



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 4205](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID/4205)

To cite this version :

ROUQUET, Pauline. *Le statut thyroïdien du chien : étude bibliographique*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2010, 112 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

LE STATUT THYROIDIEN DU CHIEN

Etude bibliographique

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2010
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Pauline Marie ROUQUET
Née le 4 février 1985 à Narbonne (Aude)

Directeur de thèse : Mme le Docteur Nathalie PRIYMENKO

JURY

PRESIDENT :
M. CARON Philippe

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

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

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

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

Directeur : M. A. MILON

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

Professeurs honoraires

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

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

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

PROFESSEURS 1^o CLASSE

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

PROFESSEURS 2^o CLASSE

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

INGENIEURS DE RECHERCHE

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

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*

M. **SEVERAC François**, *Professeur d'Anglais*

MAITRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie Pathologique*

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

MAITRE DE CONFERENCES (Classe Normale)

M. **AZIMUS Erik**, *Pathologie Chirurgicale*

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*

Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie Biologiques et Médicales*

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie Infectieuse*

Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*

Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie Cellulaire et Moléculaire*

Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie Générale et Médicale*

M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*

Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des Ruminants*

Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie Médicale des Equidés et des Carnivores*

M. **DOSSIN Olivier**, (Disponibilité) *Pathologie Médicale des Equidés et des Carnivores*

M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*

M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*

M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*

Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des Animaux de Rente*

Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie Pathologique*

M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques Biologiques et Mathématiques*

M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

M. **MAGNE Laurent**, *Urgences soins-intensifs*

M. **MATHON Didier**, *Pathologie Chirurgicale*

M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des Ruminants*

Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*

M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie Médicale*

Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des Animaux de Compagnie*

Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*

M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL

M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie Médicale*

M. **CORRAND Leni**, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*

Mlle **DEBREUQUE Maud**, *Médecine Interne*

M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

M. **IRUBETAGOYENA Iban**, *Chirurgie des Animaux de Compagnie*

M. **LE BOEDEC Kevin**, *Médecine Interne*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*

M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*

M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la Reproduction*

Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*

M. **RABOISSON Didier**, *Productions Animales*

Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, Gestion de la Santé des Elevages Avicoles et Porcins*

M. **VERSET Michaël**, *Chirurgie des Animaux de Compagnie*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Philippe CARON

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Endocrinologie

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

A NOTRE JURY DE THESE

A Madame le Docteur Nathalie Priymenko

Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Alimentation

Qui nous a guidés dans l'élaboration de ce travail et permis de le réaliser.
Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos nombreux conseils.
Merci pour votre capacité à me « déstresser »...
Très sincères remerciements.

A Madame le Docteur Lydie BENNIS-BRET

Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physique et Chimie biologiques et médicales

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

A tous les vétérinaires qui m'ont appris mon métier, et plus particulièrement, merci :

A la clinique de Gaillac, pour mes nombreux stages, pour tous ces gestes appris et pour votre accueil toujours sympathique.

A la clinique de Luzy, pour l'accueil que vous nous avez réservé et pour votre gentillesse.

Au Groupe Vétérinaire de Marcigny, pour m'avoir énormément appris, pour la confiance que vous m'accordez, pour votre bonne humeur et votre GRANDE sympathie, pour tous les apéros passés et à venir...

A mes parents,

pour votre soutien de tous les instants, pour votre amour inconditionnel, pour tous ces fabuleux voyages, pour avoir fait de mon enfance une période merveilleuse, pour m'avoir ouvert l'esprit depuis toujours, pour vos conseils... pas toujours si mauvais que ça finalement, même si je dis souvent non d'abord... merci de m'avoir aidé à franchir toutes les étapes... et préparez-vous pour les suivantes! merci pour tout !

A ma Marraine,

pour ta présence à tous les moments importants, pour ta douceur, ton grand cœur, ta sensibilité...

A mes frères, Brice et Olivier,

pour m'avoir fait une place dans votre cœur il y a 25 ans, pour toutes vos idées voyage, pour ces discussions parfois enflammées qui me passionnaient lors de repas Saint Andréen, je vous aime.

A Martin,

le plus beau des filleuls, le plus coquin aussi...

A Mamie Mimi et Papi Roger,

pour m'avoir cuisiné tant et tant de bonnes choses, pour ces parties de rami mémorables, pour votre joie de vivre, votre accueil toujours joyeux.

A Mamie Lisette,

pour toute mon enfance heureuse entre Gruissan, Camplong et St Orens, pour tous ces moments merveilleux, pour toutes ces bêtises gentiment ignorées..., pour ton amour.

A Papi Guy,

j'aurais tellement aimé que tu aies le temps d'être fier de ta chipie...

A Laurie,

pour toutes nos bêtises (et il y en a !), pour m'avoir fait découvrir tant de choses, pour nos expéditions en mini sur un fond de Louise Attaque, pour tous les supers souvenirs Réunionnais, pour ta joie vivre, pour avoir été ma sœur un paquet de fois...

A Tonton Yves et à Tonton Jean-Claude, pour m'avoir bercé entre Coluche et Brassens.

A mes cousins complices : Gilles, Yannick, Fred et Jean-Clément.

A Christine et Céline, vous êtes de supers belle-sœurs !

A Jean-Pierre et Cathy, et à ma belle-famille pour votre m'avoir si gentiment accueillie dans votre famille.

A Nana,

ma mama italienne, merci pour ton amour, pour tous ces moments de vie partagés, pour m'avoir tellement bien aidée à grandir, pour m'avoir toujours aimée comme ta fille, pour faire partie de ma vie.

A Maïlis,

pour toutes nos discussions plus ou moins inutiles, pour ces 10 ans passés côte à côte et pour les 150 à venir, pour toutes ces soirées « n'importe quoi » mais tellement géniales, pour tous ces moments plus que difficiles, tous ces pleurs et puis tous ces fous-rires...pour ton grain de folie, pour ton adresse légendaire, parce que j'ai de la chance de t'avoir à mes côtés ! et que tu as intérêt à y rester...

A Vinc', Ludo, Rémi, Bastien, Charles, Lilou, Jordan et les autres, à nos années lycées, à nos expéditions toujours sympas à la mer et à la montagne.

A tous mes amis de prépa, pour avoir partagé ce moment difficile et l'avoir souvent égayé !

A toute l'équipe des lourds,

à Marylou, à tous nos « oups », à toutes nos soirées improvisées, aux sushis, à nos confidences, à ton soutien, à notre amitié qui m'ait chère.

à Anne-Claire, à ta fidélité depuis la prépa, à ta franchise, à ta vie amoureuse digne des meilleurs Dallas, à toutes nos boomettes, à notre amitié, à toutes nos discussions hautement philosophiques...mais tellement sympas !

à Marion, à tous ces moments partagés depuis la prépa, à la Grand Sophie, nos pleurs, nos rires, nos discussions de filles...

à Fanny, à tes dictons revisités, à tes gaffes, à ta conduite de pilote sans compteur, à tes flash infos facebook pendant les sessions biblioschtaque, à tous les bons moments partagés avec toi depuis la prépa, à tes fous-rires et à notre amitié !

à Pépé, pour tes dictons célèbres, pour ta légèreté, pour tes « déviances »...parce que tu es foutrement sympa !

à Béa, à ta bonne humeur, à ton humour fin, à ta gentillesse...et parce que t'es une chouette nana !

à Shyk, pour ta joie de vivre et ton humour délicat, depuis Fermat jusqu'à l'école en passant par Gruissan...et pour tes tripoux !

à Nathou, à ce fameux premier Beaujolais nouveau...

à Clément, pour avoir été un mauvais poète Fermatien mais un bon copain ! Pour tes millions de projets à la seconde, pour avoir toujours un pied en l'air.

à Bibi, à ta bonne humeur permanente, à tous ces bons moments passés ensemble depuis Fermat.

à Cassou, à ton grand cœur et à ton esprit ouvert, à « la camisa negra » et tous les autres moments de bonheur bensembles.

à Canari, à notre complicité Fermatienne, à tous les bons moments depuis et tous ceux à venir...

à Rominou, à ta folie cachée, à ton amitié fidèle, à Tony Parker, à ce fameux séjour à Gruissan, à ta diplomatie aux férias, à ton humour...pourvu que ça dure !

à mon groupe de TP, Aude, Deb, Amandine...à tous ces supers moments passés avec vous, de TT en café Lulu en passant par la boom...tant de souvenirs !

A tous les autres copains que j'apprécie énormément...

A Julie, ma copine de tennis, à nos confidences et à nos discussions à rallonge...

A Laure, ma co-thèse, à toutes ces prises de sang, ces centrifugations...toujours dans la bonne humeur !

A tous mes petits poulots : Nico, Gros Matthieu, Hadrien, Coust', Marion, Alex, Popo, Sophie...continuez comme ça, vous êtes extra !

A Lulu, pour ces innombrables cafés Lulu, pour avoir été l'âme du Cercle...

A nos week-end lourds passés et à venir !

A Guillaume,

à ta façon magique de m'aimer,
à nos milles projets, à tous ces pays inconnus qui n'attendent que nous,
à cette vie qui commence et qui nous promet tant,
parce que même avec un collant immonde, un justaucorps rose et un chapeau
affreux...j'ai su que c'était toi...je t'aime !

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS.....	13
TABLE DES ILLUSTRATIONS	15
INTRODUCTION.....	17
PARTIE I :	19
DONNEES MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DE LA GLANDE THYROÏDE	
I. Présentation de la glande thyroïde	21
II. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes iodées	25
1) Précurseurs des hormones thyroïdiennes iodées	25
a) Transport de l'iode.....	25
b) Les résidus tyrosyles.....	27
2) La biosynthèse des hormones thyroïdiennes iodées.....	27
III. Modalités de distribution des hormones thyroïdiennes iodées.....	29
1) Transport	29
2) Métabolisme et Elimination	31
IV. Régulation des hormones thyroïdiennes iodées	33
1) Régulation par l'axe thyroïdien.....	33
2) Variation de la désiodation périphérique	37
3) Auto-régulation par l'iode	37
V. Mode d'action et rôles des hormones thyroïdiennes iodées	39
1) Mode d'action des hormones thyroïdiennes iodées	39
a) Prise en charge intra-cellulaire de T3	39
b) Fonctionnement des récepteurs nucléaires de la T3	39
c) Régulation de la transcription et conséquences	41
2) Rôles des hormones thyroïdiennes.....	42
a) Rôles trophiques	42
b) Métabolisme basal	42
c) Régulation des grandes fonctions	43
PARTIE II :.....	45
LES VARIATIONS DU STATUT THYROÏDIEN DU CHIEN	
I. Facteurs influençant la production et l'action des hormones thyroïdiennes iodées .	47
A. Facteurs d'origine exogène	47
1) Influence de l'environnement.....	47
2) Influence des xénobiotiques	48
3) Influence de l'alimentation.....	51
B. Facteurs d'origine endogène	53
II. Les principales altérations pathologiques du statut thyroïdien du chien	58
A. Hypothyroïdisme.....	58
1) Epidémiologie actuelle	58
a) Prédisposition raciale	58
b) Age d'apparition.....	61

c) Influence du sexe	62
2) Pathogénie	62
a) Hypothyroïdie primaire.....	62
i. La thyroïdite lymphocytaire	63
ii. L'atrophie idiopathique du parenchyme thyroïdien	65
iii. Autres types d'hypothyroïdisme primaire.....	66
b) Hypothyroïdisme secondaire	67
c) Hypothyroïdisme tertiaire	68
d) Hypothyroïdisme juvénile.....	69
3) Symptômes	70
a) Anomalies dermatologiques :	71
b) Etat général et comportement :	72
c) Anomalies neuro-musculaires :	73
d) Anomalies de la reproduction :	74
e) Anomalies cardio-vasculaires :	74
f) Anomalies oculaires :	75
g) Anomalies biochimiques.....	75
h) Anomalies gastro-intestinales :	76
4) Co-existence de l'hypothyroïdisme avec d'autres endocrinopathies	76
B. « Euthyroid sick syndrom »	77
1) Définition.....	77
2) Maladies intercurrentes associées à un « euthyroid sick syndrom »	78
3) Données scientifiques sur l'hypothyroïdie fonctionnelle	80
C. Hyperthyroïdisme.....	81
1) Physiopathologie	81
2) Principaux symptômes.....	82
III. Méthodes d'évaluation du statut thyroïdien du chien	83
A. Les examens complémentaires non spécifiques.....	83
1) L'hémogramme.....	83
2) La cholestérolémie.....	84
3) La biopsie cutanée	84
B. Les dosages hormonaux	84
1) Valeurs usuelles des concentrations d'hormones thyroïdiennes et perturbations lors d'hypothyroïdie.....	85
2) Les épreuves statiques et dynamiques à notre disposition	86
a) Dosage de la thyroxine basale : totale ou libre	86
b) Dosage de la TSH canine	88
c) Test de stimulation à la TSH	90
d) Recherche d'auto-anticorps	90
3) Tests rarement utilisés ou sans intérêt	91
a) Dosage de la T3.....	91
b) Test de stimulation à la TRH.....	92
c) Autres tests.....	92
C. Méthodes en développement.....	92
CONCLUSION.....	95
BIBLIOGRAPHIE	99

TABLE DES ABREVIATIONS

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
Br⁻ : ion bromure
CA-2 : antigène colloïdal 2
ClO₂ : dioxyde de chlore
ClO₄⁻ : ion perchlorate
CNS : système nerveux central
CPK : créatine phospho-kinase
DIT : di iodo tyrosyl
ELISA : dosage immunoenzymatique
EPO : érythropoïétine
FT4 : fraction libre de la T4
FT3 : fraction libre de la T3
GABA : acide gamma amino butyrique
GH : growth hormone ou hormone de croissance
HLDL : lipoprotéine de haute densité
HT : hypothyroïdisme
hTi : hormones thyroïdiennes iodées
I₂ : iode minéral
I⁻ : ion iodure
I^o : iodure transformé en radicaux libre par oxydation
I⁺ : ion iodonium
IL1 : interleukine de type 1
IL2 : interleukine de type 2
INF γ : interféron γ
IRMA : dosage immunoradiométrique
MIT : mono iodo tyrosyl
NGF : Nervous Growth factor
PAS : acide périodique de Schiff
RIA : dosage radio-immunologique
rT3 : Reverse tri iodotyronine
SCN⁻ : ion thiocyanate
T3 : Tri iodothyronine ou 3,5,3'-tri iodothyronine
T4 : Tetra iodothyronine ou 3,5,3',5'- tetra iodothyronine ou Thyroxine
T4T : T4 totale (fraction libre + fraction liée)
T3T : T3 totale (fraction libre + fraction liée)
TBG : Thyroid Binding Globulin
TBPA : Thyroid Binding Pro-Albumine
TL : thyroïdite lymphocytaire
TNF α : facteur de nécrose tumorale α
TRE : Thyroid Responsive Element
TRH : Thyrotropin Releasing Hormone
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
cTSH : Thyroid Stimulating Hormone canine
TTR : transthyrétrine
VLDL : lipoprotéine de très basse densité

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES FIGURES

<u>Figure 1</u>	20
Coupe frontale de la tête et du cou d'un chien, vue ventrale	
<u>Figure 2</u>	20
La glande thyroïde présentant un isthme chez le chien, vue ventrale	
<u>Figure 3</u>	22
Coupe histologique de la thyroïde d'un chien sain, indication des cellules folliculaires et des cellules parafolliculaires	
<u>Figure 4</u>	22
Structure des hormones thyroïdiennes iodées	
<u>Figure 5</u>	24
Schématisation du transport de l'iode, de ses transformations et de ses régulations jusqu'au thyrocyte	
<u>Figure 6</u>	26
Déroulement de la synthèse des hormones thyroïdiennes dans le thyrocyte et la colloïde	
<u>Figure 7</u>	28
Étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes	
<u>Figure 8</u>	34
Régulation de T3 et T4 depuis le système nerveux central jusqu'au niveau des tissus de l'organisme	
<u>Figure 9</u>	36
Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien	
<u>Figure 10</u>	40
Récepteur nucléaire spécifique des hormones thyroïdiennes iodées	
<u>Figure 11</u>	41
Complexe multimérique fixé sur une séquence TRE de l'ADN	
<u>Figure 12</u>	86
Représentation schématique des valeurs de la thyroïdémie chez les chiens sains et hypothyroïdiens	
<u>Figure 13</u>	89
Évolution des concentrations de T4 et de TSH dans le temps lors d'hypothyroïdie	

TABLE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u>	60
Synthèse de résultats d'études sur les races prédisposées à l'hypothyroïdie	
<u>Tableau II</u>	61
Répartition de la fréquence d'apparition des signes cliniques, de la thyroïdite auto-immune, de la fréquence du diagnostic clinique et du diagnostic biochimique en fonction de l'âge dans une population de chiens atteints d'hypothyroïdisme	
<u>Tableau III</u>	70
Manifestations cliniques de l'hypothyroïdisme chez le chien	
<u>Tableau IV</u>	71
Récapitulatif portant sur six études, de la fréquence (en pourcentage de l'effectif total) des différents symptômes observés lors d'hypothyroïdie chez le chien	

INTRODUCTION

Le statut thyroïdien se définit comme l'évaluation de l'état de fonctionnement de la glande thyroïde à un moment donné. Ce statut peut être « normal », le chien est alors euthyroïdien, ou il peut être altéré. La principale altération du statut thyroïdien du chien correspond à une diminution du fonctionnement de la glande thyroïde : l'hypothyroïdisme. En comparaison chez le chat, l'hyperthyroïdisme est la principale maladie thyroïdienne. L'évaluation du statut thyroïdien passe par la réalisation de dosages hormonaux et l'interprétation au plus juste des résultats. En effet, nous verrons que beaucoup de facteurs influencent le métabolisme thyroïdien, il faudra donc prendre en considération les caractères propres au chien comme son âge ou son état corporel, mais aussi tous les facteurs d'origine exogène pouvant influencer l'homéostasie thyroïdienne. L'origine de l'hypothyroïdisme n'est pas clairement établie, les facteurs prédisposants impliqués autrefois, comme la carence en iode au XIXe siècle, sont différents de ceux décrits à ce jour, et que nous détaillerons.

En médecine vétérinaire, l'hypothyroïdie apparaît comme la principale dysendocrinie canine diagnostiquée à l'heure actuelle. Chez l'Homme, il semble que l'on observe aujourd'hui de nombreux cas de dysthyroïdies, et notamment de sub-hypothyroïdisme, c'est-à-dire des dosages hormonaux montrant des résultats compatibles avec un hypothyroïdisme (concentration de TSH augmentée et concentration de T4 dans les valeurs usuelles ou un peu abaissée), mais sans signe clinique. En effet, 3 à 8% de la population humaine présente un sub-hypothyroïdisme (Surks and Ocampo, 1996 ; Fatourechi, 2009). Il est donc intéressant d'étudier de près le statut thyroïdien du chien, animal domestique par excellence, afin de rechercher d'éventuels cas de sub-hypothyroïdisme dans cette espèce et peut-être pouvoir mettre en parallèle les résultats obtenus avec les conditions de vie actuelles des chiens.

Avant la mise en œuvre d'une étude pratique sur l'exploration du statut thyroïdien de chiens apparemment sains, présentés à la consultation de médecine préventive de l'ENVET, ce travail a pour but de faire une mise à jour des connaissances actuelles sur le statut thyroïdien du chien.

Nous nous intéresserons dans un premier temps à la glande thyroïdienne, en détaillant sa structure et son fonctionnement, afin d'aborder par la suite les différents rôles des

hormones thyroïdiennes iodées produites ainsi que leur mode d'action. Dans une deuxième partie, les variations du statut thyroïdien du chien selon des facteurs d'origine endogène et exogène et les variations d'origine pathologique seront détaillées, ainsi que les principales méthodes actuelles d'évaluation du statut thyroïdien.

PARTIE I :
DONNEES MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES
DE LA GLANDE THYROIDE

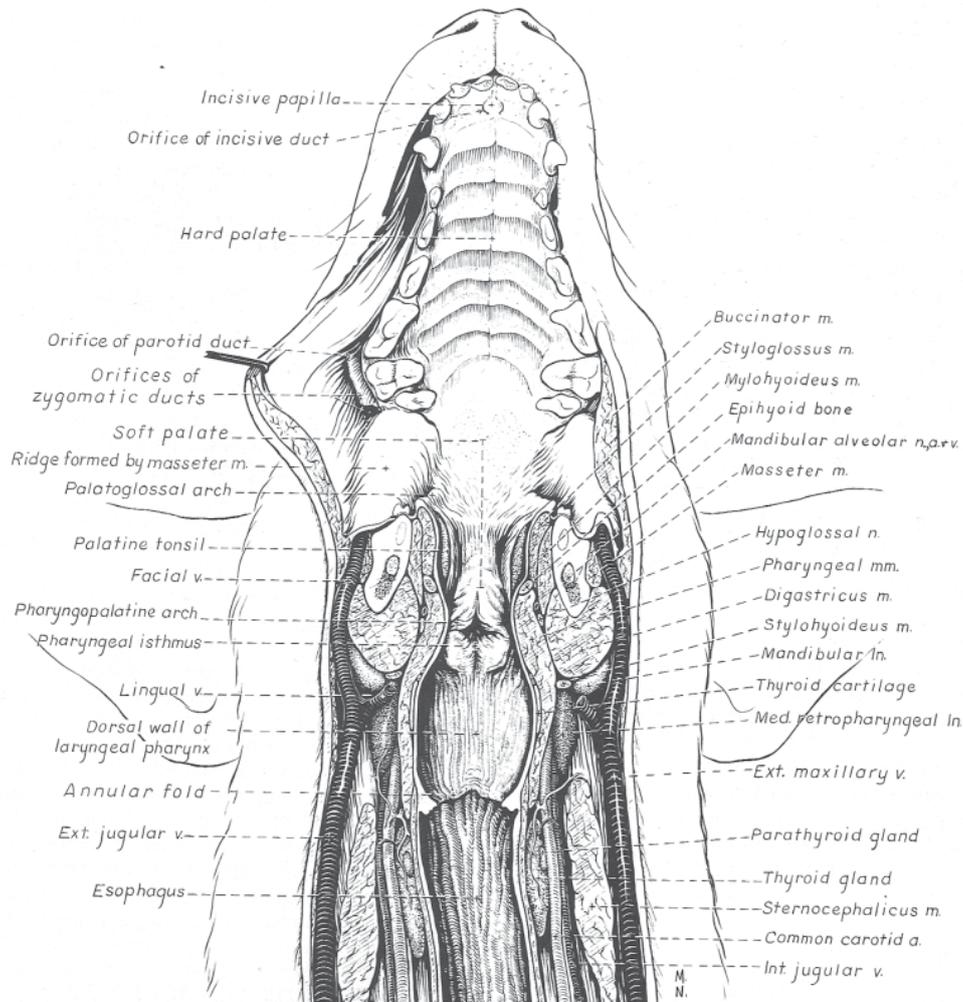


Figure 1 : Coupe frontale de la tête et du cou d'un chien, vue ventrale (d'après Evans H.E., 1993)

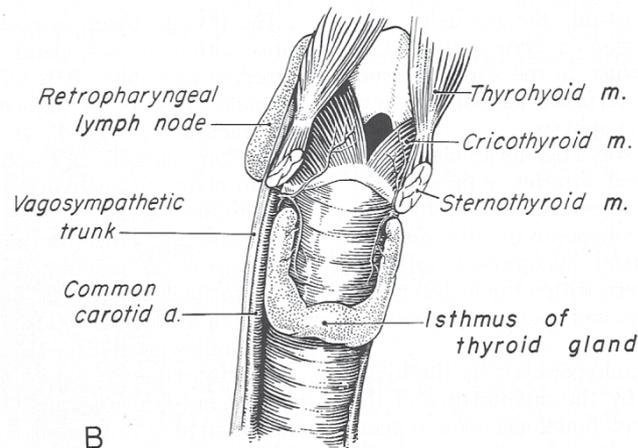


Figure 2 : La glande thyroïde présentant un isthme chez le chien, vue ventrale (d'après Evans H.E., 1993)

I. Présentation de la glande thyroïde

La thyroïde est une glande exclusivement endocrine. Elle sécrète les hormones thyroïdiennes iodées (hTi) et la calcitonine.

La glande thyroïde est un organe bilobé situé à la face ventrale du larynx chez le chien. Elle est composée de deux lobes qui se situent de part et d'autre de la trachée, chez le chien la présence d'un isthme reliant les deux lobes n'est pas courante (Figure 1 et Figure 2).

Son volume est corrélé avec le poids du chien, ainsi qu'avec sa surface corporelle (BSA = body surface area). La thyroïde n'est pas physiologiquement palpable chez le chien, mais lorsque l'on évalue sa taille par échographie, il est important de considérer la taille du chien plutôt que sa race (Bromel *et al.*, 2006).

En outre, les chiens peuvent posséder de façon courante un tissu thyroïdien ectopique. Ce tissu ectopique se présente sous la forme de nodules thyroïdiens répartis n'importe où entre le larynx et le diaphragme. Environ 50% des chiens adultes pourraient présenter 1 à 5 nodules implantés dans la graisse au niveau du médiastin antérieur, près de la base du cœur. Ils mesurent entre 1 et 2 mm au maximum (Degroot, 1989). Ces nodules sont uniquement composés de follicules thyroïdiens comportant exclusivement des thyrocytes, et pas de cellules parafolliculaires, donc ils synthétisent des hormones thyroïdiennes iodées mais pas de calcitonine. Ces nodules fonctionnels peuvent devenir néoplasiques chez le chien adulte, et ils rentrent donc dans le diagnostic différentiel des tumeurs de la base du cœur (Capen and Martin, 2003).

Le parenchyme thyroïdien est divisé en lobules, séparés par des cloisons conjonctives contenant les veines, artères et vaisseaux lymphatiques. Ces lobules regroupent 30 à 40 unités fonctionnelles de la glande thyroïde : les vésicules ou follicules thyroïdiens (Figure 3). Les follicules sont cavitaires, de forme sphérique, ils sont bordés par un épithélium simple reposant sur une lame basale et constitué à 99% de cellules participant activement à la production des hormones thyroïdiennes, appelées les thyrocytes. Cet épithélium contient quelques cellules parafolliculaires ou cellules claires ou cellules C, qui se situent entre la lame basale et la partie basale des thyrocytes, n'étant ainsi jamais en contact avec la colloïde, mais ces cellules en petit nombre se situent majoritairement dans les espaces interfolliculaires, et elles sécrètent la calcitonine (Gayraud, 2007).

Cette monocouche de thyrocytes entoure une lumière remplie d'un gel visqueux : la colloïde, essentiellement constituée par la thyroglobuline (Figure 3). La thyroglobuline est une glycoprotéine de haut poids moléculaire, monocaténaire et contenant de nombreux résidus tyrosyles (Bret, 2005).

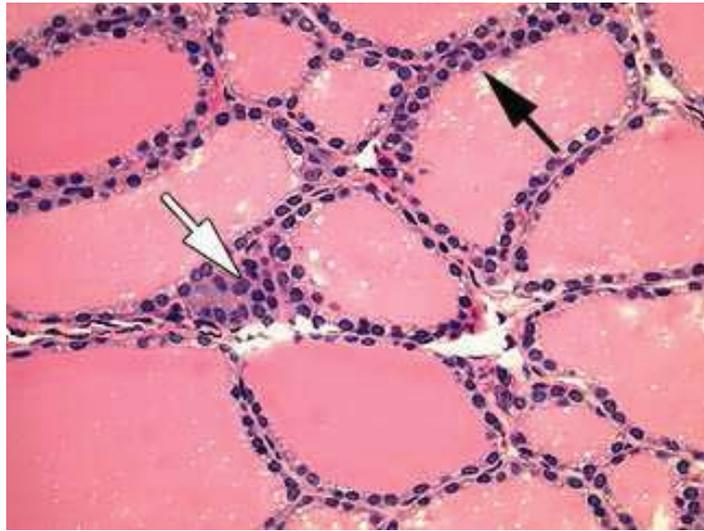


Figure 3 : Coupe histologique de la thyroïde d'un chien sain, indication des cellules folliculaires (flèche noire) et des cellules parafolliculaires (flèche blanche) (grossissement $\times 40$) (d'après Bell *et al.*, 2004)

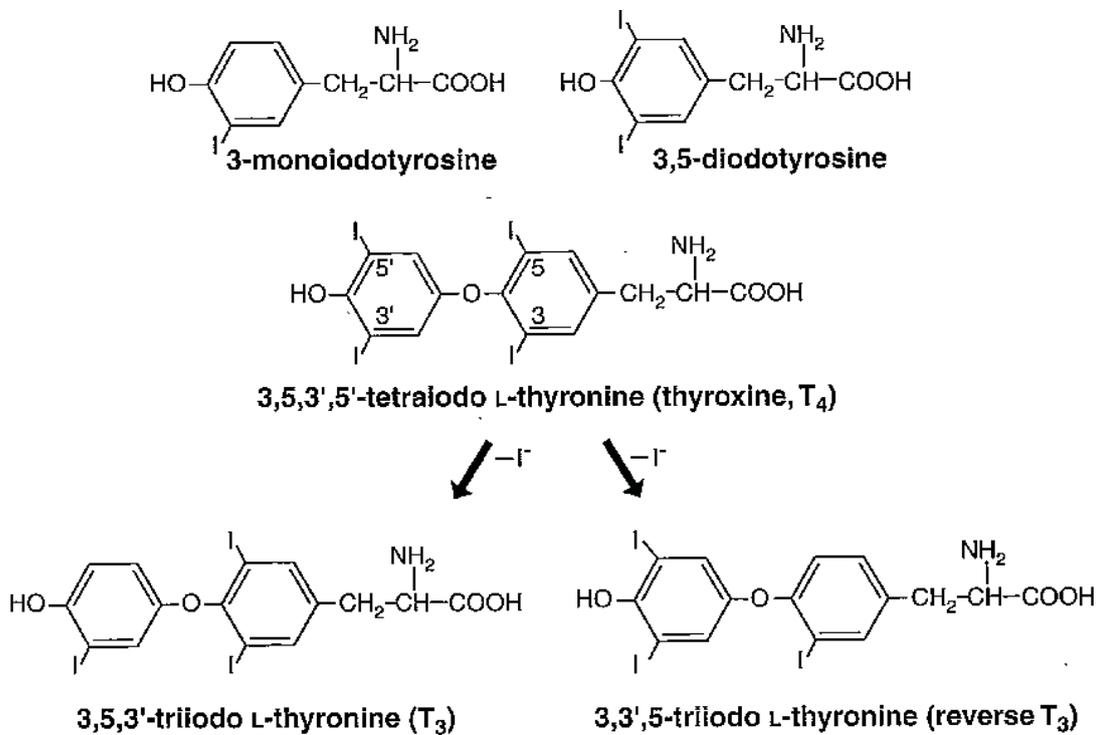


Figure 4 : Structures des hormones thyroïdiennes iodées (d'après Feldman and Nelson, 2004)

Les follicules sont de taille variable, en effet ils varient selon le degré d'activité des thyrocytes. Lorsque les thyrocytes sont peu ou pas actifs, ils sont petits et aplatis, les follicules apparaissent dilatés avec un épithélium fin et une colloïde importante. Au contraire, lorsque les thyrocytes ont une activité intense, ils deviennent prismatiques et volumineux, les follicules sont alors plus circulaires, avec un épithélium épaissi et une colloïde réduite. En situation physiologique, on observe un nombre égal de follicules au repos et de follicules en activité (Rijnberk, 1996).

