

**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n°131

***EVALUATION DES EFFETS DE LA COMPLEMENTATION EN  
LEVOTHYROXINE SUR DES TROUBLES CLINIQUES ET DU  
COMPORTEMENT SUR DES CAS AVERES OU SUSPECTES  
D'HYPOTHYROÏDIE CHEZ LE CHIEN***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 20 décembre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*LEGRAND Aurore*  
Née le 8 novembre 1989  
à Chenôve (21)



VetAgro Sup





**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n°131

***EVALUATION DES EFFETS DE LA COMPLEMENTATION EN  
LEVOTHYROXINE SUR DES TROUBLES CLINIQUES ET DU  
COMPORTEMENT SUR DES CAS AVERES OU SUSPECTES  
D'HYPOTHYROÏDIE CHEZ LE CHIEN***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I  
(Médecine - Pharmacie)  
et soutenue publiquement le 20 décembre 2018  
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*LEGRAND Aurore*  
Née le 8 novembre 1989  
à Chenôve (21)



VetAgro Sup





## Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (1er mars 2018)

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



# REMERCIEMENTS

**À Monsieur le Professeur Gérald RAVEROT,**  
De la Faculté de Médecine de Lyon,  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,  
Hommages respectueux.

**À Monsieur le Professeur Thierry BURONFOSSE,**  
De Vetagro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,  
Pour avoir accepté de m'encadrer tout au long de ce travail,  
Pour votre patience et vos conseils avisés,  
Sincères remerciements.

**À Monsieur le Professeur Étienne BENOIT,**  
De Vetagro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon,  
Pour avoir accepté de juger ce travail,  
Pour votre enthousiasme et votre disponibilité,  
Sincère remerciements.

**À Madame le Docteur vétérinaire Valérie DRAMARD,**  
Pour m'avoir proposé ce sujet d'étude,  
Pour votre patience, votre soutien et vos précieux encouragements,  
Pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées,  
Profonde reconnaissance.

**À Madame Marie-Agnès Viallard,**

Pour m'avoir permis d'accéder aux données informatiques du service de biochimie du  
campus vétérinaire,  
Pour votre accueil et votre gentillesse,  
Sincères remerciements.

**Aux vétérinaires et aux ASV que j'ai contactés au cours de ce travail,**

Pour le temps que vous m'avez consacré et pour m'avoir autorisée à joindre vos clients,  
Sincères remerciements.

**Aux propriétaires des chiens concernés par l'étude,**

Pour votre gentillesse et votre patience,  
Pour avoir pris le temps de répondre à toutes mes questions,  
Pour votre aide et vos encouragements,  
Sincères remerciements.

**À ma grand-mère Lili,**

Pour m'avoir transmis l'amour des choses qui poussent et qui respirent, ainsi que la passion d'en prendre soin, et pour avoir toujours veillé sur moi.

**À mes parents, Christophe et Isabelle,**

Pour m'avoir permis de croire que je pourrai réaliser ce rêve, pour avoir toujours su m'écouter et me reconforter, pour m'avoir toujours soutenue et protégée.

**À mon frère, Étienne,**

Mon ange, mon petit coach, pour avoir toujours su me faire rire et me motiver, pour la force qu'il me donne par ses mots et par ses actes.

**À ma tata, Sandra,**

Pour y avoir cru depuis le début, pour avoir toujours pris soin de moi, et pour m'avoir donné goût aux coquillettes, ce qui est un grand avantage quand on fait de longues études.

**À mes amies de toujours, ma Puce, Ahyne, Luz, Kriska, Germaine et Lily,**

Pour avoir toujours été là dans les meilleurs moments comme dans les moins bons, pour les fous rires, les voyages et toutes nos aventures à venir.

**Aux amis véto, Cotcot', Biche, Ouistiti, Sa Majesté DF, Toupinou, Alex et Marquis,**

Pour avoir rempli ces années d'école de souvenirs inoubliables, de *Bohemian Rhapsody* aux soirées Pokémon, avec toujours cet humour si sophistiqué qui nous caractérise. Chouquette & guacamole, JVAP !

**À mon ancien, Raphaël,**

Pour m'avoir si bien accueillie et tellement fait aimer l'école véto que j'y serais bien restée pour toujours.

**À ma poulotte, Clémence,**

Pour son optimisme et sa joie de vivre inébranlables, pour être la poulotte la plus solide de la Terre.

**À mon amour, Gibbon,**

Pour me soutenir mais aussi me supporter au quotidien, et veiller scrupuleusement à m'approvisionner en café. Il devrait y avoir des médailles pour ça.

