelle génétique par des mutations du gène MEN1, codant pour la ménine, un inhibiteur du développement tumoral au sein des tissus endocrines. C'est un syndrome héréditaire, à transmission autosomique dominante.

❖ ***Chez le chien***

La séquence de l'ARN messager du gène MEN1 isolé dans des parathyroïdes de chien présente des similitudes étroites avec celle de l'ARN messager du gène MEN1 de l'homme (Goldstein *et al.*, 2007).

❖ ***Chez le chat***

Dans l'étude de cas de 2006 (Roccabianca *et al.*, 2006), les exons 1 à 8 du gène de la ménine féline ont été séquencés et présentent une homologie de 93% avec la séquence du gène humain et les séquences d'acides aminés correspondantes partagent 98% d'homologie. La séquence d'ADN complémentaire (ADNc) *Men1* a été déposée dans la base de données nucléotidique de l'Institut Européen de Bioinformatiques « *European Bioinformatics Institute's nucleotide sequence database* ». Le séquençage ADN de l'ADNc *Men1* félin donne une séquence incomplète de 1266 paires de bases. La séquence obtenue représentait les exons 1 à 8. La traduction du *Men1* félin a donné lieu à une séquence de 421 résidus ayant 98% d'homologie avec la protéine ménine humaine (Roccabianca *et al.*, 2006).

La purification de l'ADN et l'amplification de l'ADN complémentaire (ADNc) des tissus lésionnels dans deux cas décrits dans la littérature (Roccabianca *et al.*, 2006) pour documenter les mutations dans la séquence du gène de la ménine féline n'ont pas donné de résultats concluants.

La forte homologie mise en évidence entre les huit premiers exons félins avec les exons humains suggère que les gènes humain et félin codant pour la ménine partagent la même fonction commune. Plus précisément, l'étude montre que les domaines de liaisons pour NFkB, Jun D, et le premier Smad 3 sont identiques chez les chats et chez l'homme (Guru *et al.*, 1998 ; Roccabianca *et al.*, 2006).

La forte homologie de la séquence protéique suggère un rôle similaire du gène codant pour la ménine chez l'homme et chez le chat. Dans l'espèce canine, les données génétiques complètes sont manquantes.

2. Données cliniques et démarches diagnostiques

❖ *Chez l'homme*

Selon les consensus actuels, le diagnostic clinique du syndrome de MEN-1 repose sur l'identification chez un patient d'au moins deux tumeurs endocrines impliquant les parathyroïdes, les tumeurs entéropancréatiques et les tumeurs hypophysaires ; sur le développement chez un patient d'une tumeur compatible avec les tumeurs décrites dans ce syndrome et ayant un lien de parenté au premier degré avec un patient diagnostiqué cliniquement comme atteint du syndrome de MEN-1 ; et enfin sur l'identification d'une mutation du gène MEN1 chez un individu asymptomatique et sans anomalies paracliniques (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Pathologie des parathyroïdes et démarches diagnostiques recommandées

L'hyperparathyroïdie primaire est généralement le premier signe à apparaître et survient dans 90% des cas présentant un syndrome de MEN-1. Elle apparaît précocement autour de l'âge de 20 à 25 ans (Kamilaris & Stratakis, 2019) sans prédisposition de sexe. Le plus souvent, trois ou quatre glandes parathyroïdes sont atteintes soit la totalité ou quasi-totalité (Singh *et al.*, 2021). Elles peuvent présenter seulement une hyperplasie, des adénomes multiples ou plus rarement de carcinomes (Feldman *et al.*, 2015).

Les signes cliniques secondaires à cette hyperparathyroïdie primaire dépendent du degré d'hypercalcémie. Certains patients peuvent être asymptomatiques. Les signes cliniques décrits sont généralement de la confusion, de la léthargie, une polyuro-polydipsie, une anorexie, une constipation, une néphrocalcinose, et une augmentation de la résorption osseuse consécutifs à l'hypercalcémie (Marini *et al.*, 2006a ; Thakker *et al.*, 2012 ; Feldman *et al.*, 2015).

La prévalence de l'apparition d'urolithiases et d'une résorption osseuse chez les individus jeunes est élevée. Les complications osseuses et rénales sont fréquentes dans les stades avancés de la maladie et dans les cas associés à des gastrinomes. En effet, l'hypercalcémie aggrave l'hypergastrinémie due au gastrinome (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les cas d'hypercalcémie sévère ou de cancer des parathyroïdes restent rares (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire est basé sur la mise en évidence d'une hypercalcémie sanguine associée à des taux de PTH au-dessus des valeurs usuelles. En raison de l'atteinte multi-glandulaire chez la plupart des patients, l'imagerie médicale est peu indicative en préopératoire afin de localiser les glandes parathyroïdiennes impliquées : l'échographie de la région du cou, la scintigraphie avec du ^{99m}Tc *Sestamibi*, ou un examen tomodensitométrique thoracique. Une exploration chirurgicale bilatérale de la région du cou est indiquée afin d'identifier correctement l'ensemble des glandes parathyroïdes impliquées (Nobecourt *et al.*, 2018 ; Kamilaris & Stratakis, 2019). Cependant, l'utilisation de l'imagerie afin de détecter des parathyroïdes ectopiques atteintes doit encore être étudiée (Kamilaris & Stratakis, 2019).

L'hyperparathyroïdie primaire est souvent le premier signe clinique du syndrome de MEN-1. Il résulte d'une hyperplasie ou d'adénomes hypophysaires impliquant souvent plusieurs glandes. L'examen complémentaire de choix est l'analyse biochimique.

Pathologie du pancréas endocrine et démarches diagnostiques recommandées

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (pNETs) ou pancréatico-duodénales sont présentes chez 30 à 70% des patients atteints du syndrome de MEN-1. Ce groupe de tumeurs comprend les gastrinomes, les insulinomes, les glucagonomes, et les tumeurs sécrétant de vasoactive intestinal peptide (VIP). Ces tumeurs peuvent également être non fonctionnelles (NF-pNET). La prévalence des tumeurs non fonctionnelles est de 20 à 55% chez les patients autour de 40 ans (Feldman *et al.*, 2015 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

Le diagnostic des tumeurs gastro-entéro-pancréatiques passe par la mesure des taux sériques de gastrine, de glucagon, d'insuline, de proinsuline, de peptide C, de chromogranine A, du polypeptide pancréatique, et du peptide intestinal vasoactif (VIP) (Singh *et al.*, 2021).

Les **gastrinomes** sont les tumeurs neuroendocrines pancréatiques les plus communes dans le syndrome de MEN-1. Autour de l'âge de 40 ans, la prévalence des gastrinomes est de 30 à 40% (Kamilaris & Stratakis, 2019). Les manifestations cliniques des gastrinomes résultant de l'hypersecretion de gastrine sont des douleurs de l'abdomen crânial, des reflux œsophagiens, de la diarrhée, et des ulcères récurrents pouvant être perforants. Ces manifestations cliniques sont regroupées sous le terme de syndrome de Zollinger-Ellison. Il est la cause principale de morbidité et mortalité dans le syndrome MEN-1. Les gastrinomes métastasent fréquemment au niveau des nœuds lymphatiques périphériques, et moins fréquemment au foie (Marini *et al.*, 2006a ; Thakker *et al.*, 2012 ; Feldman *et al.*, 2015 ; Gardner, 2017 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

Le diagnostic des gastrinomes passe par la mesure d'une concentration sanguine élevée de gastrine, la présence d'une hyperchlorhydrie ou hyperacidité gastrique ou d'un pH stomacal inférieur à 2. L'imagerie médicale est nécessaire pour la localisation de la tumeur : les techniques les plus sensibles sont la gastroscopie et l'échographie endoscopique et l'examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les **insulinomes** s'expriment sous la forme de symptômes hypoglycémiques. La prévalence des insulinomes est de 10% à l'âge de 40 ans. Il s'agit de tumeur unique dans 85% des cas et à localisation multiple dans 6 à 13% des cas. Les insulinomes peuvent être également associés à d'autres pNETs. Les métastases restent rares et représentent 4 à 14% des cas (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Le diagnostic d'un insulinome dans le cadre d'un syndrome de MEN-1 passe par la mise en évidence d'une hypoglycémie qui se résout rapidement après administration de glucose et par la mise en évidence simultanée de cette hypoglycémie avec une augmentation inappropriée d'insuline, de peptide C ou de pro-insuline plasmatique. Les insulinomes sont difficiles à localiser du fait de leur petite taille. Les techniques d'imagerie les plus sensibles

sont l'utilisation combinée de l'échographie, d'examen tomodensitométrique, d'examen IRM avec une écho-endoscopie (Kamilaris & Stratakis, 2019).

La prévalence des autres pNETs comme les glucagonomes et les tumeurs sécrétantes de vasoactive intestinal peptide (tumeurs VIP-sécrétantes) représente 2% des cas à l'âge de 40 ans (Thakker *et al.*, 2012 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les **glucagonomes** peuvent se manifester par des éruptions cutanées sous la forme d'un érythème migrant et des zones de nécrose cutanée, une perte de poids, une anémie, ou une stomatite. Ce sont principalement des tumeurs de la queue du pancréas. Les métastases sont fréquentes au moment du diagnostic et représentent 50 à 80% des cas (Thakker *et al.*, 2012 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les **tumeurs sécrétantes de vasoactive intestinal peptide** sont rares. Elles s'expriment cliniquement par une diarrhée aqueuse, associée à une hypokaliémie et une achlorhydrie le plus souvent (Feldman *et al.*, 2015 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les tumeurs non sécrétantes sont les plus communes dans le syndrome de MEN-1 et elles sont de plus en plus mises en évidence grâce aux protocoles de suivi biochimique et par imagerie. Le risque de métastase est important, surtout si la tumeur est de grande taille. Les NF-pNETs malignes sont la principale cause de décès dans le syndrome de MEN-1 (Thakker *et al.*, 2012 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques regroupent par ordre décroissant de prévalence et d'importance, les tumeurs non-fonctionnelles pNETs, les gastrinomes avec un syndrome de Zollinger-Ellison associé ; les insulinomes, les glucagonomes et les tumeurs VIP-sécrétantes. Le diagnostic passe par des examens biochimiques et d'imagerie médicale, notamment l'écho-endoscopie.

Pathologie de l'hypophyse et démarches diagnostiques recommandées

Les tumeurs hypophysaires sont présentes dans 30 à 40% des cas de MEN-1. Ce sont principalement des macro-adénomes uniques. Ces tumeurs sont plus invasives localement, et répondent moins favorablement aux traitements que les tumeurs hypophysaires seules sans contexte de syndrome de MEN-1. Les manifestations cliniques peuvent être de deux ordres :

- Les signes cliniques dus à la sécrétion massive d'hormones, le plus souvent la prolactine avec apparition de galactorrhée, d'aménorrhée, et de l'infertilité chez la femme et apparition d'hypogonadisme, troubles de la fonction sexuelle, et gynécomastie chez l'homme. Les tumeurs hypophysaires sécrétant de la prolactine représentent 60% des tumeurs de l'hypophyse associées à un syndrome de MEN-1. La deuxième tumeur hypophysaire la plus courante, avec une prévalence de 25% des cas, sécrète de la *growth hormone* (GH) et induit une acromégalie. Les tumeurs sécrétantes d'ACTH et à l'origine d'un syndrome de Cushing sont les moins courantes dans le syndrome de MEN-1. D'autres tumeurs sont non fonctionnelles.

- Les signes cliniques dus à la compression des tissus environnants suite à l'envahissement local de la tumeur comme des maux de tête ou des troubles de la vision (Marini *et al.*, 2006a ; Thakker *et al.*, 2012 ; Feldman *et al.*, 2015).

Le diagnostic par imagerie de choix et l'examen IRM. Une évaluation biochimique est également recommandée (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les tumeurs hypophysaires peuvent être sécrétantes ou non. Le prolactinome est la tumeur la plus fréquente dans le syndrome de MEN-1. Le diagnostic passe par des examens d'imagerie en coupes et des analyses biochimiques.

Les autres tumeurs

Les autres tumeurs pouvant être décrites dans le syndrome de MEN1 sont des carcinomes thymiques dans 2 à 8% des cas, touchant préférentiellement les hommes, et associés à un pronostic réservé avec des récives fréquentes et un risque de mortalité élevé ; des carcinomes bronchiques, touchant préférentiellement les femmes ; et des tumeurs carcinoïdes neuroendocrines des cellules entérochromaffines gastriques (van Leeuwaarde *et al.*, 2017).

Les femmes ayant un syndrome de MEN-1 semblent également présenter un risque plus élevé de développer un cancer du sein (van Leeuwaarde *et al.*, 2017).

L'imagerie médicale par examen tomodensitométrique ou IRM de la région thoracique est l'examen de choix pour diagnostiquer ces tumeurs (Kamilaris & Stratakis, 2019).

❖ **Chez le chien**

Le premier cas d'endocrinopathie néoplasique multiple dans l'espèce canine présentant des similitudes avec le syndrome de MEN-1 décrit chez l'homme, évocateur d'un « *MEN-1 like syndrome* », a été rapporté en 2000 chez un chien mâle croisé de 12 ans présentant un hyperparathyroïdisme primaire associé à un adénome pituitaire et un hypercorticisme d'origine hypophysaire (Walker *et al.*, 2000). Les signes cliniques présentés par le chien étaient de la polyuro-polydipsie évoluant depuis quatre mois, une ptose abdominale, une séborrhée et une polypnée.

La démarche diagnostique est le plus souvent principalement basée sur l'investigation des signes cliniques présentés.

Dans le cas d'une suspicion d'hyperparathyroïdie primaire, l'analyse biochimique permet la mise en évidence d'une hypercalcémie. Un dosage de PTH est également intéressant.

Les tumeurs primaires de l'hypophyse ont différentes origines selon le type cellulaire dont elles dérivent. Chez les carnivores domestiques, elles peuvent être des tumeurs corticotropes,

somatotropes, thyroïdiques, gonadotropes, et lactotropes. La plus fréquemment rencontrée dans l'espèce canine en dehors d'un contexte d'endocrinopathies néoplasiques multiples est l'adénome corticotrope avec la sécrétion d'ACTH de manière incontrôlée et un syndrome d'hypercorticisme qui en découle. Les symptômes et les signes cliniques vont être différents selon la nature de la tumeur (Withrow *et al.*, 2013).

Dans le cas d'une suspicion de tumeur hypophysaire ACTH-sécrétante, ou face à des signes cliniques évocateurs d'un hypercorticisme, la démarche diagnostique reste identique à celle d'une suspicion d'atteinte hypophysaire sans contexte d'endocrinopathies néoplasiques multiples. Des tests spécifiques sont recommandés afin de confirmer ou d'infirmer la suspicion clinique : le test de stimulation à l'ACTH, le test de freinage à la dexaméthasone faible dose et le test de freinage à la dexaméthasone forte dose (Walker *et al.*, 2000).

Des examens d'imagerie semblent également envisageables, a minima des radiographies thoraciques et une échographie abdominale comme cela a été réalisé dans le premier cas rapporté de « MEN-1 like syndrome » (Walker *et al.*, 2000). Cependant, ces examens ne présentent pas toujours une bonne sensibilité, et dans le cas décrit, ils n'avaient révélé aucune anomalie. Actuellement, avec les possibilités d'utilisation de méthodes d'imagerie plus poussées, notamment l'examen tomodensitométrique et l'examen par résonance magnétique, la suspicion diagnostique semble facilitée.

En médecine vétérinaire, le diagnostic est établi à la suite d'examens histologiques et immunohistochimiques sur les organes endocrines impliqués.

Dans l'espèce canine, un cas de « *MEN-1 like syndrome* » a été décrit en 2018 dans l'étude rétrospective des cas de néoplasies endocrines multiples mis en évidence *post-mortem* à la « *Clinic for Small Animal Internal Medicine* » de l'université de Zurich. Il a été mis en évidence la présence d'un adénome de la pars distalis de l'hypophyse positif à l'ACTH associé à un insulinome et un phéochromocytome chez une chienne Yorkshire Terrier de 12 ans. Il s'agissait du seul cas de l'étude pouvant cliniquement être classé selon les critères de la classification humaine des syndromes de « *multiple endocrine neoplasia* » parmi une population de 951 chiens et 1155 chats décédés ou euthanasiés à la « *Clinic for Small Animal Internal Medicine* » sur une période de 10 ans entre 2004 et 2014. Les signes cliniques, les examens complémentaires et la raison du décès ou de l'euthanasie n'étaient pas précisés (Beatrice *et al.*, 2018).

D'autres cas d'endocrinopathies néoplasiques multiples décrits dans la littérature chez le chien peuvent présenter des similitudes avec le syndrome de MEN-1 décrit chez l'homme sans pouvoir être classés comme « *MEN-1 like syndrome* » selon la définition clinique du syndrome (Feldman *et al.*, 2015) : par exemple, une autopsie incomplète dans un cas évocateur d'un « *MEN-1 like syndrome* » chez un chien d'eau portugais femelle de dix ans présentant un gastrinome et un somatostatine dont les examens nécropsiques des parathyroïdes et de l'hypophyse n'avaient pas été réalisés (Hoenerhoff & Kiupel, 2004) ; ou encore une combinaison de tumeurs ne répondant pas à la classification établie chez l'homme comme dans le cas d'un chien croisé de douze ans présentant simultanément un insulinome, un

adénocarcinome surrénalien bilatéral sans anomalie hypophysaire à l'examen histologique et immunohistochimique et un paragangliome aortique (Kiupel *et al.*, 2000).

Il existe très peu de descriptions cliniques de cas de « MEN-1 like syndrome » dans l'espèce canine. Ce syndrome reste rare dans cette espèce.