Les thyrocytes assurent la captation de l'iode au niveau de la circulation générale et la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées (Figure 4):

- majoritairement la 3,5,3',5'-tétraiodothyronine (T4 ou thyroxine) à hauteur de 90%,
- la 3,5,3'-triiodothyronine (T3) et la 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) dans une proportion bien plus faible.

Ces hormones sont issues du couplage du 3-mono-iodotyrosyl (MIT) et du 3,5-di-iodotyrosyl (DIT).

On considère que T4 est en fait une pro-hormone permettant le transport, la distribution et le stockage de l'hormone la plus active : T3, alors que rT3 (reverse T3) est une forme biologiquement inactive (Bret, 2005).

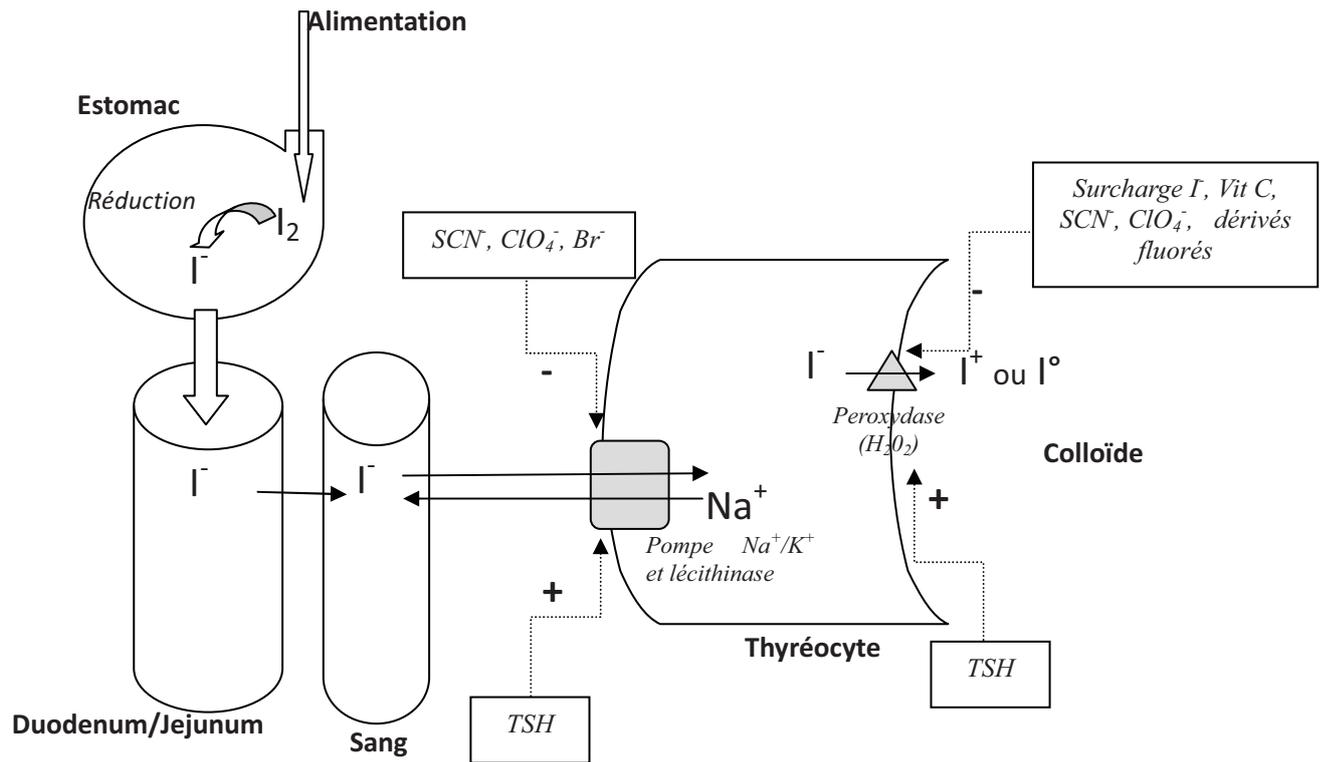


Figure 5 : Schématisation du transport de l'iode, de ses transformations et de ses régulations jusqu'au thyrocyte.

II. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes iodées

1) Précurseurs des hormones thyroïdiennes iodées

a) Transport de l'iode

L'iode minéral (I_2) apporté par l'alimentation est réduit en ions iodures (I^-) dans l'estomac (Figure 5), qui sont totalement absorbés par la muqueuse gastro-intestinale au niveau de l'estomac, du duodénum et du jéjunum, puis transportés dans le plasma par les protéines plasmatiques vers différents tissus : la thyroïde essentiellement mais aussi, les glandes parotides et, de façon plus négligeable, dans les mamelles, l'épiderme et le mucus gastrique. L'ingestion d'une quantité suffisante d'iode conditionne une synthèse normale d'hormones thyroïdiennes. Pour un chien adulte de type Beagle d'environ 15-20kg, la quantité quotidienne d'iode ingérée devra être au minimum de 140 μg (Feldman and Nelson, 2004), elle est de 200 μg pour un homme de 70kg (Bret, 2005). On considère que chez un Beagle adulte, l'iode capturé au niveau de la thyroïde correspond à une quantité de 7,2 $\mu g/kg/j$ d'iode ; en comparaison, cette quantité est de 1,4 $\mu g/kg/j$ chez un Homme (Belshaw *et al.*, 1975). Au final, on considère que les 2/3 de l'iode apporté au chien sont à terme excrétés dans les fèces et les urines, cet iode ayant été utilisé dans la synthèse des hTi et le catabolisme de ces dernières, ou non utilisé (Bret, 1990). Le besoin en iode est donc très important chez le chien.

Un transport actif peu spécifique, faisant intervenir une ATPase (pompe Na^+/K^+ ATPase) et une lécithinase, assure la captation des I^- au niveau de la membrane basale des thyrocytes par un cotransport Na^+/I^- (Bret, 1990). Puis, les ions I^- captés par les thyrocytes sont libérés à l'apex du thyrocyte dans la colloïde. Ils sont oxydés en radicaux libres (I°) ou en ions iodonium (I^+) par une peroxydase appelée thyroperoxydase, se trouvant sur la membrane au pôle apical des thyrocytes.

Les ions thiocyanates (SCN^-), perchlorates (ClO_4^-) et bromures (Br^-) sont des inhibiteurs compétitifs des ions I^- sur le transporteur Na^+/I^- situé dans la membrane basale du thyrocyte. Ce transport actif est par ailleurs stimulé par la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) produite par l'adénohypophyse.

Au niveau de la membrane apicale du thyrocyte, l'oxydation des ions I^- en ion I^+ ou I° puis leur fixation sur les résidus tyrosyles de la thyroglobuline présente dans la colloïde, sont inhibées par une surcharge intra-thyroïdienne en ions I^- , par la vitamine C, les ions SCN^- et ClO_4^- , les dérivés fluorés et les anti-thyroïdiens (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005) et (Figure 5).

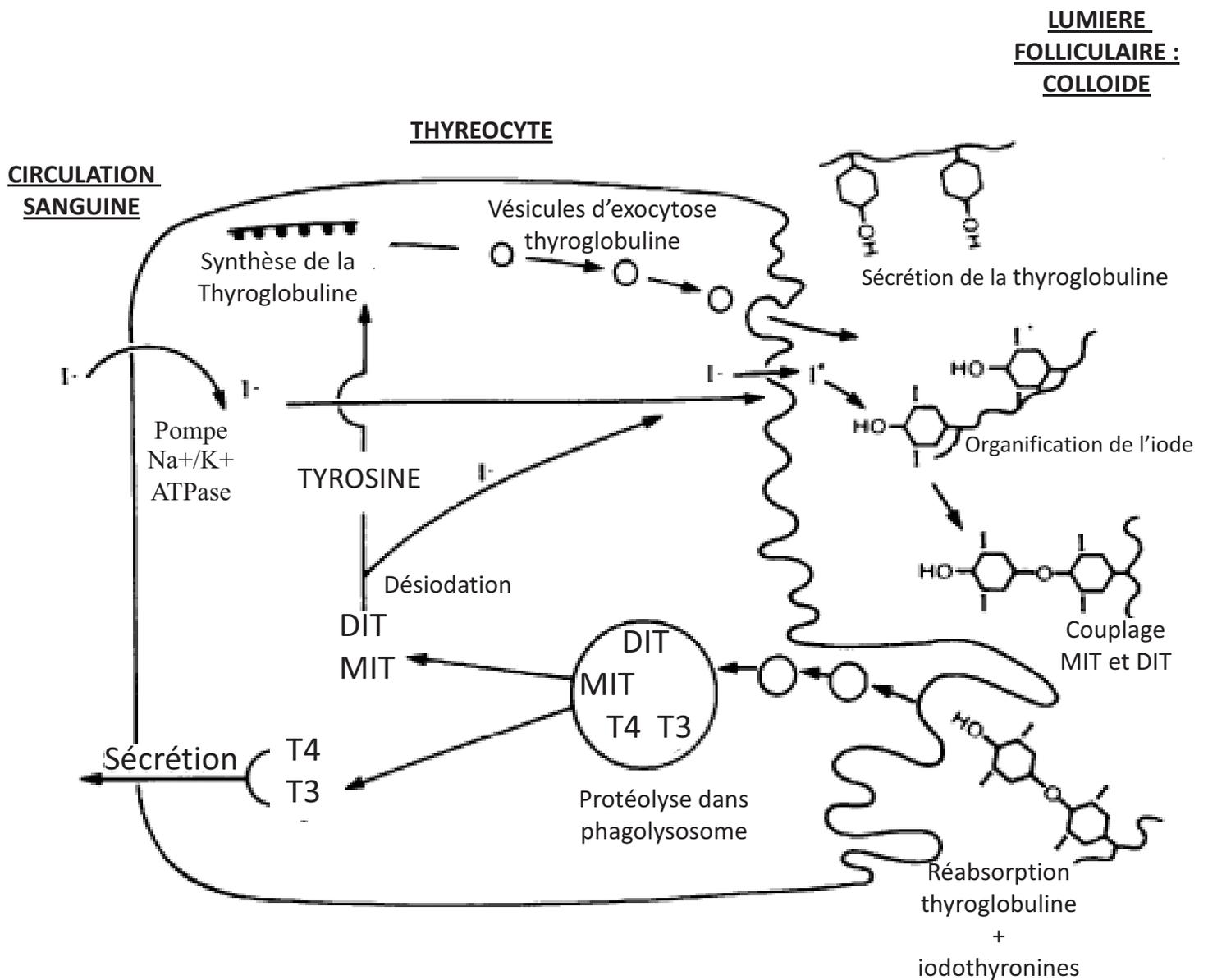


Figure 6 : Déroulement de la synthèse des hormones thyroïdiennes dans le thyrocyte et la colloïde (d'après Scott-Moncrieff and Gupthill-Yoran, 2005)
 (Avec : MIT = mono iodothyrosyl ; DIT = di iodotyrosyl).

b) Les résidus tyrosyles

Les thyrocytes produisent la thyroglobuline, dont la caractéristique essentielle est d'être particulièrement riche en résidus tyrosyles. Cette synthèse s'effectue du pôle basal jusqu'au pôle apical du thyrocyte grâce à ses différents organites, puis la thyroglobuline est exocytée dans la colloïde. Les résidus tyrosyls de la thyroglobuline vont alors être monoiodés ou diiodés par les ions I^+ ou I° , par l'intermédiaire de la thyroperoxydase (Figure 7). Cette incorporation de l'iode inorganique sur les résidus tyrosyls correspond à l'organification de l'iode (Bret, 1990).

2) La biosynthèse des hormones thyroïdiennes iodées

Le premier temps de la biosynthèse correspond à l'organification de l'iode, c'est-à-dire à l'incorporation de l'iode inorganique sous forme électrophile (I^+ ou I°) sur les résidus tyrosyles de la thyroglobuline. Selon les règles de Holleman, les réactions de substitutions électrophiles concernent les C (atome de carbone) en position ortho du groupement hydroxyle du noyau phénol des résidus tyrosyles et s'effectuent très rapidement (Bret, 2005).

Il en résulte l'obtention de deux sortes de composés : le MIT (mono iodotyrosyl) et le DIT (di iodotyrosyl) couplés à la thyroglobuline (Figure 7). Néanmoins, étant donné la rapidité des substitutions électrophiles, la majorité des résidus iodo-tyrosyles sont des DIT. Ceux-ci sont alors lentement couplés par l'intermédiaire d'une seconde peroxydase qui catalyse l'attaque nucléophile du groupement hydroxyle d'un résidu iodotyrosyle sur le C en para du noyau aromatique d'un deuxième résidu iodotyrosyle. Ceci conduit à la formation d'alanyle couplée à la thyroglobuline et, à celle d'une hTi couplée à la thyroglobuline (Figure 7). Cette hTi est de type T3 ou rT3 par condensation d'un MIT avec un DIT, ou de type T4, majoritairement obtenu, par condensation de deux DIT (Bret, 2005).

Ultérieurement, la thyroglobuline est réabsorbée au pôle apical des thyrocytes par un phénomène de micro-pinocytose, sous contrôle positif de la TSH. Les vésicules de pinocytose fusionnent avec des lysosomes présents dans le thyrocyte et forment des phagolysosomes. La thyroglobuline subit alors des hydrolyses au niveau des liaisons peptidiques la reliant aux futures hTi, par des endo- et exopeptidases contenues dans les lysosomes. Ces hydrolyses permettent la libération des hTi : T3, rT3 et T4, et des résidus iodotyrosyles non condensés. Cette protéolyse est stimulée par la TSH mais est inhibée par une surcharge intra-thyroïdienne en ions I^- (Larsen, 1998).

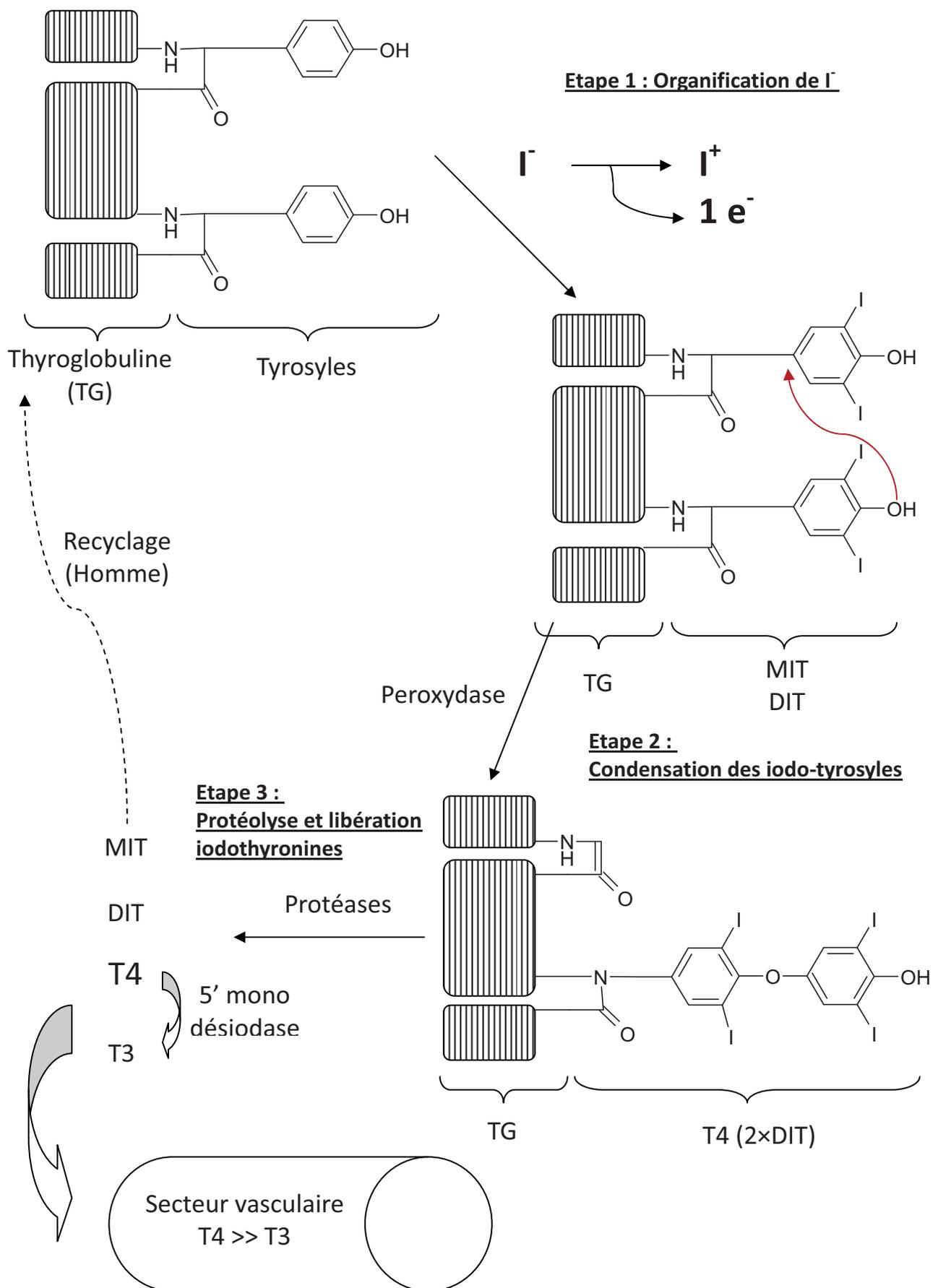


Figure 7 : Etapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes (d'après Bret, 2005)

Les hTi présentes dans les phagolysosomes vont être libérées dans la circulation sanguine. A l'inverse, les résidus MIT et DIT sont désiodés dans les thyrocytes et les ions I récupérés sont majoritairement recyclés, permettant ainsi l'existence d'un « cycle court de l'iode » qui représente une économie de l'iode au sens large (Bret, 1990). En outre, il existe une possibilité relativement importante de recyclage intra-thyroïdien des résidus MIT et DIT chez l'homme, qui n'existerait pas chez le chien (Bret, 2005).

D'autre part, la présence d'une 5'-désiodase intrathyroïdienne chez le chien et le chat, conduit par désiodation spécifique de la T4 à une production locale de T3 plus importante que chez l'homme (Bret, 2005).

On considère que les proportions relatives d'hormones sécrétées dans la circulation sanguine sont : 10% de T3 et 90 % de T4 (Feldman and Nelson, 1996).

III. Modalités de distribution des hormones thyroïdiennes iodées

1) Transport

Chez le chien, les hormones thyroïdiennes se retrouvent dans le sang sous deux formes en équilibre :

- Une forme liée majoritaire : 99,6% de T3 et 99,9% de T4 (Chastaing, 1982)
- Une forme libre, très minoritaire, mais la seule biologiquement active par sa capacité à traverser les membranes.

Les formes liées des hormones T3, rT3 et T4 circulent dans le sang grâce à des protéines plasmatiques, leurs liaisons sont non covalentes et réversibles. Le fort taux de fixation de T4 et T3 aux protéines de transport contribue à la longueur de la demi-vie des hormones. T4 a une demi-vie particulièrement longue, allant de 10 à 16h chez le chien, mais ce n'est rien comparé à la T4 chez l'Homme qui a une demi-vie de 7 jours. T3 présente une affinité plus faible pour ces protéines, ainsi sa demi-vie est plus courte (5-6h) que celle de T4 (Panciera, 1998).

Les protéines de transport sont de quatre types (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005) :

- la “ Thyroxin Binding Globulin ” (TBG),
- la “ Thyroxin Binding Pro-albumine ” (TBPA) ou “ Transthyréline ” (TTR),
- l'albumine,
- et les lipoprotéines (VLDL, HDL).

Ce transport est donc mixte, il combine un transport aspécifique et un transport spécifique.

Le transport aspécifique se caractérise par une forte capacité de transport des protéines mais une faible affinité pour T3 et T4. Il est réalisé par l'albumine qui, malgré une faible affinité, apporte une contribution non négligeable au transport de T3 et T4 grâce à son abondance dans le sérum. De plus, il est probable qu'il existe, uniquement pour T4, un transport par des lipoprotéines de haut poids moléculaire (Larsson and Pettersson, 1987).

Les systèmes de transport plus spécifiques présentent une forte affinité pour T3 et surtout pour T4 mais une faible capacité de transport. Cette catégorie comprend la TGB qui participe au transport des deux hormones tout en ayant une affinité supérieure pour T4, mais elle est présente en faible quantité (Panciera, 1998). La TBPA ou TTR fait aussi partie de cette catégorie, sa participation dans le transport de T4 apparaît moindre, et elle intervient aussi dans le transport de la vitamine A. Elle possède deux sites de fixation pour la T4 : l'affinité est importante pour la fixation de la première molécule mais elle diminue beaucoup pour la seconde molécule (Power *et al.*, 2000).

Chez le chien, 60% de T4 sont liées à la TGB, 17% à la TBPA, 12% à l'albumine et 11% aux lipoprotéines de haute densité (Ferguson, 1988).

En comparaison, on considère que chez l'Homme les concentrations plasmatiques d'hormones liées sont équivalentes à 99,99% des hormones thyroïdiennes. Ainsi, les concentrations plasmatiques de T3 totale et de T4 totale sont supérieures chez l'Homme, aux concentrations plasmatiques trouvées chez le chien (Bret, 1990). Ceci résulte d'une plus faible affinité de T3 et T4 chez le chien pour les protéines plasmatiques de transport. Ainsi, on va trouver de plus fortes concentrations plasmatiques d'hormones circulantes libres et un turnover des hormones beaucoup plus rapide chez le chien (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005).

Les liaisons de T3 et T4 à des protéines de transport permettent aussi de limiter la perte d'iode, en effet, le complexe lié TBP/T4 est assimilable à une macromolécule et n'est donc pas filtré par le glomérule rénal, ce qui limite la perte urinaire d'iode.

De plus, le complexe hormone-protéine liées représente une sécurité en permettant de maintenir un réservoir d'hormone active qui a l'avantage d'être inerte métaboliquement. Cette association lutte aussi contre une variation trop brusque des concentrations d'hormones thyroïdiennes.

Néanmoins, cette liaison autorise seulement la distribution des hormones dans l'ensemble de l'organisme car les hormones T3 et T4 pénètrent dans les cellules uniquement sous forme libre pour exercer leurs actions hormonales. Les protéines de transport doivent libérer T3 et T4. De plus, comme T3 est l'hormone la plus active au niveau des cellules de l'organisme, il est nécessaire que T4 soit convertie en T3 dans les organes extra-thyroïdiens.

2) Métabolisme et Elimination

La conversion de T4 en T3 par désiodation s'effectue facilement dans tous les tissus de l'organisme, toutes les cellules sont capables de la réaliser, mais elle est quantitativement plus importante dans les hépatocytes, mais aussi dans les neurones, les ostéocytes ou encore les cellules épithéliales. Cette conversion s'effectue grâce à l'enzyme 5'-monodésiodase. Cette enzyme est une sélénoprotéine, elle existe sous 2 formes : une désiodase de type I que l'on retrouve dans le foie, les reins et la thyroïde ; et une désiodase de type II qui se situe dans le cerveau, l'hypophyse et la graisse brune. La 5'-désiodation permettant la transformation de T4 en hormone active T3 est qualifiée de désiodation périphérique, car elle a lieu en situation extra-thyroïdienne.

On considère que 100% de la T4 circulante est produite uniquement par la thyroïde, alors que 60 à 80% de la T3 circulante sont issus d'une transformation hépatique et non directement d'une production thyroïdienne (Scott-Moncrieff and Guphill-Yoran, 2005 ; Feldman and Nelson, 2004).

Il existe de plus une autre sélénoprotéine au niveau du cortex cérébral, de la peau et du placenta : la 5-monodésiodase qui est une désiodase de type III. Elle intervient dans la 5-désiodation permettant de transformer T4 et T3 en rT3 inactive (Bates *et al.*, 2000). Cette conversion en rT3 est plus importante lorsque l'organisme est dans un état catabolique (jeûne, thermorégulation, maladies chroniques...).

Le foie, les reins et les muscles sont les tissus contenant le plus d'hormones thyroïdiennes.

La T3 et la T4 sous forme libre, sont éliminées par le biais de biotransformations (sulfoconjuguaisons, glucuroconjuguaisons et désaminations) qui ont lieu préférentiellement dans le foie (Gayard, 2007). Ces biotransformations présentent l'intérêt d'augmenter l'hydrosolubilité des hormones et de faciliter ainsi leur élimination. Les métabolites sont excrétés majoritairement dans la bile et plus faiblement dans les urines. Ces molécules conjuguées ne sont que très peu réabsorbées au niveau de l'intestin grêle chez le chien,

contrairement à l'Homme. Ainsi, on considère que le cycle entéro-hépatique des molécules conjuguées issues de l'élimination de T3 et T4, est négligeable par rapport à celui existant chez l'Homme (Ferguson, 1984 ; Rosychuk, 1982).

En conclusion, T3 est l'hormone thyroïdienne métaboliquement la plus active, son affinité pour les protéines plasmatiques étant moindre, elle pénètre plus facilement au travers des membranes plasmatiques, alors que T4 est majoritairement produite par la thyroïde et est considérée comme une pro-hormone.

Par rapport à l'Homme, le niveau de production des hTi et le renouvellement de T3 et T4 sont plus élevés chez le chien, et l'affinité des hormones thyroïdiennes pour les protéines de transport est également différente. Ainsi les chiens présentent des besoins élevés en iode, des concentrations plasmatiques d'hormones totales (T4T et T3T) inférieures à celles observées chez l'Homme, et des concentrations plasmatiques d'hormones libres (FT4 et FT3) supérieures à celles observées chez l'Homme.

Malgré tout, le fait que la T3 résulte essentiellement d'une conversion de T4, montre que sa concentration plasmatique n'est pas représentative de la production thyroïdienne d'hormones. Ainsi on mesurera préférentiellement la concentration de T4 pour explorer l'activité thyroïdienne.

La production, le métabolisme, le transport et l'élimination de ces hormones sont régulés par plusieurs systèmes afin d'assurer une homéostasie thyroïdienne, et une efficacité métabolique adaptée aux conditions environnementales.

IV. Régulation des hormones thyroïdiennes iodées

Dans le secteur vasculaire, les débits d'entrée et de sortie des hormones, ainsi que les concentrations en protéines de transport régulent les concentrations d'hormones libres. Il existe aussi d'autres systèmes régulant les concentrations plasmatiques de T3 et T4 qui sont une auto-régulation par apport d'iode, une variation de la désiodation périphérique en fonction de divers critères et enfin surtout une régulation par le système hypothalamo-hypophysaire (Figure 8).

La figure 8 a l'avantage de présenter de façon générale : la régulation de la glande thyroïde par le système hypothalamo-hypophysaire et ses rétrocontrôles, la régulation des concentrations d'hormones libres dans le secteur vasculaire et la conversion de T4 dans les tissus extra-thyroïdiens. Ces diverses modalités vont successivement être détaillées.