**De tout mon cœur, merci !**



# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES ANNEXES.....</b>	<b>11</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>13</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>I. Physiologie de la thyroïde chez le chien .....</b>	<b>23</b>
A. Considérations anatomiques .....	23
B. Métabolisme iodé et besoins nutritionnels.....	24
C. Fonctions de la glande thyroïde.....	24
D. Transport des hormones thyroïdiennes .....	26
E. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes .....	27
F. Régulation, catabolisme et excrétion des hormones thyroïdiennes .....	31
G. Effets des hormones thyroïdiennes sur les tissus cibles .....	40
<b>II. Étiologie de l'hypothyroïdie canine .....</b>	<b>55</b>
A. Hypothyroïdie congénitale .....	55
B. Hypothyroïdie acquise .....	56
<b>III. Description clinique de l'hypothyroïdie canine .....</b>	<b>63</b>
A. Signes cliniques métaboliques, dermatologiques, cardiovasculaires, neurologiques, reproducteurs, oculaires, gastro-intestinaux, et modifications des paramètres sanguins .....	63
B. Signes comportementaux .....	73
<b>IV. Diagnostic de l'hypothyroïdie canine .....</b>	<b>79</b>
A. Diagnostic épidémiologique .....	79
B. Diagnostic clinique .....	80
C. Tests fonctionnels de la fonction thyroïdienne .....	81
D. Diagnostic thérapeutique .....	89
<b>V. Traitement de l'hypothyroïdie canine .....</b>	<b>91</b>
A. Supplémentation en hormones thyroïdiennes.....	91
B. Thérapies complémentaires dans le cadre de la consultation spécialisée de médecine comportementale .....	96
<b>PARTIE 2 : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE .....</b>	<b>101</b>
<b>I. Objectifs et hypothèses .....</b>	<b>103</b>
A. Objectif principal.....	103
B. Objectifs secondaires .....	103

C. Hypothèses.....	103
<b>II. Méthodologie .....</b>	<b>103</b>
A. Design d'étude .....	103
B. Inclusion des cas et recueil des données .....	104
C. Traitement des données .....	120
D. Considérations éthiques .....	120
<b>III. Résultats.....</b>	<b>121</b>
A. Approche descriptive .....	121
B. Approche comparative.....	133
C. Synthèse des résultats .....	140
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>141</b>
A. Limites méthodologiques de l'étude .....	141
B. Conformité des résultats avec la littérature .....	145
C. Pertinence de la grille Hypolit®2.0.....	147
D. Intérêt de la supplémentation en hormones thyroïdiennes .....	148
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>151</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>153</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>161</b>
<b>ANNEXE 1 : ORIGINES DE LA GRILLE HYPOLIT®2.0.....</b>	<b>163</b>
<b>ANNEXE 2 : FRÉQUENCE DES ITEMS PAR CATÉGORIE DANS LE GROUPE 1 A J-0.....</b>	<b>165</b>
<b>ANNEXE 3 : ILLUSTRATION DE LA RÉPONSE À LA SUPPLÉMENTATION EN HORMONES THYROÏDIENNES D'UN DES CAS DU GROUPE 1 .....</b>	<b>167</b>
<b>ANNEXE 4 : SCORES À J-0 ET À J-SUIVI EN FONCTION DES RÉSULTATS DES DOSAGES DE T4 ET DE TSH DISPONIBLES .....</b>	<b>169</b>
<b>ANNEXE 5 : GRILLES HYPOLIT®2.0 DES 4 INDIVIDUS AVEC UN SCORE À J-0 D'AU MOINS 20 POINTS ET UNE DIMINUTION DU SCORE D'AU MOINS 12 POINTS ENTRE J-0 ET J-SUIVI MALGRÉ DES RESULTATS D'ANALYSE DÉFAVORABLES À L'HYPOTHÈSE D'HYPOTHYROÏDIE .....</b>	<b>171</b>

## TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Origines de la grille Hypolit® .....	163
ANNEXE 2 : Fréquence des items par catégorie dans le groupe 1 à J-0.....	165
ANNEXE 3 : Illustration de la réponse à la supplémentation en hormones thyroïdiennes d'un des cas du groupe 1.....	167
ANNEXE 4 : Boxplot des scores à J-0 et J-suivi en fonction des résultats de dosage de T4 et de TSH disponibles.....	169
ANNEXE 5 : Grilles Hypolit®2.0 des 4 individus avec un score à J-0 d'au moins 20 points et une diminution du score d'au moins 12 points entre J-0 et J-suivi malgré des résultats d'analyse défavorables à l'hypothèse d'hypothyroïdie.....	171



## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de la thyroïde chez le chien .....	23
Figure 2 : Structure du follicule thyroïdien .....	24
Figure 3 : Structure chimique des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs.....	25
Figure 4 : Schéma comparatif des différents récepteurs aux hormones thyroïdiennes.....	28
Figure 5 : Régulation des concentrations circulantes d'hormones thyroïdiennes au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire .....	32
Figure 6 : Les réactions catalysées par les déiodases.....	34
Figure 7 : Voies de production de la T3 chez l'homme et chez le rat .....	35
Figure 8 : Interactions entre le système GABA et l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde .....	50
Figure 9 : Distribution des âges pour différentes catégories de pathologies thyroïdiennes basée sur les résultats obtenus à partir de 143 800 échantillons de sérum .....	58
Figure 10 : Manifestations comportementales directement ou potentiellement liées à l'hypothyroïdie canine, symptômes associés, et processus pathologiques sous-jacents.....	78
Figure 11 : Grille Hypolit®2.0.....	106
Figure 12 : Obésité chez une chien Beagle femelle de 5 ans hypothyroïdien.....	110
Figure 13 : Maigreur chez un chien Hovawart mâle de 5 ans hypothyroïdien .....	111
Figure 14 : Maigreur, amyotrophie et posture hyperlaxe chez un chien Berger allemand mâle de 2 ans qui présentait de l'agressivité envers ses congénères (T4 totale basse, TSH normale).....	111
Figure 15 : Alopécie sur toute la face ventrale du corps ainsi qu'au niveau de la queue chez un chien Cocker Spaniel femelle de 6 ans hypothyroïdien .....	115
Figure 16 : Modification de la texture et de la couleur du pelage chez un chien Bichon femelle de 10 ans hypothyroïdien.....	115
Figure 17 : Inflammation du conduit auditif externe gauche chez un chien Cocker Spaniel femelle de 6 ans hypothyroïdien.....	116
Figure 18 : Myxoœdème au niveau du cou et du garrot chez un chien Berger allemand mâle âgé de 2 ans présenté pour agressivité croissante envers des congénères et diarrhée chronique .....	116
Figure 19 : Hyperpigmentation en face ventrale chez un chihuahua mâle de 3,5 ans et tâches noires en face ventrale chez un chien croisé Jack Russel femelle de 2 ans tous deux présentés pour excitabilité anormale avec mordillements non contrôlés dans les moments d'excitation.....	117
Figure 20 : Truffe sèche et croûteuse chez un chien Cocker Spaniel de 6 ans présenté pour otites chroniques et agressivité croissante lors de soins (morsure grave).....	117
Figure 21 : Coussinets tendres et fragiles chez un chien Berger Allemand de 3 ans présenté pour agressivité.....	118
Figure 22 : Exophtalmie chez un chien croisé Jack Russel mâle de 10 ans présenté pour agressivité autour de la nourriture et un chien Husky femelle de 1,5 ans présentée pour anxiété et hyperattachement.....	119
Figure 23 : Provenances et type de régime alimentaire chez les individus du groupe 1.....	122
Figure 24 : Valeurs des concentrations sériques de T4 totale et de TSH pour le groupe 1 .....	123
Figure 25 : Fréquence des items au sein du groupe 1 toutes catégories confondues.....	124
Figure 26 : Évolution pondérale du groupe 1 entre J-0 et J-suivi.....	125
Figure 27 : Évolution de la fréquence des symptômes entre J-0 et J-suivi au sein du groupe 1 .....	126
Figure 28 : Disparition des rougeurs et des papules accompagnée d'une repousse du poil sur la face ventrale du thorax et de l'abdomen chez GROSEILLE .....	167
Figure 29 : Diagrammes en boîte des scores totaux à J-0 et à J-suivi pour le groupe 1 .....	127
Figure 30 : Provenance et type de régime alimentaire des individus du groupe 2.....	129