❖ **Chez le chat**

La première description d'une endocrinopathie néoplasique multiple présentant des similitudes avec le syndrome de MEN-1 dans l'espèce féline remonte à 2005, dans le *Journal of the American Veterinary Medical Association*, chez un chat européen mâle stérilisé de 13 ans (Reimer *et al.*, 2005). Ce chat présentait un adénome parathyroïdien sécrétant avec une hyperparathyroïdie primaire associée ; un insulinome sécrétant ; et un adénome surrénalien avec un hyperaldostéronisme primaire associé. Les prévalences de chacune de ces trois masses néoplasiques (adénome parathyroïdien, adénome surrénalien, et une tumeur insulino-sécrétante) identifiées chez ce chat sont très rares dans l'espèce féline. Cliniquement, ce cas peut donc être classé comme un « *MEN-1 like syndrome* ».

En 2006, l'école vétérinaire de l'université de Milan a décrit deux cas chez des chats européens de respectivement 12 et 13 ans (Roccabianca *et al.*, 2006). Un carcinome multiple envahissant des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques, un adénome pituitaire corticotrope et une hyperplasie des cellules C thyroïdiennes et des cellules principales parathyroïdiennes ont été mis en évidence sur la base des résultats histologiques et immunohistochimiques dans ces deux cas. Un adénocarcinome du pancréas exocrine a été diagnostiqué chez les deux chats. L'un des chats présentait également un carcinome hépatocellulaire. D'un point de vue clinique et pathologique, ces deux cas peuvent également être classés comme « *MEN-1 like syndromes* ».

Les signes cliniques décrits étaient une léthargie, une intolérance à l'effort, une ventroflexion, et constipation occasionnelle évoluant depuis quelques mois associés à une masse dans la région du cou à gauche et un souffle cardiaque dans un contexte d'antécédents d'adénomes parathyroïdiens droits non sécrétants pris en charge chirurgicalement deux ans auparavant dans le premier cas (Reimer *et al.*, 2005).

Les deux autres cas (Roccabianca *et al.*, 2006) présentaient des lésions dermatologiques : des zones multifocales d'alopecie symétrique sur les flancs, l'abdomen et les extrémités, des lésions multifocales sur les coussinets des quatre membres ainsi qu'une peau fine ; ainsi que des signes cliniques et paracliniques en faveur d'un diabète sucré insulino-résistant : polyuro-polydipsie et polyphagie, et un hypercorticisme d'origine pituitaire.

La démarche diagnostique a été similaire dans les trois cas avec des examens complémentaires biochimiques, d'imagerie, histologiques et immunohistochimiques.

Pour l'analyse immunohistochimique, des marqueurs ont été utilisés : la chromogranine A et l'énolase neurospécifique sont appliquées sur tous les tissus endocrines. Les différents

anticorps spécifiques utilisés sont initialement dirigés contre les Ag humains mais peuvent être utilisés chez d'autres espèces de mammifères (Roccabianca *et al.*, 2006).

Pathologie des parathyroïdes et démarches diagnostiques

Une hyperplasie des cellules principales dans deux cas (Roccabianca *et al.*, 2006) et un adénome parathyroïdien (Reimer *et al.*, 2005) dans un autre cas ont été décrits. Une hyperparathyroïdie primaire a été mise en évidence uniquement dans un cas sur trois, celui présentant un adénome parathyroïdien.

Les analyses biochimiques réalisées dans ces cas de suspicion d'atteinte des glandes parathyroïdes sont la mesure de la calcémie ionisée pour mettre en évidence une hypercalcémie ; et un dosage de la PTHrP « *parathyroid hormone-related protein* » pour poser le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire (Reimer *et al.*, 2005).

Une échographie du cou peut être envisagée pour mettre en évidence la masse parathyroïdienne (Reimer *et al.*, 2005).

Pour l'analyse immunohistochimique, des anticorps anti-calcitonine et anti-thyroglobuline ont été appliqués sur les coupes de tissus thyroïdien et parathyroïdien dans une des études (Roccabianca *et al.*, 2006) ainsi que de la parathormone et de la thyroglobuline dans l'autre étude (Reimer *et al.*, 2005).

Pathologie du pancréas endocrine et démarches diagnostiques

Au cours de la laparotomie exploratrice (Reimer *et al.*, 2005), des examens d'autopsies (Roccabianca *et al.*, 2006) et des examens histologiques, 100% des cas décrits dans la littérature présentaient des nodules ou des masses pancréatiques.

L'échographie abdominale a permis de détecter des anomalies pancréatiques dans seulement un cas sur les trois. C'est donc un examen qui semble peu sensible dans ce cadre-là.

Le dosage de la glycémie et de l'insuline sont nécessaires dans le cas d'une suspicion d'insulinome (Reimer *et al.*, 2005).

L'expression de l'insuline, du glucagon et de la gastrine est évaluable sur les coupes de tissu pancréatique par analyse immunohistochimique.

Un cas d'insulinome (Reimer *et al.*, 2005) et deux cas de tumeurs non fonctionnelles pancréatiques de carcinomes des cellules bêta des îlots pancréatiques caractérisés par un envahissement du mésentère péripancréatique sans embolies tumorales intravasculaires ou métastases endocrines (Roccabianca *et al.*, 2006) ont été décrits.

Dans le cas de l'insulinome, une masse unique était macroscopiquement visible. L'histologie a permis d'identifier un adénome de la surrenale et une néoplasie neuroendocrine indifférenciée des cellules des îlots pancréatiques (Reimer *et al.*, 2005).

Les lésions macroscopiques dues au NF-pNETs étaient similaires dans les deux cas décrits : des nodules multiples s'étendent dans le parenchyme pancréatique, envahissent la capsule, et s'étendent également vers le mésentère péripancréatique. Les nodules néoplasiques sont composés de grandes cellules rondes à polygonales (15-20µm de diamètre), ayant un cytoplasme éosinophile, granuleux à homogène. Dans les deux cas, le diagnostic est posé par immunohistochimie : il s'agit de carcinome des cellules bêta des îlots pancréatiques localement invasif (Roccabianca *et al.*, 2006).

Chez l'un des deux cas de carcinomes pancréatiques, des lésions cutanées étaient compatibles avec une alopecie paranéoplasique associée à un adénocarcinome pancréatique (Roccabianca *et al.*, 2006).

Les tumeurs pancréatiques chez le chat dans le cadre d'une suspicion de « MEN-1 like syndrome » semblent similaires à celles décrites chez l'homme : ce sont des tumeurs non sécrétantes pNETs multiples agressives localement et un insulinome. La prévalence est différente mais le nombre de cas est insuffisant dans l'espèce féline et représente un biais. L'échographie abdominale ne semble pas présenter une grande sensibilité de manière similaire à l'homme. D'autres techniques d'imagerie doivent être envisagées pour la mise en évidence de pathologies pancréatiques dans le cadre d'une suspicion de « MEN-1 like syndrome » chez le chat.

Pathologie de l'hypophyse et démarches diagnostiques

Dans l'espèce féline, les tumeurs hypophysaires les plus fréquemment rencontrées en dehors d'un contexte d'endocrinopathies néoplasiques multiples sont principalement des adénomes somatotropes sécrétant de la GH, induisant une acromégalie et un diabète sucré insulino-résistant (Withrow *et al.*, 2013).

Deux chats sur les trois cas décrits présentaient des pathologies de l'hypophyse. Les analyses sanguines, histologiques, et immunohistologiques étaient dans les deux cas en faveur d'un adénome pituitaire corticotrope (Reimer *et al.*, 2005 ; Roccabianca *et al.*, 2006).

Les deux chats présentaient des lésions dermatologiques : zones multifocales d'alopecie symétrique sur les flancs, l'abdomen et les extrémités, des lésions multifocales sur les coussinets des quatre membres ainsi qu'une peau fine et des signes cliniques et paracliniques en faveur d'un diabète sucré insulino-résistant : polyuro-polydipsie et polyphagie ne répondant pas à l'administration d'insuline. L'un des chats présentait également des épisodes convulsifs (Roccabianca *et al.*, 2006).

Une numération formule sanguine, des analyses biochimiques et urinaires sont intéressantes dans le cas d'une suspicion de diabète sucré afin de mettre en évidence une hyperglycémie, de confirmer la polyuro-polydipsie et de mettre en évidence une glycosurie. Une hyperglycémie persistante est en faveur d'un diabète sucré insulino-résistant, ce qui était le cas chez ces deux chats (Roccabianca *et al.*, 2006).

Des biopsies cutanées permettent d'orienter le diagnostic en faveur d'une dermatose associée à un hypercorticisme avec l'observation d'une hyperkératose orthokératosique, soit un épaissement de la couche cornée de l'épiderme associée à une atrophie épidermique

généralisée, et des follicules pileux pour la quasi-totalité en phase télogène avec un excès d'accumulation de kératine et de taille réduite (Roccabianca *et al.*, 2006).

De plus, une biochimie sanguine complète est intéressante lors de cette suspicion d'adénome pituitaire corticotrope. Dans l'un des deux cas, il a été mis en évidence une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie ainsi qu'une augmentation modérée des ALAT, alanine transaminases. L'association d'un diabète sucré insulino-résistant, l'augmentation des valeurs de cholestérol et triglycérides, ainsi que les observations histologiques des biopsies cutanées sont en faveur d'un hypercorticisme (Roccabianca *et al.*, 2006).

L'étape suivante consiste à confirmer cette suspicion par test de stimulation à l'ACTH ou un test de freinage à la dexaméthasone forte et une échographie abdominale pour l'évaluation des surrénales.

L'hypothèse d'un hypercorticisme d'origine pituitaire était fortement suspectée dans les deux cas à la suite de ces résultats (Roccabianca *et al.*, 2006).

Une hyperplasie sévère bilatérale des glandes surrénales est visible chez les deux chats (environ deux à trois fois la taille normale) avec une hyperplasie bilatérale sévère de la zone réticulée et fasciculée. De plus, à l'autopsie, l'hypophyse était de taille augmentée et présente un contour irrégulier dans les deux cas (Roccabianca *et al.*, 2006).

A l'histologie, dans les deux cas, l'adénohypophyse était comprimée par un nodule néoplasique bien délimité, encapsulé composé de grandes cellules polygonales à cytoplasme granuleux dont les noyaux étaient ronds à ovales, et présentaient une chromatine granuleuse.

L'application d'anticorps anti-ACTH spécifiquement sur les coupes de tissu hypophysaire est intéressante pour confirmer la suspicion d'un adénome pituitaire corticotrope. L'analyse immunohistochimique est positive de façon variable à la chromogranine A, à l'ACTH et la synaptophysine (Roccabianca *et al.*, 2006).

Chez ces deux chats, l'association de l'observation d'une hyperplasie surrénalienne bilatérale et la présence d'un adénome corticotrope confirment l'hypercorticisme d'origine pituitaire.

Les adénomes corticotropes, rares chez l'homme atteint du syndrome de MEN-1, ont été décrits chez deux chats atteints d'endocrinopathies néoplasiques multiples.

Autres tumeurs

Chez un cas (Reimer *et al.*, 2005), les signes cliniques de léthargie, intolérance à l'effort, et ventroflexion ont été attribués à l'hypokaliémie induite par un adénome surrénalien et l'hyperaldostéronisme primaire associé.

Les analyses biochimiques à la recherche d'une hypokaliémie, et une hypernatrémie et un dosage de l'aldostérone sérique couplée à une mesure de pression artérielle pour objectiver une hypertension artérielle sont intéressants pour confirmer la suspicion d'hyperaldostéronisme primaire. Les observations immunohistochimiques étaient

compatibles avec une néoplasie endocrine sécrétante de la surrénale, plus précisément, une tumeur sécrétante d'aldostérone (Reimer *et al.*, 2005).

Une cardiomégalie et un kyste péricardique ont également été mis en évidence dans le premier cas par radiographie thoracique et échocardiographie (Reimer *et al.*, 2005). Le kyste engendrait des turbulences dans le ventricule droit. Les hypothèses proposées concernant le kyste péricardique observé étaient le plus probablement une découverte fortuite sans lien avec le syndrome d'endocrinopathie néoplasique multiple mais sans pouvoir exclure un glanglioneuromatome médiastinal de forme kystique qui a été décrite dans le syndrome de MEN-1 chez l'homme (Simpson & Campbell, 1991 ; Strollo *et al.*, 1997), et dans un cas d'endocrinopathie néoplasique multiple non classifiable chez un chien (Kiupel *et al.*, 2000). Le kyste n'a pas été analysé dans cette étude.

Les deux autres cas présentaient à l'analyse histologique un interstitium thyroïdien de taille augmenté multifocalement par de larges agrégats de cellules rondes à polygonales ayant un cytoplasme éosinophile clair à finement granulé. Ces agrégats étaient positifs à la coloration par chromogranine A et donc compatible avec une hyperplasie des cellules-C thyroïdienne (Roccabianca *et al.*, 2006).

Un cas d'hyperaldostéronisme primaire et deux cas d'hyperplasie des cellules C parafolliculaires de la thyroïde ont été mis en évidence chez ces chats atteints d'un « MEN-1 like syndrome », ce qui n'est pas décrit chez l'homme ou le chien. Une suspicion de glanglioneuromatome médiastinal de forme kystique précédemment décrite chez l'homme dans le cadre du syndrome de MEN-1 et chez le chien dans un cas d'endocrinopathie néoplasique multiple non classée n'a pas pu être confirmée dans un des cas.

3. Prise en charge thérapeutique

❖ *Chez l'homme*

Prise en charge thérapeutique de l'hyperparathyroïdie primaire

La parathyroïdectomie subtotale des glandes atteintes et impliquées dans l'hyperparathyroïdie associée au syndrome de MEN-1 est le traitement de choix de l'hyperparathyroïdie primaire (Nobecourt *et al.*, 2018). Dans le cadre du syndrome de MEN-1, il est recommandé de réaliser l'ablation subtotale. Chez certains patients dont l'atteinte est très étendue, il peut être envisagé de réaliser une parathyroïdectomie totale suivie d'une auto-transplantation de tissu parathyroïdien sain. L'auto-transplantation hétérotopique dans la région de l'avant-bras est intéressante dans le cas où la nécessité chirurgicale de retirer ce tissu dans le cas où une récurrence survient : en effet, cette technique permet de retirer le tissu parathyroïdien transplanté sous anesthésie locale, ce qui n'est pas possible de faire dans une auto-transplantation au niveau de la région du cou. (Thakker *et al.*, 2012) Le taux de récurrence après exérèse complète des glandes impliquées atteint 50%, 12 ans après l'intervention chirurgicale. (Kamilaris & Stratakis, 2019)

Pendant le temps chirurgical, il peut être intéressant de monitorer les concentrations de PTH avant l'incision cutanée et dix minutes après le retrait des parathyroïdes atteintes afin de détecter des tissus atteints potentiellement restants (Nilubol *et al.*, 2013).

Le délai entre l'observation des signes cliniques et l'intervention chirurgicale est encore discuté : certains cliniciens préfèrent intervenir le plus rapidement possible afin de limiter les complications liées à l'hyperparathyroïdie primaire alors que d'autres choisissent de retarder l'intervention afin d'éviter les risques de développement d'une hypoparathyroïdie iatrogène et de limiter la fréquence des interventions chirurgicales nécessaires (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Une alternative médicale, à base de calcimimétiques a été proposée chez des patients dont la chirurgie n'était pas envisageable, mais il existe peu de données sur l'efficacité de ces produits (Thakker *et al.*, 2012).

Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines pancréatiques

La prise en charge thérapeutique du syndrome de Zollinger-Ellison dans le cadre d'un syndrome de MEN-1 est un traitement médical afin de réduire l'hypersécrétion gastrique à l'aide d'antagoniste des récepteurs à l'histamine H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, ou encore des analogues de la somatostatine. Le traitement chirurgical des gastrinomes dans le syndrome de MEN-1 reste controversé du fait de la multiplicité des lésions tumorales et de leur petite taille (Thakker *et al.*, 2012 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

La prise en charge thérapeutique recommandée dans le cadre d'un insulinome est l'ablation chirurgicale du ou des nodules sécrétants. Une chimiothérapie est envisagée dans les cas présentant des métastases (Thakker *et al.*, 2012 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

La prise en charge thérapeutique recommandée dans le cadre d'un glucagonome est l'ablation chirurgicale du fait de sa localisation préférentielle au niveau de la queue du

pancréas. Du fait de la fréquence des métastases, il est souvent nécessaire de compléter cette prise en charge par des analogues de la somatostatine, une chimiothérapie ou une embolisation de l'artère hépatique (Thakker *et al.*, 2012 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

La prise en charge thérapeutique des tumeurs VIP-sécrétantes recommandée est chirurgicale. Un traitement médical similaire à celui proposé pour le glucagonome avec des analogues de la somatostatine, une chimiothérapie ou une embolisation de l'artère hépatique peut être proposé pour les patients dont l'option chirurgicale n'est pas envisageable (Thakker *et al.*, 2012).

La prise en charge thérapeutique des tumeurs non-sécrétantes reste controversée. La balance bénéfique/risque est importante dans leur prise en charge. Il est souhaitable de limiter les risques de métastases afin de réduire la morbidité et la mortalité associées, tout en évitant les risques liés aux interventions chirurgicales et en préservant le tissu pancréatique. L'« *Endocrine Society clinical practice guidelines for MEN-1* » recommande la résection chirurgicale pour les tumeurs supérieures à un centimètre de taille, ou celles ayant une croissance rapide. La chimiothérapie ou la radiothérapie sont envisageables pour les tumeurs métastasées (Thakker *et al.*, 2012 ; Kamilaris & Stratakis, 2019).