1) Régulation par l'axe thyroïdienne

La régulation neuro-hormonale des hormones thyroïdiennes iodées est réalisée par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien appelé axe thyroïdienne, constitué par l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande thyroïde (Figure 9). Les principales hormones mises en jeu sont : la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) libérée par l'hypothalamus, la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) libérée par l'adénohypophyse et les hormones thyroïdiennes iodées T3, T4 et rT3.

Les noyaux paraventriculaires et supra-optiques hypothalamiques reçoivent divers stimuli qui régulent la libération de TRH : la noradrénaline et la sérotonine la stimulent ; et d'autres tels que la dopamine et le GABA l'inhibent. TRH est un tripeptide, il est libéré dans le système veineux porte hypophysaire et agit sur les cellules thyroïdienne de l'adénohypophyse spécialisées dans la production de TSH. Il existe un autre neuropeptide hypothalamique de 14 acides aminés qui intervient également dans le fonctionnement de l'axe thyroïdienne, mais de façon négative, la somatostatine. Néanmoins, ce peptide reste principalement impliqué dans l'axe somatotrope et la production d'hormone de croissance (GH) (Eckersall and Williams, 1983 ; Ferguson, 1984).

La TSH sécrétée par l'adénohypophyse, stimule à son tour la synthèse et la libération d'hormones thyroïdiennes iodées par le biais de différents mécanismes (Eckersall and Williams, 1983)

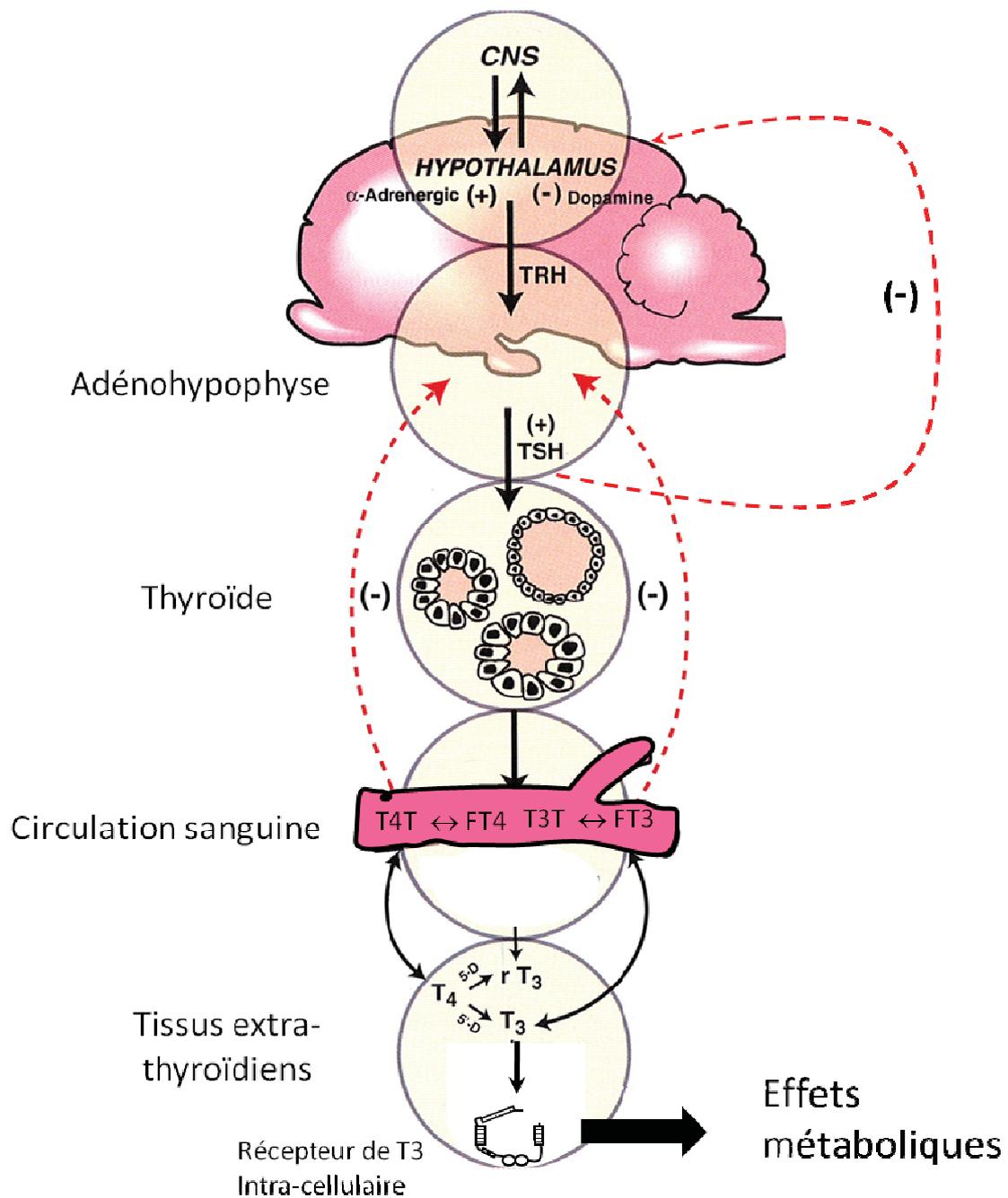


Figure 8 : Régulation de T3 et T4 depuis le système nerveux central jusqu'au niveau des tissus de l'organisme (d'après Gulikers et Panciera, 2002)

La TSH est une hormone peptidique bicaténaire polaire reconnue par des récepteurs membranaires spécifiques des thyrocytes. Elle possède une chaîne α qui est commune aux autres hormones hypophysaires LH et FSH, et une chaîne β qui est spécifique du type d'hormone et de l'espèce animale. L'activation des récepteurs des thyrocytes conduit, à l'issue des mécanismes de transduction membranaire du signal hormonal, à l'activation de l'Adénylate cyclase, et donc à la production d'AMPc comme messenger intracellulaire prépondérant. Ce nucléotide cyclique agit comme un activateur allostérique d'une enzyme multispécifique cytosolique de type Ser/Thr Kinase, la PKA (protein Kinase AMPc dépendante). Cette dernière est à l'origine des divers effets de la TSH sur les follicules thyroïdiens en phosphorylant les résidus Ser/Thr des protéines cibles, et en modulant ainsi leur activité biologique (Bret, 2005). Par conséquent, on observe sous l'action de la TSH une amplification de la pénétration active des iodures dans les thyrocytes par stimulation de la pompe Na^+/I^- , une augmentation de la synthèse et du stockage folliculaire de la colloïde, et une accélération de toutes les étapes de la synthèse des hTi par activation enzymatique (Eckersall and Williams, 1983).

De plus, la TSH aurait également une action trophique directe sur les follicules (Eckersall and Williams, 1983).

Enfin, la TSH diminue la libération de TRH par un retro-contrôle négatif qualifié de court (Ferguson, 1984).

D'autres mécanismes de rétrocontrôles négatifs interviennent dans le contrôle de l'axe thyroïdienne :

- un rétro-contrôle négatif ultra-court de TRH sur sa propre production, à l'origine d'une sécrétion pulsée de l'hormone hypothalamique,
- un rétro-contrôle négatif court de la TSH sur l'hypothalamus,
- un rétro-contrôle négatif long des hTi sur l'hypothalamus et l'adénohypophyse (Degroot, 1989).

Ainsi, une diminution de la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes iodées libres induit une diminution du rétrocontrôle négatif qu'elles exercent normalement, ce qui a pour conséquence d'augmenter les concentrations plasmatiques de TRH et TSH d'abord, puis *in fine* celles de T3 et T4.

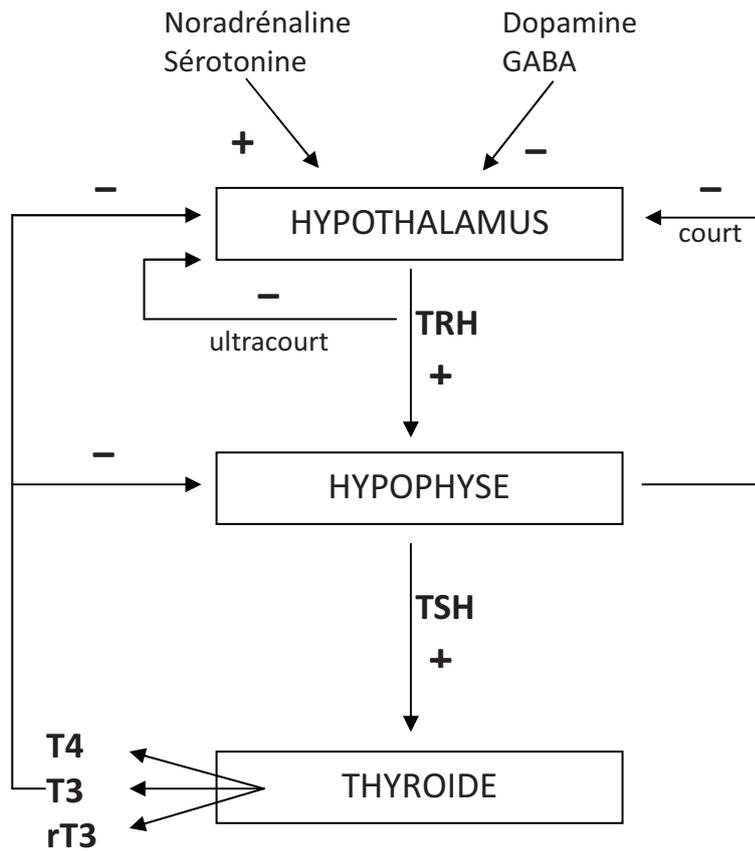


Figure 9 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

(Avec : TRH = Thyrotropin Releasing Hormone ; TSH = Thyroid Stimulating Hormone ; GABA = acide γ amino butyrique).

2) Variation de la désiodation périphérique

La désiodation périphérique par la 5'-monodésiodase est essentiellement hépatique. Néanmoins, elle se déroule également dans les différents tissus cibles des hTi et dans le système nerveux central. Elle permet, selon les besoins de l'organisme, soit à partir de la T4, la synthèse de la T3 qui est la forme active ; soit celle de la forme inactive 3,3'-diiodothyronine (3,3'-T2) à partir de la rT3 (Ferguson, 1984). Une autre désiodase, la 5-monodésiodase, intervient également dans la conversion de T4 en rT3. La régulation combinée des deux désiodases permet en fait d'adapter la production en tri-iodothyronines (T3 et rT3) en fonction des besoins de l'organisme (Bret, 2005).

Beaucoup de maladies intercurrentes comme le diabète sucré ou l'hypercorticisme, et plusieurs composés (Propylthiouracil, produits iodés de contraste...) sont associés à une inhibition de la 5'-désiodase dans les tissus périphériques. Cliniquement, on constate une diminution d'activité de l'enzyme convertissant la T4 en T3, donc la concentration de T3 diminue tandis que celle de la rT3 augmente. Excepté dans le cerveau où une 5'-désiodase non sensible à la plupart des anti-thyroïdiens continue d'exercer sa fonction, ce qui assure la pérennité du contrôle de l'axe thyroïdien ainsi que les effets neurotrophiques de la T3 (Ferguson, 1988).

En cas de défaillance soudaine de la thyroïde, l'auto-régulation de la désiodation permet de conserver dans un premier temps les concentrations plasmatiques de T3 dans les valeurs usuelles. La désiodation de T4 en T3 devient alors prioritaire pour contrebalancer la diminution de synthèse des hTi, essentiellement de la T4 ; ainsi, les concentrations plasmatiques de T4 diminuent en dessous des valeurs usuelles alors que celles de T3 demeurent comprises dans les valeurs usuelles (Ferguson, 1988).

3) Auto-régulation par l'iode

Le système d'auto-régulation par l'iode entraîne une modification du métabolisme thyroïdien en fonction des apports alimentaires en iode. La quantité d'hormones thyroïdiennes produites varie alors inversement à l'apport en iode de l'organisme.

En cas de déficit en iode, la capture d'iodures par les thyrocytes augmente, entraînant une halogénéation « diffuse » d'un grand nombre de résidus tyrosyles, à l'origine d'une augmentation du rapport MIT/DIT et d'un accroissement de la production intrathyroïdienne de T3 (Bret, 1990 et 2005).

En parallèle, une carence en I_2 stimule la production antéhypophysaire de TSH qui, à son tour, renforce les étapes d'organification des iodures et la production d'hTi. Les follicules thyroïdiens sont pleinement actifs, caractérisés par une intense activité de réabsorption de la colloïde. Le rapport T4/T3 diminue, et cela correspond à une économie d'iode, car la production de l'hormone active devient prioritaire. Par cette adaptation, il y a donc un maintien du pool d'hormones (Degroot, 1989). Un régime carencé en iode mène ainsi à une hyperplasie thyroïdienne et à une augmentation des taux de fixation des iodures grâce à la production accrue de TSH qui stimule l'organification de l'iode et le trophisme du parenchyme thyroïdien (Feldman and Nelson, 2004).

Les mécanismes d'auto-régulation, lors d'un excès en iode, appelés effets de Wolff-Chaikoff, correspondent au blocage de l'iodation de la thyroglobuline, à la réduction de la réceptivité de la glande thyroïde à l'égard de la TSH et donc à une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes iodées (Feldman and Nelson, 2004).

Malgré les fluctuations de la disponibilité en iode, ce mécanisme d'auto-régulation permet de conserver une synthèse hormonale constante (Gayrard, 2007).

La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées présente des mécanismes adaptatifs permettant d'éviter des fluctuations trop importantes des concentrations de T3 et T4. Que ce soit des rétro-contrôles ou des auto-régulations, le but est de maintenir la fonction thyroïdienne car elle est essentielle au métabolisme général de l'organisme. Il est intéressant désormais d'étudier le mode d'action de ces hormones, ainsi que leurs principaux rôles au sein de l'organisme.

V. Mode d'action et rôles des hormones thyroïdiennes iodées

Les hormones thyroïdiennes iodées (hTi) libérées dans la circulation sanguine, vont être distribuées à l'organisme, nous allons voir quels sont leur mode d'action au niveau cellulaire puis nous étudierons leurs principaux rôles.

1) Mode d'action des hormones thyroïdiennes iodées

Les hormones thyroïdiennes iodées sont des hormones apolaires, elles sont capables de traverser la membrane plasmique des cellules afin d'atteindre le récepteur qui leur est spécifique et qui a une localisation nucléaire (Bret, 2005). Le complexe hTi-récepteur ainsi formé va se fixer sur l'ADN et agir comme un facteur de régulation de la transcription de différents gènes. Nous allons nous pencher sur les différentes étapes du mode d'action des hTi, et notamment de T3 qui est l'hormone la plus active.

a) Prise en charge intra-cellulaire de T3

Après avoir traversé la membrane plasmique, T3 se retrouve dans le cytosol qui est un milieu aqueux. Etant donné que T3 est une hormone liposoluble, elle est prise en charge par des transporteurs spécifiques : les calicylines ou lipocalines. Ces protéines de transport créent des interactions hydrophobes fortes avec T3, et la conduisent jusqu'au noyau. Par interaction avec les pores nucléaires, le complexe calicyline-T3 se dissocie et la T3 pénètre dans le nucléoplasme où elle se combine avec le récepteur libre (Bret, 2005). Nous allons voir qu'il existe plusieurs types de récepteurs et comment ils fonctionnent.

b) Fonctionnement des récepteurs nucléaires de la T3

Il existe cinq types de récepteurs nucléaires à T3 : erbA, β_1 T3R, β_2 T3R, α_1 T3R, α_2 T3R (Bret, 2005).

Le erbA est un récepteur oncogène, il n'est régulable ni par T3 ni par T4.

Le β_1 T3R n'est pas régulé par la T3, on le trouve dans les reins et dans le foie.

Le β_2 T3R est inhibé par la T3 et on le trouve dans l'adénohypophyse.

Le α_1 T3R est inhibé par la T3 et on le trouve dans les muscles et dans le tissu adipeux.

Le α_2 T3R est faiblement régulé par T3, et on le trouve au niveau du système nerveux central.

Ces récepteurs possèdent un domaine spécifique de reconnaissance de T3 à l'extrémité C terminale. Ensuite, deux domaines de type « leucine zipper » assurent la dimérisation d'un premier complexe T3-récepteur avec une deuxième complexe (figure 10). Le récepteur possède aussi un domaine de fixation sur l'ADN qui occupe une position centrale. Ce domaine se compose de deux doigts de Zinc (« Zn fingers ») qui comporte chacun une boucle d'acides aminés (17 à 20 acides α -aminés) formées grâce à 4 liaisons avec un ion Zn^{2+} . Enfin, les récepteurs possèdent un domaine de localisation nucléaire.

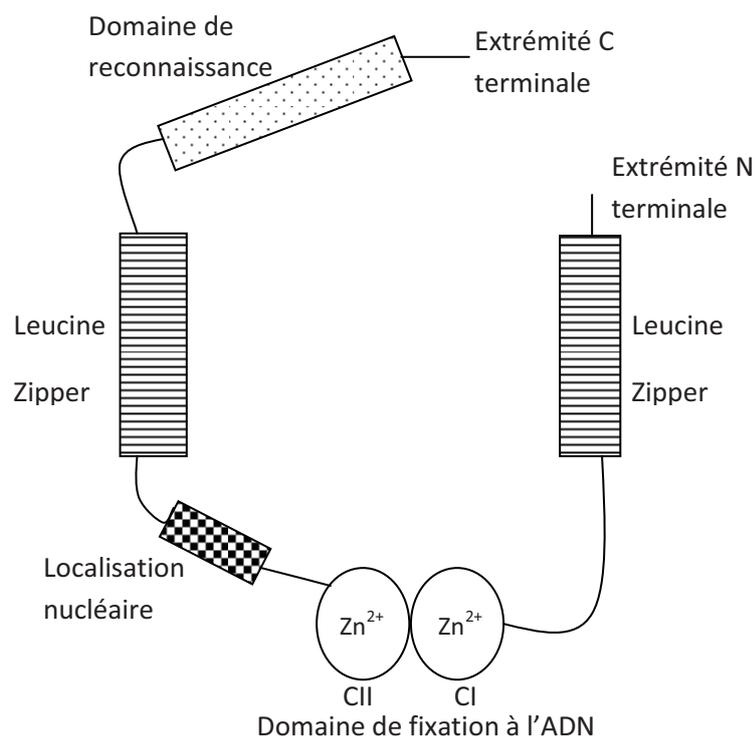


Figure 10 : Récepteur nucléaire spécifique des hormones thyroïdiennes iodées (d'après Bret, 2005)

Après reconnaissance de T3 par le domaine spécifique, l'hormone apolaire se fixe sur son récepteur et forme ainsi un complexe T3-récepteur. Ce complexe va se dimériser avec un autre complexe semblable grâce aux « leucine zipper », et ces dimères vont se fixer à l'ADN. Chaque complexe T3-récepteur va se fixer à une boîte de régulation de l'ADN de type « enhancer » appelée Thyroid Responsive Element (TRE). Le doigt de Zn nommé CI va reconnaître spécifiquement un demi-TRE sur l'ADN tandis que le CII sert à stabiliser l'interaction spécifique entre CI et le demi-TRE. En effet, chaque complexe T3-récepteur du dimère occupe la moitié de la séquence du TRE (Figure 11). Lorsque la séquence est occupée

de façon complète, c'est-à-dire par le complexe multimérique composé des deux complexes T3-récepteur, elle est activée et la transcription démarre (Bret, 2005).

En plus des récepteurs nucléaires décrits, il existerait des récepteurs membranaires qui impliqueraient des mécanismes d'action non génomiques des hTi, leur intervention apparaît mineure et les mécanismes mis en jeu sont encore ignorés (Davis and Davis, 1996).

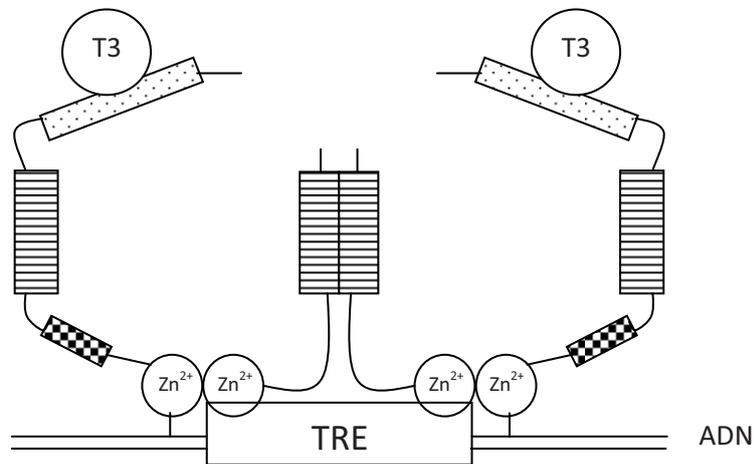


Figure 11 : Complexe multimérique fixé sur une séquence TRE de l'ADN (d'après Bret, 2005)

c) Régulation de la transcription et conséquences

Le complexe multimérique formé et fixé à une séquence TRE (Figure 11) favorise l'établissement des interactions avec le complexe de la transcription. Si le complexe d'initiation est ainsi stabilisé, il y a une amplification considérable de la transcription, on parle alors d'un mécanisme d'induction. Si le complexe d'initiation est déstabilisé par le complexe multimérique hormones-récepteurs, alors il y a répression de la transcription. De la même manière qu'il existe plusieurs sortes de récepteurs aux hTi, il existe plusieurs sous-types de TRE (Bret, 2005).

Les effets biologiques induits sont différés car il faut le temps de la mise en place de la transcription et de la transduction des gènes, mais ces effets sont intenses et durables (Bret, 2005).

La T3 va par exemple induire l'expression d'enzymes impliquées dans les différentes réactions exergoniques ou produisant de l'ATP : enzymes du cycle de Krebs, de la β -oxydation, ou encore de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle augmente alors l'intensité du métabolisme basal et la production de chaleur (Pillar and Seitz, 1997). Les sujets

hypothyroïdiens montrent une intolérance au froid et les hyperthyroïdiens une intolérance à la chaleur.

La compréhension de ce mode d'action génomique des hTi avec une capacité d'amplifier ou de réprimer l'expression de gènes codant pour un grand nombre de protéines, comme les enzymes impliquées dans les réactions exergoniques, est importante avant d'envisager les rôles des hTi.

2) Rôles des hormones thyroïdiennes

a) Rôles trophiques

Les hTi interviennent dans le développement, la maturation et la croissance de nombreux tissus et organes lors de la période périnatale (Queinnec, 1990).

Elles ont un rôle important dans la croissance osseuse et musculaire, elles stimulent la croissance des os longs chez les jeunes en induisant la différenciation des ostéoblastes en ostéocytes. Lors d'hypothyroïdie chez un jeune, on observe un nanisme disharmonieux, caractérisé par une croissance normale des os plats et courts (crâne et tronc) alors que celle des os longs (membres) est considérablement ralentie (Bret, 2005).

De plus, elles interviennent dans la production du NGF (Nervous Growth Factor) qui régule la myélinisation des fibres cérébrospinales, la maturation des neurones du cerveau et du cervelet ainsi que le trophisme des neurones corticaux. L'hypothyroïdisme a donc des répercussions nerveuses graves sur un jeune en croissance, rassemblées sous le terme de «crétinisme», entraînant des déficits psychomoteurs (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005).

Enfin, la T3 intervient dans le renouvellement des follicules pileux par une action stimulante, et une hypothyroïdie sera associée à des situations d'alopécie (Bret, 2005).

b) Métabolisme basal

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle important et constant dans le maintien de l'homéostasie en stimulant le métabolisme basal de l'organisme. Elles régulent la thermogénèse et augmentent la consommation d'oxygène. On notera une augmentation du métabolisme de base lors d'hyperthyroïdie, et au contraire une diminution de ce métabolisme lors d'hypothyroïdie (Feldman and Nelson, 2004).

Globalement, T3 et T4 ont une action stimulante des principaux métabolismes protéique, glucidique et lipidique. Ces hormones à dose physiologique, stimulent la synthèse protéique notamment au niveau musculaire ainsi que leur catabolisme. A une dose supra-physiologique, elles favorisent le catabolisme protéique et la diminution rapide de la masse musculaire (Degroot, 1989).

Elles sont hyperglycémiantes car elles augmentent la glycogénolyse hépatique par une induction des enzymes clefs de la néoglucogenèse, l'assimilation intestinale du glucose et la dégradation de l'insuline (Gayraud, 2007).

De plus, elles stimulent le métabolisme lipidique en favorisant la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux et la conversion du cholestérol en acides biliaires. L'hyperthyroïdie est ainsi caractérisée par une diminution de la cholestérolémie, tandis que l'hypothyroïdie est plus souvent associée à une hypercholestérolémie (Bret, 2005).

Les hormones thyroïdiennes iodées participent aussi au contrôle de la synthèse des pompes à sodium membranaires dont le fonctionnement assure l'osmolarité du milieu intracellulaire. L'énergie dépensée par ces pompes représente une part importante du métabolisme basal (Berlemont, 1998).

D'après ces différentes actions, une insuffisance en hormones thyroïdiennes iodées a pour conséquence une diminution du métabolisme basal, une diminution de la température corporelle et un ralentissement de la conduction nerveuse.

c) Régulation des grandes fonctions

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle clé au niveau de la régulation du système cardio-vasculaire et de la fonction digestive. Elles ont une action chronotrope positive directe et elles potentialisent les effets chronotropes et inotropes positifs des catécholamines (Pancier, 1994b). La T3 exerce notamment un rôle direct sur les récepteurs β_2 des cardiomyocytes, menant à des effets tachycardisants (Bret, 2005). Une tachycardie, une augmentation d'appétit sans prise de poids et une diarrhée seront des signes d'hyperthyroïdie. *A contrario*, l'hypothyroïdie s'accompagne de dysorexie voire d'anorexie avec une constipation et une tendance à la bradycardie (Nelson and Feldman, 2004).

Les hormones thyroïdiennes augmentent les besoins périphériques en oxygène. Ces besoins diminuent à la faveur d'une hypothyroïdie, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine (EPO). Ainsi, l'hématopoïèse sera aussi perturbée pouvant mener

à une anémie normocytaire normochrome arégénérative présente chez 25-42% des chiens hypothyroïdiens (Berlemont, 1998).

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la fonction reproductrice lors de la spermatogénèse et lors de la maturation des follicules ovariens (Feldman and Nelson, 2004).

En résumé, aucun tissu ou organe n'échappe aux effets d'un excès ou d'une insuffisance en hormones thyroïdiennes iodées. Le métabolisme général de l'organisme est étroitement dépendant de ces dernières.

PARTIE II :
LES VARIATIONS DU STATUT THYROÏDIEN DU CHIEN

I. Facteurs influençant la production et l'action des hormones thyroïdiennes iodées

Plusieurs facteurs exogènes et endogènes peuvent altérer les concentrations circulantes en hTi ou en TSH et TRH. Ces facteurs peuvent ainsi interférer avec les effets hormonaux périphériques.

A. Facteurs d'origine exogène

1) Influence de l'environnement

- Le nyctémère : *A priori*, le moment de la journée au cours duquel les dosages hormonaux sont effectués n'aurait pas d'influence sur les concentrations hormonales mesurées, mais il est difficile de trouver un consensus sur ce sujet. Les variations mises en évidence par certains auteurs, ne seraient en fait que sporadiques et imprévisibles pour T3, T4 et TSH chez le chien (Feldman and Nelson, 2004).

Néanmoins, des auteurs ont montré qu'il existait un pic de concentration en milieu de journée (Miller *et al.*, 1992). De plus, une étude récente a montré, qu'entre 11h et 14h, les concentrations de T4T et FT4 étaient significativement plus élevées chez tous les chiens de l'étude (Hoh and Oh, 2006). Ainsi, pour un prélèvement effectué entre 11h et 14h, si les concentrations de FT4 et T4T sont élevées, on peut facilement écarter un hypothyroïdisme. En revanche, les concentrations de T3T ne subissent aucune variation en fonction du moment de la journée au cours duquel l'échantillon de sang est prélevé (Hoh and Oh, 2006).

Enfin, lorsque l'on compare la concentration de TSH chez des chiens euthyroïdiens et chez des chiens hypothyroïdiens, sur une durée de 12 heures (de 8h à 20h), celle-ci ne varie pas au cours de la journée (Bruner *et al.*, 1998).

- La saison : Une étude réalisée au Japon, a montré l'existence d'une variation saisonnière des concentrations de T4T et FT4. La T4T diminue en janvier et augmente en mars, août et septembre, la FT4 augmente en janvier et en novembre, alors que la TSH ne subit aucune variation saisonnière (Oohashi *et al.*, 2001). Une autre étude réalisée en Slovaquie, met en évidence une augmentation de la concentration de T4T en automne et une diminution en été (Tuckova *et al.*, 1995). Les résultats sont variables en fonction du lieu géographique où est conduite l'étude. Ainsi, la température ambiante et la photopériode

semblent jouer un rôle dans le contrôle de la production des hTi. Ces auteurs préconisent de prendre en compte ces variations saisonnières lors de l'analyse des dosages des hTi (Oohashi *et al.*, 2001).