Figure 31 : Scores totaux à J-0 en fonction de l'âge au diagnostic pour le groupe 2 .....	131
Figure 32 : Diagrammes en boîte des scores totaux à J-0 et J-suivi pour le groupe 2 .....	132
Figure 33 : Pourcentage des différents formats de race au sein de chaque groupe .....	133
Figure 34 : Diagrammes en boîte de l'âge à l'initiation de la supplémentation hormonale pour les groupes 1 et 2 .....	133
Figure 35 : Diagrammes en boîte des scores totaux à J-0 pour les groupes 1 et 2 .....	134
Figure 36 : Scores à J-0 en fonction de l'âge à J-0.....	134
Figure 37 : Doses reçues à J-0 en fonction du format de la race .....	135
Figure 38 : Nuage de points représentant la dose quotidienne de T4 reçue en fonction du poids pour tous les individus de l'étude .....	135
Figure 39 : Évolutions pondérales en fonction des groupes .....	136
Figure 40 : Évolution des scores entre J-0 et J-suivi.....	136
Figure 41 : Diagrammes en boîte des scores totaux à J-suivi pour les groupes 1 et 2.....	137
Figure 42 : Stripchart des scores à J-0 et J-suivi pour le groupe 2 .....	137
Figure 43 : Pourcentage d'individus répondant ou ne répondant pas au critère n°1 en fonction des résultats d'analyse disponibles.....	138
Figure 44 : Pourcentage d'individus répondant ou ne répondant pas au critère n°2 en fonction des résultats d'analyse disponibles.....	139
Figure 45 : Boxplot des durées entre les consultations à J-0 et à J-suivi pour les groupes 1 et 2.....	142
Figure 46 : Pourcentages d'individus répondant au critère 1 ou au critère 2 en fonction de la présence de résultats d'analyse par rapport au groupe 1.....	143

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Les protéines de transport de la thyroxine chez différentes espèces et leurs pourcentages relatifs de liaison à la thyroxine .....	26
Tableau II : Actions et distribution des déiodases.....	40
Tableau III : Les différents effets des hormones thyroïdiennes sur les tissus-cibles hors SNC.....	43
Tableau IV : Importance du cytosquelette comme cible des hormones thyroïdiennes dans le cerveau.....	44
Tableau V : Les rôles des hormones thyroïdiennes dans le développement cérébral normal.....	45
Tableau VI : L'influence des hormones thyroïdiennes sur le développement du SNC.....	46
Tableau VII : Effets des hormones thyroïdiennes sur le système nerveux central.....	52
Tableau VIII : Diversité des actions biologiques et biochimiques des hormones thyroïdiennes.....	54
Tableau IX : Classification de l'hypothyroïdie en fonction de son expression clinique et des valeurs des paramètres biochimiques endocriniens.....	58
Tableau X : Incidence des signes cliniques chez 162 chiens adultes atteints d'hypothyroïdie.....	63
Tableau XI : Manifestations classiques d'hypothyroïdie chez le chien adulte.....	73
Tableau XII : Manifestations comportementales associées à l'hypothyroïdie.....	75
Tableau XIII : Races prédisposées à l'hypothyroïdie.....	79
Tableau XIV : Résultats des travaux de Graham <i>et al.</i> (2007) sur 140 821 échantillons de sérum analysés pour recherche d'une pathologie thyroïdienne.....	80
Tableau XV : Classification des signes cliniques d'hypothyroïdie primaire selon le niveau de preuve apporté concernant le lien de causalité.....	81
Tableau XVI : Valeurs moyennes et intervalles observés des concentrations sériques en tT4, fT4 et tT3 chez le chien.....	84
Tableau XVII : Facteurs physiologiques, pathologiques ou substances médicamenteuses susceptibles d'affecter les concentrations sériques en T4 et T3 totales.....	88
Tableau XVIII : Principes applicables au diagnostic de l'hypothyroïdie canine.....	89
Tableau XIX : Les différents stades de thyroïdite lymphocytaire.....	89
Tableau XX : Traitements substitutifs de l'hypothyroïdie.....	91
Tableau XXI : Recommandations concernant le traitement de l'hypothyroïdie canine.....	92
Tableau XXII : Propriétés pharmacocinétiques des spécialités vétérinaires disponibles pour le traitement de l'hypothyroïdie canine.....	93
Tableau XXIII : Délai d'action du traitement et améliorations cliniques attendues.....	94
Tableau XXIV : Effets adverses potentiels d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes.....	95
Tableau XXV : Psychotropes utilisés en médecine comportementale chez le chien.....	97
Tableau XXVI : Indications et propriétés de quelques psychotropes utilisés en médecine comportementale canine.....	98
Tableau XXVII : Phéromones et nutraceutiques employés chez le chien en médecine comportementale.....	100
Tableau XXVIII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les signes d'agressivité.....	107
Tableau XXIX : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les signes de peur et d'anxiété.....	108
Tableau XXX : Barème de la grille Hypolit®2.0 pour les signes de tristesse, d'apathie, de dépression.....	108
Tableau XXXI : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les signes de malpropreté.....	108
Tableau XXXII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les signes d'hyperactivité, de déficit d'autocontrôle et les stéréotypies.....	109
Tableau XXXIII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant le surcroît pondéral.....	110