Prise en charge thérapeutique des tumeurs de l'hypophyse

La prise en charge thérapeutique des tumeurs de l'hypophyse dans le cas d'un syndrome de MEN-1 est identique à celle envisagée lors de tumeurs de l'hypophyse sans contexte de syndrome de MEN-1. Le traitement médical est d'abord instauré à l'aide d'agonistes dopaminergiques pour les prolactinomes, et le traitement chirurgical par chirurgie transsphénoïdale ou la radiothérapie est à réserver pour les cas réfractaires au traitement médical. Concernant les tumeurs sécrétant de la GH ou de l'ACTH, le traitement de choix est chirurgical par abord transsphénoïdal (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les recommandations actuelles en termes de prise en charge thérapeutique des tumeurs associées au syndrome de MEN-1 chez l'homme sont une parathyroïdectomie subtotale ; une prise en charge médicale du syndrome de Zollinger-Ellison associé au gastrinome, une prise en charge chirurgicale de l'insulinome, du glucagonome et des tumeurs VIP-sécrétantes ; une prise en charge médicale des prolactinomes de l'hypophyse et une prise en charge chirurgicale des tumeurs hypophysaires réfractaires ou sécrétant de la GH ou de l'ACTH.

❖ *Chez le chien et le chat*

Dans deux cas parmi ceux décrits dans l'espèce féline et canine, la prise en charge chirurgicale a été suffisante pour la résolution complète des signes cliniques (Walker *et al.*, 2000 ; Reimer *et al.*, 2005).

Dans les autres cas, deux chats ont été euthanasiés à la suite d'une dégradation de l'état général avec une prise en charge uniquement médicale (Roccabianca *et al.*, 2006).

Prise en charge thérapeutique de l'hyperparathyroïdie primaire

Le traitement curatif de l'hyperparathyroïdie primaire dans le cadre de « *MEN-1 like syndrome* » chez le chien comme chez le chat consiste en une prise en charge chirurgicale puis un traitement médical par complémentation orale en calcitriol (Walker *et al.*, 2000 ; Reimer *et al.*, 2005).

Dans l'unique cas pris en charge décrit chez le chien, une parathyroïdectomie de l'unique glande impliquée suivi d'une complémentation orale en calcitriol (0,25µg/kg par voie orale toutes les 24 heures pendant une semaine, puis 0,25µg/kg toutes les 48 heures pendant une semaine, puis 0,25µg/kg tous les trois jours pendant une semaine) a été curative (Walker *et al.*, 2000).

Dans le cas du chat, celui-ci avait eu des antécédents d'adénomes parathyroïdiens droits non sécrétant pris en charge chirurgicalement deux ans auparavant, la masse parathyroïdienne était de taille importante et il n'a pas été possible d'identifier du tissu de parathyroïde pouvant être épargné, une thyroïdectomie extra-capsulaire du lobe gauche de la glande thyroïde a été réalisée et un traitement médical avec une supplémentation en calcitriol oral à 0,05µg/kg toutes les 24 heures pendant un mois et de la levothyroxine sodique par voie orale à 0,02mg/kg toutes les 24 heures a été instauré.

Un suivi régulier de la calcémie est intéressant afin d'ajuster le traitement médical en cas d'hypocalcémie et de diagnostiquer le plus précocement possible les récurrences éventuelles. Dans le cas du chat, deux mois après arrêt du calcitriol, la calcémie ionisée du cas traité était toujours dans les valeurs usuelles (Reimer *et al.*, 2005).

Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Une pancréatectomie partielle complétée d'un suivi de la glycémie lors de la période post-chirurgicale pendant douze heures après intervention ont été proposés dans un cas de masse pancréatique du lobe droit du pancréas chez un chat atteint d'un « *MEN-1 like syndrome* » et ont donné de bons résultats. La glycémie s'était normalisée douze heures après l'intervention (Reimer *et al.*, 2005).

Prise en charge thérapeutique des tumeurs de l'hypophyse

La prise en charge chirurgicale décrite chez l'homme par abord transsphénoïdal est décrite en médecine vétérinaire (Tobias *et al.*, 2018) mais est peu réalisée en pratique courante.

Dans les trois cas d'atteinte de l'hypophyse associé à un syndrome de « *MEN-1 like* » dans les espèces canine et féline décrits dans la littérature, un traitement médical a été proposé dans deux cas. Seul le cas du chien a correctement répondu au traitement avec du mitotane (Walker *et al.*, 2000). Le deuxième cas, un chat, n'avait pas répondu au traitement médical et avait été euthanasié compte tenu de la dégradation de l'état général (Roccabianca *et al.*, 2006).

Prise en charge thérapeutique des autres tumeurs

Une surrénalectomie gauche a été également réalisée dans le premier cas (Reimer *et al.*, 2005). Des biopsies hépatiques sont entreprises pour le bilan d'extension. Un suivi post-chirurgical de la kaliémie semble intéressant lors de ce type d'intervention (Reimer *et al.*, 2005).

La prise en charge thérapeutique chirurgicale des cas d'endocrinopathies néoplasiques multiples ressemblant au syndrome de MEN-1 chez l'homme semble présenter un réel intérêt chez le chien et le chat.

4. Pronostic

❖ *Chez l'homme*

Malgré les avancées diagnostiques et thérapeutiques, l'espérance de vie des patients atteints reste réduite, avec une moyenne de 55 à 60 ans (Ito *et al.*, 2013) principalement en raison des tumeurs neuroendocrines malignes (Kamilaris & Stratakis, 2019). La cause de la mort dans 50 à 70% des cas est directement liée à la maladie elle-même (Doherty *et al.*, 1998 ; Dean *et al.*, 2000 ; Geerdink *et al.*, 2003 ; Goudet *et al.*, 2010 ; Kamilaris & Stratakis, 2019). Auparavant, la cause principale de décès était liée à des complications dues aux hypersécrétions hormonales, dont la principale cause est le gastrinome. Avec l'avancée de nouveaux traitements, la cause principale de décès est représentée par les tumeurs neuroendocrines malignes, principalement les tumeurs neuroendocrines pancréatiques et les tumeurs neuroendocrines thymiques (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Les directives de pratique clinique et le consensus le plus récent établis sur ce syndrome de MEN-1 chez l'homme ont été publiés en 2012 (Thakker *et al.*, 2012). Ce consensus met en avant la nécessité d'un diagnostic génétique et clinique précoce de ce syndrome de MEN-1.

Le dépistage des mutations dans le cadre d'une suspicion d'un syndrome de MEN-1 est important, il permet la confirmation clinique et le diagnostic du syndrome. Il est également important dans l'identification précoce des porteurs de la mutation dans le cadre familial. Le dépistage est réalisé dans un laboratoire de génétique accrédité. Il est réalisé par méthode PCR (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Il est actuellement recommandé de réaliser une surveillance rapprochée chez les patients atteints ou chez les porteurs asymptomatiques dès l'âge de 5 ans dans le but de détecter et de prendre en charge le plus précocement possible les tumeurs associées au syndrome, et ainsi réduire la morbidité et la mortalité (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Il est important d'identifier correctement les modifications génétiques à l'origine des signes cliniques et de les différencier notamment des troubles génétiques CDKN, qui sont eux à l'origine d'un syndrome de MEN-4 dont les cas de patients atteints présentent des phénotypes semblables au syndrome de MEN-1 (Kamilaris & Stratakis, 2019).

Il est recommandé d'effectuer une analyse génétique chez les patients présentant au moins deux tumeurs endocrines compatibles avec un syndrome de MEN-1 : des atteintes tumorales des parathyroïdes, du pancréas ou de l'hypophyse ; chez les patients asymptomatiques parents au premier degré d'un patient porteur d'une mutation du gène MEN1 ; et chez les patients présentant une suspicion de syndrome de MEN-1 atypique comme les patients atteints d'adénome parathyroïdien avant l'âge de 30 ans, des gastrinomes ou des pNET multiples quel que soit l'âge. (Kamilaris & Stratakis, 2019)

L'espérance de vie des patients reste diminuée lors du syndrome de MEN-1. Un dépistage génétique et un diagnostic précoces sont nécessaires et le suivi des patients ayant développé cliniquement des tumeurs associés ou des porteurs asymptomatiques de mutations du gène MEN1 est recommandé.

❖ *Chez le chien et chez le chat*

Le pronostic des « *Men-1 like syndrome* » dans l'espèce canine et féline est difficile à établir compte tenu du peu de nombre de cas.

Dans l'espèce canine, le cas décrit en 2000 a survécu 14 mois avant d'être euthanasié pour des raisons sans relation avec le syndrome décrit (Walker *et al.*, 2000).

Dans l'espèce féline, sur les trois cas décrits dans la littérature, deux des chats ont été euthanasiés et le premier cas pris en charge chirurgicalement a correctement répondu au traitement. (Reimer *et al.*, 2005 ; Roccabianca *et al.*, 2006)

Il semble évident qu'un diagnostic clinique et une prise en charge thérapeutique précoces sont nécessaires dans ces espèces comme chez l'homme. Une prise en charge chirurgicale semble intéressante chez le chien et le chat. Un suivi post-opératoire est indiqué pour prévenir les complications ou les récurrences.

B. Etude comparée du syndrome MEN-2 chez l'homme, le chien et le chat

La néoplasie endocrine multiple de type 2 (MEN-2) est une maladie rare avec une prévalence chez l'homme est de 1/35000 dans la population mondiale (Yasir *et al.*, 2021). C'est un syndrome tumoral rare et héréditaire, transmis de manière autosomique dominante.

Le terme de néoplasie endocrine multiple de type 2 est proposé pour la première fois par Steiner en 1968 (Steiner *et al.*, 1968).

Ce syndrome comprenait initialement trois sous-types : la MEN-2A ou syndrome de Sipple, la MEN-2B ou syndrome de Gorlin qui est également appelé MEN-3 selon les auteurs, et les carcinomes familiaux médullaires thyroïdiens. Les études les plus récentes suggèrent que les carcinomes médullaires thyroïdiens doivent être considérés comme une forme de MEN-2A et ne doivent plus constituer un sous-type à eux-seuls (Plaza-Menacho, 2018).

Le syndrome de MEN-2A est caractérisé par une prédisposition à développer de multiples tumeurs primitives endocrines thyroïdiennes, plus précisément des carcinomes médullaires thyroïdiens ; surrenaliennes, plus précisément des phéochromocytomes ; et parathyroïdiennes. D'autres manifestations non-endocrines peuvent être décrites

Le syndrome de MEN-2B est caractérisé par une prédisposition à développer de multiples tumeurs primitives endocrines thyroïdiennes et surrenaliennes ainsi que d'autres manifestations non-endocrines.

Les carcinomes familiaux médullaires thyroïdiens sont définis comme l'apparition de carcinomes médullaires thyroïdiens chez, au minimum, quatre membres de la même famille. Cliniquement, ce syndrome est plus agressif que les autres formes de syndrome de MEN-2A ou que le syndrome de MEN-2B (Marini *et al.*, 2006a ; Feldman *et al.*, 2015).

De manière analogue au syndrome de MEN-1, la définition clinique du syndrome de MEN-2A ou MEN-2B est une atteinte tumorale d'au moins deux glandes endocrines relatives aux différents sous-types (Feldman *et al.*, 2015).

Le syndrome de MEN-2 est causé par des mutations du proto-oncogène RET qui code pour un récepteur tyrosine kinase. (Plaza-Menacho, 2018)

En 2018, une synthèse sur les syndromes de MEN-2 a présenté les différentes descriptions cliniques associés aux phénotypes, les tests génétiques, ainsi qu'une mise à jour des recommandations des options thérapeutiques prenant en compte les mutations impliquées et des recommandations sur le dépistage génétique. (Wells, 2018)

Dans l'espèce canine, quelques cas de « *MEN-2 like syndrome* » sont décrits dans la littérature. Quatre cas pouvant être identifiés comme des « *MEN-2A like syndrome* » et quatre cas de carcinome médullaire thyroïdien ont été décrits dans une même lignée (Peterson *et al.*, 1982 ; Wright *et al.*, 1995 ; Lee *et al.*, 2006 ; Soler Arias *et al.*, 2016 ; Arias *et al.*, 2017).

1. Données génétiques

❖ *Chez l'homme*

Chez 98% des patients atteints d'un syndrome de MEN-2, il existe des mutations germinales du proto-oncogène RET. C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante. Il existe une corrélation génotype-phénotype plus importante que dans le syndrome de MEN-1, et selon la mutation RET impliquée, les signes cliniques peuvent varier en intensité. (Marini *et al.*, 2006a ; Romei *et al.*, 2012 ; Feldman *et al.*, 2015)

Le proto-oncogène RET

Le proto-oncogène RET est situé dans la région centromérique du chromosome 10. C'est un gène composé de 21 exons. Il a été découvert il y a 35 ans. Les mutations de ce proto-oncogène sont associées à de nombreux cancers, dont les syndromes de MEN-2 ou les cancers de la thyroïde entre autres (Takahashi *et al.*, 2020).

Ce proto-oncogène RET code pour un récepteur tyrosine kinase impliqué dans la croissance, la différenciation et la survie cellulaire. Ce récepteur est exprimé au cours du développement embryonnaire dans le système nerveux périphérique en développement, plus précisément dans les lignées cellulaires dérivant de la crête neurale : dans le cerveau, dans les ganglions parasymphatiques et sympathiques, dans les cellules C thyroïdiennes, dans les cellules entériques de la crête neurale, dans les surrénales et dans la moelle épinière. Ce proto-oncogène est également exprimé dans les tissus uro-génitaux pendant le développement embryonnaire mais son expression dans ces tissus spécifiques s'arrête après la naissance. La protéine RET forme des complexes avec certains facteurs permettant l'activation de la signalisation cellulaire au cours de la morphogénèse (Arighi *et al.*, 2005 ; Gujral *et al.*, 2006 ; Romei *et al.*, 2012 ; Wells, 2018 ; Takahashi *et al.*, 2020).

Le récepteur tyrosine kinase RET

La protéine RET (« REarranged during Transfection ») est un récepteur membranaire tyrosine kinase. Elle est présente sous deux isoformes, une forme courte de 1072 acides aminés et une forme longue de 1114 acides aminés (Takahashi, 2020). La forme longue possède 51 acides aminés dans l'extrémité C-terminale alors que l'isoforme courte n'en possède que neuf. La protéine RET possède trois domaines, un domaine extra-cellulaire, un domaine transmembranaire, et un domaine intra-cellulaire (voir Figure 45).

Le domaine extra-cellulaire est riche en cystine et donne ainsi la forme tertiaire à la protéine. Ce domaine contient également quatre sous-unités de type cadhérine calcium dépendantes responsables du changement de conformation de la protéine RET et de la stabilisation de ce changement lors de la fixation des ligands et co-récepteurs. Ces domaines cadhérine sont spécifiques de la protéine RET qui la différencient des autres récepteurs tyrosines kinases (Takahashi *et al.*, 2020).

Le domaine intra-cellulaire contient un domaine juxtamembranaire et deux sous-domaines tyrosine kinase permettant l'activation de cascades de signaux de transduction

intracellulaires. En l'absence de ligand, le récepteur RET est monomérique, non phosphorylé, et inactif. Il s'active lors de la présence de ligand, par dimérisation et autophosphorylation (Machens *et al.*, 2009).

Le mécanisme d'activation de la protéine RET diffère de celle des autres récepteurs tyrosines kinases : en effet, la protéine RET est activée par liaison d'un complexe de ligand multiprotéique, contrairement à la liaison classique directe du ligand au récepteur. Le complexe d'activation RET comprend quatre ligands : le facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale ou « *glial cell line-derived neurotrophic factor* » (GDNF), la neurturine (TNT), l'artémine et la perséphine, qui nécessitent leurs co-récepteurs extracellulaires respectifs qui sont le « *GDNF-family-receptor-a-1* » (GFR-a-1), le « *GDNF-family-receptor-a-2* » (GFR-a-2), le « *GDNF-family-receptor-a-3* » GFR-a-3 et le « *GDNF-family-receptor-a-4* » (GFR-a-4). L'activation du complexe RET entraîne sa dimérisation et la formation d'un complexe hétérohexamère, ce qui va permettre l'activation de la protéine kinase intracellulaire. C'est à l'origine d'une voie de signalisation permettant la croissance, la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire (Mathiesen *et al.*, 2021).

Les mutations du proto-oncogène RET

Les mutations du proto-oncogène RET illustrent parfaitement les nombreuses conséquences cliniques des altérations génétiques affectant un unique gène. Les mutations du proto-oncogène RET peuvent conduire à des gains ou des pertes de fonction de la protéine RET. (Plaza-Menacho, 2018)

Contrairement à la plupart des néoplasies héréditaires, et aux deux autres syndromes d'endocrinopathies décrits (MEN-1 et MEN-4), les mutations à l'origine du syndrome de MEN-2 ne sont pas liées à des gènes suppresseurs de tumeurs (Moodley *et al.*, 2018).

Les mutations autosomiques dominantes ont été mises en cause dans l'activation « supraphysiologique » du récepteur RET dans le cas du syndrome de MEN-2, en particulier dans les cellules C thyroïdiennes, mais également dans une moindre mesure, dans les cellules surrénaliennes et les cellules principales parathyroïdiennes (Machens *et al.*, 2009).

Les autres anomalies de ce récepteur à la suite de mutations géniques, conduisant cette fois-ci à son inactivation, peuvent être à l'origine d'un échec de développement nerveux entérique caractérisant la maladie de Hirschsprung (Plaza-Menacho, 2018).