2) Influence des xénobiotiques

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : sont des molécules très employés en médecine vétérinaire, étant donné l'impact de ceux-ci sur la fonction thyroïdienne chez l'Homme, l'éventuel impact de ces molécules sur l'homéostasie thyroïdienne du chien a été étudié (Daminet *et al.*, 2003a). En effet, le dosage des hTi lors de traitements à base d'AINS peut mener à un diagnostic erroné d'hypothyroïdisme.

Un traitement de 7 jours par de l'acide acétylsalicylique provoque une diminution significative de la concentration plasmatique de T4T, alors que les concentrations plasmatiques de FT4 et TSH sont peu altérées. Les auteurs de cette étude, préconisent d'attendre 7 jours à la suite d'un traitement comportant un AINS, avant d'effectuer un dosage des hormones thyroïdiennes (Daminet *et al.*, 2003a).

Une autre étude met en évidence une diminution modérée des concentrations plasmatiques de T4T et TSH, ainsi qu'une diminution non significative de FT4, après 5 semaines de traitement anti-inflammatoire avec du carprofène (Ferguson *et al.*, 1999). La diminution de la concentration de la T4T sans altération de celle de la FT4 pourrait s'expliquer par un mécanisme de compétition des AINS avec les hTi sur les sites de fixation de l'albumine (Daminet *et al.*, 2003a).

- Les glucocorticoïdes : différentes études ont permis d'étudier l'effet de la prise de glucocorticoïdes (prednisone ou prednisolone) sur les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes, mais elles ne mènent pas toutes aux mêmes conclusions.

Une première étude concerne un traitement quotidien à base de prednisone, à des doses anti-inflammatoires usuelles de 1,1mg/kg/j en 2 prises orales, pendant 4 semaines (Moore *et al.*, 1993). Ce traitement n'a pas eu de répercussion sur la concentration plasmatique de T4T alors que la concentration plasmatique de T3T a diminué de manière significative dès 2 semaines de traitement. De plus, les auteurs ont constaté que ce traitement anti-inflammatoire a augmenté la sensibilité de la glande thyroïde à la TSH. Ces variations sont apparues réversibles après l'arrêt du traitement.

Dans deux autres études, des doses de 1 à 2 mg/kg (dose anti-inflammatoire à immunosuppressive) ont entraîné une diminution rapide et importante des concentrations

plasmatiques de T4T, FT4 et T3T. Il semblerait que les variations de T3T aient été affectées plus tôt que les concentrations de TT4 et FT4. Ces modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement après un temps de récupération variable selon la dose et la durée du traitement (Torres *et al.*, 1991 ; Daminet *et al.*, 1999).

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes menant à une altération des concentrations des hTi n'est pas encore clairement établi. En effet, il pourrait s'expliquer soit par une diminution de la synthèse et de la sécrétion des hTi par les thyrocytes, soit par une inhibition du transport des hTi par la TGB, soit par une séquestration intra-cellulaire des hTi ou bien par une inhibition de l'axe thyroïdienne avec suppression de la sécrétion de TSH (Torres *et al.*, 1991 ; Daminet *et al.*, 1999 ; Kaptein *et al.*, 1992).

- Les produits de contraste iodés : l'ipodate ou l'acide iopanoïque couramment utilisés comme produits de contraste, inhibent la 5'-désiodase responsable de la conversion de T4 en T3. Ils sont donc à l'origine de la diminution de la concentration plasmatique de T3 ainsi que de l'augmentation de celle de T4 et/ou de celle de rT3. Ces modifications ont lieu 48h après leur administration (Ferguson, 1988 ; Braga and Cooper, 2001).

- Le furosémide : Peu d'études ont été menées avec le furosémide mais, une étude *in vitro* suggère que cette molécule entraînerait chez le chien une modification du transport de T4 par compétition sur les sites de fixation de l'albumine. Le résultat serait une diminution de la concentration plasmatique de T4T et une augmentation de celle de FT4 (Ferguson, 1989).

- Les antidépresseurs tricycliques : La prise de clomipramine, antidépresseur utilisé chez le chien, provoque une diminution de 30% des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes (T4T, FT4, rT3). Le temps de retour à la normale des concentrations hormonales reste inconnu à ce jour (Gulikers and Panciera, 2002).

- Les anticonvulsivants : Le phénobarbital a un impact important sur la fonction thyroïdienne, car il provoque une diminution de T4T et FT4, ainsi qu'une légère augmentation de TSH plus tardive. La diminution des hTi serait expliquée par une augmentation de la clairance des hTi au niveau hépatique, en effet le phénobarbital stimule l'activité des enzymes hépatiques. En l'absence du rétro-contrôle négatif des hTi sur l'adénohypophyse, la TSH augmente. Après l'arrêt du traitement, le retour à la normale nécessite au moins un mois (Gaskill *et al.*, 2000 ; Muller *et al.*, 2000 ; Gieger *et al.*, 2000).

- L'immunothérapie : Un traitement par l'IL-2 (interleukine de type 2) entraîne une diminution rapide et importante des concentrations plasmatiques de T3 et T4, la T4 diminue ainsi de 50 à 75% et la T3 de 70 à 80% par rapport aux concentrations initiales avant traitement. Chez l'Homme, des administrations répétées de IL2 sont responsables d'un hypothyroïdisme primaire, certainement sous la forme d'une thyroïdite auto-immune (Violettes *et al.*, 1993). Mais chez le chien, la diminution des concentrations d'hormones thyroïdiennes ne semble pas résulter d'un mécanisme auto-immun car aucun type d'auto-anticorps n'a pu être détecté, et l'effondrement brutal des concentrations de T3 et T4 n'apparaît pas compatible avec le mécanisme évoqué chez l'Homme. Néanmoins, l'IL2 pourrait altérer directement le fonctionnement de l'axe thyroïdien, mais aussi interférer avec la conversion périphérique de T4 en T3, ces deux mécanismes pouvant coexister (Panciera *et al.*, 1995).

In vivo, l'IL2 entraîne une augmentation significative des concentrations des autres cytokines inflammatoires (IL-1, TNF α , INF γ). Ces dernières sont également augmentées lors de maladies systémiques non thyroïdiennes à l'origine d'un « euthyroid sick syndrom », c'est-à-dire lorsque la concentration de T4 est dans les valeurs usuelles, celle de T3 en général abaissée et celle de TSH augmentée, en l'absence d'atteinte pathologique de la thyroïde.

L'augmentation de la quantité des cytokines inflammatoires pourrait expliquer la modification des concentrations des hormones thyroïdiennes, par leur effet négatif direct ou indirect sur la conversion périphérique de T4 en T3, sans affecter la production de T4 (Hermus *et al.*, 1992).

Un traitement aux IL2 a les mêmes effets qu'un « euthyroid sick syndrom » sur les concentrations des hormones thyroïdiennes : une diminution importante et rapide, notamment de T3 (Panciera *et al.*, 1995).

- L'association sulfonamide-triméthoprime : Le traitement antibiotique associant un sulfonamide à du triméthoprime est largement utilisé chez les chiens comme antibiotique à large spectre. Par son action inhibitrice sur la thyroperoxydase, l'association sulfonamide-triméthoprime entraîne une baisse de la sécrétion de T3, T4 et une augmentation de la sécrétion de TSH. Son effet est dose et temps dépendant : si l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime est administrée à une dose normale pendant moins de 2 semaines, ce traitement a peu d'impact sur les hTi, contrairement à une administration plus longue (Frank *et al.*, 2005 ; Gulikers and Panciera, 2002). Une prise à long terme peut déclencher un hypothyroïdisme clinique (Gookin *et al.*, 1999).

- L'anesthésie générale et la chirurgie : Les concentrations de T4, T3 et rT3 diminuent lors d'une chirurgie sous anesthésie générale à l'halothane (Ferguson, 1988). De même, une étude plus récente montre qu'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale entretenue avec de l'isoflurane a un effet significatif sur la fonction thyroïdienne (Wood *et al.*, 2009). Elle provoque une diminution significative de la concentration de T4T dans les douze premières heures, puis 24h après la chirurgie la T4T augmente et se normalise en 48h. De plus, les concentrations de FT4 et rT3 augmentent significativement lors de la chirurgie, alors que seule l'anesthésie entraîne une diminution de la concentration de T3 jusqu'à 36h après (Wood *et al.*, 2009).

De plus, une anesthésie au thiopental cause une diminution des concentrations de T3 et T4 car cet anesthésiant est un anti-thyroïdien qui inhibe l'organification de l'iode et la désiodation périphérique (Ferguson, 1988).

3) Influence de l'alimentation

- Cas du Sélénium dans l'alimentation : Le sélénium est apporté par l'alimentation, associé aux protéines animales : la viande, les abats et le poisson en sont donc riches. On en trouve aussi dans les céréales (Holben and Smith, 1999).

Plusieurs études ont montré que chez le rat mis en situation de carence en sélénium, la concentration de T3 était peu affectée tandis que la concentration de T4 était augmentée (Beckett *et al.*, 1987 ; Larsen and Berry, 1995). L'augmentation de la concentration de T4 s'explique par l'importante diminution de sa conversion catalysée par la 5'-monodésiodase séléno-dépendante. Cependant, les mécanismes permettant de maintenir la concentration de T3 et de préserver l'état général sont mal connus. En effet, les auteurs ont constaté que 6 générations successives de rats carencés en sélénium ne présentaient aucune altération de leur état général (Bates *et al.*, 2000). Certains auteurs expliquent le maintien de la concentration plasmatique de T3 par un meilleur recyclage entéro-hépatique de T3 et par une augmentation importante du temps de demi-vie de la T3 lors de carence en sélénium (Chanoine *et al.*, 1992).

- Cas du Chlore dans l'alimentation : une exposition subchronique au dioxyde de chlore (ClO₂), un désinfectant de l'eau, pourrait avoir des conséquences au niveau thyroïdien (Bercz *et al.*, 1982). Cet agent pourrait créer une carence en iode en réagissant avec les nutriments et le suc gastrique créant ainsi des ions chlorites et des molécules inhibant l'organification de l'iode ainsi que le transport de T4 par compétition sur les sites de la TBG.

De plus, le ClO₂ pourrait empêcher l'absorption intestinale de l'iode en se fixant de

façon covalente aux entérocytes, créant ainsi une altération de la barrière intestinale (Bercz *et al.*, 1982). Il a également été montré que l'oxydation par ClO_2 de l'iode ingéré, serait à l'origine de liaisons covalentes entre les ions iodures et la matière organique présente dans le tractus intestinal. Cette liaison empêcherait l'absorption de l'iode ou permettrait l'absorption de composés au potentiel anti-thyroïdien (Bercz *et al.*, 1986). Peu d'études ont été réalisées sur ce sujet, il n'est donc pas possible de conclure à une influence du chlore sur les hormones thyroïdiennes.

- La prise alimentaire : une alimentation à volonté mène à une prise de poids et on remarque alors une modification de l'homéostasie thyroïdienne : les concentrations de TSH, T3T et T4T augmentent significativement avec la prise de poids (Jeusette *et al.*, 2006).

Dans une situation de jeûne, on constate une diminution d'activité de la 5'-désiodase, entraînant une diminution de la concentration de T3 tandis que celle de la rT3 reste inchangée ou bien diminue de façon transitoire selon les études (Ferguson, 1988). On a donc un ralentissement du métabolisme basal, excepté dans le cerveau où une 5'-désiodase non sensible au jeûne, continue d'exercer sa fonction, car l'action hormonale est indispensable à cet endroit. La concentration de T3 diminue plus précocement que la concentration de T4 (Ferguson, 1988). Dans un contexte de perte de poids chronique voire d'une cachexie, on constate de même une diminution des concentrations hormonales de T3 et T4, que le chien présente ou non une atteinte cancéreuse (Vail *et al.*, 1994).

- Les aliments anti-thyroïdiens : certains aliments contiennent des anti-thyroïdiens naturels. Par exemple, le chou, le navet, les rutabagas, le colza contiennent des substances appelées « goitrogènes » car pouvant créer des goitres dans le cas d'une consommation importante chez l'homme (Bruneton, 1996 ; Lorgue *et al.*, 1987). Les agents antithyroïdiens présents dans ces légumes sont des glucosinolates, ce sont des précurseurs. En effet, lorsque le végétal est lésé ces molécules subissent des hydrolyses et sont transformées en agents anti-thyroïdiens actifs : la goitrine ou le sévérol, qui sont capables d'inhiber l'organification de l'iode et la synthèse de la T4 (Bruneton, 1996). Les glucosinolates sont également retrouvés dans les graines et racines de la plupart des crucifères. Ces plantes contiennent aussi d'autres antithyroïdiens tel que le thiocyanate (SCN^-), qui comme indiqué précédemment, est un inhibiteur compétitif du transport actif des ions iodures de la circulation sanguine vers le thyrocyte (Diannoux, 1996).

Les facteurs d'origine exogène ont une action significative sur l'homéostasie thyroïdienne. La majorité des xénobiotiques étudiés dans le paragraphe précédent sont à l'origine d'une diminution de la concentration plasmatique de T4 et de celle de T3 lorsqu'elle a été mesurée. Ces modifications sont en général transitoires et la plupart des études montrent un retour à la normale à l'arrêt des traitements.

Néanmoins, l'influence du nyctémère, de la saison ou encore du chlore dans l'alimentation ne bénéficie pas d'un consensus à l'heure actuelle.

Alors que le jeûne et la perte de poids abaisse la concentration de T3, une alimentation à volonté, source de prise de poids, entraîne une augmentation des concentrations de T3 et de T4.

Certains facteurs intrinsèques du chien peuvent aussi affecter les concentrations d'hormones thyroïdiennes iodées.

B. Facteurs d'origine endogène

- L'âge : des variations des concentrations de T3 et T4 ont été décrites en fonction de l'âge. La concentration de T4 est élevée chez les chiots allaités ($39,1 \pm 0,06$ nmol/L) et diminue après le sevrage ($24,9 \pm 0,06$ nmol/L), même si cette concentration reste élevée entre l'âge de six semaines et un an. Progressivement la concentration diminue avec l'âge. Elle est 50% plus basse pour un chien entre 6 et 11 ans ($19,3 \pm 0,05$ nmol/L) que pour des chiots non sevrés. La concentration de T3 est plutôt basse lors de l'allaitement et du sevrage chez les chiots, puis elle augmente de façon significative lors de la croissance. Chez le chien adulte, cette concentration diminue progressivement avec l'âge (Reimers *et al.*, 1990). De même, Queinnec a établi que la concentration de FT4 était comprise entre 20 et 51 pmol/L chez un animal de moins de 2ans, et entre 9 et 32 pmol/L chez un adulte (Queinnec, 1990).

- Le sexe : le sexe affecterait peu ou pas les concentrations d'hormones thyroïdiennes iodées (Reimers *et al.*, 1990). Néanmoins, il a été rapporté que le stade de reproduction aurait un impact sur les concentrations d'hTi, les femelles en diœstrus auraient des concentrations de T4 et T3 plus élevées que les femelles en anœstrus, en proœstrus ou en lactation, ainsi que les mâles (Reimers *et al.*, 1984). Les femelles gestantes présentent des concentrations de T4 plus élevées alors que les valeurs de T3 restent comparables à celles mesurées chez les femelles en anœstrus, proœstrus ou en lactation ou chez les mâles. C'est donc pendant le dioestrus et la gestation, soit les périodes où la progestérone est l'hormone prédominante, que les concentrations de T4 sont élevées (Reimers *et al.*, 1984).

De plus, le ratio des concentrations de T4 sur T3, est supérieur pendant la gestation (40:1) à celui existant pendant le dioestrus (30:1), lui-même supérieur au ratio des chiens à tous les autres stades de reproduction (20:1). De même, la conversion de T4 en T3 et la clairance des hormones sont modifiés par le stade de reproduction, expliquant les variations des concentrations observées (Reimers *et al.*, 1984).

Une autre étude a montré qu'il n'existait pas de corrélation entre de mauvaises performances de reproduction et une concentration de T4 basse ou une diminution de réponse à la TSH chez des Greyhounds (Beale *et al.*, 1992a).

- La régulation neuro-hormonale de la thyroïde : la glande thyroïde reçoit une innervation sympathique et parasympathique. La stimulation des neurones sympathiques cervicaux entraîne une diminution du débit sanguin thyroïdien, de la capture d'iode et une augmentation de la libération des hormones thyroïdiennes. La stimulation des neurones parasympathiques augmente la libération des hormones thyroïdiennes. Néanmoins, l'importance physiologique de ces modifications ainsi que la stimulation nerveuse directe de la thyroïde par le système nerveux autonome restent incertains (Degroot, 1989).

L'hormone de croissance (GH) stimule la synthèse de la somatostatine, capable d'inhiber la sécrétion de TSH (Degroot, 1989).

D'après deux études, la progestérone augmenterait les concentrations de T3 et T4, par le biais d'une augmentation de l'affinité des hormones pour les protéines de transport (Reimers *et al.*, 1984 ; Gosselin *et al.*, 1980).

Les œstrogènes n'auraient pas d'impact significatif sur les hormones thyroïdiennes (Reimers *et al.*, 1984 ; Gosselin *et al.*, 1980). Néanmoins, les oestrogènes sont des répresseurs de la synthèse des globulines spécifiques de transport comme la TBG (Bret, 2005). Leur rôle n'est donc pas clair.

De même, la testostérone ne jouerait pas de rôle dans la régulation des hormones thyroïdiennes (Gaughan and Bruyette, 2001), pourtant, les androgènes sont des activateurs de la synthèse des globulines de transport (Bret, 2005).

- L'obésité : Lors d'obésité, la fonction thyroïdienne est la fonction endocrinienne la plus perturbée chez le chien (Martin *et al.*, 2006). Cette étude rassemble 31 chiens obèses et apparemment sains. Les résultats concluent que 42% des chiens présentent des résultats biochimiques compatibles avec un hypothyroïdisme, caractérisé par une concentration de TSH élevée et une concentration de T4 basse ou dans les valeurs usuelles. Chez l'Homme, il existe un sub-hypothyroïdisme ou hypothyroïdisme subclinique, caractérisé par une

concentration élevée de TSH et des concentrations de T4, T3 et FT4 normales ou diminuées, sans atteinte de l'état général (Surks and Ocampo, 1996). L'hypothyroïdisme subclinique associé à l'obésité semble être un événement primaire et non adaptatif à l'obésité (Martin *et al.*, 2006). Le traitement de l'obésité chez de tels chiens passe d'abord par un traitement des troubles thyroïdiens. Les auteurs insistent sur la recherche de dysendocrinie chez le chien obèse avant d'envisager tout traitement de l'obésité (Martin *et al.*, 2006).

Une autre étude utilise des chiens rendus expérimentalement obèses. Ces chiens étaient sujets à une alimentation à volonté pendant 10 à 15 mois afin d'atteindre un état d'obésité au moins 6 mois avant les dosages. On observe que les concentrations de T4T et T3T des chiens obèses sont supérieures à celles des chiens de conformation normale. En revanche, chez les chiens obèses soumis à une restriction énergétique pendant un an, les concentrations de T3T et TSH diminuent de façon significative avec la perte de poids (Daminet *et al.*, 2003b).

Enfin, une alimentation à volonté couplée à une ovariectomie entraîne sur 4 femelles Beagle une augmentation des concentrations de T3T et T4T alors que la concentration de FT4 demeure inchangée (Jeusette *et al.*, 2006).

La concentration de FT4 est nettement moins affectée par les facteurs non thyroïdiens que celle de T4T (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005).

L'obésité acquise, la prise de poids et la perte de poids modifient donc de façon significative l'homéostasie thyroïdienne. Tandis que l'obésité acquise est compatible avec un état d'hypothyroïdisme subclinique, la prise de poids entraîne au contraire une augmentation des concentrations de T3T et T4T, alors que la perte de poids abaisse les concentrations de T3T et TSH.

- L'activité physique : des auteurs se sont penchés sur l'influence potentielle de la course et de l'entraînement sur les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes iodées des Greyhounds (Hill *et al.*, 2001). La concentration de T4T augmente significativement immédiatement après un effort de courte durée (course de vitesse), proportionnellement à l'augmentation de la concentration d'albumine. Pour des chiens entraînés, la concentration moyenne de T4T initiale est de $2,7 \pm 1,8$ nmol/L, et de $5,1 \pm 2,5$ nmol/L après la course. En revanche, les concentrations de FT4, FT3 et TSH restent inchangées par cet effort anaérobie. On considère donc que l'augmentation de la concentration de T4T correspond à une augmentation du transport de l'hormone, alors que l'axe thyroïdienne est peu affecté par un effort intense en anaérobiose.

Dans cette étude les chiens entraînés présentent une concentration moyenne initiale de T4T inférieures aux chiens non entraînés ($2,7 \pm 1,8$ nmol/L *versus* $7,2 \pm 2,5$ nmol/L), alors que les concentrations de FT4, FT3 et TSH sont identiques. L'entraînement a donc aussi un effet très limité sur le métabolisme thyroïdien (Hill *et al.*, 2001).

De plus, aucune corrélation entre les performances sportives des Greyhounds et les concentrations basales d'hormones thyroïdiennes iodées n'a été mise en évidence (Beale *et al.*, 1992a).

En revanche, les concentrations moyennes en T4T et en T3T diminuent après une course d'endurance chez des chiens de traîneaux entraînés (T4T : $18,2 \pm 5,4$ nmol/L à $t=0$ et $14,3 \pm 3,5$ nmol/L après l'effort ; T3T : $1,20 \pm 0,48$ nmol/L à $t=0$ et $0,74 \pm 0,42$ nmol/L après l'effort) (Panciera *et al.*, 2003).

De plus, les concentrations de T4T et de T3T avant la course, sont inférieures aux valeurs usuelles à hauteur de 23% et 39% respectivement, chez ces chiens de type Alaskan.

En conséquence, une activité physique en aérobie intervient dans le contrôle de la production des hTi chez les chiens de traîneaux. Lors des périodes d'entraînement, surtout dans le cas d'une période intensive, les concentrations de T4T et de FT4 sont significativement inférieures ($p < 0,001$) à celles obtenues en période de repos alors que les concentrations de TSH varient en sens inverse ($p < 0,001$) (Evason *et al.*, 2004). Ces modifications du statut thyroïdien évoquent une diminution de la production hormonale thyroïdienne à l'origine d'une levée du rétrocontrôle négatif exercé sur l'adénohypophyse. L'augmentation du métabolisme basal pourrait indirectement induire une inhibition de la 5'-désiodase et de la conversion périphérique de T4 en T3, au profit de la formation de la rT3, biologiquement inactive (Evason *et al.*, 2004).

Il apparaît donc que l'activité physique, par augmentation du métabolisme basal, modifie l'homéostasie thyroïdienne. Ceci se traduit par une augmentation de la concentration de T4 après un effort physique intense en anaérobie comme une course de vitesse de lévriers Greyhounds. Mais on constate aussi une diminution des concentrations de T4T et de FT4, ainsi qu'une augmentation de la concentration de TSH lors de la période d'entraînement intensif des chiens de traîneau, ou lors des courses d'endurance longues correspondant à un effort aérobie. De plus, les chiens sportifs au centre de ces études, lévriers Greyhounds ou chiens de traîneaux, présentent des concentrations de T4 et T3 basales situées dans les valeurs inférieures des intervalles de références classiques.

- La taille et la race : les chiens de petite taille (Beagles, schnauzers miniatures et caniches) présentent une concentration de T4 plus élevée que les chiens de taille moyenne (Setters anglais, Pointers et Huskies sibériens) et de grande taille (Labrador retrievers, Doberman, et Berger allemand). La concentration de T3 est plus élevée chez les chiens de race moyenne, comparé aux autres catégories (Reimers *et al.*, 1990).

Les chiens de race « hounds » et plus particulièrement les Greyhounds présentent des concentrations significativement plus basses de T4 et de FT4, jusqu'à 40% inférieures aux valeurs usuelles (Hill *et al.*, 2001). Dans cette race, des valeurs de référence ont été spécifiquement établies :

- pour T4T : 2,1 - 25,7 nmol/L
- et pour FT4 : 0 - 23,5 pmol/L

Alors que les valeurs usuelles établies par le même laboratoire (Kansas State University-Gastrointestinal Endocrine Function Laboratory), sont respectivement: [10 - 45,5 nmol/L] pour T4T et [3,9 - 39,9 pmol/L] pour FT4. En revanche, les concentrations de TSH sont situées dans les intervalles de valeurs usuelles (Gaughan and Bruyette, 2001 ; Hill *et al.*, 2001).

De même, les chiens de race Basenji présentent des concentrations de T4T significativement plus basses que les autres races de chiens, croisés ou non du continent australien, alors que les valeurs de TSH sont dans les valeurs usuelles (Seavers *et al.*, 2008).

Le statut thyroïdien du chien est très largement modifié par des facteurs exogènes tels que les xénobiotiques, l'environnement et l'alimentation. Il est de plus dépendant des facteurs intrinsèques au chien : race, âge, poids, stade de reproduction et activité physique.

Néanmoins, les concentrations d'hormones thyroïdiennes peuvent être modifiées par des maladies d'origine thyroïdienne ou systémique entraînant ainsi des modifications de l'état général du chien contrairement à la plupart des facteurs étudiés précédemment

II. Les principales altérations pathologiques du statut thyroïdien du chien

Le statut thyroïdien du chien subit l'effet de nombreux facteurs comme nous avons pu l'étudier précédemment, qui modifient le métabolisme des hormones thyroïdiennes iodées. Or, ces hormones jouent un rôle majeur dans la physiologie de l'organisme. Ces modifications peuvent aussi provenir de maladies touchant directement la glande thyroïde ou de maladies systémiques. Elles se caractérisent soit par une insuffisance d'hormones thyroïdiennes iodées, appelée hypothyroïdisme, soit par les conséquences d'une maladie non-thyroïdienne sur la thyroïde, qualifiée d'« euthyroid sick syndrom » ou enfin, soit par un excès d'hormones thyroïdiennes, dans le cas d'hyperthyroïdisme. Nous allons étudier les caractéristiques de ces maladies, en nous attardant particulièrement sur la plus fréquente dans l'espèce canine : l'hypothyroïdisme.

A. Hypothyroïdisme

L'hypothyroïdisme est une affection endocrinienne se traduisant par une carence en hormones thyroïdiennes iodées associée à une atteinte de l'état général du chien. Elle est caractérisée par une concentration de TSH supérieure aux valeurs usuelles et une concentration de T4 et/ou de FT4 inférieure aux valeurs usuelles.

L'hypothyroïdie est la maladie endocrinienne la plus couramment diagnostiquée dans l'espèce canine. Son importance quantitative varie en fonction des méthodes diagnostiques et des populations étudiées. Sa prévalence varie selon les études entre 0,2 % sur un échantillon de 1,1 million de chiens présentés en consultation dans un hôpital américain sur une période de 5 ans (Panciera, 1994a) et de 0,64 % dans la population générale (Milne and Hayes, 1981). Ce dysfonctionnement thyroïdien prend de l'ampleur depuis une vingtaine d'années dans la population canine (Graham *et al.*, 2007).

1) Epidémiologie actuelle

a) Prédisposition raciale

D'après une étude réalisée entre 1964 et 1978, neuf races semblent prédisposées à l'hypothyroïdie (Milne and Hayes, 1981) :

- le golden Retriever,
- le Doberman,

- les teckels,
- le berger des Shetlands,
- le setter Irlandais,
- le Loulou de Poméranie,
- le Schnauzer nain,
- le Cocker Spaniel ,
- et l'Airedale Terrier (Tableau I).

Depuis, d'autres races sont également considérées comme prédisposées à l'hypothyroïdisme : Pinscher, Bulldog, Basenji, Boxer, Dogue Allemand, Caniche et Beagle (Rios *et al.*, 1990).

Cependant dans certaines races telles que le basenji, les valeurs de référence spécifiques sont inférieures aux valeurs usuelles dans l'espèce canine (Seavers *et al.*, 2008). Il est important de prendre en compte ces variations physiologiques en fonction de la race afin de ne pas abusivement conclure à une hypothyroïdie.

Une étude récente mettant en œuvre le dosage des anticorps anti-thyroglobuline et de la TSH sur des chiens de race Schnauzer géant et Hovawart a permis de conclure qu'il existait une prédisposition à l'hypothyroïdisme dans ces deux races (Ferm *et al.*, 2009). Plus précisément, 7,2% des Schnauzers (sur 236 chiens au total) et 3,2% des Hovawarts (sur 95 chiens au total) ont été diagnostiqués hypothyroïdiens au moment de l'étude. Les deux affections principales à l'origine d'un hypothyroïdisme ont été identifiées, la thyroïdite lymphocytaire auto-immune et l'atrophie idiopathique de la thyroïde du chien adulte, par le biais du dosage des auto-anticorps. Ainsi, la thyroïdite lymphocytaire a une prévalence de 16% chez le Schnauzer géant et de 13% chez l'Hovawart d'après cette étude (Ferm *et al.*, 2009) et (Tableau I).