Tableau XXXIV : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant la maigreur et l'amyotrophie .....	111
Tableau XXXV : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les troubles intestinaux .....	112
Tableau XXXVI : Barème de la grille Hypolit®2.0 pour les troubles associés à l'appareil digestif haut .....	112
Tableau XXXVII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant la prise de boisson et l'émission d'urines.....	112
Tableau XXXVIII : Barème de la grille Hypolit®2.0 pour les comportements alimentaires « en hyper ».....	112
Tableau XXXIX : Barème de la grille Hypolit®2.0 pour les comportements alimentaires « en hypo »	113
Tableau XL : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant la fatigabilité et l'hypersomnie .....	113
Tableau XLI : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant la dysomnie et l'hyposomnie .....	113
Tableau XLII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant la thermorégulation adaptative .....	114
Tableau XLIII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant l'alopecie .....	114
Tableau XLIV : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les dermatoses.....	116
Tableau XLV : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant l'intolérance au contact .....	118
Tableau XLVI : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les comportements sexuels .....	119
Tableau XLVII : Provenance et méthode de recueil des données pour le groupe de référence.....	121
Tableau XLVIII : Races retrouvées dans le groupe 1.....	122
Tableau XLIX : Moyennes des scores entre J-0 et J-suivi par catégorie pour le groupe 1.....	127
Tableau L : Antécédents des traitements psychotropes reçus avant J-0 et poursuivis pendant la période d'étude de la réponse à la supplémentation hormonale pour les 6 individus concernés. ...	128
Tableau LI : Races retrouvées dans le groupe 2 .....	129
Tableau LII : Effectifs et pourcentages des catégories correspondant aux analyses réalisées .....	130
Tableau LIII : Évolution pondérales des individus du groupe 2.....	131
Tableau LIV : Moyennes des scores entre J-0 et J-suivi par catégorie d'items pour le groupe 2 .....	132
Tableau LV : Table de contingence présentant les effectifs dans chaque catégorie (réponse au critère 1 ou non) en fonction des résultats des dosages de T4 totale et de TSH réalisés .....	138
Tableau LVI : Table de contingence présentant les effectifs dans chaque catégorie (réponse au critère 2 ou non) en fonction des résultats des dosages de T4 totale et de TSH réalisés .....	139
Tableau LVII : Correspondance entre les réponses aux critères n°1 et n°2 pour les individus dont les résultats d'analyse sont défavorables à l'hypothèse d'hypothyroïdie .....	140
Tableau LVIII : Principaux résultats de l'étude rétrospective.....	141
Tableau LIX : Résultats d'analyse pour les individus du groupe 2.....	144
Tableau LX : Comparaison des prévalences des signes cliniques entre les résultats obtenus dans l'étude de Panciera <i>et al.</i> menée chez 162 chiens atteints d'hypothyroïdie, les résultats obtenus pour le groupe de référence et les résultats obtenus pour le groupe 2 dans cette étude....	146
Tableau LXI : Scores des individus du groupe 2 de moins de 4 ans présentant à la fois de la maigreur et de l'hyperactivité.....	147

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**5HT** : sérotonine  
**Ach** : acétylcholine  
**Ad** : adrénaline  
**ADN** : acide désoxyribonucléique  
**AMPc** : adénosine monophosphate cyclique  
**ARNm** : acide ribonucléique messenger  
**ATP** : adénosine triphosphate  
**BAT** : tissus adipeux bruns, *brown adipose tissue*  
**BHE** : barrière hémato-encéphalique  
**CIA / CLEIA** : méthode de chimiluminescence  
**ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** : ion perchlorate  
**Cmax** : concentration sanguine maximale  
**D1** : déiodase de type 1  
**D2** : déiodase de type 2  
**D3** : déiodase de type 3  
**DIT** : diiodotyrosine  
**ED** : méthode de dialyse l'équilibre  
**EIA** : méthode immuno-enzymatique  
**ER $\alpha$**  : récepteur  $\alpha$  aux œstrogènes  
**FSH** : *follicle stimulating hormone*  
**ft3** : triiodothyronine libre  
**ft4** : thyroxine libre  
**G6PD** : glucose-6-phosphate-déshydrogénase  
**GABA** : acide gamma-aminobutyrique  
**GAD** : *glutamic acid-decarboxylase*  
**GH** : hormone de croissance, somatotropine, somatropine, *growth hormone*  
**hCG** : hormone chorionique gonadotrope humaine  
**HDL** : lipoprotéine de haute densité, *high density lipoprotein*  
**HPLC** : *high performance liquid chromatography*  
**HPTA** : axe hypothalamo-hypophysaire  
**HREs** : éléments de réponse aux hormones  
**HT** : hormones thyroïdiennes  
**I<sup>-</sup>** : ion iodure  
**IK** : canal potassium  
**Ina** : canal à sodium  
**IO<sub>4</sub><sup>-</sup>** : ion iodate  
**IRD** : *inner ring deiodination*  
**KO** : *knock out*  
**LCR** : liquide céphalo-rachidien  
**LDL** : lipoprotéine de faible densité, *low density lipoprotein*  
**LH** : *luteinizing hormone*  
**L-T4** : lévothyroxine  
**MHC** : myosine chaîne lourde, *myosine heavy chain*  
**MIT** : monoiodotyrosine  
**NGF** : facteur de croissance des nerfs, *nerve growth factor*  
**NHE** : échangeur sodium/hydrogène  
**NIS** : symport iodure/sodium  
**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate  
**Norad** : noradrénaline  
**ORD** : *outer ring deiodination*  
**PTU** : propylthiouracile