En effet, une des formes de la maladie de Hirschsprung impliquant le locus RET du chromosome 10 présente un phénotype globalement opposé à celui présenté dans le syndrome de MEN-2B. La maladie de Hirschsprung se caractérise par une absence des cellules neuroganglionnaires intestinales dans la première alors que c'est une hyperplasie de ces cellules qui est décrite dans le syndrome de MEN-2B. Il a donc été supposé que ce soit une perte de l'activité de la protéine RET qui soit impliquée dans la maladie de Hirschsprung et, au contraire, une activité altérée dans le syndrome de MEN-2B (Carlson *et al.*, 1994).

Syndrome de MEN-2A

Les mutations à l'origine du syndrome MEN-2A correspondent à des substitutions non conservatrices de quatre des six résidus cystéine du domaine extra-cellulaire de la protéine RET (Carlson *et al.*, 1994).

Lorsqu'une cystéine est remplacée par un autre acide aminé, la cystéine partenaire normalement impliquée dans la formation d'un pont disulfure intramoléculaire est libérée et elle forme un pont disulfure intermoléculaire avec une autre protéine RET mutée. La protéine RET est alors activée (Takahashi *et al.*, 2020).

Les mutations du syndrome de MEN-2A ont lieu au niveau des codons 515, 609, 611, 618, 620 de l'exon 10 et au niveau des codons 630 et 634 de l'exon 11 (Takahashi *et al.*, 2020). Ces mutations entraînant le remplacement d'une cystéine du domaine extra-cellulaire de la protéine RET par un autre acide aminé quelconque sont à l'origine de la formation de ponts disulfures entre des cystéines non appariées (Kjaer *et al.*, 2006) et ainsi d'une dimérisation et d'une phosphorylation croisée du récepteur RET indépendamment de la fixation du ligand (Santoro *et al.*, 1995 ; Machens *et al.*, 2009). Les mutations des codons 618 ou 634 sont associées au syndrome MEN-2A (Wada *et al.*, 1996). La mutation du codon 515 a, quant à elle, été reliée au carcinome médullaire thyroïdien. Plus rarement, l'ajout d'une cystéine supplémentaire peut aboutir également à une dimérisation et phosphorylation ligand-dépendantes (voir Figure 45) (Machens *et al.*, 2009).

Dans des études expérimentales, des souris transgéniques portant la mutation *MEN2A*, c'est-à-dire une arginine à la place d'une cystéine sur le codon 634, ont développé une hyperplasie bilatérale des cellules C dès l'âge de 3 semaines et ont ensuite développé des MTC bilatérales et multifocales avant 6 à 9 mois (Michiels *et al.*, 1997).

Les syndromes de MEN-2A combiné à une maladie de Hirschsprung ou à une amyloïdose cutanée lichénifiante sont associés à des mutations *RET* spécifiques. L'amyloïdose cutanée lichénifiante est associée à des mutations du codon 634 pour la grande majorité des patients. La maladie de Hirschsprung dans le syndrome de MEN-2A est associée à des mutations au niveau de l'exon 10 : les codons 609, 611, 618 et 620 sont impliqués. (Wells, 2018)

Syndrome de MEN-2B

Plus de 90% des patients atteints du syndrome de MEN-2B présentent une mutation *de novo*. Ce pourcentage élevé de mutation *de novo* peut s'expliquer par une diminution de la fertilité des porteurs de la mutation. Il s'agit de mutations faux-sens au niveau du domaine kinase de la protéine RET (Castinetti *et al.*, 2018 ; Takahashi *et al.*, 2020).

La mutation du codon 918 du gène RET semble la plus répandue au sein du syndrome de MEN-2B (Znaczko *et al.*, 2014). Une mutation de substitution d'une base thymique par une cytosine au niveau du codon 918 est à l'origine d'une substitution d'une méthionine en thréonine correspondant au niveau du site catalytique intracellulaire modifie les liaisons avec le substrat intracellulaire (Santoro *et al.*, 1995).

La mutation du codon 918 induit une augmentation de l'affinité de la liaison à l'ATP, conduisant à une stabilité accrue du complexe récepteur-ATP par rapport au complexe non muté. La protéine RET peut ainsi s'autophosphoryler et se dimériser en l'absence de signal de stimulation par un ligand. Une mutation du codon 918 entraîne donc une perte partielle de l'auto-inhibition de la protéine par altérations de sa conformation (voir Figure 45) (Gujral *et al.*, 2006).

De plus rares cas de mutations du codon 883 ou 804 ont aussi été décrits comme induisant un phénotype de type MEN2B (Castinetti *et al.*, 2018).

Cette unique mutation faux-sens conduisant à la substitution d'une thréonine pour une méthionine au niveau du site catalytique du domaine intracellulaire de la protéine RET est à l'origine du syndrome de MEN-2B. Cela diffère du syndrome MEN-2A car ce dernier présente une hétérogénéité allélique (Carlson *et al.*, 1994).

En 2000, une étude a été menée sur des souris homozygotes et hétérozygotes pour la mutation MEN-2B. Ces souris portaient la mutation à l'origine de la substitution d'une thréonine à la place d'une méthionine sur le codon 919 de la protéine RET des souris. Ce codon 919 est équivalent au codon 918 de la protéine RET humaine. Les souris ont développé une hyperplasie médullaire surrénalienne évoluant en phéochromocytome pour les souris homozygotes entre six et dix mois. Seulement une souris sur les 57 hétérozygotes a développé un phéochromocytome avant l'âge d'un an. Les deux types de souris présentaient une hyperplasie des cellules C thyroïdiennes. L'hyperplasie des cellules thyroïdiennes et surrénaliennes était observée plus tôt chez les souris homozygotes. L'apparition de phéochromocytomes mais pas de carcinome médullaire thyroïdien chez ces souris diffère de ce que l'on observe chez l'homme, où les carcinomes médullaires thyroïdiens apparaissent en premiers et sont les manifestations cliniques les plus fréquentes. Une des hypothèses avancées par les auteurs serait que les souris de l'expérience n'ont pas eu le temps de développer des formes tumorales et que des souris plus âgées auraient peut-être pu. (Smith-Hicks *et al.*, 2000)

Autres interactions

L'intégrité de la tyrosine 905 est indispensable au signal intracellulaire dans le syndrome de MEN-2A alors que l'expression du syndrome MEN-2B dépend de la présence des tyrosines 864 et 952. En effet, il a été montré dans l'étude d'Iwashita en 1996 que la substitution des tyrosines 864 ou 952 par une phénylalanine diminuait la variation d'activité de la protéine MEN2B-RET alors que ce n'était pas le cas pour la protéine MEN2A-RET. A l'inverse, une substitution de la tyrosine 905 par une phénylalanine inhibe l'activité transformante de la protéine RET ayant une mutation *MEN2A* alors que ce n'est pas le cas pour la protéine RET mutée *MEN2B* (Iwashita *et al.*, 1996).

L'existence et l'identification d'autres mutations géniques impliquées dans le passage de l'hyperplasie cellulaire à des cellules tumorales sont discutées au sein de la communauté scientifique (Machens *et al.*, 2009).

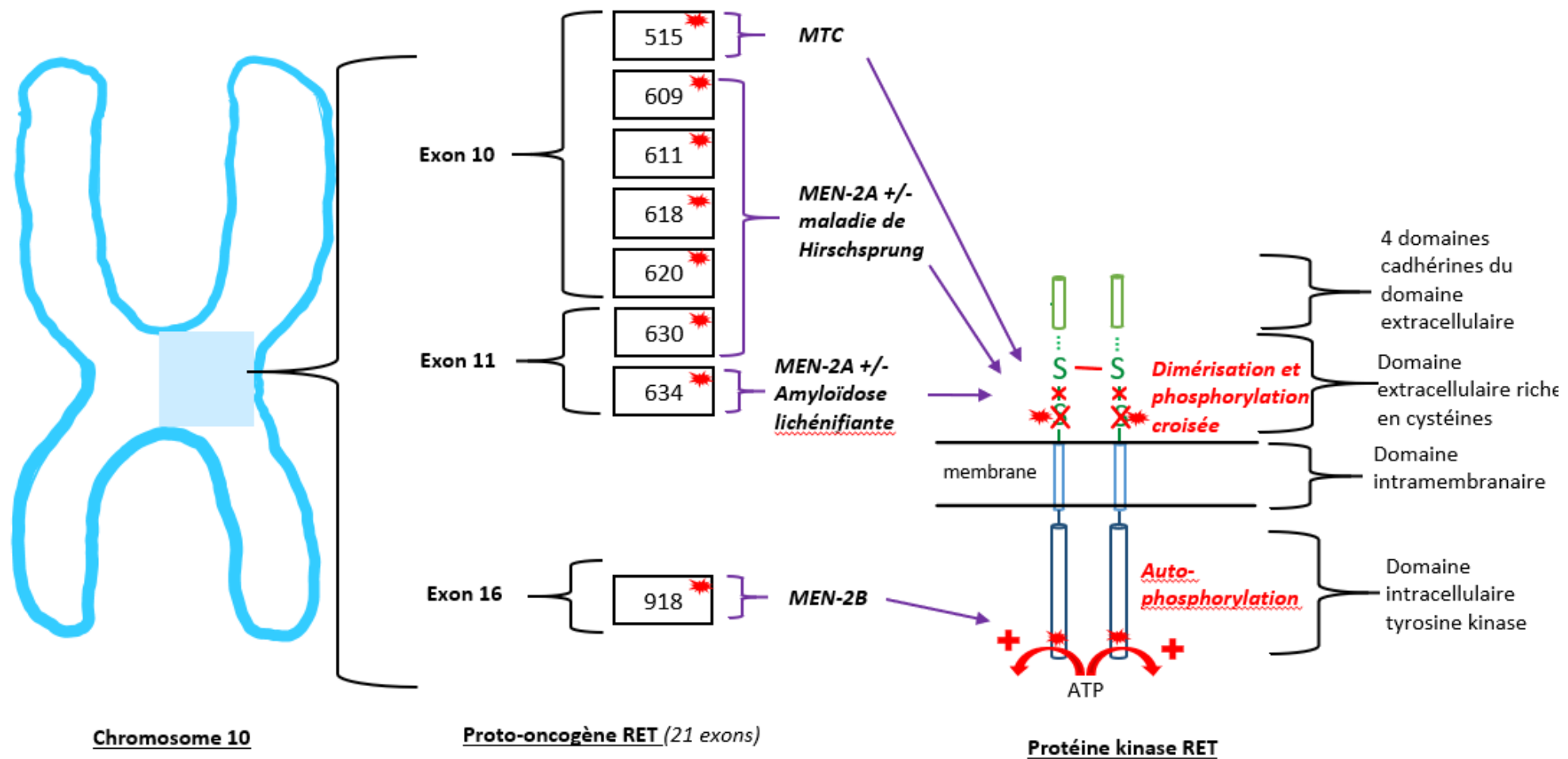


Figure 45 : Schéma-bilan simplifié des mutations du proto-oncogène RET à l'origine des différents types de syndrome de MEN-2 chez l'homme. Production personnelle.

❖ *Chez le chien*

En 2006, la totalité de la séquence génomique de l'ADN complémentaire (ADNc) du gène RET canin a été déterminée par méthode de prédiction bio-informatique en se basant sur la séquence du proto-oncogène RET humain : le gène RET canin est d'environ 33 kilobases et comporte 23 exons. Un 24^{ième} exon putatif a été mis en évidence, et semble correspondre à l'exon 20 du gène RET humain. Les exons 1 à 4 et l'exon 8 ne présentent pas de correspondance avec le gène RET humain. Les exons 5 à 7 et 9 à 24 du gène RET canin présentent une correspondance avec les exons 2 à 4 et 5 à 20 du gène RET humain respectivement.

Une protéine RET tyrosine kinase de 1236 acides aminés a été prédite à partir des informations sur le proto-oncogène RET canin, c'est l'isoforme A canine. Cette isoforme présente 83% de similitude avec l'isoforme longue de la protéine RET humaine.

Dans l'espèce canine, chez les cas présentant des similitudes avec le carcinome familial médullaire thyroïdien, aucune mutation n'a pu être mise en évidence au niveau du proto-oncogène RET comme ce qui est classiquement retrouvé chez l'homme dans le syndrome de carcinomes médullaires thyroïdiens familiaux. Il a donc été suggéré la possibilité de l'existence de mutations à d'autres endroits du gène ou sur d'autres gènes (Lee *et al.*, 2006).

En 2009, des mutations du proto-oncogène RET canins ont été mises en évidence chez un chien présentant un carcinome médullaire thyroïdien unique. Ces mutations concernaient des substitutions de quatre bases, l'une sur le codon 82 de l'exon 5, l'une sur le codon 750 de l'exon 16, l'une sur le codon 777 de l'exon 17 et l'une sur le codon 1085 de l'exon 24 (Okano *et al.*, 2019). Ces codons ne sont pas ceux typiquement associés aux mutations rencontrées chez l'homme mais le proto-oncogène RET semble avoir une implication possible dans le carcinome médullaire thyroïdien canin.

❖ *Chez le chat*

Dans cette espèce, il existe peu de données dans la littérature reliant le proto-oncogène et le récepteur RET avec des néoplasies endocrines. Il a été montré que ce récepteur RET est exprimé lors du développement embryonnaire dans le tissu pancréatique et au niveau intestinal comme chez l'homme. (Lucini *et al.*, 2008 ; Lucini *et al.*, 2013)

Il n'existe pas de données concernant les mutations de ce proto-oncogènes dans l'espèce féline.

Les différents sous-types de syndrome de MEN-2 sont liés à des mutations de diverses parties du proto-oncogène RET chez l'homme conduisant à une activation supraphysiologique du récepteur tyrosine kinase RET dans les cellules cibles des organes endocrines impliqués dans ces syndromes. Il existe une corrélation génotype-phénotype dans chacun de ces types de syndromes. Chez le chien, il n'existe pas d'implication connue de ce proto-oncogène RET dans les différents types de « MEN-2 like syndromes » mais son implication a été montrée dans un cas de carcinome médullaire thyroïdien canin.

2. Données cliniques

❖ *Chez l'homme*

Le terme de « syndrome de MEN-2 » a été utilisé pour la première fois par Steiner en 1968, et aucune observation spontanée ou induite de l'association de tumeur surrénalienne, parathyroïdienne et thyroïdienne n'avait pu être établie chez l'animal à l'époque, bien que l'observation de l'apparition de tumeurs endocrines isolées spontanées ou induites par irradiation ou injection d'hormone de croissance avait été démontrée chez le rat (Steiner *et al.*, 1968).

La prévalence approximative du syndrome de MEN-2 est de 0.001–0.01% (de Herder, 2020).

Epidémiologie du syndrome de MEN-2A

Le syndrome de MEN-2A, ou syndrome de Sipple, représente 75% des cas de MEN-2. La prévalence de ce syndrome est de 1/40 000 (Al-Salameh *et al.*, 2018).

Les carcinomes familiaux médullaires thyroïdiens ou FMTC (« *familial medullary thyroid carcinoma* ») représentent 20% des cas de MEN-2. (Feldman *et al.*, 2015)

Le premier cas de syndrome de MEN-2A décrit dans la littérature remonte à 1968, chez un patient présentant un carcinome médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome et une hyperparathyroïdie (Steiner *et al.*, 1968).

L'âge d'apparition du syndrome de MEN-2A est le plus souvent avant 30 ans (Yasir *et al.*, 2021).

Définition du syndrome de MEN-2A

Le syndrome de MEN-2A est caractérisé cliniquement par un carcinome médullaire thyroïdien qui survient dans 100% des cas ; des phéochromocytomes bilatéraux avec des excès de production de catécholamines, présents dans 50% des cas ; et des adénomes multiples ou une hyperplasie des parathyroïdes à l'origine d'une hyperparathyroïdie dans 20 à 30% des cas (de Herder, 2020 ; Yasir *et al.*, 2021).

Certains patients peuvent développer d'autres troubles non endocrines, comme une maladie de Hirschsprung, ou une amyloïdose cutanée avec lichénification.

L'« *American Thyroid Association's Task Force* » propose une classification des sous-types de MEN-2A comme ceci :

- Le syndrome de MEN-2A classique avec un carcinome médullaire thyroïdien, des phéochromocytomes, et une hyperparathyroïdie. Ce syndrome est à pénétrance complète mais expression variable en fonction de la mutation impliquée,
- Le syndrome de MEN-2A combiné à une maladie de Hirschsprung dans 7% des cas de MEN-2A,

- Le syndrome de MEN-2A combiné à une amyloïdose cutanée lichénifiante chez 35% des patients atteints d'une mutation sur le codon 634,
- Les carcinomes médullaires thyroïdiens familiaux. (Wells, 2018 ; Plaza-Menacho, 2018).

La maladie de Hirschsprung dans le syndrome de MEN-2A

La maladie de Hirschsprung affecte le plus souvent des nouveau-nés. Elle se caractérise par une absence de cellules ganglionnaires au niveau des plexus de Meissner dans la sous-muqueuse et au niveau des plexus d'Auerbach dans la musculature de la portion terminale du rectum. Une libération continue d'acétylcholine induit la contraction continue de la portion affectée et par conséquent, une dilatation proximale secondaire de la portion saine du colon. Cliniquement, cette maladie s'exprime sous la forme d'une constipation chronique, de mégacolon et d'obstruction néonatale. Le diagnostic de la maladie de Hirschsprung repose sur l'examen histopathologique de biopsies rectales. (Lotfollahzadeh *et al.*, 2021)

Cela peut sembler paradoxal que cette maladie puisse être décrite en association avec le syndrome de MEN-2A puisque la maladie de Hirschsprung est due à une perte de fonction du récepteur tyrosine kinase RET alors que le syndrome de MEN-2A est due à une activation supraphysiologique de ce même récepteur. En réalité, les mutations à l'origine de ce sous-type semblent induire une transformation tumorale des cellules C de la thyroïde et des cellules chromaffines surrenaliennes mais sont insuffisantes pour l'expression de la protéine RET à la surface cellulaire, et donc une réponse inadaptée dans les précurseurs neuronaux. (Wells, 2018)

L'amyloïdose cutanée lichénifiante dans le syndrome de MEN-2A

L'amyloïdose cutanée lichénifiante se manifeste cliniquement par des lésions cutanées sous forme de papules prurigineuses et pigmentées localisées principalement dans le haut du dos.