<i>Etudes</i>	<i>Nombre de chiens</i>	<i>Recrutement</i>	<i>Critères d'évaluation</i>	<i>Résultats / Prévalence</i>
Ferm <i>et al.</i> , 2009	331	Club de races et chiens de particuliers de race Schnauzer Géant et Hovawarts	Dosage des Anticorps anti-Tg et de cTSH	Diagnostic de TL à 6-7 ans chez 19% Schnauzer et chez 12,8% Hovawart Signes cliniques HT à 6-7 ans chez 12,4% Schnauzer et chez 6,2% Hovawart
Milne and Hayes 1981	3184	Etude rétrospective Cas d'hypothyroïdie diagnostiqués dans une population référée en hôpitaux universitaires	Calcul des facteurs de risque en fonction de l'âge, la race et le sexe	9 races prédisposées ($p < 0,05$) (cf <i>supra</i>) HT vers 2-3 ans dans les races à haut risque, dès 9 ans dans les races à faible risque. Prédisposition des femelles
Nesbit <i>et al.</i> , 1980	108	Cas d'hypothyroïdie diagnostiqués dans une population consultant en hôpitaux universitaires (non référée)	Critères d'inclusion : T4 < 20 nmol/L T3 < 1,1 nmol/L	Pinscher doberman : 12%; Dogue Allemand : 7,5% Caniche, Schnauzer, Dachsund : 6,5% Setter Irlandais, Boxer : 5,5%
Dixon <i>et al.</i> , 1999	136	Suspensions d'hypothyroïdie, cas référés en hôpitaux universitaires	Dosage de T4T, et de cTSH. Stimulation à la TSH.	Races les + affectées : Retrievers, Terriers, Epagneuls, Doberman, Akita Inu, Collies, Schnauzers miniatures, Berger des Shetlands.
Benjamin <i>et al.</i> , 1996	258	Etude rétrospective Beagles d'expérimentation à la retraite	Observations cliniques, génétiques, d'autopsie, et d'histologie.	26,3% Beagles atteints de TL.

Tableau I : Synthèse de résultats d'études sur les races prédisposées à l'hypothyroïdie

(Avec: Anticorps anti-Tg = Anticorps anti-thyroglobulineTg ; HT = hypothyroïdisme,; TL = Thyroïdite lymphocytaire, cTSH = TSH canine).

Ce tableau nous montre que la race est un critère important, elle a suscité plusieurs études qui ont mis en évidence l'existence de prédispositions raciales à l'hypothyroïdisme. Plusieurs races ont été classées en fonction de leur risque de développer un hypothyroïdisme, par exemple le Golden retriever est une race à haut risque, tandis que le Rottweiler, ferait plutôt partie des races dites à faible risque.

b) Age d'apparition

On distingue donc des races dites à haut risque c'est à dire prédisposées à développer un hypothyroïdisme, et des races à faible risque. Au sein des races à haut risque, l'hypothyroïdie est diagnostiquée le plus souvent entre 5 et 6 ans (Tableau II) alors que le diagnostic dans les autres races ne serait posé qu'à partir de 7 à 9 ans. Néanmoins, des animaux jeunes de moins de 2 à 3 ans peuvent présenter très tôt des signes d'hypothyroïdie dans les races à haut risque (Milne and Hayes, 1981 ; Scarlett, 1994).

	< 1 an	1 an	2-3 ans	4-6 ans	7-9 ans	10 ans et +
% d'apparition des signes cliniques	11,50	45,80		29,20	13,70	
Répartition thyroïdite (%)	2,60	10,30	23,10	46,20	10,30	7,70
% diagnostic clinique	2,00	7,70	22,10	31,90	22,30	13,80
% diagnostic biochimique	3,60	7,00	23,50	33,50	20,90	11,50

Tableau II : Répartition de la fréquence d'apparition des signes cliniques, de la thyroïdite auto-immune, de la fréquence du diagnostic clinique et du diagnostic biochimique en fonction de l'âge dans une population de chiens atteints d'hypothyroïdisme (d'après Milne and Hayes, 1981 ; Nesbit *et al.*, 1980).

D'après le tableau II rassemblant deux études (Milne and Hayes, 1981 ; Nesbit *et al.*, 1980), on considère que la majorité des chiens atteints d'hypothyroïdisme manifestent des signes cliniques entre 2 et 6 ans d'âge. L'apparition des signes cliniques entraîne une consultation et explique donc que les diagnostics cliniques et biochimiques se situent dans les mêmes proportions pour la même tranche d'âge.

c) Influence du sexe

D'après l'étude de 1964 à 1978 portant sur 3184 chiens hypothyroïdiens (Milne and Hayes, 1981), il apparaît que les femelles stérilisées présentent un risque plus grand de développer un hypothyroïdisme que leurs homologues non stérilisées. Par contre, le risque est le même entre les mâles et les femelles non stérilisés. Cette hypothèse a été ultérieurement confirmée et un lien de cause à effet a été établi entre la stérilisation et le risque de développer un hypothyroïdisme (Panciera, 1994a).

2) Pathogénie

L'hypothyroïdie correspond à un défaut de la production, de la sécrétion ou du métabolisme des hormones thyroïdiennes iodées. Si elle touche de jeunes animaux, on parlera d'hypothyroïdie juvénile, si les chiens sont adultes ou vieillissants, il s'agira alors d'hypothyroïdie du chien adulte.

Classiquement dans la littérature, les différentes formes d'hypothyroïdie sont classées ainsi :

- Hypothyroïdie primaire : il s'agit d'une conséquence de la diminution de la masse du tissu thyroïdien,
- Hypothyroïdie secondaire : une altération d'origine hypophysaire est alors mise en cause,
- Hypothyroïdie tertiaire : un dysfonctionnement hypothalamique est à l'origine d'une insuffisance en hormones thyroïdiennes.

a) Hypothyroïdie primaire

Il s'agit de la maladie qui représente 95% des cas d'hypothyroïdie canine, les deux principales affections responsables sont la thyroïdite lymphocytaire et l'atrophie idiopathique du parenchyme thyroïdien, aussi fréquente l'une que l'autre. Il existe aussi d'autres causes mais elles sont plus minoritaires.

Ce type d'hypothyroïdie est en général acquis au cours de la vie de l'animal, il existe des cas congénitaux qui sont mortels en l'absence de traitement.

i. La thyroïdite lymphocytaire

Histologiquement, cette affection est caractérisée par une infiltration de lymphocytes, de plasmocytes et de macrophages au sein de la glande thyroïde. Le résultat de cet envahissement est une destruction progressive des follicules thyroïdiens, qui sont peu à peu remplacés par un tissu fibrotique. Il est possible de trouver des neutrophiles en faible quantité lorsque la glande thyroïde présente des zones de nécrose (Gosselin *et al.*, 1981). La destruction de la thyroïde est progressive, les signes cliniques commencent à apparaître lorsque 75% de la glande est détruite (Feldman and Nelson, 1996). En général, l'apparition des signes cliniques, la diminution des concentrations d'hormones thyroïdiennes et l'augmentation des concentrations de TSH s'étalent sur une à trois années (Nachreiner *et al.*, 2002).

La thyroïdite lymphocytaire est une affection auto-immune qui induit la production d'auto-anticorps contre quatre antigènes connus d'origine thyroïdienne : la thyroglobuline, un antigène colloïdal (CA-2), un antigène microsomal, et un antigène de surface cellulaire (Gosselin *et al.*, 1980).

Cette affection présente des similitudes histo-pathologiques avec la thyroïdite d'Hashimoto chez les humains, et elle paraît présenter de même un caractère héréditaire chez le chien (Capen and Martin, 2003).

Il existe 4 stades de développement de la thyroïdite lymphocytaire (Graham *et al.*, 2001) :

- Au stade de la thyroïdite subclinique : l'inflammation de la thyroïde est débutante, les auto-anticorps anti-thyroglobuline et anti-hormones thyroïdiennes sont déjà détectables, mais il n'y a aucun signe clinique visible.

- Au stade de l'hypothyroïdisme subclinique, l'inflammation de la thyroïde progresse, les auto-anticorps sont toujours détectables. La concentration de TSH augmente mais il n'y a toujours aucun signe clinique visible.

- Au stade de l'hypothyroïdisme clinique, les signes cliniques d'hypothyroïdie apparaissent, et les examens complémentaires se traduisent par une détection des auto-anticorps, une augmentation de la concentration de TSH et une diminution des concentrations de T4T et FT4. A ce stade, 75% de la glande thyroïdienne est alors détruite.

- Au stade terminal, le chien présente un hypothyroïdisme clinique. Les dosages montrent que les concentrations de T4T et FT4 sont abaissées et celle de TSH est augmentée. Les auto-anticorps ne sont plus détectables. Une analyse histologique de la thyroïde met en évidence un infiltrat résiduel de plasmocytes et lymphocytes, quelques follicules résiduels

composés de cellules folliculaires dégénérées et d'une colloïde réduite, une fibrose et une adipose massive de la thyroïde (Conaway *et al.*, 1985).

Les causes de cette thyroïdite auto-immune ne sont pas encore bien connues chez le chien. Cette affection paraît avoir une composante génétique étant donné les différences de prévalence en fonction des races (Ferm *et al.*, 2009) et (tableau I), ainsi que l'héritabilité mise en évidence dans diverses études (Benjamin *et al.*, 1996 ; Conaway *et al.*, 1985).

Dans la race Barzoï, la thyroïdite lymphocytaire apparaîtrait spontanément, de façon héréditaire, dès l'âge de 1 an, puis cette atteinte de la thyroïde évoluerait jusqu'à prendre l'aspect d'une atrophie folliculaire idiopathique chez les vieux chiens atteints (Conaway *et al.*, 1985).

Certains auteurs émettent l'hypothèse que la vaccination de routine pourrait déclencher une réaction auto-immune contre la thyroïde, car elle induirait l'augmentation de la concentration sérique d'anticorps anti-thyroglobuline (Scott-Moncrieff *et al.*, 2002). La vaccination antirabique entraîne la production d'anticorps contre la thyroglobuline canine et contre la thyroglobuline bovine, et un vaccin multivalent (parvovirose, maladie de Carré) induit uniquement la synthèse d'anticorps anti-thyroglobuline bovine, les auteurs concluent donc à une contamination du vaccin par de la thyroglobuline bovine, certainement pendant la fabrication. En effet, la vaccination induit aussi la formation d'anticorps dirigés contre les protéines contaminantes présentes dans le vaccin, or ces protéines sont en général fortement conservées entre les espèces (albumine, gélatine, thyroglobuline...) et les anticorps synthétisés pourraient donner lieu à des réactions croisées avec des protéines du soi et agir ainsi comme des auto-anticorps, des immunisations répétées augmenteraient ainsi le risque de développer une maladie auto-immune comme une thyroïdite auto-immune (Scott-Moncrieff *et al.*, 2002).

Néanmoins, les anticorps anti-thyroglobuline canine mis en évidence dans cette étude n'ont pas un effet délétère sur la fonction thyroïdienne au moment de l'expérience, et leur persistance dans l'organisme n'a pas été prouvée. De plus, des anticorps anti-thyroglobuline sont détectés chez plus de 27% des Homme sains (Tomer, 1997) et chez 13 à 19% des chiens sains (Heripret, 1997). Les anticorps trouvés chez les individus sains sont de type polyclonaux, alors que les anticorps anti-thyroglobuline retrouvés chez les sujets atteints de thyroïdite auto-immune sont monoclonaux. Chez l'homme, il est possible de les différencier, mais chez le chien, cette recherche n'est pas pratiquée (Scott-Moncrieff *et al.*, 2002).

Enfin, cette affection auto-immune pourrait coexister avec d'autres désordres endocriniens à médiation immune, on parle alors de « polyendocrinopathie auto-immune » ou de « syndrome polyglandulaire auto-immun » (Greco, 2000).

ii. L'atrophie idiopathique du parenchyme thyroïdien

L'atrophie idiopathique de la glande thyroïde est responsable d'environ 45% des cas d'hypothyroïdie primaire, comme la thyroïdite lymphocytaire (Feldman and Nelson, 2004). Histologiquement, elle correspond à une perte du parenchyme thyroïdien au profit de l'installation d'un tissu adipeux, sans apparition d'un infiltrat inflammatoire. Le mécanisme consiste en une dégénérescence primaire des cellules folliculaires, les thyrocytes deviennent de plus en plus petits jusqu'à atteindre le stade de thyrocyte dégénéré, les follicules diminuent de taille jusqu'à être remplacé par du tissu adipeux (Feldman and Nelson, 2004). Il reste quelques petits follicules thyroïdiens ou bien des restes de follicules, mais aucun auto-anticorps anti-thyroïde n'est détectable dans le sang (Gosselin *et al.*, 1981). Les causes de cette affection sont inconnues.

Cette atrophie du parenchyme thyroïdien est histologiquement différente de l'atrophie induite par une diminution de la sécrétion de TSH lors d'hypothyroïdisme secondaire (cf III.1.B.b.), en effet les follicules sont alors bordés d'un épithélium fin comportant des thyrocytes cuboïdes sans signe de dégénérescence (Feldman and Nelson, 2004).

L'atrophie du parenchyme thyroïdien pourrait aussi être assimilée à un stade terminal de thyroïdite lymphocytaire. L'évaluation des changements morphologiques du parenchyme thyroïdien lors de thyroïdite lymphocytaire, dans une colonie de chiens de race Barzoï, a révélé qu'après une phase très inflammatoire, le parenchyme évolue progressivement vers un état terminal de fibrose, qui d'un point de vue histologique est identique à une atrophie folliculaire idiopathique (Conaway *et al.*, 1985). De plus, la moyenne d'âge des chiens atteints d'atrophie idiopathique est plus élevée que celle des chiens touchés par une thyroïdite lymphocytaire, ce qui suggérerait que l'atrophie idiopathique soit un stade terminal de la thyroïdite lymphocytaire (Graham *et al.*, 2001).

En l'absence de test spécifique permettant un diagnostic de certitude de l'atrophie idiopathique du parenchyme thyroïdien, l'hypothèse d'une atrophie idiopathique est un diagnostic d'exclusion, contrairement à la thyroïdite lymphocytaire, pour laquelle une

concentration élevée d'auto-anticorps anti-thyroglobuline est un élément renforçant le diagnostic.

L'hypothèse selon laquelle un diagnostic d'atrophie idiopathique serait en fait un diagnostic très tardif d'une thyroïdite au stade terminal, c'est-à-dire lorsque les auto-anticorps ne sont plus détectables, paraît plausible. Mais, tous les cas de thyroïdite ne progressent pas vers un hypothyroïdisme installé ; il existe des formes limitées, ou avec une évolution très lente (Graham *et al.*, 2007). Donc, l'atrophie idiopathique et la thyroïdite lymphocytaire constituent deux affections distinctes, menant à un état d'hypothyroïdisme.

iii. Autres types d'hypothyroïdisme primaire

Il existe d'autres altérations de la glande thyroïde menant à un hypothyroïdisme primaire, mais néanmoins elles restent très minoritaires par rapport à la thyroïdite lymphocytaire auto-immune et à l'atrophie idiopathique du parenchyme thyroïdien.

On distingue l'hyperplasie des cellules folliculaires, la destruction néoplasique de la glande, et les atteintes iatrogènes (Feldman and Nelson, 2004).

Les causes menant une hyperplasie folliculaire sont inconnues. On retrouve ce type de structure histologique lors de carence en iode ou sur de jeunes chiens ayant une synthèse déficiente des hTi. Les cellules folliculaires ne seraient pas fonctionnelles : on parle alors de dys-hormonogénèse qui résulte en une augmentation de la sécrétion de TSH, à l'origine de l'hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes (Feldman and Nelson, 2004).

Les chiens peuvent aussi développer des tumeurs du tissu thyroïdien proprement dit, ou des tissus environnants. Ces tumeurs se présentent sous la forme d'adénomes bénins ou d'adénocarcinomes (Mooney, 1998).

Les adénomes bénins représentent 30 à 50% des tumeurs thyroïdiennes chez le chien, on les trouve sous forme de petites masses ovoïdes dans le cou. En général, ils ne sont pas détectés durant la vie du chien (Mooney, 1998).

Les adénocarcinomes représentent 50 à 70% des tumeurs thyroïdiennes chez le chien, ils entraînent une destruction extensive de la thyroïde, et ils métastasent facilement, notamment au niveau pulmonaire (Mooney, 1998).

En général, les tumeurs ne sont pas productives en elles-mêmes, c'est-à-dire qu'elles ne sécrètent pas d'hTi. Chez 55 à 60 % des chiens atteints de tumeurs thyroïdiennes, les concentrations d'hormones thyroïdiennes iodées sont normales ; chez 30 à 35%, elles sont

abaissées et les animaux présentent des signes cliniques d'hypothyroïdie. Seulement 10 à 20% des chiens ont des concentrations d'hormones thyroïdiennes iodées augmentées associées à des signes cliniques d'hyperthyroïdie (Mooney, 1998).

Enfin, les antithyroïdiens comme la goitrine dans les brassicacées, les produits toxiques comme le propylthiouracil ou les séquelles d'une intervention chirurgicale sur la thyroïde, peuvent être directement à l'origine d'un hypothyroïdisme (Feldman and Nelson, 2004). De même, un traitement à base d'iode radioactif ¹³¹ dans le cas d'une hyperthyroïdie, peut mener à une destruction totale de la thyroïde et donc entraîner un hypothyroïdisme (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005).

Une étude récente portant sur des chiens atteints d'hypothyroïdisme primaire induit (Diaz-Espineira *et al.*, 2008), montre que l'hypophyse subit des modifications lors de carence en hormones thyroïdiennes. Les concentrations de TSH sont élevées après induction de l'hypothyroïdisme, puis elles diminuent quelques mois plus tard, la stimulation permanente des cellules thyrotropes de l'adéno-hypophyse pourrait être à l'origine d'une désensibilisation à la stimulation de TRH, ce qui expliquerai la diminution progressive de la quantité de TSH sécrétée (Diaz-Espineira *et al.*, 2008). L'induction d'un hypothyroïdisme entraîne aussi une hypersécrétion de l'hormone de croissance (GH), une hypoprolactinémie, et l'hypophyse augmente de taille, cette dernière modification appelée acromégalie, et associée à une hyperplasie des cellules thyrotropes (Diaz-Espineira *et al.*, 2008 ; Lee *et al.*, 2001). Cette acromégalie et ces modifications hormonales sont secondaires à l'atteinte de la glande thyroïde, et la co-existence d'une acromégalie et de l'hypothyroïdisme primaire serait particulière au chien (Diaz-Espineira *et al.*, 2008). Ainsi, un hypothyroïdisme primaire ne se limite pas à une atteinte de la thyroïde, mais peut aussi avoir des conséquences sur l'ensemble de l'axe thyroïdienne.

b) Hypothyroïdisme secondaire

L'hypothyroïdisme secondaire est causé par une atteinte de l'adéno-hypophyse, il est rarement décrit chez le chien (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005). Cette atteinte entraîne une altération de la sécrétion de la TSH et donc, une diminution de la stimulation de la glande thyroïde. Ceci se traduit par une déficience secondaire de la synthèse et de la sécrétion des hTi. La glande thyroïde est modifiée, les follicules thyroïdiens apparaissent alors

distendus, bordés de cellules cuboïdes, avec une colloïde uniformément dense (Greco *et al.*, 1991).

Plusieurs causes peuvent être à l'origine de ce dysfonctionnement hypophysaire, il s'agit soit d'une suppression de la fonction thyrotrope de l'adénohypophyse, soit d'une destruction hypophysaire due à un envahissement néoplasique de l'hypophyse ou bien d'une malformation congénitale de l'hypophyse

Une suppression de la fonction thyrotrope de l'adénohypophyse correspond à une suppression de sécrétion de la TSH liée à l'action de xénobiotiques tels que le carprofène (Ferguson *et al.*, 1999), à des maladies comme l'hypercorticisme (Panciera, 1998), ou encore à l'action d'hormones comme la somatostatine, sur les cellules thyrotropes de l'adénohypophyse, ce serait la cause la plus importante d'hypothyroïdisme secondaire (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005);

Un envahissement néoplasique de l'hypophyse détruit notamment les cellules thyrotropes, et supprime donc la sécrétion de TSH. Cette situation est rare, et elle peut générer d'autres endocrinopathies, en affectant de façon non spécifique les différents types de cellules endocrines anté-hypophysaires, tels qu'un diabète insipide, des troubles de la reproduction ou encore du nanisme chez les chiens en croissance. En général ce sont des tumeurs fonctionnelles corticotropes qui sont à l'origine d'un hypercorticisme hypophysodépendant (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005);

Une malformation congénitale de l'hypophyse est une affection rare qui a été rapportée dans plusieurs races et notamment chez le Berger Allemand (Kooistra *et al.*, 2000). D'autres hormones hypophysaires telles que l'hormone de croissance (GH), sont déficientes lors de malformation hypophysaire, menant ainsi à un nanisme dysharmonieux.

c) Hypothyroïdisme tertiaire

L'hypothyroïdisme tertiaire est très rare : il a été rapporté chez l'Homme mais pas chez le chien. Il s'agit d'une altération de la libération de TRH par l'hypothalamus qui entraîne une déficience de sécrétion de la TSH par manque de stimulation de l'adénohypophyse et au final crée une atrophie folliculaire secondaire de la glande thyroïde (Feldman and Nelson, 2004 ; Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005).

d) Hypothyroïdisme juvénile

Chez les jeunes, la présence d'hormones thyroïdiennes iodées est cruciale lors de la croissance et du développement de tous les tissus de l'organisme. En plus de présenter les signes cliniques d'hypothyroïdisme comme chez les adultes, l'existence d'un nanisme dysharmonieux est un signe caractéristique de l'hypothyroïdisme chez le jeune, celui-ci pouvant être acquis ou congénital (Rijnberk, 1996).

L'hypothyroïdisme juvénile acquis est lié à une carence d'apport en iode, due le plus souvent à une alimentation strictement carnée. Le jeune chien peut présenter un goitre, un retard de croissance et de l'apathie. Ceci est désormais rare car les aliments industriels présentent une quantité correcte d'iode. En effet, d'après les recommandations de l'Association of American Feed Control Officials (AAFCO) en 2007, les aliments industriels pour chiens doivent contenir un minimum de 1,5 mg d'iode par kilogramme d'aliments et un maximum de 50 mg d'iode par kilogramme d'aliments (Wedekind *et al.*, 2010). Une autre cause très rare est le développement d'une thyroïdite lymphocytaire auto-immune lors de l'adolescence, menant à un léger retard de croissance en plus des signes cliniques d'hypothyroïdisme observés chez le chien adulte (Rijnberk, 1996 ; Feldman and Nelson, 2004).

L'hypothyroïdisme juvénile congénital est assez commun chez l'enfant alors que son incidence chez les chiots est sous-évaluée, car les chiots présentant un mauvais état général dès le plus jeune âge ne sont en général pas soumis aux tests endocriniens, ou bien, sont morts avant d'avoir été détectés (Greco *et al.*, 1991 ; Robinson *et al.*, 1988). Il est lié soit à une dysgénésie soit à une dyshormonogénèse.

La dysgénésie thyroïdienne correspond à l'existence d'un tissu thyroïdien ectopique, associé à l'absence de tissu thyroïdien normal. La production du tissu thyroïdien ectopique étant insuffisante, le chien présente un hypothyroïdisme. Le jeune animal meurt souvent de façon subite sans avoir présenté de signes cliniques (Rijnberk, 1996 ; Feldman and Nelson, 2004).

La dyshormonogénèse correspond à des déficiences enzymatiques qui empêchent la synthèse complète des hormones thyroïdiennes iodées. Ces affections sont rares et peuvent provenir d'une insensibilité à la TSH ou bien d'une altération de l'activité de la peroxydase thyroïdienne (Rijnberk, 1996 ; Feldman and Nelson, 2004).

Un goître peut apparaître lors d'un hypothyroïdisme congénital, en effet, l'étude d'une lignée de Fox Terriers Toy atteints d'hypothyroïdisme congénital montre que ces chiens ont présenté un goitre (Fyfe *et al.*, 2003). Cette insuffisance thyroïdienne serait héréditaire avec un mode de transmission autosomal récessif, l'anomalie étant une mutation située sur le gène de la thyroperoxidase (Fyfe *et al.*, 2003). A l'inverse, des études sur les Schnauzers géants et les Scottish Deerhound, prouvent qu'il existe un hypothyroïdisme congénital sans apparition d'un goitre, les autres signes cliniques d'hypothyroïdisme congénital comme par exemple le nanisme dysharmonieux, la léthargie, la somnolence ou les anomalies de démarche étant détectables dès 3 semaines d'âge (Greco, 2001 ; Robinson *et al.*, 1988).

3) Symptômes

Les hormones thyroïdiennes iodées interviennent dans un grand nombre de mécanismes de régulation de l'organisme. Ainsi l'hypothyroïdie va se traduire par une multitude de symptômes affectant l'ensemble de l'organisme (tableau III).

Symptômes courants	Symptômes peu fréquents	Symptômes peu connus
Léthargie	Atteinte neuromusculaire	Infertilité chez le mâle
Gain de poids / Obésité	Infertilité chez la femelle	Coagulopathie
Alopécie	Myxœdème	Désordres cardiovasculaires
Pyodermite	Atteinte oculaire	Désordres gastro-intestinaux
Séborrhée	Crétinisme	Problèmes de comportement

Tableau III : Manifestations cliniques de l'hypothyroïdisme chez le chien (d'après Nelson *et al.*, 1997).

Ces symptômes sont, pour la plupart, peu pathognomoniques et souvent d'apparition progressive, ce qui amène le propriétaire à consulter en général plusieurs mois après le début des manifestations cliniques. De plus, la fréquence des symptômes est variable selon les études (Tableau IV), mais aussi selon la race et l'âge du chien.

Les signes les plus courants d'hypothyroïdie sont les anomalies métaboliques (obésité, léthargie...) qui touchent 84% des chiens et les anomalies dermatologiques qui en touchent

80%. La proportion de chiens hypothyroïdiens présentant à la fois des symptômes dermatologiques et métaboliques est de 68% (Dixon *et al.*, 1999).

Le tableau IV présente les fréquences d'apparition des symptômes courants d'hypothyroïdisme dans six études différentes.

	Feldman and Nelson, 2004	Kaelin <i>et al.</i> , 1986	Pancieri, 1994 a	Dixon <i>et al.</i> , 1999	Nesbitt <i>et al.</i> , 1980	Greco <i>et al.</i> , 1998
<i>Nombre de chiens</i>	<i>100</i>	<i>16</i>	<i>66</i>	<i>50</i>	<i>108</i>	<i>30</i>
Prise de poids / obésité	48	69	41	44	9	53
Alopécie	25	75	26	56	92	23
Pyodermite	12	-	11	16	30	23
Séborrhée	16	-	39	-	-	33
Léthargie	35	69	20	76	12	50
Faiblesse	12	-	21	10	-	-
Anémie	-	42	32	40	-	16
Hypercholestérolémie	-	71	73	78	-	-
Problèmes reproduction	1 à 4	-	-	-	5	-

Tableau IV : Récapitulatif portant sur six études, de la fréquence (en pourcentage de l'effectif total) des différents symptômes observés lors d'hypothyroïdie chez le chien.

Nous allons détailler les anomalies métaboliques et dermatologiques classiquement retrouvées chez les chiens hypothyroïdiens.

a) Anomalies dermatologiques :

Les symptômes dermatologiques sont prépondérants dans les cas d'hypothyroïdisme, et sont souvent les déclencheurs d'une consultation chez un praticien vétérinaire. Nous allons citer les plus couramment rencontrés chez le chien hypothyroïdien :

– L'alopécie : les premières zones alopeciques sont en général la queue : « queue de rat » et le cou : « collier hypothyroïdien », puis la perte de poils progresse au niveau de

l'encolure, du poitrail et des flancs. Elle est soit focale, soit tronculaire, bilatérale et symétrique dans le cas d'une maladie avancée. Cette alopecie provient d'un défaut d'initiation de la phase anagène de croissance des poils qui requiert l'intervention des hTi, et elle est non prurigineuse. De plus, il y a une tendance nette à l'hyperpigmentation, surtout au niveau des zones de frottement.

Le pelage peut être seulement plus fin ou raréfié. Plus rarement, certains chiens comme les Setters Irlandais conservent leur pelage et celui-ci se densifie, évoquant une hypertrichose.

– La Séborrhée ou un squamosis important sont souvent les premiers signes cliniques. L'hypothyroïdie est considérée comme une cause classique de syndrome kérato-séborrhéique.

– La pyodermite superficielle : les défenses cutanées superficielles sont altérées car le déficit en hTi a un impact sur la kératinisation et la production de sébum. La pyodermite est une complication qui rend l'affection cutanée prurigineuse, alors que par définition les lésions liées à l'hypothyroïdisme ne le sont pas. On peut aussi diagnostiquer une démodécie locale ou généralisée lors d'un hypothyroïdisme.

– Le myxœdème : l'accumulation de mucine dermique entraîne un épaissement œdémateux cutané, et s'il se trouve au niveau de la face, on parle de « masque tragique » du chien hypothyroïdien (face enflée, paupières et lèvres tombantes). La présence d'un myxœdème est souvent mise en évidence lors de biopsie cutanée de chiens hypothyroïdiens. Dans les cas très graves, le myxœdème peut être accompagné d'une diminution de la vigilance jusqu'à un état de coma ou de stupeur, d'une hypothermie sévère sans frisson, d'une bradycardie, d'une hypotension, d'une hypoventilation et des extrémités froides, on parle de coma myxœdémateux. Cette aggravation est très rare, et son pronostic est réservé (Panciera, 1998).

b) Etat général et comportement :

L'hypothyroïdie se caractérise par une baisse du métabolisme général, la dépense énergétique du chien malade serait 15% plus basse que celle d'un chien sain (Greco *et al.*, 1998). Cette baisse de l'activité métabolique est à l'origine de signes cliniques tels que :

- une léthargie,
- une faiblesse musculaire,

– une intolérance au froid : le chien recherche souvent la chaleur, mais l'hypothermie n'est pas très courante, ou peu facile à déceler : de ce fait elle n'est retrouvée que chez 12% des chiens malades (Kaelin *et al.*, 1986).