**RE** : réticulum endoplasmique  
**RIA** : méthode radio-immunologique  
**rT3** : 3,3',5'-triiodothyronine, T3 réverse  
**RTH** : résistance aux hormones thyroïdiennes  
**RXR** : récepteur rétinol X  
**SCN<sup>-</sup>** : thiocyanate  
**Se** : sélénium  
**SNC** : système nerveux central  
**SNP** : système nerveux périphérique  
**T3** : 3,5,3'-triiodothyronine  
**T4** : 3,5,3',5'-tétraiodothyronine, thyroxine  
**T3AA** : autoanticorps anti-triiodothyronine  
**T4AA** : autoanticorps anti-thyroxine  
**TBG** : *thyroxin binding globulin*  
**TBPA** : *thyroxin binding prealbumin*  
**Tg** : thyroglobuline  
**TgAA** : autoanticorps anti-thyroglobuline  
**Tmax** : temps auquel la concentration maximale sanguine est atteinte  
**TPO** : peroxydase thyroïdienne, thyroperoxydase  
**TPO-AA** : autoanticorps anti-thyroperoxydase  
**TRAPs** : protéines auxiliaires des récepteurs aux hormones thyroïdiennes  
**TREs** : éléments spécifiques de réponse aux hormones thyroïdiennes  
**TRH** : hormone de libération de la thyrotropine, *thyrotropin relasing hormone*  
**TRs** : récepteurs aux hormones thyroïdiennes  
**TSH** : hormones de stimulation de la thyroïde, thyrotropine, *thyroid stimulating hormone*  
**TSHr** : récepteurs à la thyrotropine  
**tT4** : thyroxine totale  
**tT3** : triiodothyronine totale  
**TTR** : transthyrétine  
**WAT** : tissus adipeux blancs, *white adipose tissue*

## INTRODUCTION

Bien qu'étant la dysendocrinie la plus fréquemment rencontrée dans l'espèce canine, l'hypothyroïdie soulève encore à ce jour de nombreuses questions, notamment quant à son diagnostic. En effet, d'une part, les signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie sont peu spécifiques, et d'autre part, de nombreux facteurs physiologiques, pathologiques ou iatrogènes, sont susceptibles d'interférer avec les analyses de laboratoire. La thyroïdite auto-immune, à l'origine d'une grande partie des cas d'hypothyroïdie canine, a une évolution lente du fait de mécanismes compensatoires physiologiques permettant de maintenir la fonction thyroïdienne pendant plusieurs années, malgré l'expansion des lésions. L'installation des signes biologiques et cliniques est donc très progressive, et la maladie n'est souvent identifiée qu'une fois arrivée à un stade avancé. En présence de symptômes évocateurs et en l'absence de résultats d'analyse concluants, la réalisation d'un essai thérapeutique peut donc s'avérer bénéfique.