Les patients peuvent être asymptomatiques, ou développer un prurit localisé se compliquant d'une hyperpigmentation et d'un épaissement cutané. Chez les jeunes patients, cette amyloïdose cutanée lichénifiante peut être un marqueur clinique précoce d'un syndrome de MEN-2A (Plaza-Menacho, 2018).

L'examen histologique cutané montre des dépôts de substance amyloïde (Yasir *et al.*, 2021).

Epidémiologie du syndrome de MEN-2B

Le syndrome de MEN-2B représente 5% des cas de MEN-2. Il est donc le moins fréquent des syndromes de MEN-2. La prévalence du syndrome de MEN-2B est très faible, de l'ordre de 1/1 000 000 chez l'homme (Al-Salameh *et al.*, 2018).

Le premier cas clinique décrit chez l'homme d'une association d'un carcinome médullaire thyroïdien et d'un phéochromocytome remonte à 1961 (Sipple, 1961).

Selon l'étude épidémiologique de Znaczo en 2014, la prévalence de l'âge d'apparition serait avant 24 ans (Znaczo *et al.*, 2014).

Définition du syndrome de MEN-2B

Ce syndrome est caractérisé par la présence de carcinome médullaire thyroïdien dans 90% des cas et de phéochromocytome dans 40 à 50% des cas. Il est plus agressif que la MEN-2A. Il n'existe pas de manifestation d'hyperparathyroïdisme ou d'atteinte des parathyroïdes dans ce syndrome (Castinetti *et al.*, 2018).

Manifestations cliniques non endocrines dans le syndrome de MEN-2B

D'autres manifestations cliniques sont décrites en association avec le syndrome de MEN-2B comme un habitus marfanoïde, des névromes muqueux, ou encore une épiphysiolyse. Ces manifestations ne sont pas toujours toutes présentes, mais chaque patient atteint d'un syndrome de MEN-2B présente une ou plusieurs de ces manifestations non endocrines. Ce sont ces manifestations qui peuvent orienter le clinicien vers d'autres examens complémentaires plus spécifiques (de Herder, 2020).

L'habitue marfanoïde dans le syndrome de MEN-2B se manifeste par une stature particulière, allongée, des membres très longs, et une dysmorphie faciale : un visage allongé, de grands sourcils, des lèvres proéminentes (Castinetti *et al.*, 2018). La prévalence de l'habitue marfanoïde est de 73% parmi les patients atteints du syndrome de MEN-2B (Mathiesen *et al.*, 2021).

D'autres anomalies du squelette sont décrites comme une épiphysiolyse, une lordose, ou une scoliose. (Castinetti *et al.*, 2018)

Les neuromes muqueux peuvent être mis en évidence dès la naissance dans de nombreux cas de syndrome de MEN-2B. Ils se caractérisent par de multiples petites papules lisses dans la cavité orale, au niveau de la muqueuse de la cavité nasale et laryngée, et au niveau des conjonctives. Les nodules ne sont pas douloureux (Castinetti *et al.*, 2018).

Des ganglioneuromes intestinaux sont également décrits dans ce syndrome (Carlson *et al.*, 1994). La prévalence des ganglioneuromes est de 97% (Mathiesen *et al.*, 2021). La constipation peut être l'un des premiers symptômes du syndrome de MEN-2B. Le mégacolon du syndrome de MEN-2B n'est pas dû comme dans la maladie de Hirschsprung, à l'absence de système nerveux entérique dans une partie du colon, mais au contraire, à des

ganglioneuromes de la sous-muqueuse et des plexus myentériques (ou plexus d'Auerbach) qui conduisent à une distension du colon par perte du tonus intestinal physiologique. Des biopsies rectales sont intéressantes pour mettre en évidence ces ganglioneuromes (Castinetti *et al.*, 2018). La prévalence de la constipation chez les patients MEN-2B est de 65% (Mathiesen *et al.*, 2021).

Des signes ophtalmologiques sont également décrits comme des neuromes conjonctivaux dans 19% des cas de syndrome de MEN-2B, une absence de larmes dans 40% des cas, une éversion de la paupière supérieure et une hypertrophie des nerfs cornéens dans 45% des cas (Castinetti *et al.*, 2018 ; Mathiesen *et al.*, 2021).

Des métastases des nœuds lymphatiques apparaissent tôt dans le syndrome de MEN2B associé à la mutation sur le codon 918 de la protéine RET (Machens *et al.*, 2005).

La plus grande étude de la MEN2B chez l'Homme regroupe 44 patients, trois patients atteints de mutation héréditaire et 41 patients atteints de mutation « de novo » (Brauckhoff *et al.*, 2014) : le diagnostic des trois premiers patients a été établi très tôt et ils ont pu bénéficier d'une thyroïdectomie préventive. Parmi les 41 autres patients, le diagnostic a pu être établi pour douze d'entre eux à la suite de manifestations non endocrines concomitantes ou non : des ganglioneuromatoses intestinales (six patients), des symptômes buccaux (cinq patients), oculaires (sécheresse oculaire pour quatre patients) et des stigmates osseux (un patient). Concernant les patients n'ayant pas développé ces manifestations précédentes, la suspicion de syndrome de MEN-2B a été confirmée à la suite de carcinomes médullaires thyroïdiens chez 28 patients et d'un phéochromocytome chez un patient.

Présentation et démarche diagnostique du carcinome médullaire thyroïdien dans les syndromes de MEN-2

Le carcinome médullaire thyroïdien est une tumeur neuroendocrine des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes. Il est également appelé, carcinome parafolliculaire, ou encore carcinomes des cellules C. Il est la principale cause de morbidité et mortalité dans les syndromes de MEN-2. Il s'agit également souvent la première manifestation clinique du syndrome. Une hyperplasie multifocale des cellules C est d'abord observée avant d'évoluer sous la forme d'un carcinome sécrétant de la calcitonine.

Dans les différents types du syndrome de MEN-2, le carcinome médullaire thyroïdien se présente souvent sous la forme d'une atteinte multifocale, bilatérale, et localisé dans les régions moyennes à supérieures des lobes thyroïdiens (Mathiesen *et al.*, 2021).

Ce carcinome médullaire thyroïdien est généralement plus agressif dans le syndrome de MEN-2B que dans le syndrome de MEN-2A (Wells, 2018). Il apparaît plus précocement dans le syndrome de MEN-2B que dans le syndrome de MEN-2A, d'environ une dizaine d'année (Castinetti *et al.*, 2018).

La taille de la tumeur n'est significativement pas différente entre le syndrome de MEN-2A et le syndrome de MEN-2B (Castinetti *et al.*, 2018).

Par comparaison avec les carcinomes médullaires thyroïdiens sporadiques, ceux qui sont associés au syndrome de MEN-2B sont souvent caractérisés par des lésions multifocales, bilatérales, et sont précédés d'une hyperplasie des cellules C (Castinetti *et al.*, 2018).

Les manifestations cliniques du carcinome médullaire thyroïdien sont le développement local d'une masse dans la région du cou, des douleurs associées dans cette région, et des diarrhées consécutives à une sécrétion excessive de calcitonine (Brandi *et al.*, 2001 ; Marini *et al.*, 2006b ; Feldman *et al.*, 2015).

Les carcinomes médullaires thyroïdiens sont classés en différents stades, du stade I au stade IV, qui correspondent au stade clinique de la tumeur selon la classification TNM :

- Le stade I correspond à la classification T1N0M0
- Le stade II correspond à la classification T2-4N0M0
- Le stade III correspond à la classification T1-4N1M0, donc à la présence de l'infiltration du nœud lymphatique satellite ;
- Le stade IV correspond à la classification T1-4N0-1M1, donc à la mise en évidence de métastase.

L'agressivité de la tumeur augmente avec le stade clinique, et le pronostic diminue (Leboulleux *et al.*, 2002). Les métastases sont fréquentes dans le cas de carcinome médullaire thyroïdien, principalement au niveau pulmonaire, hépatique et osseux (Feldman *et al.*, 2015).

La mesure de calcitonine est un puissant outil diagnostique, car une augmentation minime de l'activité sécrétoire des cellules C conduit à une augmentation au-dessus des valeurs usuelles de calcitonine sanguine. Cependant, ce dosage est difficilement interprétable chez des patients jeunes pour qui les valeurs usuelles de calcitonine ne sont pas encore bien définies. De plus, une augmentation de la concentration sérique en calcitonine ne permet pas de différencier un carcinome médullaire thyroïdien d'une hyperplasie bénigne des cellules C (Machens *et al.*, 2009).

Présentation et démarche diagnostique des phéochromocytomes dans les syndromes de MEN-2

Dans le syndrome de MEN-2, les phéochromocytomes sont le plus souvent bilatéraux. Ils métastasent rarement.

Seulement un tiers des patients atteints d'un syndrome de MEN-2 développe de façon concomitante un carcinome médullaire thyroïdien et un phéochromocytome. Les deux autres tiers développent en premier le carcinome médullaire thyroïdien. (Thosani *et al.*, 2013)

Il existe peu de données concernant les conséquences des phéochromocytomes dans le syndrome de MEN-2B.

La plus importante étude sur le phéochromocytome dans les syndromes de MEN-2 a été réalisée en 2013 (Thosani *et al.*, 2013). Elle portait sur 70 patients atteints d'un syndrome de MEN-2A et sur 15 patients atteints d'un syndrome de MEN-2B. La médiane d'âge de

diagnostic des phéochromocytomes était de 34 ans dans le syndrome de MEN-2A et de 25 ans pour le syndrome de MEN-2B.

Dans le syndrome de MEN-2B, le phéochromocytome peut apparaître dès l'âge de douze ans. Les recommandations de l'« *American Thyroid Association* » (ATA) sont de commencer la surveillance de routine avec la mesure des catécholamines ou de leur métabolites plasmatiques ou urinaires pour cette pathologie dès l'âge de onze ans. (Castinetti *et al.*, 2018)

Les signes cliniques du phéochromocytome sont dus aux sécrétions fluctuantes de catécholamines par les cellules tumorales : de l'hypertension, des maux de tête, une transpiration excessive, des palpitations et une pâleur périphérique. Les crises hypertensives sont rares (Mathiesen *et al.*, 2021).

Le diagnostic est le plus souvent réalisé par examen d'imagerie tomodensitométrique ou par résonance magnétique.

Au moment du diagnostic, la taille des phéochromocytomes dans le syndrome de MEN-2A est plus importante que la taille des phéochromocytomes dans le syndrome de MEN-2B. Il existe un biais du fait d'une surveillance plus étroite des patients atteints du syndrome de MEN-2B (Thosani *et al.*, 2013).

Il est recommandé de réaliser des tests génétiques chez les jeunes patients développant un phéochromocytome. Chez les patients plus âgés, au-delà de 50 ans, il est peu probable que ce soit un syndrome de MEN-2. (Thosani *et al.*, 2013)

❖ **Chez le chien**

Les tumeurs thyroïdiennes sont rares chez le chien et sont pour la plupart d'origine folliculaire. Elles représentent 1,1% à 3,8% des tumeurs dans cette espèce. Elles sont, le plus souvent, non sécrétantes. Les carcinomes médullaires thyroïdiens sont rares chez le chien, comme chez l'homme. Les tumeurs de la médullosurrénale sont moins fréquente que celles touchant la médullosurrénale dans l'espèce canine (Lee *et al.*, 2006 ; Withrow *et al.*, 2013).

Syndrome de « *MEN-2A like* »

Dans l'espèce canine, quatre cas présentant des similitudes avec le syndrome de MEN-2A chez l'homme ont été décrits.

Deux cas présentaient un carcinome médullaire thyroïdien, un ou deux phéochromocytomes et une hyperparathyroïdie primaire associée et sont donc considérés comme des cas de « *MEN-2A like syndrome* » (Peterson *et al.*, 1982 ; Soler Arias *et al.*, 2016).

Les deux autres cas présentaient uniquement la combinaison d'un phéochromocytome uni ou bilatéral et d'une hyperparathyroïdie (Wright *et al.*, 1995 ; Arias *et al.*, 2017), ne répondant donc pas complètement à la classification établie chez l'homme de syndrome de MEN-2A en l'absence de carcinome médullaire thyroïdien.

L'âge d'apparition des signes cliniques et du diagnostic chez le chien est avancé, entre 11 et 15 ans.

Le premier cas présentant des similitudes cliniques et histopathologiques compatible avec un syndrome de MEN-2A a été décrit en 1985 chez un chien mâle fox terrier à poil dur de 15 ans. Dans ce cas, un carcinome médullaire thyroïdien, une hyperparathyroïdie et un phéochromocytome ont été mis en évidence dans un contexte d'antécédents de tumeurs des cellules interstitielles testiculaires bilatérale prises en charge chirurgicalement par castration. Les signes cliniques présentés étaient une polyuro-polydipsie et une faiblesse évoluant depuis quatre semaines. L'examen clinique a mis en évidence une masse dans la région du lobe thyroïdien droit. Plusieurs examens biochimiques ont été réalisés et ont permis de mettre en évidence une hypercalcémie, une hypophosphatémie. Les tests de stimulation à l'ACTH et de freinage à la dexaméthasone étaient normaux. Les valeurs de calcitonine et de PTH plasmatique étaient élevées, en faveur d'une tumeur sécrétante de calcitonine et d'une hyperparathyroïdie. A l'autopsie, une masse sur le lobe gauche de la thyroïde, une hyperplasie de deux parathyroïdes et une masse sur la surrénale gauche ont été objectivées. (Peterson *et al.*, 1982)

Les signes cliniques observés sont une polyuro-polydipsie et une faiblesse musculaire dans 100% des cas. Une perte de poids est rapportée dans au moins 50% des cas (Soler Arias *et al.*, 2016 ; Arias *et al.*, 2017). Des troubles gastro-intestinaux comme de la diarrhée peut également être observée, elle peut s'expliquer par l'excès de calcitonine qui engendre un hyperpéristaltisme et une diminution de l'absorption d'eau au niveau intestinal (Soler Arias *et al.*, 2016). Elle peut également être une conséquence de la sécrétion hormonale des phéochromocytomes. Ces manifestations gastro-intestinales sont décrites chez l'homme dans le carcinome médullaire thyroïdien associé au syndrome de MEN-2A. Une tachycardie, une tachypnée, une hyperglycémie, et une hyperthermie peuvent également être présentes (Soler Arias *et al.*, 2016), probablement dues au phéochromocytome et à la sécrétion excessive d'adrénaline et d'interleukine-6 par la médullosurrénale. Généralement, la noradrénaline est l'hormone sécrétée massivement en cas de phéochromocytome chez le chien.

A l'examen clinique, une masse dans la région du cou est nettement palpable dans les deux cas de « *MEN-2A like syndrome* » comme ce qui est décrit chez l'homme (Peterson *et al.*, 1982 ; Soler Arias *et al.*, 2016).

Les examens biochimiques permettent de mettre en évidence une hypercalcémie totale et ionisée et une hypophosphatémie évocatrices d'une hyperparathyroïdie. Une mesure de la PTH est intéressante également pour confirmer le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire. Certains cas peuvent présenter une hyperparathyroïdie sans hypercalcémie associée (Arias *et al.*, 2017).

La mesure de la pression artérielle dans le cadre du phéochromocytome est indiquée afin de détecter une hypertension artérielle systémique. La détermination du rapport normétadrénaline urinaire sur créatinine urinaire est la méthode de choix dans le diagnostic du phéochromocytome. Il est également possible d'utiliser le dosage de l'acide vanillylmandélique, un autre produit de la dégradation des catécholamines (Soler Arias *et al.*, 2016). Il est également important d'exclure une atteinte de la corticosurrénale par des tests de stimulation à l'ACTH et de freinage à la dexaméthasone.

Les examens d'imagerie permettent de renforcer la suspicion clinique avec la détection de masses surrénaliennes unies ou bilatérales à l'échographie abdominale, et de masse thyroïdienne et/ou parathyroïdienne à l'échographie de la région du cou. Les examens tomodensitométriques et par résonance magnétique n'ont pas été utilisés dans les cas décrits mais ils semblent présenter un intérêt théorique évident, notamment dans l'objectif d'une prise en charge thérapeutique chirurgicale par la suite.

Le diagnostic de certitude du carcinome médullaire thyroïdien est établi lors des examens histologique et immunohistochimique. Les marqueurs immunohistochimiques intéressants dans la détection de carcinome médullaire thyroïdien sur les tissus tumoralisés sont une réponse positive aux anticorps pour la calcitonine et la synaptophysine (un marqueur spécifique des tissus neuroendocrines) et une réponse négative aux anticorps pour la thyroglobuline qui permet d'écarter un carcinome thyroïdien folliculaire. (Soler Arias *et al.*, 2016)

L'examen histologique dans le cas d'une hyperparathyroïdie primaire permet de mettre en évidence une hyperplasie des cellules principales (Peterson *et al.*, 1982 ; Soler Arias *et al.*, 2016 ; Arias *et al.*, 2017)

Le diagnostic immunohistochimique du phéochromocytome inclut la combinaison d'un marquage positif pour les anticorps anti-synaptophysine et un marquage négatif pour les marqueurs spécifiques de la corticosurrénale (« *melan-A* » et « *calretinin* ») (Arias *et al.*, 2017).