– de l'obésité : la diminution de la lipolyse associée à la diminution de l'exercice physique et à la diminution de la dépense énergétique de base, entraînent une prise de poids qui peut aller jusqu'à l'obésité, sans augmentation de l'appétit (Panciera, 1994a).

c) Anomalies neuro-musculaires :

Dans la majorité des cas d'hypothyroïdisme on constate des anomalies nerveuses, représentées par une faiblesse généralisée, une hyporéflexie et une diminution de la proprioception (Jaggy *et al.*, 1994). Souvent, les chiens manifestent aussi de la dépression et de l'anorexie. Les chiens malades peuvent présenter une polyneuropathie généralement réversible dès le début du traitement. Ces polyneuropathies se manifestent par une ataxie généralisée avec un déficit proprioceptif, et l'atteinte est souvent plus marquée au niveau des postérieurs (Jaggy *et al.*, 1994 ; Panciera, 2001).

Le coma myxœdémateux correspond à l'affection du système nerveux central la plus grave parmi les complications de l'hypothyroïdisme du chien. Or, l'apparition progressive d'un syndrome vestibulaire central, caractérisé par une ataxie, de graves pertes de l'équilibre, la présence d'un nystagmus, un chien qui tourne en rond, et qui correspond à un atteinte des noyaux vestibulaires du système nerveux central, pourrait aussi être considérée comme une atteinte nerveuse imputable à l'hypothyroïdisme. Un syndrome vestibulaire persistant ou s'installant de façon progressive chez un chien, pourrait ainsi justifier à lui seul la recherche d'un hypothyroïdisme (Higgins *et al.*, 2006).

Des neuropathies localisées telles qu'une paralysie du nerf facial associée ou non à un syndrome vestibulaire périphérique, ont également été rapportées chez des chiens hypothyroïdiens (Dixon *et al.*, 1999 ; Greco *et al.* 1998 ; Kaelin *et al.*, 1986 ; Panciera 1994a). Très rarement, des cas de mégacœsophage, de paralysie laryngée et de spondylomyélopathie ont été rencontrés lors d'hypothyroïdies, ces atteintes ne rétrocedant pas toujours au traitement de l'insuffisance thyroïdienne. Ainsi, une relation de cause à effet avec un hypothyroïdisme n'a pas été prouvée (Panciera, 2001).

Cependant, la présence d'une hyperlipémie caractérisée par une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie lors d'hypothyroïdie, paraît prédisposer au développement d'athérosclérose, à l'augmentation de la viscosité sanguine et à l'apparition de thrombo-embolies. Ces modifications sanguines pourraient expliquer les anomalies neurologiques liées à l'hypothyroïdisme, d'autant plus qu'après un traitement de l'affection, les signes neurologiques et les désordres biochimiques cités disparaissent généralement (Vitale and Olby, 2007). Les chiens hypothyroïdiens seraient dans 51% des cas atteints d'athérosclérose (Hess *et al.*, 2003).

d) Anomalies de la reproduction :

Il est difficile de trouver un consensus dans ce domaine, car la fréquence des anomalies de la reproduction est variable selon les auteurs.

Chez la femelle atteinte d'hypothyroïdisme, les troubles les plus couramment rapportés sont une diminution de la libido, des perturbations du cycle œstral (augmentation de l'intervalle inter-œstrus, chaleurs silencieuses, cycles anormaux), des avortements, de la galactorrhée et de l'infertilité au sens large (Feldman and Nelson, 2004 ; Cortese *et al.*, 1997 ; Panciera, 2001).

Chez le mâle hypothyroïdien, il n'a pas été prouvé que les anomalies rapportées soient directement imputables à l'insuffisance thyroïdienne, il s'agit de la réduction de la fertilité, d'une diminution de la qualité de la semence, d'une atrophie testiculaire et d'une baisse de la libido (Feldman and Nelson, 2004). Des chiens mâles atteints d'hypothyroïdisme sévère et suivis durant deux années n'ont montré aucune anomalie de la reproduction (Johnson *et al.*, 1999).

e) Anomalies cardio-vasculaires :

Les modifications cardiaques sont fréquentes lors d'hypothyroïdie, une bradycardie est rapportée dans 14 à 26 % des cas (Panciera, 1994b ; Greco *et al.* 1998). L'hypothyroïdie aurait un effet négatif sur la conduction électrique, sur la contractibilité, sur la fréquence cardiaque et sur la diastole. Parfois, ces modifications peuvent entraîner des blocs atrio-ventriculaires de 1^{er} degré. Un hypovoltage de l'onde R est fréquent, on le retrouverait dans 36 à 58% des cas selon les études (Panciera, 1994a et b). Les anomalies cardiaques imputables à la déficience en hormones thyroïdiennes sont réversibles au traitement de l'hypothyroïdie.

f) Anomalies oculaires :

Certains chiens peuvent présenter des uvéites, des kérato-conjonctivites, des rétinopathies, ainsi que des dépôts de lipides dans les couches cornéennes (Feldman and Nelson, 1996). Toutes ces affections n'ont pas de lien clairement établi avec l'hypothyroïdie. Dans le cas d'études portant sur des chiens atteints d'hypothyroïdie induite, aucune modification oculaire n'a été constatée (Johnson *et al.*, 1999). Ces modifications semblent plus en relation avec l'hypercholestérolémie et l'hyperlipémie présentes lors d'hypothyroïdie.

g) Anomalies biochimiques

Une hyperlipémie caractérisée par une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie, est très fréquente chez les chiens hypothyroïdiens. Ainsi, une hypercholestérolémie a été mise en évidence chez plus de 70% des chiens hypothyroïdiens (Panciera, 1994a ; Dixon *et al.*, 1999 ; Kaelin *et al.*, 1986), mais elle est non spécifique, car présente également dans d'autres maladies comme l'hypercorticisme, le diabète sucré et lors de syndrome néphrotique. Cette modification s'explique par une diminution du métabolisme des graisses, une diminution de l'excrétion fécale du cholestérol et par une conversion réduite des lipides en acides biliaires, toutes trois dues au déficit en hTi (Feldman and Nelson, 2004). L'hypertriglycémie est aussi très fréquente : elle atteint jusqu'à 88% des chiens hypothyroïdiens (Dixon *et al.*, 1999). Cette accumulation lipidique est directement due à une diminution de la dégradation des lipides.

Le déficit en hTi a aussi un impact sur l'hématopoïèse : en effet, une anémie normochrome normocytaire non régénérative modérée serait détectable chez 32 à 42% des chiens (Panciera, 1994a ; Dixon *et al.*, 1999 ; Kaelin *et al.*, 1986). Elle serait due à la baisse de sécrétion d'érythropoïétine secondaire à la diminution des besoins périphériques en oxygène d'un chien hypothyroïdien (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005 ; Feldman and Nelson, 2004). De plus, à la diminution de production d'EPO, s'ajoute le manque de stimulation directe des précurseurs des érythrocytes par les hTi (Green, 1986).

L'hypothyroïdisme a été associé à une déficience en facteur de von Willebrand, car cette anomalie existe chez l'Homme hypothyroïdien (Panciera, 1998). Néanmoins la littérature dément cette association chez le chien, que ce soit lors d'hypothyroïdisme induit ou spontané, la baisse des concentrations d'hormones thyroïdiennes ne serait pas à l'origine d'une déficience du facteur de von Willebrand (Panciera and Johnson, 1994 and 1996).

On observe une augmentation modérée de l'activité de la Créatine Kinase (CK), variable selon les études. Certains auteurs montrent que seulement 10 à 18% des chiens hypothyroïdiens présentent cette anomalie (Feldman and Nelson, 2004 ; Panciera, 1994a), ce qui limite l'intérêt du dosage de cette activité CK dans le diagnostic de l'hypothyroïdie.

En revanche, d'autres études mettent en évidence une augmentation modérée de la CK chez 35% (Dixon *et al.*, 1999), voire chez 60% des chiens hypothyroïdiens (Panciera, 1994a). Lorsqu'elle est détectée cette augmentation serait due à la myopathie d'origine hypothyroïdienne ou bien à une diminution de l'excrétion de l'enzyme (Kaelin *et al.*, 1986).

h) Anomalies gastro-intestinales :

Chez l'Homme, l'hypothyroïdie s'accompagne en général de constipation. Chez le chien, le système parasymphatique est stimulé, ce qui provoque une hypomotilité intestinale, des anomalies au niveau de la digestion et de l'absorption des nutriments, avec secondairement, des vomissements, des diarrhées ou de la constipation (Feldman and Nelson, 2004).

4) Co-existence de l'hypothyroïdisme avec d'autres endocrinopathies

Plusieurs des endocrinopathies couramment rencontrées chez le chien résultent d'une destruction auto-immune de la glande endocrine concernée : l'hypothyroïdisme primaire, le diabète sucré insulino-dépendant, ou encore l'hypocorticisme primaire.

Différentes études ont constatées la coexistence de ces endocrinopathies. Les plus couramment associées sont la thyroïdite auto-immune et le diabète sucré, en effet, une étude montre que 18% des chiens hypothyroïdiens étudiés présentent un diabète sucré (Feldman and Nelson, 1996). De même, des auto-anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans, cellules sécrétant l'insuline, ont été retrouvés chez 21% des chiens hypothyroïdiens (Haines and Penhale, 1985). Les chiens diabétiques diagnostiqués avant l'âge de 7 ans auraient 15 fois plus de risque de développer un hypothyroïdisme que ceux diagnostiqués plus âgés (Dixon, 1998).

De plus, l'hypocorticisme d'origine auto-immune, appelé Maladie d'Addison, est fréquemment associé à l'hypothyroïdisme. Chez l'Homme, 50% des patients atteints d'une maladie auto-immune d'Addison développent une endocrinopathie supplémentaire qui est

couramment un hypothyroïdisme (Greco and Harpold, 1994). Chez le chien, cette fréquence est plus faible, une étude montre que 4% des chiens atteints d'hypocorticisme ont un hypothyroïdisme intercurrent (Peterson *et al.*, 1996).

Cette coexistence d'endocrinopathies à médiation auto-immune est appelé syndrome polyglandulaire auto-immun. Ce syndrome est connu depuis longtemps chez l'Homme, il est de type I ou de type II, selon l'association des endocrinopathies entre elles. Ainsi, chez l'Homme l'évolution d'un tel syndrome est prévisible en fonction de l'apparition des affections. Par exemple, une maladie thyroïdienne auto-immune co-existe en général avec un hypocorticisme, un diabète insulino-dépendant ou encore une Myasthenia gravis (Dixon, 1998).

Il existe des races plus prédisposées que d'autres à développer un hypothyroïdisme, suggérant non seulement un caractère héréditaire de cette affection dans certaines races comme le Barzoï, mais aussi une composante génétique à l'hypothyroïdisme. L'atteinte de la glande thyroïde, par une thyroïdite lymphocytaire ou une atrophie idiopathique, sont principalement responsables d'hypothyroïdisme. Il n'existe pas de symptôme pathognomonique mais l'obésité, la léthargie ou encore les atteintes dermatologiques, sont des symptômes évocateurs d'hypothyroïdie. En l'absence de signe clinique d'hypothyroïdisme, les concentrations en hormones thyroïdiennes T3 et T4 peuvent être abaissées, en particulier lors de l'altération de l'homéostasie thyroïdienne. En effet, des maladies non thyroïdiennes peuvent influencer les concentrations d'hormones thyroïdiennes iodées.

B. « Euthyroid sick syndrom »

1) Définition

Une diminution des concentrations totales d'hormones thyroïdiennes iodées accompagnée en général d'une valeur faible de TSH, chez un chien touché par une maladie intercurrente, s'appelle un « euthyroid sick syndrom » ou une hypothyroïdie fonctionnelle ou un « syndrome de la T3 basse ». Cette diminution des concentrations des hTi est compatible avec différents évènements : soit une diminution de la concentration de TSH due à une inhibition hypothalamique ou hypophysaire, soit une inhibition de la production de T3 et T4, soit une diminution de la concentration des protéines de transport ou à une réduction de leur

affinité pour les hormones thyroïdiennes, soit une inhibition de la désiodation de T4 en T3 ou soit enfin une combinaison de ces différents changements (Feldman and Nelson, 2004). Ces changements étant dus aux conséquences d'une maladie non-thyroïdienne sur l'homéostasie thyroïdienne ou bien, à l'impact de xénobiotiques comme l'IL-2 ou les glucocorticoïdes.

En général, l'importance de la baisse de la concentration des hormones thyroïdiennes est proportionnelle à la gravité de la maladie (Kantrowitz *et al.*, 2001). En effet, la diminution de la concentration de T4 lors de maladie non-thyroïdienne sévère est associée chez l'Homme à un mauvais pronostic vital (Panciera, 1998). De même, une étude sur des chiots atteints de parvovirose, montre que lors d'une maladie d'atteinte sévère, les concentrations de T4T et de FT4 sont significativement plus basses chez les animaux qui ne survivront pas (Schoeman and Herrtage, 2008). Cette étude fait le parallèle avec celles réalisées chez les enfants atteints de graves maladies comme un sepsis, où le dosage de la concentration de T4 est un élément pronostic important. De plus, T4T et de FT4 sont de meilleurs indicateurs de mortalité que TSH (Schoeman and Herrtage, 2008).

Un chien atteint d'un « euthyroid sick syndrom » présente des concentrations de T4T et de T3T abaissées, mais la concentration de FT4 est le plus souvent dans l'intervalle de valeurs usuelles (Scott-Moncrieff and Guptill-Yoran, 2005).

2) Maladies intercurrentes associées à un « euthyroid sick syndrom »

Les affections non-thyroïdiennes recensées comme ayant un impact sur les concentrations d'hormones thyroïdiennes sont :

- l'hypercorticisme qui est à l'origine d'une chute des concentrations plasmatiques de T3T et/ou de T4T chez environ 70% des chiens présentant cette affection (Peterson *et al.*, 1984). La concentration de FT4 varie aussi soit en augmentant, soit en diminuant. Il semblerait que l'excès de glucocorticoïdes endogènes perturbe le fonctionnement thyroïdien, en diminuant la sécrétion hypophysaire de TSH et la réponse thyroïdienne à la stimulation par la TSH (Panciera, 1998).

- l'hypocorticisme aurait peu de conséquences sur l'hormonémie thyroïdienne, et ne serait accompagné que d'une diminution de la réponse au test de stimulation à la TSH (Gosselin *et al.*, 1980). Néanmoins, la coexistence des deux affections est rapportée, et

l'évaluation de la fonction thyroïdienne n'est pas conseillée avant stabilisation de la maladie surrénalienne (Peterson *et al.*, 1996).

- le diabète sucré : en cas de crise acido-cétosique, une diminution des concentrations plasmatiques de T3 et T4 est courante (Feldman and Nelson, 2004). Lorsqu'un chien diabétique est difficile à stabiliser, c'est-à-dire lors d'une résistance à l'insuline, une altération des concentrations des hormones thyroïdiennes peut alors être suspectée (Ford *et al.*, 1993). Selon la sévérité du diabète sucré, l'efficacité de son traitement mais aussi selon les auteurs, les variations de T3T et T4T ne sont pas les mêmes (Feldman and Nelson, 1996). La coexistence d'un hypothyroïdisme et d'un diabète sucré est retrouvée chez 10% des chiens hypothyroïdiens (Dixon *et al.* 1999 ; Ford *et al.*, 1993), et elle ferait suspecter l'existence d'endocrinopathies auto-immunes appelées aussi syndrome de dysfonctionnement polyglandulaire (Rijnberk, 1996).

- l'insuffisance cardiaque et sa relation avec l'hypothyroïdisme a suscité un certain nombre d'études mais elles n'ont pas permis de trouver un consensus. En effet, une étude montre qu'une insuffisance cardiaque induite entraîne une diminution significative des concentrations de FT3 et de T4T, et une augmentation de celle de rT3 (Panciera and Refsal, 1994). Les hormones thyroïdiennes ont un effet sur la fonction cardiaque, car une supplémentation en hormones thyroïdiennes améliore la contractibilité du myocarde et l'inotropisme (Panciera, 1994b). Même si une étude sur des dogues allemands présentant une cardiomyopathie dilatée montre que l'insuffisance cardiaque connaît une amélioration significative avec une supplémentation en hormones thyroïdiennes, aucune relation de cause à effet n'a été mise en évidence entre l'hypothyroïdie et les cardiomyopathies chez le chien (Philips and Harkin, 2003). De plus, une autre étude concernant des chiens de races différentes atteints d'une cardiomyopathie dilatée, montre qu'il n'y a pas de différence de temps de survie entre les chiens prenant une supplémentation en hormones thyroïdiennes et ceux n'en prenant pas (Tidholm *et al.*, 2003).

- l'insuffisance rénale crée une forte diminution de la concentration de T4T et T3T, une valeur basse de TSH et parfois une augmentation de la concentration de rT3 (Ferguson, 1988).

- l'insuffisance hépatique : le foie joue un rôle important dans la production des protéines de transport, dans la désiodation de T4 en T3 ainsi que dans l'élimination des hormones thyroïdiennes iodées. Néanmoins, en cas de dysfonctionnement hépatique, on

trouve des concentrations de T3T et T4T dans les valeurs usuelles, et une concentration de rT3 augmentée. Ce n'est que dans les cas sévères d'insuffisance hépatique que les concentrations de T3T et T4T diminuent notablement (Ferguson, 1988).

- l'épilepsie essentielle apparaît comme une cause possible d'hypothyroïdie fonctionnelle, en diminuant notamment la concentration de la T4T, en l'absence de traitement du type phénobarbital (Von Klopmann *et al.*, 2006).

- les dermatoses : différentes études montrent que les pathologies cutanées ne diminuent pas systématiquement les concentrations des hTi. Lors de dermatoses généralisées, les chiens malades ne présentent pas des concentrations d'hTi significativement différentes de celles des chiens sains (Beale *et al.*, 1992b). Néanmoins, les chiens atteints de dermatite atopique présenteraient plus souvent que les chiens sains des concentrations de T3 et T4 dans un intervalle de valeurs compatibles avec un hypothyroïdisme (Miller *et al.*, 1992).

3) Données scientifiques sur l'hypothyroïdie fonctionnelle

Des cytokines comme l'Interleukine de type 1 (IL-1), l'interleukine de type 2 (IL-2), l'interféron γ (INF γ) et le facteur de nécrose tumorale (TNF α) sont impliqués dans la diminution des concentrations d'hTi lors d'une hypothyroïdie fonctionnelle. En effet, leur augmentation dans la circulation sanguine lors de maladie intercurrente influent sur la thyroïde (Panciera *et al.*, 1995). L'augmentation de la quantité de cytokines entraîne la diminution des concentrations plasmatiques de T3, T4 et TSH, la diminution du transport de T4 par diminution de la quantité de protéine de transport TBPA, spécifique de T4 (Hermus *et al.*, 1992). Ces études montrent donc que la modification de la fonction thyroïdienne lors d'une hypothyroïdie fonctionnelle, serait due à l'augmentation de la quantité de cytokines circulantes, elles-mêmes sécrétées en réaction à la maladie intercurrente.

La diminution de T4 et souvent de FT4 apparaît comme une adaptation physiologique visant à diminuer le métabolisme cellulaire, notamment en réduisant le catabolisme protéique et en préservant les réserves protéiques et énergétiques pendant une période de maladie (Von Klopmann *et al.*, 2006).

Dès lors que l'organisme est touché par une maladie, la fonction thyroïdienne est modifiée, ce qui permettrait une adaptation physiologique du métabolisme à une situation

pathologique. Le diabète sucré et l'hypothyroïdisme coexiste de façon significative, l'association de plusieurs dysendocrinies serait évocateur de réactions auto-immunes contre les principales glandes sécrétrices d'hormones.

Alors que l'hypothyroïdie est courante chez le chien, une augmentation pathologique des concentrations des hormones thyroïdiennes iodées appelée hyperthyroïdisme est rare.

C. Hyperthyroïdisme

L'hyperthyroïdisme correspond à un excès d'hormones thyroïdiennes iodées dans l'organisme, accompagné d'une modification de l'état général de l'animal. Cette affection est rare chez le chien alors qu'elle est fréquente chez le chat.

1) Physiopathologie

L'hyperthyroïdisme ne peut être causé chez le chien que par une tumeur thyroïdienne (Feldman and Nelson, 2004). Cette affection est rare. En général, seulement 10 à 20% des tumeurs thyroïdiennes sont hypersécrétantes, ce sont en général des adénocarcinomes avec un potentiel métastatique important, et ces tumeurs provoquent un hyperthyroïdisme (Klein *et al.*, 1995). Les adénocarcinomes sont des tumeurs extensives qui peuvent coloniser la trachée, les muscles cervicaux, l'œsophage, le larynx, les nerfs et les vaisseaux sanguins de la région cervicale. Les métastases migrent notamment vers les poumons et les nœuds lymphatiques régionaux (Mooney, 1998).

Néanmoins, un cas d'hyperthyroïdie associée à un adénome et non à un adénocarcinome a été décrit sur un Berger Allemand en 1991 (Lawrence *et al.*, 1991).

La moyenne d'âge des chiens atteints est 9 à 11 ans. La plupart des chiens avaient plus de 4 ans au moment du diagnostic (Mooney, 1998). Il n'y a pas de prédilection de sexe, contrairement aux humains, chez lesquels la femme est plus souvent affectée que l'homme. Néanmoins, le Beagle et le Golden Retrievers semblent prédisposés à développer des carcinomes thyroïdiens, tandis que le Boxer aurait tendance à développer les deux types de tumeurs, adénomes et adénocarcinomes (Mooney, 1998).

Un traitement chirurgical ou une radiothérapie à l'iode radioactif I^{135} permettent de traiter ces tumeurs (Rijnberk, 1996 ; Feldman and Nelson, 1987).

2) Principaux symptômes

Les symptômes observés chez le chien lors d'hyperthyroïdie se rapprochent de ceux du chat, mais l'hyperthyroïdisme du chien semble être moins symptomatique que celui du chat (Mooney, 1998).

Les symptômes observés sont :

- une perte de poids,
- une tachycardie,
- une polyurie-polydypsie,
- une polyphagie,
- des vomissements,
- une augmentation de l'activité, de la nervosité,
- une faiblesse,
- une intolérance à la chaleur,
- une hyperthermie.

Une masse dans le cou est détectée chez 84% des chiens présentant une tumeur thyroïdienne, elle est un motif de consultation important, mais elle n'est pas significative d'un hyperthyroïdisme (Feldman and Nelson, 2004). Les tumeurs localisées en position crânio-ventrale de l'encolure peuvent aussi s'accompagner d'une dyspnée, d'une toux, d'une dysphagie ou d'une dysphonie (Feldman and Nelson, 1987).

Au niveau biochimique, il est possible de constater des modifications de l'activité des enzymes hépatiques avec une augmentation de celles-ci, et une augmentation de la bilirubinémie (Lawrence *et al.*, 1991).

De plus, une anomalie cardiaque du type hypertrophie ventriculaire a été découverte en même temps qu'un hyperthyroïdisme chez plusieurs chiens, ceci pouvant être relié à un potentiel toxique des hormones thyroïdiennes iodées en excès pour le cœur (cf. *supra*) et (Bezzola, 2002).

La principale maladie thyroïdienne canine est l'hypothyroïdisme, cette maladie peut co-exister avec d'autres endocrinopathies dans le cadre d'un syndrome auto-immun polyglandulaire. L'hypothyroïdie peut aussi être fonctionnelle si la fonction thyroïdienne est altérée à cause d'une maladie intercurrente. Enfin, l'hyperthyroïdisme est rare et son pronostic est mauvais étant donné l'atteinte tumorale.

Après avoir étudié les principales altérations du statut thyroïdien du chien, nous allons nous pencher sur les méthodes actuelles permettant de l'évaluer au mieux.

III. Méthodes d'évaluation du statut thyroïdien du chien

L'hypothyroïdie canine est l'endocrinopathie la plus courante chez le chien, néanmoins le diagnostic en reste difficile.

En médecine humaine, un seul prélèvement sanguin pour doser la concentration de FT4 et de TSH est généralement effectué en vue de rechercher un hypothyroïdisme. Chez le chien, les méthodes de diagnostic de l'hypothyroïdisme ont beaucoup évoluées durant les 20 dernières années. En 1984, la méthode de diagnostic standard était le test de stimulation à la TSH, 10 ans plus tard c'était le dosage de FT4 par dialyse à l'équilibre et en 2007, le dosage de TSH par des kits spécifiquement canins et la mise en place du dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline ont permis d'améliorer le diagnostic de cette endocrinopathie et la compréhension de son installation (Ferguson, 2007).

Comme nous l'avons vu précédemment, certaines races dont les Greyhounds et les autres chiens de type « hounds », les Basenji ou encore les chiens de traîneaux de type Alaskan, présentent des concentrations de T4T et de FT4 plus basses que la normale, et il serait ainsi pertinent d'établir des intervalles de valeurs de références spécifiques, au moins des races dites à haut risque.

Afin de rechercher une anomalie de la fonction thyroïdienne chez le chien, il est possible de réaliser des examens complémentaires non spécifiques de cette affection comme nous le verrons dans un premier temps, mais aussi des dosages hormonaux qui assurent la confirmation du diagnostic. Enfin, il existe d'autres méthodes utiles au diagnostic de l'hypothyroïdisme, qui sont actuellement en cours de développement.

A. Les examens complémentaires non spécifiques

1) L'hémogramme

L'hémogramme est un examen complémentaire couramment réalisé chez le chien malade. Dans le cas des chiens hypothyroïdiens, il permet de vérifier l'existence d'une anémie. Une anémie normocytaire normochrome non régénérative est mise en évidence chez environ un tiers des chiens hypothyroïdiens (Kaelin *et al.*, 1986 ; Panciera, 1994a ; Dixon *et al.*, 1999). Elle semble être en relation avec une baisse de la production d'érythropoïétine secondaire à une diminution des besoins périphériques en oxygène.

2) La cholestérolémie

Le dosage de la cholestérolémie doit être réalisé après 12 à 24h de diète.

Environ 70% des chiens hypothyroïdiens présente une hypercholestérolémie. Cette hypercholestérolémie correspond à une concentration sérique du cholestérol supérieure à 6,7 mmol/L (soit 2,6g/L) (Heripret, 1997).

Ainsi, ce résultat peut être considéré comme un élément de renforcement positif dans le cas d'un examen clinique évocateur d'hypothyroïdie sur un chien à jeun depuis 12 à 24h.

3) La biopsie cutanée

Une biopsie cutanée n'est pas réalisée de façon courante en pratique, car ce n'est pas un examen de première intention pour la recherche d'un hypothyroïdisme. Néanmoins, l'histologie cutanée permet d'affirmer l'origine hormonale d'une alopecie. Trois anomalies sont particulièrement recherchées lors d'une suspicion d'hypothyroïdisme (Heripret, 2000a) :

- l'augmentation de l'épaisseur du derme avec la présence d'un myxœdème,
- l'hypertrophie et la vacuolisation des muscles arrecteurs du poil,
- et enfin, la mucinose dermique qui correspond à une accumulation de mucine,

glycoprotéine de grande taille riche en acide hyaluronique, au niveau du derme. Les dépôts d'acide hyaluronique composant la mucine sont révélés sur une coupe histologique de peau d'un chien hypothyroïdien, par une coloration « bleu alcian/acide périodique de Schiff (PAS) » (Doliger et *al.*, 1995).

La mucinose dermique est très évocatrice d'un hypothyroïdisme si elle est associée à une atrophie folliculaire, à des follicules pilaires en phase télogène et à une hyperkératose épidermique (Doliger et *al.*, 1995).

Ces examens non spécifiques ne permettent pas d'établir un diagnostic de certitude d'hypothyroïdisme, mais ils peuvent le renforcer. Les dosages hormonaux doivent apporter en général la certitude d'un hypothyroïdisme.

B. Les dosages hormonaux

Il existe deux types d'explorations hormonales : l'exploration hormonale statique qui consiste à doser une concentration hormonale basale à un instant t, et l'exploration hormonale dynamique qui permet d'analyser la capacité de la glande à produire une quantité accrue

d'hormones suite à une stimulation par la TSH ou par la TRH. En pratique, l'exploration hormonale est en général statique chez le chien.

Les dosages des hormones thyroïdiennes se font sur sérum ou plasma. La stabilité des hormones à température ambiante permet un envoi postal des prélèvements (Diannoux, 1996). Néanmoins, comme la TSH est plus fragile, le plasma doit être rapidement séparé des cellules sanguines par centrifugation et peut être envoyé sous 8 jours au laboratoire sous couvert du froid. La TSH issue de sérum est stable 72H à 4°C (Diannoux, 1996).