En médecine comportementale, l'amélioration rapide de certains troubles suite à la mise en place d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes a été constatée à plusieurs reprises. Cependant, tandis que chez l'homme, l'efficacité d'une telle supplémentation dans la prise en charge de pathologies psychiatriques a été clairement établie, elle fait toujours débat chez le chien. En effet, dans cette espèce, les relations entre les hormones thyroïdiennes et des manifestations comportementales telles que l'agressivité ou l'anxiété ne sont pas encore connues ni comprises dans leur intégralité. Leur existence a néanmoins été démontrée à travers les interconnexions entre les hormones thyroïdiennes et les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques du cerveau. Si le recours au diagnostic thérapeutique peut là encore se révéler fréquemment indispensable, ces interconnexions rendent cependant discutable toute interprétation d'une éventuelle réponse favorable à la supplémentation. Ainsi, même s'il n'existe pas de réel consensus concernant l'utilisation de substituts des hormones thyroïdiennes tels que la lévothyroxine dans le traitement des troubles du comportement chez le chien, cette dernière comporte d'évidentes implications thérapeutiques qui ne peuvent être ignorées. En effet, en pathologie du comportement, les conséquences d'un échec de traitement, notamment à base de psychotropes, peuvent dans certains cas (malpropreté, agression avec blessure, destruction...) mener à l'abandon de l'animal ou encore à son euthanasie. Chaque piste susceptible d'optimiser la prise en charge de l'individu doit donc être examinée et envisagée.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est d'étudier l'intérêt d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes dans un contexte de troubles comportementaux avec des signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie mais en l'absence de résultats d'analyses biologiques concluants. Dans une première partie, nous rappellerons les principales connaissances théoriques concernant la physiologie des hormones thyroïdiennes ainsi que l'étiologie, les signes cliniques, le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie canine rassemblées à partir de la littérature. Puis, dans une seconde partie, nous présenterons une étude rétrospective ayant pour objet l'évaluation des effets de la complémentation en lévothyroxine sur des troubles cliniques et du comportement chez 63 chiens. L'étude est menée sur deux groupes : un groupe de référence constitué d'individus atteints d'hypothyroïdie de façon avérée diagnostiqués par le laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup et un groupe d'individus présentés pour troubles comportementaux chez lesquels une hypothyroïdie a été suspectée, tous étant sous supplémentation hormonale. L'objectivité de l'évaluation de la réponse au traitement et l'homogénéité entre les deux groupes sont maximisées par l'utilisation d'une grille de score, la grille Hypolit®2.0.



**PARTIE 1 :**  
**ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

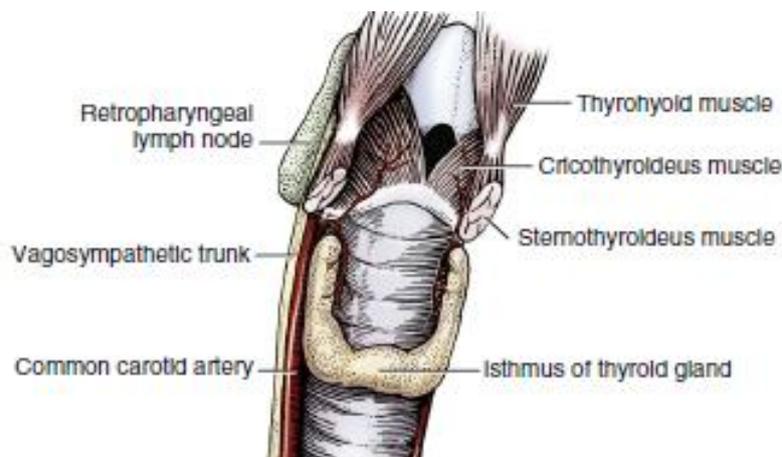


# I. Physiologie de la thyroïde chez le chien

La thyroïde est une glande endocrine située en région cervicale qui produit des hormones essentielles au bon fonctionnement de l'organisme à tous les âges de la vie. Après quelques rappels concernant la physiologie de la glande thyroïde en elle-même, nous nous intéresserons à l'action des hormones thyroïdiennes sur les différents tissus cibles et plus particulièrement sur le système nerveux central ainsi qu'à leurs interactions avec les différents neurotransmetteurs.