Les manifestations cliniques des syndromes de « MEN-2A like » surviennent à un âge avancé chez le chien en comparaison de ce qui est décrit chez l'homme. Les signes cliniques et paracliniques sont similaires à ceux décrits chez l'homme dans le syndrome de MEN-2A. Certains cas ne présentent pas de carcinome médullaire thyroïdien mais uniquement une hyperparathyroïdie primaire associée à un phéochromocytome. Il pourrait être intéressant de s'interroger sur les différences dans l'ordre d'apparition des tumeurs lors de syndrome de « MEN-2A like » dans l'espèce canine.

Carcinome familial médullaire thyroïdien

Dans l'espèce canine, des cas présentant des similitudes avec le carcinome familial médullaire thyroïdien ont été décrits en 2006 chez une lignée de chiens croisés Malamute d'Alaska : un mâle et trois femelles descendantes directes de ce dernier ont développé vers l'âge de huit ou neuf ans des carcinomes médullaires thyroïdiens.

L'âge d'apparition des signes cliniques se situe entre 8 et 9 ans.

Les manifestations cliniques se présentaient sous la forme de masses dans la région du cou et des signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie avec des lésions dermatologiques, une réduction de l'activité, une diminution de l'appétit, des tremblements et une atrophie musculaire sur le haut de la tête.

De la même façon que ce qui a été décrit dans le carcinome médullaire thyroïdien dans les syndromes de « MEN-2A like », c'est l'analyse immunohistochimique à l'aide d'anticorps

anti-calcitonine qui est la méthode de choix pour établir le diagnostic de carcinome médullaire thyroïdien (Withrow *et al.*, 2013).

La mesure de la calcitonine plasmatique serait intéressante pour confirmer le diagnostic, mais elle n'est pas utilisée en médecine vétérinaire car il n'existe pas de valeurs de référence établies dans l'espèce canine (Lee *et al.*, 2006 ; Soler Arias *et al.*, 2016).

Les manifestations paracliniques montraient une anémie, une hypothyroïdie diagnostiquée par mesure de la T4 libre et totale, de la TSH et des auto-anticorps à la thyroglobuline. Une hypercalcémie était présente chez l'un des chiens.

Des examens d'imagerie sont envisageables. L'échographie de la région du cou des cas décrits a révélé des masses bilatérales richement vascularisées.

A l'examen d'autopsie, aucune autre atteinte d'organe endocrine n'a été mise en évidence dans ces cas de carcinomes médullaires thyroïdiens familiaux chez le chien. Une infiltration des nœuds lymphatiques cervicaux était présente chez deux chiens. Des métastases au niveau du thymus ont été décrites chez un chien.

L'un des chiens présentait également une hyperplasie multinodulaire des corticosurrénales possiblement due à des altérations secondaires liées au stress métabolique et cellulaire du carcinome médullaire thyroïdien, sans pouvoir exclure une endocrinopathie néoplasique multiple. (Lee *et al.*, 2006)

Ces cas présentent de fortes similitudes cliniques et histopathologiques avec le syndrome de carcinome médullaire thyroïdien décrit chez l'homme. Cependant, l'analyse génétique n'a pas permis de mettre en évidence de mutation au niveau du proto-oncogène RET comme ce qui est décrit chez l'homme. L'examen de choix pour le diagnostic du carcinome médullaire thyroïdien est l'immunohistochimie.

❖ **Chez le chat**

Dans l'espèce féline, aucune description d'endocrinopathies néoplasiques multiples présentant des similitudes cliniques avec les différents sous-types de syndromes de MEN-2 n'est publiée à ce jour.

3. Traitement

❖ *Chez l'homme*

La découverte de la relation génotype-phénotype dans le syndrome de MEN-2 a changé la gestion clinique des patients atteints et a ouvert la voie à l'intervention chirurgicale prophylactique.

Traitement chirurgical du carcinome médullaire thyroïdien

La thyroïdectomie préventive prophylactique dès l'enfance est recommandée chez les porteurs de mutations RET. L'objectif n'est pas tant de limiter l'apparition d'une tumeur maligne et de métastases associées mais plutôt de retirer la thyroïde avant que la tumeur ne s'étende localement au-delà de la capsule thyroïdienne. La problématique principale est l'âge de la thyroïdectomie préventive. L'âge de l'intervention doit être déterminé en fonction des risques spécifiques liés à chaque mutation et de la balance bénéfices-risques (Mathiesen *et al.*, 2021).

Avant l'intervention, un phéochromocytome doit être exclu par des analyses biochimiques ou urinaires, par la mesure des catécholamines ou de leurs métabolites. En effet, il est nécessaire de s'assurer de limiter les risques potentiels de crises hypertensives ou d'infarctus du myocarde lors de l'opération (Mathiesen *et al.*, 2021).

L'analyse génétique chez l'homme permet d'établir le diagnostic de certitude et permet d'envisager la thyroïdectomie préventive avant l'apparition de carcinome médullaire (Machens *et al.*, 2009). L'âge de la thyroïdectomie préventive n'est pas uniquement basé sur le résultat d'un test génétique positif mais dépend du type de mutation et du mode sous-jacent d'activation de la protéine RET (Machens *et al.*, 2009).

Pour les porteurs de mutations affectant le domaine extracellulaire de la protéine RET dans le syndrome MEN-2A, une thyroïdectomie préventive est recommandée avant l'âge de 5 ans mais des cas de carcinomes médullaires thyroïdiens ont été décrits dans la première année d'âge (Unruh *et al.*, 2007) et il n'existe pas de consensus à ce sujet, notamment parce que généralement les résultats des études sont difficilement interprétables du fait du faible nombre de patients traités et des durées des études chez l'homme qui sont souvent trop courtes (Machens *et al.*, 2003 ; Machens *et al.*, 2009).

Concernant les mutations des domaines intracellulaires (codons 768, 790, 804, et 891), il n'y a pas de consensus sur l'âge optimal de la thyroïdectomie totale (Machens *et al.*, 2009).

Du fait du jeune âge des patients dans le syndrome de MEN-2B, la thyroïdectomie prophylactique présente un risque de complications élevé, et doit donc être réalisée par des chirurgiens expérimentés dans des centres multidisciplinaires. Les complications sont difficiles à établir car il existe peu d'études chez des patients aussi jeunes. L'hypocalcémie transitoire ou permanente est l'une des complications décrites.

Le suivi post-chirurgical doit inclure des mesures de calcitonine et d'antigène carcino-embryonnaire. Dans le cas où la calcitonine est positive, une échographie du cou ou d'autres techniques d'imagerie doivent être envisagées.

Dans le cadre du syndrome de MEN-2B, pour les porteurs de la mutation affectant le codon 918 du site catalytique de la protéine RET, l'« *American Thyroid Association* » recommande la thyroïdectomie préventive avant l'âge d'un an (Castinetti *et al.*, 2018). Certains auteurs suggèrent une prise en charge chirurgicale avec une thyroïdectomie totale associée à une excision des nœuds lymphatiques latéral et central bilatéralement dans les six premiers mois de vie (Leboulleux *et al.*, 2002).

La chimiothérapie dans le carcinome médullaire thyroïdien

La chimiothérapie est proposée pour les stades avancés de carcinome médullaire thyroïdien. Les réponses sont variables et de courte durée. La doxorubicine est la première molécule de chimiothérapie recommandée pour les cancers de la thyroïde. Elle est utilisée en association avec du cisplatine ou de la vindésine (Wells, 2018).

Traitement du phéochromocytome

Le traitement de choix du phéochromocytome est la surrénalectomie. Cependant, les complications sont fréquentes et importantes.

Il est nécessaire d'effectuer un suivi rigoureux chez ces patients, car un phéochromocytome contralatéral se développe généralement dans les 10 ans après une surrénalectomie unilatérale.

Lors d'une surrénalectomie bilatérale, les risques de crises Addisonnienne sont élevés chez ces patients.

Récemment, les recommandations pour limiter les risques de complications sont de réaliser une surrénalectomie subtotale afin de préserver du tissu corticosurrénalien suffisamment efficace. La moitié des patients ainsi traités ont la nécessité de recevoir un traitement médical avec une supplémentation en glucocorticoïdes. Entre 3 et 20% des patients traités par surrénalectomie subtotale développent un phéochromocytome récidivant après la chirurgie (Wells, 2018).

Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire

Le traitement chirurgical des glandes atteintes est le traitement de choix, il est souvent réalisé lors de la thyroïdectomie pour le carcinome médullaire thyroïdien.

Dans le cas d'une atteinte de la totalité des glandes parathyroïdiennes, une parathyroïdectomie totale avec autotransplantation est indiquée.

Enfin, chez les patients présentant une hyperparathyroïdie persistante, l'administration orale de calcimimétiques afin de réduire la calcémie et la concentration de PTH est indiquée. (Romei *et al.*, 2012)

Les thérapies ciblées

Des inhibiteurs des tyrosines kinases sont également utilisés dans ce syndrome. Les stratégies thérapeutiques sont en constante évolution et plusieurs auteurs suggèrent leur utilisation en association avec la chimiothérapie (Wells, 2018).

Il n'existe pas encore de traitement non chirurgical au carcinome médullaire thyroïdien, et la recherche de nouvelles thérapies médicales et moléculaires nécessite une compréhension indispensable des modalités fonctionnelles et moléculaires de la protéine RET dans le syndrome MEN-2 pour le développement de thérapies ciblées. Ces thérapies doivent tout aussi bien cibler le carcinome médullaire thyroïdien que le phéochromocytome et l'hyperplasie ou les adénomes parathyroïdiens. De plus, ces deux dernières pathologies vont être de plus en plus répandues chez les patients ayant bénéficiés d'un diagnostic précoce et donc d'une thyroïdectomie préventive. (Machens *et al.*, 2009).

Contrairement aux anticorps monoclonaux et aux médicaments qui bloquent la dimérisation des récepteurs et ne fonctionneraient théoriquement que chez les porteurs de mutations du domaine extracellulaire de la protéine RET, les petites molécules interférant avec le site de liaison à l'ATP pourraient être efficaces quel que soit le domaine affecté par une mutation de la protéine RET (Machens *et al.*, 2009).

L'utilisation du vandetanib dans le traitement des patients atteints de carcinomes médullaires thyroïdiens non résécables et ceux présentant des métastases au moment du diagnostic est approuvée par la « Food and Drug Administration » (FDA) en 2011 et l'Agence Européenne du Médicament en 2012 (Redaelli *et al.*, 2018).

En 2013, une étude a été menée sur l'utilisation du vandetanib dans le traitement de 15 enfants atteints d'un syndrome de MEN-2B par mutation du codon 918 et ayant développé un carcinome médullaire thyroïdien. Une diminution de la taille de la tumeur et une diminution des taux de calcitonine ont été observées (Redaelli *et al.*, 2018).

Une alternative au vandetanib est l'utilisation de cabozantinib approuvée en 2012 par la FDA et en 2014 par l'Agence Européenne du Médicament dans le traitement des patients présentant un carcinome médullaire thyroïdien associé à des métastases.

Ces thérapies ciblées peuvent être à l'origine d'effets secondaires d'intensité variable. Le vandetanib peut induire des troubles digestifs, du prurit, de l'hypertension. Une augmentation de la TSH circulante peut être également observée. Des cas de décès ont été mis en relation avec les effets secondaires du vandetanib, il est donc nécessaire de tenir compte du rapport bénéfice-risque et de réaliser un suivi rapproché de ces patients. Le cabozantinib semble présenter des effets secondaires moins importants, incluant de la diarrhée, de la fatigue, de l'hypertension et le syndrome « main-pied » ou érythrodysesthésie palmo-plantaire, une réaction inflammatoire observé lors de traitement de chimiothérapie (Redaelli *et al.*, 2018).

D'autres petites molécules ont été développées et utilisées comme inhibiteur de la protéine kinase RET comme le sorafenib, le lenvatinib, le motesanib, le fostamatinib, le LOXO-292, ponatinib, apatinib, nintedanib, dovitinib, pazopanib. Certaines sont approuvées dans l'utilisation des cancers de la thyroïde non liés au syndrome de MEN-2, et des recherches cliniques sont actuellement en cours chez des patients présentant ce syndrome.

Cependant, certaines mutations, comme celle du codon 804 pourraient être à l'origine de résistance à ces molécules et induire la survie des cellules porteuses. En effet, il a été montré que la valine 804 est un déterminant structurel de la sensibilité à différentes classes de petites molécules inhibitrices. Des mutations oncogènes naturelles conduisant à des substitutions de la valine par des acides aminés à longues chaînes hydrophobes comme la leucine ou la méthionine induisent une résistance de la protéine RET à l'inhibition enzymatique (Carlomagno *et al.*, 2004).

La prise en charge précoce de ces syndromes de MEN-2 est indiquée. Le traitement chirurgical est le traitement de choix dans chacune des pathologies. Un suivi rigoureux est indispensable chez ces patients pour prévenir les complications et les récives et un traitement médical adjuvant à la chirurgie est souvent nécessaire. Les thérapies ciblées sont des voies de réflexions intéressantes dans ces syndromes de MEN-2.

❖ ***Chez le chien***

Il existe très peu de données sur les traitements des cas de syndromes de « MEN-2 like » dans l'espèce canine, et dans la grande majorité des cas, les chiens sont euthanasiés.

4. Pronostic

❖ *Chez l'homme*

La détection des mutations RET au cours des 25 dernières années a permis une amélioration dans la prédiction des risques, le diagnostic, et la prise en charge thérapeutique. Cette prise en charge permet d'améliorer considérablement la qualité de vie et le pronostic chez les patients atteints. Les avancées thérapeutiques et les nouvelles connaissances de ce syndrome permettent de proposer de plus en plus de soins personnalisés, plus précoces, moins invasifs, et adaptés à chaque cas (Castinetti *et al.*, 2018).

La principale cause de mortalité dans le syndrome de MEN-2 est le carcinome médullaire thyroïdien (Castinetti *et al.*, 2018).

Le principal facteur pronostique dans le syndrome de MEN-2B est le stade du carcinome médullaire thyroïdien, ce qui implique d'établir un diagnostic le plus précocement possible (Leboulleux *et al.*, 2002).

Le phéochromocytome est rarement une cause de mortalité dans le syndrome de MEN-2, il est bénin dans plus de 98% des cas (Mathiesen *et al.*, 2021).

Le syndrome de MEN-2B est le syndrome associé au moins bon pronostic des différents syndromes MEN-2. Le taux de survie des patients au-delà de 10 ans est de 75,5% dans le syndrome de MEN-2B alors qu'il est de 97,4% dans le syndrome de MEN-2A. (Castinetti *et al.*, 2018)

Certains auteurs suggèrent que cette différence de pronostic soit la conséquence d'un diagnostic plus tardif dans le syndrome de MEN-2B, plutôt qu'une agressivité plus marquée de la mutation du codon 918. La majorité des patients présente déjà un stade avancé de carcinome médullaire thyroïdien au moment du diagnostic.

Dans une étude rétrospective monocentrique de 2002 sur 18 patients pris en charge pour des carcinomes médullaires thyroïdiens, les taux de survie au-delà de 5 ans étaient de 85%. Les taux de survie au-delà de 10 ans étaient de 75%. (Leboulleux *et al.*, 2002)

La probabilité d'une prise en charge chirurgicale curative du carcinome médullaire thyroïdien semble plus faible dans le syndrome de MEN-2B que dans le syndrome de MEN-2A, probablement à cause d'un âge d'apparition plus précoce de la maladie et d'un diagnostic tardif dans le syndrome de MEN-2B. (Castinetti *et al.*, 2018)

Le seul moyen de diagnostiquer plus précocement le syndrome de MEN-2B chez les patients atteint d'une mutation de novo est d'identifier dès la naissance le phénotype caractéristique de la maladie. (Leboulleux *et al.*, 2002) Il est donc important que les professionnels de santé, notamment les pédiatres, sachent reconnaître les signes cliniques précoces non-endocrines, du syndrome de MEN-2B. (Castinetti *et al.*, 2018)

L'utilisation d'inhibiteurs des tyrosines kinases tels que le vandétanib ou le cvozantinib chez les patients présentant un carcinome médullaire thyroïdien permet d'allonger la durée de vie et de stabiliser la progression de la maladie, notamment chez les patients atteints du syndrome de MEN-2B (Machens *et al.*, 2009 ; Redaelli *et al.*, 2018 ; Wells, 2018 ; Moodley *et al.*, 2018).

Le syndrome de MEN-2B a un moins bon pronostic que les autres endocrinopathies néoplasiques multiples. Les avancées diagnostiques et thérapeutiques de ces dernières années ont permis de réduire la morbidité et la mortalité chez les patients atteints de ces syndromes de MEN-2B. Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes cliniques non-endocrines survenant plus précocement que les signes tumoraux dans ces syndromes.

❖ ***Chez le chien***

Le pronostic dans cette espèce est difficilement évaluable du fait du faible nombre de cas.

C. Etude comparée du syndrome de MEN-4 chez l'homme, le chien et le chat

Ce syndrome de MEN-4 est également appelé MEN-X. Il a été caractérisé très récemment, tout d'abord chez le rat d'expérimentation, chez qui il a été nommé MEN-X puis chez l'homme, où il a pris le nom de MEN-4. Il présente des similitudes cliniques étroites avec le syndrome de MEN-1 et était donc souvent classé dans ce syndrome mais la mutation génétique ne concerne pas le même gène. Il reste extrêmement rare chez l'homme.