1) Valeurs usuelles des concentrations d'hormones thyroïdiennes et perturbations lors d'hypothyroïdie

Il est difficile d'émettre des valeurs usuelles, car il existe une grande variabilité entre les laboratoires. L'interprétation des dosages hormonaux doit se faire en fonction des intervalles de valeurs usuelles directement établies par le laboratoire.

Un chien atteint d'hypothyroïdie primaire présente des concentrations de T4T et de FT4 abaissées et le plus souvent une concentration de TSH élevée. L'organisme compense initialement le trouble thyroïdien en augmentant la sécrétion hypophysaire de TSH, ce qui a pour effet de maintenir la sécrétion thyroïdienne à un niveau normal. Ce phénomène se poursuit jusqu'à ce que la fonction thyroïdienne soit suffisamment diminuée pour ne plus être capable de répondre à la stimulation par la TSH et pour ne plus exercer de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH. Lorsque la fonction thyroïdienne est ainsi réduite à plus de 75%, les signes cliniques apparaissent et la capacité de sécrétion est alors minimale.

Lorsqu'un chien est atteint d'hypothyroïdie secondaire, la concentration de TSH est basse et les concentrations d'hormones thyroïdiennes sont aussi abaissées.

Les valeurs usuelles courantes sont (Prelaud *et al.*, 2002 ; Ramsey, 1997) :

- pour la concentration plasmatique de T4T de 10-15 à 50 nmol/L,
- pour celle de FT4 de 9 à 51 pmol/L,
- et celle de TSH est inférieure à 0,5 à 0,8 ng/mL.

Ces valeurs varient d'un laboratoire à l'autre, l'important étant d'interpréter un résultat de dosage en fonction de l'intervalle de valeurs usuelles établi par le laboratoire.

2) Les épreuves statiques et dynamiques à notre disposition

a) Dosage de la thyroxine basale : totale ou libre

Il est possible de doser soit la fraction libre de T4 (FT4), soit la concentration totale de T4 (T4T), les deux dosages présentent cependant un inconvénient : leur valeur prédictive négative est meilleure que leur valeur prédictive positive (Prelaud *et al.*, 2002). Par ailleurs, le dosage de T4T est moins complexe que celui de FT4, mais il est plus sensible aux variations du métabolisme dues aux maladies non thyroïdiennes ou aux substances chimiques (Kemppainen and Behrend, 2001). Le dosage de T4T est le plus couramment réalisé en pratique.

Pour T4T, il existe une zone dite « zone grise », correspondant au chevauchement entre les valeurs des concentrations des chiens euthyroïdiens et celles des chiens hypothyroïdiens. Ce chevauchement intervient sur une plage importante de valeurs allant de 10 à 25 nmol/L pour la concentration de T4 (Figure 12).

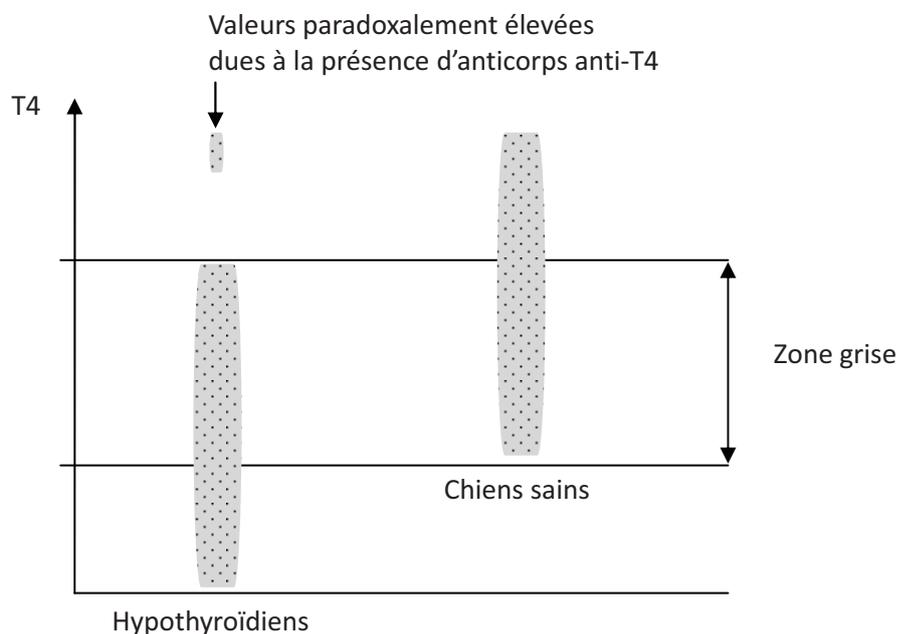


Figure 12 : Représentation schématique des valeurs de la thyroxinémie chez les chiens sains et hypothyroïdiens (d'après Prelaud *et al.*, 2002).

Le dosage de la concentration de T4T permet d'éliminer l'hypothèse d'un hypothyroïdisme, lorsque la concentration de T4T est dans l'intervalle de valeurs usuelles chez un chien suspect d'hypothyroïdisme. Dans la plupart des cas d'hypothyroïdie la concentration de T4T est abaissée, mais les situations où cette concentration est basse sont multiples : elle est sujette à des fluctuations normales, en fonction de l'âge et du stade de reproduction, lors de maladie non-thyroïdienne ou en présence de substances chimiques. Le consensus actuel est que plus de 95% des chiens hypothyroïdiens ont des concentrations de T4T basses, mais qu'une concentration de T4T basse ne correspond pas forcément à un diagnostic d'hypothyroïdisme (Kemppainen and Behren, 2001).

Le dosage peut être effectué par une méthode de radioimmunologie (RIA), de chimiluminescence ou d'immunoenzymologie (ELISA) avec des kits de dosage utilisés en endocrinologie humaine. Il est possible d'utiliser des kits humains car la structure de la T4 n'est pas spécifique de l'espèce. Pour la plupart, ils ne sont pas adaptés aux détections des valeurs basses de concentration de T4 que l'on trouve en médecine canine. Il faut donc adapter les courbes d'étalonnage à partir de sérums canins avant de les utiliser (Ferguson, 2007). Les concentrations plasmatiques de T4 chez l'Homme sont comprises entre 58 et 142 nmol/L (*d'après le kit RIA_ gnost T4, janvier 2009*). Celles du chien étant entre 10 et 55 nmol/L, on comprend aisément que les kits humains aient du mal à doser les concentrations basses de T4 (Kemppainen and Behren, 2001).

Les seuils d'interprétation pour le dosage de T4 retenus par Prélaud *et al* (2002), sont :

- $[T4T] < 10$ nmol/L, hypothyroïdie fortement probable
- $10 < [T4T] < 25$ nmol/L, hypothyroïdie possible
- $[T4T] > 25$ nmol/L, hypothyroïdie improbable, sauf présence d'auto-anticorps

La concentration de FT4 est environ 1000 fois inférieure à celle de T4T, elle représente la fraction métaboliquement active de la T4, car elle peut pénétrer dans les cellules cibles. Le dosage de FT4 permet une meilleure corrélation des résultats avec l'état clinique du chien. En effet, la concentration de FT4 détectée correspond à celle disponible pour les tissus de l'organisme, donc en théorie elle reflète plus précisément la fonction thyroïdienne. Le dosage de FT4 permet, dans les cas où T4T est modifiée, de distinguer s'il s'agit d'un hypothyroïdisme ou d'une perturbation du transport de T4 par les protéines plasmatiques (Greco *et al.*, 1991).

Le dosage de FT4 peut se faire par RIA ou par une méthode de dialyse à l'équilibre. Par RIA, les kits utilisés proviennent de la médecine humaine et les résultats sont moins

précis, mais ce dosage à l'avantage d'être plus pratique, plus rapide et moins cher. Le dosage par dialyse à l'équilibre correspond au Gold Standard du dosage de FT4. Il est le seul test combinant la meilleure sensibilité, spécificité et exactitude pour le dosage de FT4 mais aussi une très bonne corrélation des résultats avec le statut thyroïdien clinique de l'animal (Ferguson, 2007). En effet, une étude montre que le dosage par RIA avec les kits humains donne des valeurs plus basses que le dosage par dialyse à l'équilibre et mène à une surestimation des cas d'hypothyroïdisme (Schachter *et al.*, 2004). Mais le dosage par dialyse à l'équilibre est une technique lourde, chère, délicate à mettre en place et peu reproductible lorsque les paramètres expérimentaux varient. En effet, les résultats obtenus sont biaisés par rapport à la réalité clinique si la réalisation de ce dosage ne se fait pas dans des conditions optimales (Bret, 1990).

b) Dosage de la TSH canine

La TSH est très spécifique de l'espèce, pour la TSH canine, il n'existe pas de réaction croisée avec les anticorps anti-TSH humains utilisés dans les kits humains, ces kits étaient donc inutilisables pour mesurer la TSH canine. Il est indispensable d'utiliser des kits homologues.

Depuis 1988, date du développement du premier kit de dosage de la TSH canine, des kits adaptés à la TSH canine ont été étudiés. A l'heure actuelle, il existe 3 méthodes spécifiques de dosage de la TSH canine : le dosage immunoradiométrique (IRMA), le dosage immunoenzymatique (ELISA) et le dosage par chimiluminescence. Une étude a comparé les trois méthodes, le dosage par chimiluminescence paraît être de plus grande précision que les autres, néanmoins il existe une bonne corrélation entre les trois méthodes (Marca *et al.*, 2001). Cette corrélation est bonne pour des concentrations supérieures à 0,5ng/mL, c'est-à-dire compatibles avec un hypothyroïdisme, mais elle est mauvaise pour des concentrations inférieures ou égales à 0,1 ng/mL (Marca *et al.*, 2001).

Une valeur basse de TSH ne permet pas de conclure car 20 à 40% des chiens hypothyroïdiens présentent des valeurs de TSH basses ou dans les intervalles de références (Ferguson, 2007). Une valeur élevée de TSH ($> 0,5\text{ng/mL}$), est compatible avec un hypothyroïdisme si la concentration de T4 est basse (Figure 13), mais si la concentration de T4 est dans les valeurs usuelles, on ne peut pas conclure.

Les seuils d'interprétation de la concentration retenus par Prelaud *et al.* (2002) sont :

- [cTSH] < 0,30 ng/mL, hypothyroïdie fortement improbable
- 0,30 < [cTSH] < 0,55 ng/mL, hypothyroïdie possible
- [cTSH] > 0,55 ng/mL, hypothyroïdie probable

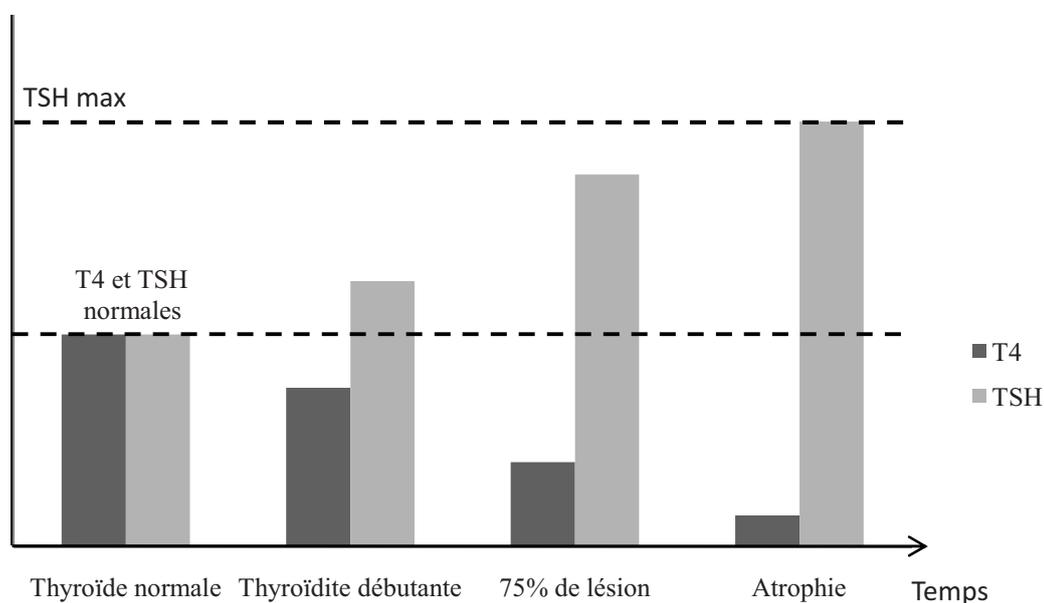


Figure 13 : Evolution des concentrations de T4 et de TSH dans le temps lors d'hypothyroïdie (d'après Heripret, 2000b).

Un dosage isolé de TSH ne permet pas de poser un diagnostic d'hypothyroïdisme, l'idéal est de le coupler à une mesure de la concentration de T4. Il n'existe pas une variation prévisible de la concentration de TSH en fonction de l'heure du prélèvement, mais la concentration de TSH présente néanmoins des fluctuations aléatoires au cours de la journée chez le chien hypothyroïdien (Bruner *et al.*, 1998).

Chez l'homme, une valeur de TSH supérieure aux valeurs usuelles, accompagnée d'une concentration de T4 dans les valeurs usuelles, évoque un sub-hypothyroïdisme. Cette valeur de TSH pourrait permettre d'évaluer le degré de gravité de l'atteinte subclinique et pourrait être un élément décisionnel pour la mise en place ou non d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes (Surks and Ocampo, 1996 ; Fatourechi, 2009). Alors qu'en médecine humaine, la question du traitement d'un sub-hypothyroïdisme n'est pas clairement résolue, en médecine vétérinaire, une augmentation de la TSH avec des valeurs normales de T4 mène en général à un essai thérapeutique afin de tenter d'établir un diagnostic d'hypothyroïdisme.

c) Test de stimulation à la TSH

Ce test de stimulation est considéré comme le standard du diagnostic de l'hypothyroïdie canine. Il s'agit de juger la capacité de réaction de la glande thyroïde à l'action de la TSH en mesurant les concentrations d'hormones thyroïdiennes sécrétées avant et après la stimulation par injection de TSH. Cette exploration hormonale est dynamique, une réponse faible ou absente à la stimulation permettra de mettre en évidence une hypothyroïdie primaire, et donc de faire la différence avec une hypothyroïdie fonctionnelle pour laquelle la capacité de sécrétion de la glande thyroïde est intacte. Néanmoins, il existe un certain nombre de cas où un déficit prolongé de stimulation par la TSH due à une maladie intercurrente ou à une imprégnation médicamenteuse, peut aboutir à une atrophie thyroïdienne, qui dans ce cas ne répondra pas normalement à la stimulation (Ferguson, 1988).

Auparavant, la TSH utilisée pour le test de stimulation était de la TSH d'origine bovine à usage médical, qui a été supprimée du marché. Des stimulations ont été tentées avec de la TSH bovine industrielle hautement purifiée à usage de laboratoire, et certaines ont menées à des accidents mortels par choc anaphylactiques (Reimers, 1990). Ce test n'est donc plus réalisé.

d) Recherche d'auto-anticorps

Il est possible de détecter les auto-anticorps anti-thyroglobuline ou les auto-anticorps dirigés contre T3 et T4. Des auto-anticorps anti-thyroglobuline sont détectables chez environ 30 à 50% des chiens hypothyroïdiens (Heripret, 1997 et 2000b).

Le fait que la recherche d'anticorps puisse devenir négative chez un chien atteint de thyroïdite lymphocytaire est maintenant accepté comme étant l'évolution vers un stade terminal de la maladie. Cette absence d'auto-anticorps dans un contexte d'hypothyroïdisme peut aussi correspondre à une atrophie idiopathique de la glande thyroïde ou bien à l'existence de facteurs extra-thyroïdiens (Heripret, 1997 ; Haines *et al.*, 1984).

Un titrage élevé en auto-anticorps peut être considéré comme un signe en faveur d'une hypothyroïdie, et non comme un diagnostic de certitude. En effet, certains chiens peuvent être faussement positifs car 13 à 19% des chiens normaux présentent des auto-anticorps anti-thyroglobuline (Heripret, 1997). De même, des chiens atteints d'hypothyroïdie fonctionnelle, d'adénocarcinomes thyroïdiens ou d'atteintes d'autres glandes endocrines présentent parfois ces auto-anticorps (Haines *et al.*, 1984 ; Heripret, 1997).

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont faiblement antigéniques, les anticorps dirigés contre elles sont donc rares. Mais ils peuvent notablement perturber les résultats des dosages de T4T, T3T, FT4 et FT3 soit en élevant soit en diminuant significativement les valeurs en fonction des techniques utilisées (Heripret, 1997). La prévalence des auto-anticorps dirigé contre T3 dans la population canine est estimée à 4%, celle des auto-anticorps dirigés contre T4 est de 0,8% (Refsal and Nachreiner, 1996).

Néanmoins, l'absence d'auto-anticorps dirigés contre la thyroglobuline, T3 ou T4 ne permet pas d'écarter un hypothyroïdisme étant donné la proportion de chiens hypothyroïdiens qui ne présentent pas ces auto-anticorps dans leur sang (Kemppainen and Behrend, 2001).

La présence de ces auto-anticorps peut permettre un diagnostic précoce de thyroïdite lymphocytaire ou bien une confirmation de thyroïdite lymphocytaire auto-immune chez des animaux présentant des concentrations anormalement élevés de T3 ou T4 (Ferguson, 1994).

3) Tests rarement utilisés ou sans intérêt

Il existe des tests qui sont rarement utilisés ou bien qui présentent moins d'intérêt que ceux cités précédemment. Néanmoins, ils sont parfois utilisés dans des études et certains comme le dosage de la T3 peuvent présenter un intérêt s'ils ne sont pas utilisés seuls.

a) Dosage de la T3

Le dosage de T3 a peu d'intérêt diagnostique car même si T3 correspond à la forme active des hormones thyroïdiennes, la sensibilité et l'exactitude de son dosage pour la détection d'un hypothyroïdisme sont faibles (Ferguson, 2007). La concentration de T3 peut être élevée chez un chien hypothyroïdien dans des cas de thyroïdite lymphocytaire ou de séquelles de thyroïdite, à cause de la présence d'auto-anticorps dirigés contre T3 qui faussent le dosage de T3. Elle peut être basse chez des animaux atteints de maladies non thyroïdiennes (Heripret, 2000b). Les valeurs de T3 sont souvent dans l'intervalle de valeurs usuelles chez les chiens hypothyroïdiens, et plutôt basses dans les derniers stades de l'hypothyroïdie (Kemppainen and Behrend, 2001).

b) Test de stimulation à la TRH

Pour pallier au manque de TSH, une exploration hormonale dynamique avec de la TRH a été développée, mais il n'existe pas de consensus pour un protocole standard à ce jour. Le principe consiste à injecter la TRH afin de stimuler la glande thyroïde et doser la concentration de T4T ou FT4 mais, sa puissance de stimulation est plus faible que celle de la TSH et la réponse à la stimulation est très variable selon les chiens (Heripret, 2000b). Ce test permet d'exclure un hypothyroïdisme si la stimulation est significative, mais l'interprétation en est délicate en l'absence de réponse à la stimulation (Feldman and Nelson, 2004).

c) Autres tests

Il existe d'autres méthodes très rarement utilisées chez le chien voir même abandonnées. On peut distinguer le dosage semi-quantitatif de T4T qui est surtout utilisé chez le chat dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie, le ratio de discrimination de Larsson qui n'est plus utilisé aujourd'hui, le dosage de la reverse T3 ou encore le test de stimulation à la TRH avec mesure de la c-TSH qui peut être utilisé pour diagnostiquer les hypothyroïdies secondaires. Il existe aussi des examens plus complexes et peu réalisables en routine comme la biopsie thyroïdienne, la scintigraphie ou l'échographie de la thyroïde (Feldman and Nelson, 1996 ; Heripret, 2000).

C. Méthodes en développement

Récemment, des auto-anticorps dirigés contre la thyroperoxidase ont été découverts chez des chiens atteints de thyroïdite lymphocytaire (Skopek *et al.*, 2006). Ces auto-anticorps sont présents chez une majorité des humains atteints de la thyroïdite d'Hashimoto, ils seraient responsables de cette thyroïdite auto-immune (Tomer, 1997). Le but des études dans l'espèce canine est de comprendre si ces auto-anticorps peuvent aussi être responsables de la thyroïdite auto-immune du chien. Les résultats sont variables, les auto-anticorps sont détectés chez 17 à 30% des chiens hypothyroïdiens selon la méthode utilisée. Un test standard est à ce jour en cours de développement (Skopek *et al.*, 2006). Néanmoins, la thyroïdite auto-immune canine ne semble pas déclenchée par ces auto-anticorps, contrairement au mécanisme connu chez l'Homme. Chez l'homme, la recherche de ces auto-anticorps anti-thyroperoxidase aurait aussi un intérêt dans les cas d'hypothyroïdisme subclinique, car ils permettraient de différencier

parmi les patients présentant des concentrations élevées de TSH, ceux ayant un risque plus important de développer un hypothyroïdisme clinique (Zelaya *et al.*, 2010). De même, la détection de ces auto-anticorps chez des sujets sains signifierait que ces sujets sont plus prédisposés à développer un hypothyroïdisme (Tomer, 1997).

En conclusion, dans la pratique courante de la médecine vétérinaire, une anamnèse et un tableau clinique en faveur d'un hypothyroïdisme amène à utiliser des dosages hormonaux ainsi que d'autres examens complémentaires non spécifiques permettant d'exclure les autres maladies systémiques, et permettant parfois de renforcer l'hypothèse d'un hypothyroïdisme.

Un dosage de la T4 ou de la FT4 associé à celui de la TSH canine correspond au test de référence à l'heure actuelle. On préférera un dosage de la FT4, moins influencée par les facteurs exogènes ou les maladies intercurrentes. Ainsi, une concentration basse de FT4 associée à une concentration élevée de TSH sera très fortement évocatrice d'un hypothyroïdisme. Enfin, un dosage d'auto-anticorps dirigé contre la thyroïde est un signe indicateur d'un hypothyroïdisme mais ne permet pas à lui seul d'établir un diagnostic de certitude.

CONCLUSION

Ce travail de synthèse a permis de faire une mise à jour des connaissances actuelles sur le statut thyroïdien de l'espèce canine, et en particulier, de décrire le fonctionnement de la glande thyroïde et les principales maladies thyroïdiennes.

En effet, la fonction thyroïdienne présente d'importantes spécificités d'espèce : par exemple, le chien a des besoins en iode plus élevés que l'Homme, en grande partie à cause d'un recyclage de l'iode moins important. De plus, les hormones thyroïdiennes du chien présentent moins d'affinité pour les protéines de transport que chez l'Homme, et les concentrations d'hormones libres circulantes sont ainsi plus élevées. Enfin, le chien présente de façon courante un tissu thyroïdien ectopique.

La difficulté de l'exploration du statut thyroïdien est liée à l'influence de nombreux paramètres, mais les modifications engendrées sont parfois controversées et souvent mal connues car peu explorées, surtout chez le chien. Ainsi, les liens entre des modifications de l'activité thyroïdienne et la saison, ou le nyctémère ne sont pas clairement établis. Les influences de la photopériode et de la température ambiante sur l'homéostasie thyroïdienne n'ont pas été mises en évidence.

A l'inverse, beaucoup d'auteurs se sont intéressés au statut alimentaire et à ses conséquences sur la fonction thyroïdienne : une prise de poids importante s'accompagne d'une augmentation des concentrations d'hormones thyroïdiennes iodées, tandis qu'une perte de poids importante, un jeûne ou un état cachectique entraînent une diminution des concentrations d'hormones thyroïdiennes iodées. Néanmoins, lorsque l'état d'obésité est acquis, il est compatible avec des concentrations basses d'hormones. Il reste ainsi difficile d'établir un lien clair entre l'obésité et des concentrations d'hormones thyroïdiennes iodées basses non accompagnées de signe clinique d'hypothyroïdisme, état appelé sub-hypothyroïdisme. De plus, l'obésité fait partie du tableau clinique de l'hypothyroïdisme. La question est ainsi de savoir si l'obésité modifie l'homéostasie thyroïdienne au point de créer un état de sub-hypothyroïdisme, ou bien si c'est un hypothyroïdisme subclinique qui entraîne un état d'obésité.

Cette étude bibliographique a aussi montré que certaines races de chiens présentent des concentrations d'hormones thyroïdiennes physiologiques particulièrement basses. Il s'agit de races sélectionnées pour leurs aptitudes sportives : par exemple, les lévriers Greyhounds et les chiens de traîneaux, mais aussi des chiens comme le Basenji, sans aptitude sportive particulière. Les individus appartenant à ces races possèdent ainsi des concentrations de T3 et T4 dans les valeurs basses des intervalles de référence voire en-dessous de ces valeurs. Il serait donc intéressant de pouvoir établir des intervalles de référence propres à chaque race, afin de ne pas sur-diagnostiquer l'hypothyroïdie dans l'espèce canine. Notons aussi que cette surestimation peut aussi provenir de biais lié à l'utilisation de méthodes de dosage humaines, car ces kits sont moins précis sur les valeurs de concentrations basses de la T4T notamment, et ils auraient aussi tendance à donner des valeurs plus basses de FT4 que les valeurs trouvées avec la technique de dosage par dialyse à l'équilibre.

Dans l'avant dernier paragraphe, les altérations du statut thyroïdien du chien sont détaillées. Les causes alimentaires de l'hypothyroïdisme sont rares chez le chien, car les aliments industriels sont systématiquement complétés en iode, néanmoins, l'hypothyroïdisme est l'affection endocrinienne la plus couramment diagnostiquée dans cette espèce. Elle se présente sous deux formes majoritaires qui sont la thyroïdite lymphocytaire et l'atrophie idiopathique. Les causes de ces maladies thyroïdiennes sont inconnues. Néanmoins, l'héritabilité de l'hypothyroïdie a été mise en évidence dans certaines races de chiens et beaucoup de races ont été classées en fonction de leur risque élevé ou bas de développer une hypothyroïdie. Des chercheurs ont mis en évidence l'existence d'une séquence antigénique au niveau des gènes d'histocompatibilité, qui prédispose à un risque élevé de développer une thyroïdite auto-immune ou bien à une protection vis-à-vis de l'affection (Wilbe *et al.*, 2010). Cette caractéristique rapprocherait encore plus la thyroïdite lymphocytaire canine de la thyroïdite d'Hashimoto existant chez l'Homme.

De plus, la coexistence fréquente d'endocrinopathies comme l'hypothyroïdisme et le diabète sucré chez le chien, suggère l'existence de polyendocrinopathies auto-immunes comme chez l'Homme. Aussi, il faut donc être vigilant lorsque le traitement d'une hypothyroïdie ne permet pas une stabilisation de l'état général de l'animal, et rechercher d'autres atteintes endocriniennes.

Chez le chien, beaucoup de méthodes permettent le dosage des hormones thyroïdiennes et à ce jour, la mesure de la concentration de la FT4 ou de la T4T couplée à un dosage de la concentration de la TSH est la méthode conseillée. Il faut prendre en

considération les variations possibles dues à la race, à l'âge, à l'état corporel ou encore aux traitements médicaux pour interpréter les résultats des dosages et éviter de doser uniquement la T4 ou la TSH. Sans ces précautions, le risque de sur-estimer les cas d'hypothyroïdisme est important. Enfin, chez le chien, le dosage des anticorps anti-thyroglobuline permettrait de diagnostiquer une thyroïdite avant le stade terminal mais, comme ces anticorps sont aussi présents chez une partie des chiens sains, il serait intéressant de développer des tests spécifiques, comme chez l'Homme.

Cette synthèse bibliographique constitue aussi le travail préliminaire à un travail expérimental qui sera présenté ultérieurement dans une autre thèse d'exercice vétérinaire. Ce travail a pour but, d'une part, d'évaluer le statut de la fonction thyroïdienne de chiens sains présentés à la consultation de médecine préventive et, d'autre part, d'essayer d'éclaircir le lien entre des états subcliniques d'hypothyroïdisme et certains facteurs exogènes. L'environnement, le mode de vie du chien, l'alimentation, l'activité ou encore le poids sont, par exemple, des facteurs qui seront mis en parallèle avec les résultats de dosages hormonaux et biochimiques chez des chiens apparemment sains.