Le syndrome de MEN-4 touche les parathyroïdes et l'adénohypophyse principalement.

La prévalence de ce syndrome de MEN-4 n'est pas connue (de Herder, 2020).

Il n'existe aucune description de ce syndrome chez le chien ou le chat.

1. Données génétiques

Le syndrome de MEN-4 est une maladie rare héréditaire à transmission autosomique dominante. Il est causé chez l'homme par des mutations inactives du gène CDKN1B localisé sur le chromosome 12 chez l'homme. Ce gène code pour une protéine kinase cycline-dépendante inhibitrice ayant un rôle de régulateur dans le cycle cellulaire. (de Herder, 2020)

Les études chez le rat ont montré que le gène CDKN1B était localisé sur le chromosome 4 et que la transmission était autosomique récessive dans cette espèce (Thakker, 2014).

2. Données cliniques et démarches diagnostiques

Les patients atteints du syndrome de MEN-4 peuvent présenter de multiples adénomes ou une hyperplasie des parathyroïdes, des adénomes de l'adénohypophyse, des gastrinomes, des carcinomes bronchiques, des tumeurs des organes reproducteurs, des tumeurs rénales, des tumeurs surrénaliennes, et des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. (de Herder, 2020)

Chez le rat d'expérimentation, cette mutation est responsable du développement d'adénomes hypophysaires, d'une hyperplasie des cellules endocrines pancréatiques, d'une hyperplasie des cellules C thyroïdiennes, de phéochromocytomes bilatéraux, de paragangliomes et de cataractes dans cette espèce (Thakker, 2014).

L'analyse génétique ne permet pas de prévoir précisément quand le porteur d'une mutation développera un syndrome de MEN.

D. Les endocrinopathies néoplasiques multiples non classées chez le chien et le chat

Il existe d'autres cas d'endocrinopathies néoplasiques multiples décrits chez le chien et le chat ne pouvant pas être classés selon la classification établie chez l'homme (voir Annexe 1, Annexe 2). Ceux-ci concernent des organes endocrines différents qui ne correspondent pas à la description clinique et pathologique des syndromes de MEN. (Feldman *et al.*, 2015)

Il ne semble pas exister de prédisposition raciale pour le développement d'endocrinopathies néoplasiques multiples chez le chien et le chat (Beatrice *et al.*, 2018).

Dans l'espèce canine, 34 cas d'endocrinopathies néoplasiques multiples non classés sont décrits dans la littérature, dont certains peuvent néanmoins présenter des similitudes avec certains syndromes décrits chez l'homme (Feldman *et al.*, 2015 ; Arias *et al.*, 2017 ; Beatrice *et al.*, 2018).

Dans l'espèce féline, 15 cas d'endocrinopathies néoplasiques multiples non classés sont décrits dans la littérature. Les associations le plus souvent rencontrées sont une hyperplasie diffuse ou des adénomes des parathyroïdes, une hyperplasie ou des carcinomes surrenaliens et/ou une hyperplasie ou des adénomes de la thyroïde (Beatrice *et al.*, 2018).

Des cas de tumeurs de l'adénohypophyse combinées à des phéochromocytomes ont été décrits chez huit chiens, avec dans certains cas, une atteinte concomitante des corticosurrénales (von Dehn *et al.*, 1995 ; Bennett & Norman, 1998 ; Thuróczy *et al.*, 1998 ; Beatrice *et al.*, 2018). Un des chiens présentait une tumeur pancréatique également (Beatrice *et al.*, 2018).

Certains animaux présentaient de façon concomitante à l'atteinte des glandes endocrines précédemment citées ou de manière indépendante, une ou plusieurs tumeurs endocrines testiculaires, telles que des tumeurs des cellules interstitielles, des séminomes, ou des tumeurs des cellules de Leydig (Beatrice *et al.*, 2018).

Ces cas ne répondant pas à la classification proposée chez l'homme soulèvent la question de l'établissement d'une classification propre à chaque espèce.

CONCLUSION

Les endocrinopathies néoplasiques multiples sont des syndromes d'origine tumorale impliquant au minimum deux organes endocrines.

Ce sont des syndromes rares, héréditaires, décrits chez l'homme. Leur classification prend en compte des données génétiques et cliniques. Ces dernières années, les avancées diagnostiques et thérapeutiques ont permis d'augmenter la qualité de vie et de prolonger l'espérance de vie de ces patients.

Les endocrinopathies néoplasiques multiples sont rares chez le chien et le chat mais plusieurs études suggèrent qu'elles sont probablement sous-diagnostiquées. Parmi ces cas, ceux présentant des similitudes avec les syndromes connus et répertoriés chez l'homme sont encore plus rares.

En médecine vétérinaire, il est important de réaliser une évaluation complète et approfondie lors de suspicion d'endocrinopathie néoplasique simple ou multiple. L'utilisation des méthodes d'imagerie plus récentes en médecine vétérinaire, comme l'examen tomodensitométrique, l'examen IRM et l'écho-endoscopie présentent de réels intérêts dans la démarche diagnostique et pour les propositions de prise en charge thérapeutique précoce des endocrinopathies néoplasiques multiples.

La prise en charge thérapeutique de ces « *MEN-like syndromes* » chez le chien et le chat reste cependant peu documentée. Le traitement chirurgical de chaque néoplasie semble être intéressant. Les complications et la nécessité du suivi post-chirurgical doivent être exposés au propriétaire.

Le pronostic des endocrinopathies néoplasiques multiples chez le chien et le chat est difficilement évaluable. Il semble réservé et dépendre de la prise en charge thérapeutique proposée.

Les quelques cas décrits chez le chien et le chat pouvant être identifiés comme des « *MEN like syndrome* » et correspondant à la classification chez l'homme sont peu nombreux et amènent donc à la réflexion d'une classification propre à chaque espèce.

BIBLIOGRAPHIE

- Agarwal, S. K., Mateo, C. M., Marx, S. J., 2009. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94, 5 : 1826-1834. DOI : 10.1210/jc.2008-2083.
- Ahmed, S. A., Klein, B. G., Brinsko, S. P., Robinson, N. E., 2013. *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Al-Salameh, A., Baudry, C., Cohen, R., 2018. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *La Presse Médicale*, 47, 9 : 722-731. DOI : 10.1016/j.lpm.2018.03.005.
- Arias, E. A. S., Castillo, V. A., Trigo, R. H., 2017. Addison disease and normocalcemic primary hyperparathyroidism in a dog with multiple endocrine neoplasia. *Open Veterinary Journal*, 7, 4 : 332-336. DOI : 10.4314/ovj.v7i4.8.
- Arighi, E., Borrello, M. G., Sariola, H., 2005. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 16, 4-5 : 441-467. DOI : 10.1016/j.cytogfr.2005.05.010.
- Beatrice, L., Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., et al., 2018. Concurrent endocrine neoplasias in dogs and cats: a retrospective study (2004–2014). *Veterinary Record*, 182, 11 : 323-323. DOI : 10.1136/vr.104199.
- Bennett, P. F., Norman, E. J., 1998. Mitotane (o,p'-DDD) resistance in a dog with pituitary-dependent hyperadrenocorticism and pheochromocytoma. *Australian Veterinary Journal*, 76, 2 : 101-103. DOI : 10.1111/j.1751-0813.1998.tb14536.x.
- Brandi, M. L., Gagel, R. F., Angeli, A., et al., 2001. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 12 : 5658-5671. DOI : 10.1210/jcem.86.12.8070.
- Brauckhoff, M., Machens, A., Lorenz, K., et al., 2014. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B: a changing perspective. *Annals of Surgery*, 259, 4 : 800-806. DOI : 10.1097/SLA.0b013e3182a6f43a.
- Budras, K.-D. (dir.), 2007. *Anatomy of the dog*. Vet. Schlüter, Hannover.
- Carlomagno, F., Guida, T., Anaganti, S., et al., 2004. Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. *Oncogene*, 23, 36 : 6056-6063. DOI : 10.1038/sj.onc.1207810.
- Carlson, K. M., Dou, S., Chi, D., et al., 1994. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 4 : 1579-1583. DOI : 10.1073/pnas.91.4.1579.
- Castinetti, F., Moley, J., Mulligan, L., et al., 2018. A comprehensive review on MEN2B. *Endocrine-Related Cancer*, 25, 2 : T29-T39. DOI : 10.1530/ERC-17-0209.

- Chandrasekharappa, S. C., Teh, B. T., 2003. Functional studies of the MEN1 gene. *Journal of Internal Medicine*, 253, 6 : 606-615. DOI : 10.1046/j.1365-2796.2003.01165.x.
- Crabtree, J. S., Scacheri, P. C., Ward, J. M., et al., 2001. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 3 : 1118-1123. DOI : 10.1073/pnas.98.3.1118.
- De Cock, H. E. V., Maclachlan, N. J., 1999. Simultaneous Occurrence of Multiple Neoplasms and Hyperplasias in the Adrenal and Thyroid Gland of the Horse Resembling Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome: Case Report and Retrospective Identification of Additional Cases. *Veterinary Pathology*, 36, 6 : 633-636. DOI : 10.1354/vp.36-6-633.
- Dean, P. G., van Heerden, J. A., Farley, D. R., et al., 2000. Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death? *World Journal of Surgery*, 24, 11 : 1437-1441. DOI : 10.1007/s002680010237.
- de Herder, W. W., 2020. Multiple Endocrine Neoplasia (MEN). *Encyclopedia of Gastroenterology*. Elsevier. DOI : 10.1016/B978-0-12-801238-3.65666-0.
- DiBartola, S., Willard, M., 2012. Chapter 7: disorders of phosphorus: hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animals*. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Doherty, G. M., Olson, J. A., Frisella, M. M., et al., 1998. Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. *World Journal of Surgery*, 22, 6 : 581-586; discussion 586-587. DOI : 10.1007/s002689900438.
- Done, S. H., Goody, P. C., Evans, S. A., Stickland, N. C., 2009. *Color atlas of veterinary anatomy volume 3 the dog and cat*. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. (dir.), 2010. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri.
- Evans, H. E., DeLahunta, A., 2010. *Guide to the dissection of the dog*. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri.
- Evans, H. E., Miller, M. E., 2013. *Miller's anatomy of the dog*. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C. E., et al., 2015. *Canine and feline endocrinology fourth Edition*. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Gardner, D. G., 2017. Multiple Endocrine Neoplasia. In Gardner, D. G., Shoback, D. (dir.). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. McGraw-Hill Education, New York, New York.
- Geerdink, E. A. M., Van der Luijt, R. B., Lips, C. J. M., 2003. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? *European Journal of Endocrinology*, 149, 6 : 577-582. DOI : 10.1530/eje.0.1490577.
- Goldstein, R. E., Atwater, D. Z., Cazolli, D. M., et al., 2007. Inheritance, Mode of Inheritance, and Candidate Genes for Primary Hyperparathyroidism in Keeshonden. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1 : 199-203. DOI : <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02948.x>.

- Goudet, P., Dalac, A., Le Bras, M., et al., 2015. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100, 4 : 1568-1577. DOI : 10.1210/jc.2014-3659.
- Goudet, P., Murat, A., Binquet, C., et al., 2010. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World Journal of Surgery*, 34, 2 : 249-255. DOI : 10.1007/s00268-009-0290-1.
- Gujral, T. S., Singh, V. K., Jia, Z., et al., 2006. Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2B. *Cancer Research*, 66, 22 : 10741-10749. DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-06-3329.
- Guru, S. C., Manickam, P., Crabtree, J. S., et al., 1998. Identification and characterization of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *Journal of Internal Medicine*, 243, 6 : 433-439. DOI : <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00346.x>.
- Hall, J., Guyton, A., 2016. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania.
- Hoenerhoff, M., Kiupel, M., 2004. Concurrent gastrinoma and somatostatinoma in a 10-year-old Portuguese water dog. *Journal of Comparative Pathology*, 130, 4 : 313-318. DOI : 10.1016/j.jcpa.2003.12.010.
- Ito, T., Igarashi, H., Uehara, H., et al., 2013. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine*, 92, 3 : 135-181. DOI : 10.1097/MD.0b013e3182954af1.
- Iwashita, T., Asai, N., Murakami, H., et al., 1996. Identification of tyrosine residues that are essential for transforming activity of the ret proto-oncogene with MEN2A or MEN2B mutation. *Oncogene*, 12, 3 : 481-487.
- Jacob, S., 2007. *Human Anatomy A clinically-orientated Approach*. Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania.
- Kamilaris, C. D. C., Stratakis, C. A., 2019. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Frontiers in Endocrinology*, 10 : 339. DOI : 10.3389/fendo.2019.00339.
- Kiupel, M., Mueller, P. B., Ramos Vara, J., et al., 2000. Multiple Endocrine Neoplasia in a Dog. *Journal of Comparative Pathology*, 123, 2-3 : 210-217. DOI : 10.1053/jcpa.2000.0407.
- Kjaer, S., Kurokawa, K., Perrinjaquet, M., et al., 2006. Self-association of the transmembrane domain of RET underlies oncogenic activation by MEN2A mutations. *Oncogene*, 25, 53 : 7086-7095. DOI : 10.1038/sj.onc.1209698.
- Kolevska, J., Vlach, D., Hrabeta, J., Novotny, L., Pospischil, A., 2012. Mnohocetné endokrinni neoplazie u psa - kazuistika. DOI : 10.5167/UZH-64589.
- Kouvaraki, M. A., Lee, J. E., Shapiro, S. E., et al., 2002. Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 137, 6 : 641-647. DOI : 10.1001/archsurg.137.6.641.

- Leboulleux, S., Travagli, J. P., Caillou, B., et al., 2002. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer*, 94, 1 : 44-50. DOI : 10.1002/cncr.10205.
- Lecoindre, P., Gaschen, F., Monnet, E., 2010. *Canine and feline gastroenterology*. Point vétérinaire publications, Rueil-Malmaison Cedex.
- Lee, J.-J., Larsson, C., Lui, W.-O., Höög, A., Von Euler, H., 2006. A dog pedigree with familial medullary thyroid cancer. *International Journal of Oncology*, 29, 5 : 1173-1182. DOI : 10.3892/ijo.29.5.1173.
- Lemmens, I., Van de Ven, W. J., Kas, K., et al., 1997. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Human Molecular Genetics*, 6, 7 : 1177-1183. DOI : 10.1093/hmg/6.7.1177.
- Lemos, M. C., Thakker, R. V., 2008. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Human Mutation*, 29, 1 : 22-32. DOI : 10.1002/humu.20605.
- Lindberg, M., Lamps, L., Quick, C., et al, 2018a. Endocrine: thyroid. *Diagnostic Pathology: Normal Histology*. Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania.
- 2018b. Pancreas. *Diagnostic Pathology: Normal Histology*. Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania.
- 2018c. Parathyroid. *Diagnostic Pathology: Normal Histology*. Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania.
- Lotfollahzadeh, S., Taherian, M., Anand, S., 2021. Hirschsprung Disease. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island, Florida.
- Lucini, C., D'angelo, L., de Girolamo, P., et al., 2013. RET receptor in the gut of developing cat. *Research in Veterinary Science*, 94, 1 : 1-4. DOI : 10.1016/j.rvsc.2012.07.026.
- Lucini, C., Maruccio, L., Facello, B., et al., 2008. Cellular localization of GDNF and its GFRalpha1/RET receptor complex in the developing pancreas of cat. *Journal of Anatomy*, 213, 5 : 565-572. DOI : 10.1111/j.1469-7580.2008.00976.x.
- Machens, A., Brauckhoff, M., Holzhausen, H.-J., Thanh, P. N., Lehnert, H., Dralle, H., 2005. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 7 : 3999-4003. DOI : 10.1210/jc.2005-0064.
- Machens, A., Lorenz, K., Dralle, H., 2009. Constitutive RET tyrosine kinase activation in hereditary medullary thyroid cancer: clinical opportunities. *Journal of Internal Medicine*, 266, 1 : 114-125. DOI : 10.1111/j.1365-2796.2009.02113.x.
- Machens, A., Niccoli-Sire, P., Hoegel, J., et al., 2003. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *The New England Journal of Medicine*, 349, 16 : 1517-1525. DOI : 10.1056/NEJMoa012915.

- Marini, F., Falchetti, A., Del Monte, F., et al., 2006a. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1 : 38. DOI : 10.1186/1750-1172-1-38.
- 2006b. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1 : 45. DOI : 10.1186/1750-1172-1-45.
- Mathiesen, J. S., Effraimidis, G., Rossing, M., et al., 2021. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review. *Seminars in Cancer Biology*. DOI : 10.1016/j.semcan.2021.03.035.
- Mattoon, J., Nyland, T., 2015. Adrenal glands. *Small animal diagnostic ultrasound*. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Michiels, F. M., Chappuis, S., Caillou, B., et al., 1997. Development of medullary thyroid carcinoma in transgenic mice expressing the RET protooncogene altered by a multiple endocrine neoplasia type 2A mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 7 : 3330-3335. DOI : 10.1073/pnas.94.7.3330.
- Moodley, S., Weber, F., Mulligan, L. M., 2018. The evolving clinical, genetic and therapeutic landscape of multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrine-Related Cancer*, 25, 2 : E1-E4. DOI : 10.1530/ERC-17-0488.
- Nilubol, N., Weisbrod, A. B., Weinstein, L. S., et al., 2013. Utility of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism undergoing initial parathyroidectomy. *World Journal of Surgery*, 37, 8 : 1966-1972. DOI : 10.1007/s00268-013-2054-1.
- Nobecourt, P. F., Zagzag, J., Asare, E. A., et al., 2018. Intraoperative Decision-Making and Technical Aspects of Parathyroidectomy in Young Patients With MEN1 Related Hyperparathyroidism. *Frontiers in Endocrinology*, 9. DOI : 10.3389/fendo.2018.00618.
- Okada, H., Fujimoto, Y., Ohshima, K., et al., 1991. C cell hyperplasia and carcinoma developing in sheep with experimentally-induced lymphosarcoma. *Journal of Comparative Pathology*, 105, 3 : 313-322. DOI : 10.1016/s0021-9975(08)80199-5.
- Okano, K., Uematsu, Y., Nibe, K., et al., 2019. Establishment and characterization of a novel cell line of medullary thyroid carcinoma from a dog. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, 55, 7 : 559-566. DOI : 10.1007/s11626-019-00339-2.
- Pellegata, N. S., 2012. MENX and MEN4. *Clinics*, 67 : 13-18. DOI : 10.6061/clinics/2012(Sup01)04.
- Pellegata, N. S., Quintanilla-Martinez, L., Siggelkow, H., et al., 2006. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 42 : 15558-15563. DOI : 10.1073/pnas.0603877103.
- Peterson, M. E., Randolph, J. F., Zaki, F. A., Heath, H., 1982. Multiple endocrine neoplasia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180, 12 : 1476-1478.
- Piotrowska, K., Pellegata, N. S., Rosemann, M., et al., 2004. Mapping of a novel MEN-like syndrome locus to rat chromosome 4. *Mammalian Genome: Official Journal of the*

International Mammalian Genome Society, 15, 2 : 135-141. DOI : 10.1007/s00335-003-3027-8.

Plaza-Menacho, I., 2018. Structure and function of RET in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrine-Related Cancer*, 25, 2 : T79-T90. DOI : 10.1530/ERC-17-0354.

Proverbio, D., Spada, E., Perego, R., Grieco, V., Lodi, M., Di Giancamillo, M., Ferro, E., 2012. Potential Variant of Multiple Endocrine Neoplasia in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48, 2 : 132-138. DOI : 10.5326/JAAHA-MS-5708.

Redaelli, S., Plaza-Menacho, I., Mologni, L., 2018. Novel targeted therapeutics for MEN2. *Endocrine-Related Cancer*, 25, 2 : T53-T68. DOI : 10.1530/ERC-17-0297.

Reimer, S. B., Pelosi, A., Frank, J. D., et al., 2005. Multiple endocrine neoplasia type I in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227, 1 : 101-104. DOI : 10.2460/javma.2005.227.101.

Roccabianca, P., Rondena, M., Paltrinieri, S., et al., 2006. Multiple endocrine neoplasia type-I-like syndrome in two cats. *Veterinary Pathology*, 43, 3 : 345-352. DOI : 10.1354/vp.43-3-345.

Romei, C., Pardi, E., Cetani, F., Elisei, R., 2012. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Journal of Oncology*, 2012 : 705036. DOI : 10.1155/2012/705036.

Santoro, M., Carlomagno, F., Romano, A., et al., 1995. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. *Science (New York, N.Y.)*, 267, 5196 : 381-383. DOI : 10.1126/science.7824936.

Simpson, I., Campbell, P. E., 1991. Mediastinal masses in childhood: a review from a paediatric pathologist's point of view. *Progress in Pediatric Surgery*, 27 : 92-126. DOI : 10.1007/978-3-642-87767-4_7.

Singh, G., Mulji, N. J., Jialal, I., 2021. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Sipple, J. H., 1961. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *The American Journal of Medicine*, 31, 1 : 163-166. DOI : 10.1016/0002-9343(61)90234-0.

Smith-Hicks, C. L., Sizer, K. C., Powers, J. F., et al., 2000. C-cell hyperplasia, pheochromocytoma and sympathoadrenal malformation in a mouse model of multiple endocrine neoplasia type 2B. *The EMBO journal*, 19, 4 : 612-622. DOI : 10.1093/emboj/19.4.612.

Soler Arias, E. A., Castillo, V. A., Trigo, R. H., et al., 2016. Multiple endocrine neoplasia similar to human subtype 2A in a dog: Medullary thyroid carcinoma, bilateral pheochromocytoma and parathyroid adenoma. *Open Veterinary Journal*, 6, 3 : 165. DOI : 10.4314/ovj.v6i3.4.

Steiner, A. L., Goodman, A. D., Powers, S. R., 1968. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine*, 47, 5 : 371-409. DOI : 10.1097/00005792-196809000-00001.

- Strollo, D. C., Rosado-de-Christenson, M. L., Jett, J. R., 1997. Primary mediastinal tumors: part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest*, 112, 5 : 1344-1357. DOI : 10.1378/chest.112.5.1344.
- Takahashi, M., Kawai, K., Asai, N., 2020. Roles of the RET Proto-oncogene in Cancer and Development. *JMA Journal*, 3, 3 : 175-181. DOI : 10.31662/jmaj.2020-0021.
- Thakker, R. V., 2014. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and Cellular Endocrinology*, 386, 1-2 : 2-15. DOI : 10.1016/j.mce.2013.08.002.
- Thakker, R. V., Newey, P. J., Walls, G. V., et al., 2012. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97, 9 : 2990-3011. DOI : 10.1210/jc.2012-1230.
- Tham, E., Grandell, U., Lindgren, E., et al., 2007. Clinical testing for mutations in the MEN1 gene in Sweden: a report on 200 unrelated cases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 9 : 3389-3395. DOI : 10.1210/jc.2007-0476.
- Thosani, S., Ayala-Ramirez, M., Palmer, L., et al., 2013. The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98, 11 : E1813-1819. DOI : 10.1210/jc.2013-1653.
- Thuróczy, J., van Sluijs, F. J., Kooistra, H. S., et al., 1998. Multiple endocrine neoplasias in a dog: corticotrophic tumour, bilateral adrenocortical tumours, and pheochromocytoma. *The Veterinary Quarterly*, 20, 2 : 56-61. DOI : 10.1080/01652176.1998.9694839.
- Tobias, K. M., Peck, J. N., Kent, M., 2018. *Veterinary Surgery Small Animal*. ELSEVIER, St. Louis, Missouri.
- Triponez, F., Dosseh, D., Goudet, P., et al., 2006. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Annals of Surgery*, 243, 2 : 265-272. DOI : 10.1097/01.sla.0000197715.96762.68.
- Turner, J. J. O., Christie, P. T., Pearce, S. H. S., et al., 2010. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1). *Human Mutation*, 31, 1 : E1089-1101. DOI : 10.1002/humu.21170.
- Unruh, A., Fitze, G., Jänig, U., et al., 2007. Medullary thyroid carcinoma in a 2-month-old male with multiple endocrine neoplasia 2B and symptoms of pseudo-Hirschsprung disease: a case report. *Journal of Pediatric Surgery*, 42, 9 : 1623-1626. DOI : 10.1016/j.jpedsurg.2007.05.015.
- van Leeuwaarde, R. S., Dreijerink, K. M., Ausems, M. G., et al., 2017. MEN1-Dependent Breast Cancer: Indication for Early Screening? Results From the Dutch MEN1 Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102, 6 : 2083-2090. DOI : 10.1210/jc.2016-3690.
- von Dehn, B. J., Nelson, R. W., Feldman, E. C., et al., 1995. Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207, 3 : 322-324.

Wada, M., Asai, N., Tsuzuki, T., et al., 1996. Detection of ret homodimers in MEN 2A-associated pheochromocytomas. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 218, 2 : 606-609. DOI : 10.1006/bbrc.1996.0107.

Walker, M. C., Jones, B. R., Guildford, W. G., et al., 2000. Multiple endocrine neoplasia type 1 in a crossbred dog. *Journal of Small Animal Practice*, 41, 2 : 67-70. DOI : 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03165.x.

Wells, S. A., 2018. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocrine-Related Cancer*, 25, 2 : T1-T13. DOI : 10.1530/ERC-17-0325.

Wisner, E., Zwingerberger, A., 2015. *Atlas of Small Animal CT and MRI*. John Wiley & Sons, Ames, Iowa.

Withrow, S. J., Vail, D. M., Page, R. L. (dir.), 2013. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. Elsevier, St. Louis, Missouri.

Wright, K. N., Breitschwerdt, E. B., Feldman, J. M., et al., 1995. Diagnostic and therapeutic considerations in a hypercalcemic dog with multiple endocrine neoplasia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31, 2 : 156-162. DOI : 10.5326/15473317-31-2-156.

Yasir, M., Mulji, N. J., Kasi, A., 2021. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island, Florida.

Zachary, J. F., 2017. *Pathologic basis of veterinary disease, sixth edition*. Elsevier, 3251 Riverport Lane St. Louis, Missouri 63043.

Znaczko, A., Donnelly, D. E., Morrison, P. J., 2014. Epidemiology, Clinical Features, and Genetics of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B in a Complete Population. *The Oncologist*, 19, 12 : 1284-1286. DOI : 10.1634/theoncologist.2014-0277.

1984. Classics in oncology. A case of bilateral completely latent adrenal tumor and concurrent nephritis with changes in the circulatory system and retinitis: Felix Fränkel, 1886. *CA: a cancer journal for clinicians*, 34, 2 : 93-106. DOI : 10.3322/canjclin.34.2.93.

ANNEXES

Annexe 1: série de description de cas histopathologiques de néoplasies endocrines multiples et de « MEN-like syndrome » dans l'espèce canine d'après (Feldman et al., 2015 ; Beatrice et al., 2018)

Cas et référence	Hypophyse	Thyroïde	Parathyroïdes	Pancréas endocrine	Corticosurrénale	Médullosurrénale	Autres tumeurs	« MEN-like syndrome »
Un mâle croisée de 12ans (Walker <i>et al.</i> , 2000)	Adénome pituitaire corticotrope sécrétant		Adénome et hyperplasie					« MEN-1 like syndrome »
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)	Adénome pituitaire			insulinome		Phéochromocytome unilatéral		« MEN-1 like syndrome »
Fox terrier mâle de 15ans (Peterson <i>et al.</i> , 1982)		Carcinome médullaire thyroïdien	Hyperplasie des cellules principales			phéochromocytome		« MEN-2A like syndrome »
Quatre chiens de la même lignée de croisés malamute d'Alaska (Lee <i>et al.</i> , 2006)		Carcinome médullaire thyroïdien						« MEN-2A like syndrome », FMTC
Une femelle rottweiler de 11ans (Soler Arias <i>et al.</i> , 2016)		Carcinome médullaire thyroïdien	Adénome			Phéochromocytome bilatéral		« MEN-2A like syndrome »

Une femelle épagneul breton de 12 ans(Arias <i>et al.</i> , 2017)			Adénome des cellules principales			Phéochromocytome bilatéral		
Une femelle yorkshire terrier de 13ans (Wright <i>et al.</i> , 1995)			Hyperplasie des cellules principales			Phéochromocytome		
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome thyroïdien			Hyperplasie unilatérale multinodulaire		chémoadénome	
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)	Adénome pituitaire				Hyperplasie bilatérale multinodulaire	Phéochromocytome unilatéral		
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome thyroïdien unilatéral					Tumeur des cellules de Leydig	
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)					Carcinome corticosurrénal	Phéochromocytome unilatéral		
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)					Adénome corticosurrénal	Phéochromocytome unilatéral	Tumeur des cellules de Leydig	

Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)						Phéochromocytome unilatéral	chémoadénome	
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)	Adénome pituitaire					Carcinome corticosurrénalien et hyperplasie unilatérale multinodulaire		
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)						Hyperplasie bilatérale multinodulaire	Phéochromocytome unilatéral	
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)				insulinome		hyperplasie unilatérale multinodulaire		
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)				insulinome		Hyperplasie bilatérale multinodulaire		
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome thyroïdien				Hyperplasie bilatérale multinodulaire		
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)						Hyperplasie bilatérale multinodulaire	Phéochromocytome unilatéral	
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)	Adénome pituitaire					Adénome unilatéral	Tumeur des cellules de Leydig	

Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)	Adénome pituitaire				Adénome unilatéral et hyperplasie bilatérale			
Un chien (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)							Tumeur des cellules de Leydig et séminome	
Quatre chiens (von Dehn <i>et al.</i> , 1995)	Adénome pituitaire corticotrope sécrétant					Phéochromocytome		
Deux chiens (von Dehn <i>et al.</i> , 1995)					Tumeur sécrétante	Phéochromocytome		
Une femelle bouvier australien de 11ans (Bennett & Norman, 1998)	Adénome pituitaire corticotrope sécrétant					Phéochromocytome unilatéral		
Une femelle setter irlandais de 7ans (Kolevska <i>et al.</i> , 2012)		Adéno- carcinome thyroïdien		Insulinome				
Une femelle schnauzer moyen de 10ans	Adénome pituitaire corticotrope sécrétant				Tumeur bilatérale	Phéochromocytome unilatéral		

(Thuróczy <i>et al.</i> , 1998)								
Une femelle croisée de 12ans (Kiupel <i>et al.</i> , 2000)				Insulinome	Adénocarcinome bilatéral		Paragangliome aortique	
Un mâle croisé de 15 ans (Feldman <i>et al.</i> , 2015)		Tumeur	Hyperplasie/ tumeur				Séminome	
Une femelle chien d'eau portugais de 10 ans (Hoenerhoff & Kiupel, 2004)				Somatostatine et gastrinome				
Un mâle croisé de 14ans (Proverbio <i>et al.</i> , 2012)		Carcinome thyroïdien			Carcinome surrénalien		Tumeur des cellules interstiellles testiculaires	

Annexe 2 : série de description de cas histopathologiques de néoplasies endocrines multiples et de « MEN-like syndrome » dans l'espèce féline d'après (Feldman et al., 2015 ; Beatrice et al., 2018)

Cas et référence	Hypophyse	Thyroïde	Parathyroïdes	Pancréas endocrine	Corticosurrénale	Médullosurrénale	Autres tumeurs	« MEN-like syndrome »
Un chat mâle de 13 ans (Reimer <i>et al.</i> , 2005)			Adénome	Insulinome	Adénome surrénalien avec hyperaldostéronisme			« MEN-1 like syndrome »
Deux chats de 12 et 13ans (Roccabianca <i>et al.</i> , 2006)	Adénome pituitaire corticotrope sécrétant	Hyperplasie des cellules C thyroïdiennes	Hyperplasie des cellules principales	Carcinome multiple des cellules bêta des îlots de Langerhans				« MEN-1 like syndrome »
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)	Adénome pituitaire	Hyperplasie multinodulaire				Phéochromocytome		
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome thyroïdien	Hyperplasie des parathyroïdes unilatéral, nodule unique					
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Hyperplasie unilatérale, nodule unique	Hyperplasie bilatérale diffuse					
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome thyroïdien			Hyperplasie			
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)				Insulinome	Hyperplasie			

Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome et hyperplasie thyroïdienne			Hyperplasie diffuse			
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome thyroïdien unilatéral et un nodule d'hyperplasie des cellules C			Carcinome			
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome thyroïdien	Hyperplasie bilatérale diffuse		Carcinome et hyperplasie			
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)					Hyperplasie	Phéochromocytome		
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)	Adénome pituitaire				Hyperplasie unilatérale et multinodulaire			
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome thyroïdien unilatéral et une hyperplasie unilatérale multinodulaire	Hyperplasie bilatérale diffuse					
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Hyperplasie unilatérale, nodule unique	Adénome parathyroïdien					
Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Adénome unilatéral	Hyperplasie bilatérale diffuse					

Un chat (Beatrice <i>et al.</i> , 2018)		Hyperplasie bilatérale multinodulaire			Hyperplasie bilatérale et nodulaire			

ENDOCRINOPATHIES NEOPLASIQUES MULTIPLES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT ET COMPARAISON CHEZ L'HOMME : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Auteur

SARIAN Audrey

Résumé

Les endocrinopathies néoplasiques multiples sont des syndromes tumoraux rares, héréditaires, décrits chez l'homme. Ces syndromes impliquent certains organes endocrines. Leur classification prend en compte des données génétiques et cliniques. Les endocrinopathies néoplasiques multiples sont rares chez le chien et le chat. Parmi ces cas, ceux présentant des similitudes avec les syndromes connus et répertoriés chez l'homme sont encore plus rares. L'objectif de ce travail de thèse a été de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles concernant les endocrinopathies néoplasiques multiples chez le chien et le chat à la lumière des données rapportées chez l'homme. En médecine vétérinaire, il est important de réaliser une évaluation complète et approfondie lors de suspicion d'endocrinopathie néoplasique simple ou multiple. L'utilisation des méthodes d'imagerie plus récentes en médecine vétérinaire, comme l'examen tomodensitométrique, l'examen IRM et l'écho-endoscopie présentent de réels intérêts dans la démarche diagnostique et pour les propositions de prise en charge thérapeutique précoce des endocrinopathies néoplasiques multiples. La prise en charge thérapeutique de ces « MEN-like syndromes » chez le chien et le chat reste cependant peu documentée. Les quelques cas décrits chez le chien et le chat pouvant être identifiés comme des « MEN like syndrome » et correspondant à la classification chez l'homme sont peu nombreux et amènent donc à la réflexion d'une classification propre à chaque espèce.

Mots-clés

Tumeurs multiples, endocrinologie, chien, chats, cancérologie

Jury

Président du jury	:	Monsieur le professeur	BLAY Jean-Yves
Directeur de thèse	:	Madame la professeure	PONCE Frédérique
assesseur	:	Monsieur le professeur	CADORE Jean-Luc