AGREMENT ADMINISTRATIF

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

Mlle ROUQUET Pauline, Marie

a été admis(e) sur concours en : 2004

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 11 juillet 2009

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

AGREMENT SCIENTIFIQUE

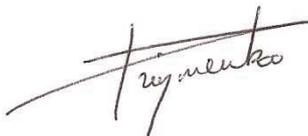
Je soussignée, Nathalie PRIYMENKO, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, autorise la soutenance de la thèse de :

Mlle ROUQUET Pauline, Marie

intitulée :

« Le statut thyroïdien du chien *Etude bibliographique.* »

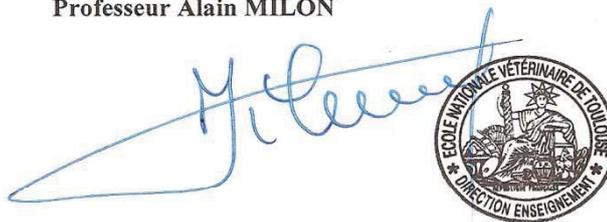
**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Nathalie PRIYMENKO**



Vu : le 1. Juin 2010
**Le Président de la thèse :
Professeur Philippe CARON**



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



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



BIBLIOGRAPHIE

- BATES J.M., SPATE V.L., MORRIS J.S., ST GERMAIN D.L., GALTON V.A.**
Effects of Selenium deficiency on tissue Selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the Rat during development. *Endocrinology*, 2000, 141, 2490-2500.
- BEALE K.M., BLOOMBERG M.S., VAN GILDER J., WOLFSON B.B., KEISLING K.**
Correlation of racing and reproductive performance in Greyhounds with response to thyroid function testing. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1992a, 28, 263-269.
- BEALE K.M., KEISLING K., FORSTER-BLOUIN S.**
Serum thyroid hormone concentrations and thyrotropin responsiveness in dogs with generalized dermatologic disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1992b, 201, 1715-1719.
- BECKETT G.J., BEDDOWS S.E., MORRICE P.C., NICOL F., ARTHUR J.R.**
Inhibition of hepatic deiodination of thyroxine is caused by Selenium deficiency in rats. *Biochemical Journal*, 1987, 248, 443-447.
- BELL E., LATIMER K.S., LEROY B.E., MOORE H.**
Canine Hypothyroidism, an Overview. *Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program*, College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens, 2005. <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/bell/index.php> (page consultée le 15 mai 2010).
- BELSHAW B.E., COOPER T.B., BECKER D.V.**
The iodine requirement and influence of iodine intake on iodine metabolism and thyroid function in the adult Beagle. *Endocrinology*, 1975, 96, 1280-1291.
- BENJAMIN S.A., STEPHENS L.C., HAMILTON B.F., SAUNDERS W.J., LEE A.C., ANGLETON J.M., MALLINCKRODT C.H.**
Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism and thyroid neoplasia in Beagles. *Veterinary Pathology*, 1996, 33, 485-494.
- BERCZ J.P., JONES L., GARNER L., MURRAY D., LUDWIG A.D., BOSTON J.**
Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environmental Health Perspectives*, 1982, 46, 47-55.
- BERCZ J.P., JONES L., HARRINGTON R.M., BAWA R., CONDIE L.** Mechanistic aspects of ingested chlorine dioxide on thyroid function: impact of oxidants on iodide metabolism. *Environmental Health Perspectives*, 1986, 69, 249-255.
- BERLEMONT O.**
Le dosage de la TSH chez le chien. Thèse de doctorat vétérinaire, Alfort, 1998, 85, 70 p.
- BEZZOLA P.**
Thyroid carcinoma and hyperthyroidism in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, 2002, 43, 125-126.
- BRAGA M., COOPER D.S.**
Oral cholecystographic agents and the thyroid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, 86, 1853-1860.

BRET L.C.

Dosages immunologiques des fractions libres des hormones thyroïdiennes chez le chien : établissement de valeurs usuelles. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, 1990, 90-TOU3-4042, 64 p.

BRET L.C.

Les ligands. Polycopié d'enseignement de biochimie, Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 2005, 115p.

BROMEL C., POLLARD R.E., KASS P.H., SAMII V.F., DAVIDSON A.P., NELSON R.W.

Comparison of ultrasonographic characteristics of the thyroid gland in healthy small-medium- and large-breed dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 2006, 67, 70-77.

BRUNER J.M., SCOTT-MONCRIEFF J.C., WILLIAMS D.A.

Effect of time of sample collection on serum thyroid-stimulating hormone concentrations in euthyroid and hypothyroid dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1998, 212, 1572-1575.

BRUNETON J.

Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux. *Editions Lavoisier*, Paris, 1996, 529p.

CAPEN C.C., MARTIN S.L.

The thyroid gland. In: Mc Donald's, *Veterinary Endocrinology and reproduction*, fifth edition, Pineda M.H. and Dooles M.P., Iowa, USA, 2003, 597p.

CHANOINE J.P., SAFRAN M., FARWELL A.P., FARWELL A.P., DUBORD S., ALEX S., STONE S., ARTHUR J.R., BRAVERMAN L.E., LEONARD J.L.

Effects of selenium deficiency on thyroid hormone economy in rats. *Endocrinology*, 1992, 131, 1787-1792.

CHASTAING C.B.

Canine hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1982, 181, 349-353.

CONAWAY D.H., PADGETT G.A., BUNTON T.E., NACHREINER R., HAUPTMAN J.

Clinical and histological features of primary progressive familial thyroiditis in a colony of Barzoï dogs. *Veterinary Pathology*, 1985, 22, 439-466.

CORTESE L., OLIVA G., VERSTEGEN J., CIARAMELLA P., PERSECHINO A.

Hyperprolactinaemia and galactorrhoea associated with primary hypothyroidism in a bitch. *Journal of Small Animal Practice*, 1997, 38, 572-575.

DAMINET S., PARADIS M., REFSAL K.R., PRICE C.

Short term influence of prednisone and phenobarbital on thyroid function in euthyroid dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 1999, 40, 411-415.

DAMINET S., CROUBELS S., DUCHATEAU L., DEBUNNE A., VAN GEFFEN C., HOYBERGS Y., VAN BREE H., DE RICK A.

Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests. *The veterinary Journal*, 2003a, 166, 224-232.

DAMINET S., JEUSETTE I., DUCHATEAU L., DIEZ M., VAN DE MAELE I., DE RICK A.

Evaluation of thyroid function in obese dogs and in dogs undergoing a weight loss protocol. *Journal of Veterinary Medicine*, 2003b, 50, 213–218.

DAVIS P.J., DAVIS F.B.

Nongenomic actions of thyroid hormone. *Thyroid*, 1996, 6, 497-504.

DEGROOT L.J.

Thyroid hormone secretion. In: L.J. Degroot, *Endocrinology*, second edition, W.B. SAUNDERS Company, USA, 1989, 523-527.

DIANNOUX L.

Hypothyroïdie canine : études bibliographique et expérimentale du dosage de la TSH. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, 1996, 42, 91 p.

DIAZ-ESPINEIRA M.M., MOL J.A., VAN DEN INGH T.S.G.A.M., VAN DER VLUGT-MEIJER R.H., RIJNBERK A., KOOISTRA H.S.

Functional and morphological changes in the adenohipophysis of dogs with induced primary hypothyroidism: loss of TSH hypersecretion, hypersomatotropism, hypoprolactinemia, and pituitary enlargement with transdifferentiation. *Domestic Animal Endocrinology*, 2008, 35, 98–111.

DIXON R.M.

Autoimmune polyglandular syndromes. In: A.G. Torrance and C.T. Mooney, *Manual of small animal endocrinology*, second edition, British Small Animal veterinary Association, United Kingdom, 1998, 203-206.

DIXON R.M., REID S.W.J., MOONEY C.T.

Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Veterinary Record*, 1999, 145, 481-487.

DOLIGER S., DELVERDIER M., MORE J., LONGEART L., REGNIER A., MAGNOL J.P.

Histochemical study of cutaneous mucins in hypothyroid dogs. *Veterinary Pathology*, 1995, 32, 628-634.

ECKERSALL P.D., WILLIAMS M.E.

Thyroid function tests in dogs using radioimmunoassay kits. *Journal of Small Animal Practice*, 1983, 24, 525-532.

EVASON M.D., CARR A.P., TAYLOR M.P., WALDNER C.L.

Alterations in thyroid hormone in healthy sled dogs before and after athletic conditioning. *American Journal of Veterinary Research*, 2004, 65, 333-337.

FATOURECHI V.

Subclinical hypothyroidism : an update for primary care physicians. *Mayo Clinic Proceedings*, 2009, 84, 65-71.

FELDMAN E.C., NELSON R.W.

The thyroid gland. In: E.C. Feldman and R.W. Nelson, *Canine and feline endocrinology and reproduction*, W.B. Saunders Company, USA, 1987, 55-85.

FELDMAN E.C., NELSON R.W.

Canine hypothyroidism. In: E.C. Feldman and R.W. Nelson, *Canine and feline endocrinology and reproduction*, W.B. Saunders Company, USA, 1996, 68-117.

FELDMAN E.C., NELSON R.W.

The thyroid gland. In: E.C. Feldman and R.W. Nelson, *Canine and feline endocrinology and reproduction*, W.B. Saunders Company, USA, 2004, 86-142.

FERGUSON D.C.

Thyroid function tests in the dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1984, 14, 783-808.

FERGUSON D.C.

The effect of non-thyroidal factors on thyroid function tests in dogs. *Compendium on continuing Education of the Practicing Veterinarian*, 1988, 10, 1365-1377.

FERGUSON D.C.

Influence of common drugs on the free thyroxine fraction in canine serum. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1989, 3, abstract 32.

FERGUSON D.C. Update on diagnosis of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1994, 24, 515-539.

FERGUSON D.C.

Testing for hypothyroidism in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2007, 37, 647-667.

FERGUSON D.C., MOORE G.E., HOENING M.

Carprofen lowers total T4 and TSH, but not free T4 concentrations in dogs. *Proceedings of the 17th annual veterinary medicine forum of the American College of Veterinary Internal Medicine, Chicago*, 1999, 709.

FERM K., BJORNERFELDT S., KARLSSON A., ANDERSSON G., NACHREINER R., HEDHAMMAR A.

Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant schnauzer and hovawart dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 2009, 50, 176-179.

FYFE J.C., KAMPSCHMIDT K., DANG V., POTEET B.A., HE Q., LOWRIE C., GRAHAM P.A., FETRO V.M.

Congenital hypothyroidism with goiter in Toy Fox Terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2003, 17, 50-57.

FORD S.L., NELSON R.W., FELDMAN E.C., NIWA D.

Insulin resistance in three dogs with hypothyroidism and diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1993, 202, 1478-1480.

FRANK L.A., HNILICA K.A., MAY E.R., SARGENT S.J., DAVIS J.A.

Effect of sulfamethoxazole-trimethoprim on thyroid function in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 2005, 66, 256-259.

GASKILL C.L., BURTON S.A., GELENS H.C., IHLE S. L., MILLER J.B., SHAW D.H., BRIMACOMBE M.B., CRIBB A.E.

Changes in serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving Phenobarbital for one year. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2000, 23, 243–249.

GAUGHAN K.R., BRUYETTE D.S.

Thyroid function testing in Greyhounds. *American Journal of Veterinary Research*, 2001, 62, 1130-1133.

GAYRARD V.

Physiologie de la thyroïde. Polycopié d'enseignement de physiologie animale, Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 2007, 17p.

GIEGER T.L., HOSGOOD G., TABOADA J., WOLFSHEIMER K.J., MUELLER P.B.

Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after Phenobarbital administration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2000, 14, 277-281.

GOOKIN J.L., TREPANIER L.A., BUNCH S.E.

Clinical hypothyroidism associated with trimethoprim-sulfadiazine administration in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1999, 214, 1028-1031.

GOSSELIN S.J., CAPEN C.C., MARTIN S.L.

Biochemical and immunological investigation on hypothyroidism in dogs. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1980, 44, 158-168.

GOSSELIN S.J., CAPEN C.C., MARTIN S.L.

Histologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs. *Veterinary Pathology*, 1981, 18, 299-309.

GRAHAM P.A., NACHREINER R.F., REFSAL K.R., PROVENCHER-BOLIGER A.L.

Lymphocytic thyroiditis. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, 2001, 31, 915-933.

GRAHAM P.A., REFSAL K.R., NACHREINER R.F.

Etiopathologic Findings of Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2007, 37, 617-631.

GRECO D.S.

Polyendocrine gland failure in dog. *Veterinary Medicine, June* 2000, 477-481.

GRECO D.S.

Diagnosis and treatment of juvenile endocrine disorders in puppies and kittens. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2001, 31, 401-409.

GRECO D.S., FELDMAN E.C., PETERSON M.E., TURNER J.L., HODGES C.M., WAYDE SHIPMAN L.

Congenital hypothyroid dwarfism in a family of Giant Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1991, 5, 57-65.

GRECO D.S., HARPOLD L.M.

Immunity and the endocrine system. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1994, 24, 765-782.

GRECO D.S., ROSYCHUK R.A.W., OGILVIE G.K., HARPOLD L.M., VAN LIEW C.H.

The effect of Levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1998, 12, 7-10.

GREEN S.T., NG J.P.

Hypothyroidism and anaemia. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 1986, 40, 326-331.

GULIKERS K.P., PANCIERA D.L.

Effect of clomipramine on the canine pituitary-thyroid axis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2002, 16, 361, abstract 138.

HAINES D.M., LORDING P.M., PENHALE W.J.

The detection of canine autoantibodies to thyroid antigens by enzyme-linked immunosorbent assay, hemagglutination and indirect immunofluorescence. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1984, 48, 262-267.

HAINES D.M., PENHALE W.J.

Autoantibodies to pancreatic islet cells in canine diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1985, 8, 149-156.

HERIPRET D.

Diagnostic biologique de l'hypothyroïdie canine. *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*, 1997, 32, 31-42.

HERIPRET D.

Hypothyroïdie canine : quand faut-il y penser ? *Le Point Vétérinaire*, 2000a, numéro spécial 31, 81-85.

HERIPRET D.

Hypothyroïdie canine : le diagnostic et ses difficultés. *Le Point Vétérinaire*, 2000b, numéro spécial 31, 87-93.

HERMUS A.R.M.M., SWEEP C.G.J., VAN DER MEER M.J.M., ROSS A., SMALS A.G.H., BENRAAD T.J., KLOPPENBORG W.C.

Continuous infusion of Interleukin-1 β induces a non-thyroidal illness syndrome in the rat. *Endocrinology*, 1992, 131, 2139-2146.

HESS R.S., KASS P.H., VAN WINKLE T.J.

Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2003, 17, 489-494.

HIGGINS M.A., ROSSMEILS Jr J.H., PANCIERA D.L.

Hypothyroid-associated central vestibular disease in 10 dogs: 1999–2005. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2006, 20, 1363-1369.

HILL R.C., FOX L.E., LEWIS D.D, BEALE K.M., NACHREINER R.F., SCOTT K.C., SUNDSTROM D.A., JONES G.L., BUTTERWICK R.F.

Effects of racing and training on serum thyroid hormone concentrations in racing Greyhounds. *American Journal of Veterinary Research*, 2001, 62, 1969-1972.

HOH W.P., OH T.H.

Circadian variations of serum thyroxine, free thyroxine and 3,5,3' triiodothyronine concentration in healthy dogs. *Journal of Veterinary Science*, 2006, 7, 25-29.

HOLBEN D.H, SMITH A.M.

The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *Journal of the American Dietetic Association*, 1999, 99, 836-843.

JAGGY A., OLIVER J.E., FERGUSON D.C., MAHAFFEY E.A., GLAUSJUN T.
Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1994, 8, 328-336.

JEUSETTE I., DAMINET S., NGUYEN P.

Effect of ovariectomy and ad libitum feeding on body composition, thyroid status, ghrelin and leptin plasma concentrations in female dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2006, 90, 12-18.

JOHNSON C., OLIVIER N.B., NACHREINER R., MULLANEY T.

Effect of 131I-induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1999, 13, 104-110.

KAELIN S., WATSON A. D. J., CHURCH D. B.

Hypothyroidism in the dog: a retrospective study of sixteen cases. *Journal of Small Animal Practice*, 1986, 27, 533-539.

KANTROWITZ L.B., PETERSON M.E., MELIAN C., NICHOLS R.

Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2001, 219, 765-769.

KEMPPAINEN R.J., BEHREND E.N.

Diagnosis of canine hypothyroidism, perspectives from a testing laboratory. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2001, 31, 951-962.

KLEIN M.K., POWERS B.E., WITHROW S.J., CURTIS C.R., STRAW R.C., OGILVIE G.K., DICKINSON K.L., COOPER M.F., BAIER M.

Treatment of thyroid carcinoma in dogs by surgical resection alone: 20 cases (1981-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1995, 206, 1007-1009.

KOOISTRA H.S., VOORHOUT G., MOL J.A., RIJNBERK A.

Combined pituitary hormone deficiency in german shepherd dogs with dwarfism. *Domestic Animal Endocrinology*, 2000, 19, 177-190.

LARSEN P.R., BERRY M.J.

Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases. *Annual Review of Nutrition*, 1995, 15, 323-352.

LARSSON M., PETTERSSON T.

Purification and partial characterization of thyroid hormone binding proteins in canine serum. *Domestic Animal Endocrinology*, 1987, 4, 215-229.

LAWRENCE D., THOMPSON J., LAYTON A.W. CALDERWOOD-MAYS M., ELLISON G., MANNELLA C.

Hyperthyroidism associated with a thyroid adenoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1991, 199, 81-83.

LEE W.M., DIAZ-ESPINEIRA M., MOL J.A., RIJNBERK A., KOOISTRA H.S.

Primary hypothyroidism in dogs is associated with elevated GH release. *Journal of Endocrinology*, 2001, 168, 59-66.

LORGUE G., LECHENET J., RIVIERE A.

Précis de toxicologie clinique vétérinaire. *Editions du Point Vétérinaire*, Maisons-Alfort, 1987, 208p.

MARCA M.C., LOSTE A., ORDEN I., GONZALEZ J.M., MARSELLA J.A.

Evaluation of canine serum thyrotropin (TSH) concentration : comparison of three analytical procedures. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2001, 13, 106-110.

MARTIN L.J.M., SILIART B., DUMON H.J.W., NGUYEN P.G.

Hormonal disturbances associated with obesity in dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2006, 90, 355-360.

MILLER A.B., NELSON R.W., SCOTT-MONCRIEFF J.C., NEAL L., BOTTOMS G.D.

Serial thyroid hormone concentrations in healthy euthyroid dogs, dogs with hypothyroidism and euthyroid dogs with atopic dermatitis. *British Veterinary Journal*, 1992, 148, 451-458.

MILNE K.L., HAYES H.M.

Epidemiologic features of canine hypothyroidism. *Cornell Veterinarian*, 1981, 71, 3-14.

MOONEY C.T.

Canine thyroid tumors and hyperthyroidism. In: A.G. Torrance and C.T. Mooney, *Manual of small animal endocrinology*, second edition, British Small Animal veterinary Association, United Kingdom, 1998, 219-222.

MOORE G.E., FERGUSON D.C., HOENIG M.

Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1993, 54, 130-135.

MULLER P.B., WOLFSHEIMER K.J., TABOADA J., HOSGOOD G., PARTINGTON B.P., GASCHENET F.P.

Effects of long-term phenobarbital treatment on the thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2000, 14, 157-161.

NACHREINER R.F., REFSAL K.R., GRAHAM P. A., BOWMAN M.M.

Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2002, 220, 466-471.

NELSON R., ROSYCHUK R., SCOTT-MONCRIEFF C., FERGUSON D., PANCIERA D. JOHNSON C., DODDS J. Consensus statement : International Symposium on canine hypothyroidism. In: Clinical manifestations, *Canine Practice*, 1997, 22, 36.

NESBITT G.H., IZZO J., PETERSON L., WILKINS J.

Canine hypothyroidism: a retrospective study of 108 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1980, 177, 1117-1122.

OOHASHI E., YAGI K., UZUKA Y., TANABE S., SARASHINA T., ISHIDA T.

Seasonal changes in serum total thyroxine, free thyroxine and canine Thyroid-Stimulating Hormone in clinically healthy Beagles in Hokkaido. *Journal of Veterinary Medicine and Science*, 2001, 63, 1241-1243.

PANCIERA D.L.

Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1994a, 204, 761-767.

PANCIERA D.L.

An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1994b, 205, 996-1000.

PANCIERA D.L.

Canine hypothyroidism in : A.G. Torrance and C.T. Mooney, *Manual of small animal endocrinology*, second edition, British Small Animal veterinary Association, United Kingdom, 1998, 103-113.

PANCIERA D.L.

Conditions associated with canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2001, 31, 935-950.

PANCIERA D.L., HELFAND S.C., SOERGEL S.A.

Acute effects of continuous infusions of human recombinant interleukin-2 on serum thyroid hormone concentrations in dogs. *Research in Veterinary Science*, 1995, 58, 96-97.

PANCIERA D.L., HINCHCLIFF K.W., OLSON J., CONSTABLE P.D.

Plasma thyroid hormone concentrations in dogs competing in a long-distance sled dog race. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2003, 17, 593-596.

PANCIERA D.L., JOHNSON G.S.

Plasma von Willebrand factor antigen concentration in dogs with hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1994, 205, 1550-1553.

PANCIERA D.L., JOHNSON G.S.

Plasma von Willebrand factor antigen concentration and buccal mucosa bleeding time in dogs with experimental hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1996, 10, 60-64.

PANCIERA D.L., REFSAL K.R.

Thyroid function in dogs with spontaneous and induced congestive heart failure. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 1994, 58, 157-162.

PETERSON M.E., FERGUSON D.C., KINTZER P.P. DRUCKER W.D.

Effects of spontaneous hyperadrenocorticism on serum thyroid hormone concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1984, 45, 2034-2038.

PETERSON M.E., KINTZER P.P., KASS P.H.

Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism : 225 cases (1979-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1996, 208, 85-91.

PHILLIPS D.E., HARKIN K.R.

Hypothyroidism and myocardial failure in two Great Danes. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2003, 39, 133-137.

PILLAR T.M., SEITZ H.J.

Thyroid hormone and gene expression in the regulation of mitochondrial respiratory function. *European Journal of Endocrinology*, 1997, 136, 231-239.

POWER D. M., ELIAS N. P., RICHARDSON S. J., MENDES J., SOARES C.M., SANTOS C.R.

Evolution of the thyroid hormone-binding protein, Transthyretin. *General and Comparative Endocrinology* 2000, 119, 241–255.

PRELAUD P., ROSENBERG D., DE FORNEL P. Exploration thyroïdienne. Dans: *Tests hormonaux : exploration fonctionnelle en endocrinologie des Carnivores Domestiques*, Maison AFVAC, Paris, 2002, 31-52.

QUEINNEC B. Intérêt diagnostique du dosage de la fraction libre plasmatique de la thyroxine chez le chien. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, 1990, 7, 47 pages.

RAMSEY I.K. Diagnosing canine hypothyroidism. *In Practice*, 1997, 19, 371.

REFSAL K.R., NACHREINER R.F.

Thyroid hormone autoantibodies in the dog: their association with serum concentrations of iodothyronines and thyrotropin and distribution by age, sex, and breed of dog. In : *Proceedings of the International Symposium on Canine Hypothyroidism*, University of California, Davis, 1996, 13.

REIMERS T.J., MUMMERY L.K., McCANN J.P., COWAN R.G., CONCANNON P.W.

Effects of reproductive state on concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine and cortisol in serum of dogs. *Biology of Reproduction*, 1984, 31, 148-154.

REIMERS T.J., LAWLER D.F., SUTURIA P.M., CORREA M.T., ERB H.N.

Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1990, 51, 454-457.

RIJNBERK A.

Thyroids. In: A. Rinjberk, *Clinical endocrinology of dogs and cats*, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 1996, 35-55.

RIOS A., FERNANDEZ T., GOMEZ L.

Hypothyroïdie chez le chien : diagnostic et traitement. *Veterinary International*, 1990, 2, 24-34.

ROBINSON W.F., SHAW S.E., STANLEY B., WYBURN R.S.

Congenital hypothyroidism in Scottish Deerhound puppies. *Australian Veterinary Journal*, 1988, 65, 386-389.

ROSYCHUK A.W.

Thyroid hormones and antithyroid drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1982, 12, 111-147.

SCARLETT J.M.

Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1994, 24, 477-486.

SCHACHTER S., NELSON R.W., SCOTT-MONCRIEFF C., FERGUSON D.C., MONTGOMERY T., FELDMAN E.C., NEAL L., KASS P.H.

Comparison of serum-free thyroxine concentrations determined by standard equilibrium dialysis, modified equilibrium dialysis, and 5 radioimmunoassays in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2004, 18, 259-264.

SCOTT-MONCRIEFF J.C.R., AZCONA-OLIVERA J., GLICKMAN N.W., GLICKMAN L.T., HOGENESCH H.

Evaluation of antithyroglobulin antibodies after routine vaccination in pet and research dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2002, 221, 515-521.

SCOTT-MONCRIEFF J.C.R., GUPTILL-YORAN L.

Hypothyroidism. In: S.J. Ettinger and E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, sixth edition, 2005, 1535-1544.

SEEVERS A., SNOW D.H., MASON K.V., MALIK R.

Evaluation of the thyroid status of Basenji dogs in Australia. *Australian Veterinary Journal*, 2008, 86, 429-434.

SCHOEMAN J.P., HERRTAGE M.E.

Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness? *Microbes and Infection*, 2008, 10, 203-207.

SKOPEK E., PATZL M., NACHREINER R.F.

Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 2006, 67, 809-814.

SURKS M.I., OCAMPO E.

Subclinical thyroid disease. *American Journal of Medicine*, 1996, 100, 217-223.

TIDHOLM A., GUNDLER S., FALK T., SVENSSON H., ABLAD B., SYLVEN C.

Effect of thyroid hormone supplementation on survival of euthyroid dogs with congestive heart failure due to systolic myocardial dysfunction: a double-blind, placebo-controlled trial. *Research in Veterinary Science*, 2003, 75, 195-201.

TOMER Y.

Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune thyroid diseases : cross-reactive or pathogenic? *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1997, 82, 3-11.

TORRES S.M.F, McKEEVER P.J., JOHNSTON S.D.

Effect of oral administration of prednisolone on thyroid function in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1991, 52, 416-421.

TUCKOVA M., FIALKOVICOVA M., BARANOVA D., BEKEOVÁ E., KOZÁK M., PÁLENÍK L.

Seasonal effect on serum levels of thyroid hormones in German shepherds and dachshunds and their health status. *Veterinarni Medicina (Praha)*, 1995, 40, 249-252 (abstract).

VAIL D.M., PANCIERA D.L., OGILVIE G.K.

Thyroid hormone concentration in dogs with chronic weight loss, with special referencia to cancer cachexia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1994, 8, 122-127.

VIALETES B., GUILLERAND M.A., VIENS P., STOPPA A.M., BAUME D., SAUVAN R., PASQUIER J., SAN MARCO M., OLIVE D., MARANINCHI D.

Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, 1993, 129, 31-8 (abstract).

VITALE C.L., OLBY N.J.

Neurologic dysfunction in hypothyroid, hyperlipidemic Labrador Retrievers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2007, 12, 1316-1322.

VON KLOPMANN T., BOETTCHER I.C., ROTERMUND A., ROHN K., TIPOLD A.

Euthyroid sick syndrome in dogs with idiopathic epilepsy before treatment with anticonvulsant drugs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2006, 20, 516-422.

WEDEKIND K.J., KATS L., YU S., PAETAU-ROBINSON I., COWELL C.S.

Iodine. In: Hand M.S., Thatcher C.D., Remillard R.L., Roudebush P., *Small Animal Clinical Nutrition*, fifth edition, 2010, 6, 120-122.

WILBE M., SUNDBERG K., HANSEN I.R., STRANDBERG E., NACHREINER R.F., HEDHAMMAR A., KENNEDY L.J., ANDERSSON G., BJÖRNERFELDT S.

Increased genetic risk or protection for canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant Schnauzers depends on DLA class II genotype. *Tissues Antigens*, 2010 (en cours de publication).

WOOD M.A., PANCIERA D.L., BERRY S.H., MONROE W.E., REFSAL K.R.

Influence of isoflurane general anesthesia or anesthesia and surgery on thyroid function tests in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2009, 23, 7-15.

ZELAYA A.S., STOTTS A., NADER S., MORENO C.A.

Antithyroid peroxidase antibodies in patients with high normal range Thyroid Stimulating Hormone. *Family Medicine*, 2010, 42, 111-115.

Toulouse, 2010

NOM : ROUQUET

Prénom : Pauline

TITRE : Le Statut thyroïdien du chien – étude bibliographique

RESUME : L'hypothyroïdisme est la principale endocrinopathie diagnostiquée chez le chien. Cette étude bibliographique présente la physiologie de la thyroïde, les rôles et les effets des hormones thyroïdiennes, les principales maladies thyroïdiennes et enfin les méthodes d'évaluation du statut thyroïdien d'après les éléments bibliographiques actuellement disponibles. Les effets de la prise alimentaire, du nyctémère, de la saison ou encore de l'obésité sur le métabolisme thyroïdien restent encore mal documentés, surtout chez le chien, et appellent à d'autres études. Ce travail constitue aussi l'étape préliminaire indispensable à l'établissement d'un protocole expérimental visant à étudier le statut thyroïdien de chiens sains présentés à la consultation de médecine préventive de l'école nationale vétérinaire de Toulouse.

MOTS-CLES : Thyroïde – hypothyroïdisme – statut thyroïdien – chien - hormones thyroïdiennes

ENGLISH TITLE : Thyroid status of dog – literature review

ABSTRACT : Hypothyroidism is the most diagnosed endocrine disorder in dog. This work presents a bibliographic study of the thyroid physiology, the roles and effects of thyroid hormones, thyroid diseases and the main methods for evaluating thyroid status in dog. Grey areas on the action of the food intake, nycthemeron, season or even obesity on thyroid metabolism require further studies. This work is a preliminary step that allowed us to establish a research protocol for studying the thyroid status of healthy dogs presented in the preventive medicine unit of the veterinary school of Toulouse.

KEYWORDS : Thyroid - hypothyroidism - thyroid status – dog – thyroid hormone