## A. Considérations anatomiques

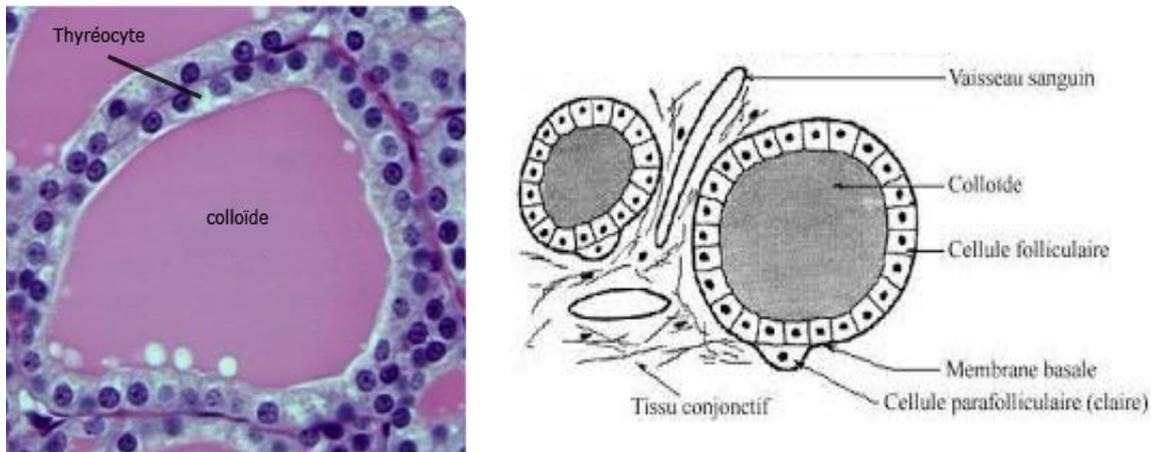
La glande thyroïde est une structure bilobée qui vient recouvrir la trachée juste sous le larynx. Les variations anatomiques sont marquées d'une espèce à l'autre et le sont aussi, dans une certaine mesure, au sein d'une même espèce. L'isthme reliant les deux lobes de la thyroïde est la région qui connaît le plus de variations interspécifiques. Chez l'homme et le cochon, par exemple, l'isthme est relativement large et discret, tandis que chez le chien, le chat, le cheval, le mouton et la chèvre, l'isthme est beaucoup plus étroit et parfois même inexistant (*cf.* Figure 1). La taille de la glande varie et peut augmenter en cas de carence en iode, d'ingestion de toxines goïtrigènes, de tumeurs, ou d'hyperactivité de la glande. Lors d'hypothyroïdie primaire, elle peut se réduire à des tissus vestigiaux fibreux inactifs. Chez le chien, du tissu extra-thyroïdien ou accessoire peut être couramment observé à l'entrée du thorax, bien que l'on puisse aussi théoriquement en retrouver tout le long de l'œsophage (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008).



**Figure 1 : Anatomie de la thyroïde chez le chien**

(Source: Miller's anatomy of the dog, Ed 4, St Louis, 2013, Elsevier)

La thyroïde est constituée d'un tissu hautement vascularisé, siège d'un flux sanguin important. L'unité fonctionnelle de la thyroïde est le follicule thyroïdien, composé d'un épithélium unistratifié de cellules folliculaires, ou thyrocytes, disposé autour d'une lumière centrale contenant le colloïde, un liquide clair et visqueux au sein duquel est stockée la thyroglobuline (*cf.* Figure 2). Cette dernière est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (660 000 daltons) synthétisée exclusivement par les cellules folliculaires (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). Les cellules parafolliculaires, ou cellules C, dispersées entre les follicules, sécrètent de la calcitonine, une hormone hypocalcémiante (Scott-Moncrieff, 2015).



**Figure 2 : Structure du follicule thyroïdien**

(Sources: Université de Liège, à gauche ; Université de Nantes, à droite)

## B. Métabolisme iodé et besoins nutritionnels

La voie d'entrée principale de l'iode dans l'organisme est la muqueuse de l'intestin grêle, où il passe sous forme d'ions iodures ( $I^-$ ) ou iodates ( $IO_4^-$ ) ou encore sous sa forme hormonale, pour être presque intégralement capté par la thyroïde. L'apport quotidien recommandé en iode est de  $35 \mu\text{g}/\text{kg}$  (soit  $276.4 \text{ nmol}/\text{kg}$ ) pour le chien adulte et de  $70 \mu\text{g}/\text{kg}$  (soit  $551.6 \text{ nmol}/\text{kg}$ ) pour le chiot en croissance. Ces besoins relativement faibles sont compensés par une absorption intestinale efficace et des mécanismes de conservation et de recyclage internes. De plus, contrairement à la plupart des autres glandes endocrines, la thyroïde est capable de stocker une quantité d'hormones correspondant aux besoins de l'organisme pour une période d'une à trois semaines selon les espèces (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008).

## C. Fonctions de la glande thyroïde

### 1. Synthèse et stockage des hormones thyroïdiennes

La thyroïde synthétise deux hormones actives, la 3,5,3',5'-tétraiodotyronine ou thyroxine (T4) et la 3,5,3'-triiodothyronine (T3), ainsi qu'une forme inactive, la 3,3',5'-triiodotyronine (T3 reverse ou rT3). La T3 est l'hormone active sur la cellule cible tandis que la T4 est la forme majoritaire pour le transport et le rétrocontrôle sur l'activité de la thyroïde. L'ion iodure est prélevé dans le sang par les cellules folliculaires thyroïdiennes grâce à un mécanisme de transport actif consommant de l'ATP et du dioxygène mettant en jeu une  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase et un symport Iodure/Sodium (NIS) localisé dans la membrane plasmique (Scott-Moncrieff, 2015). L'efficacité de ce système de piégeage permet théoriquement de concentrer tout l'iode circulant dans l'organisme au sein de la thyroïde. De plus, les cellules folliculaires sont capables de s'hypertrophier afin de compenser une éventuelle carence en iode, ce qui peut être à l'origine d'un goitre. La capture de l'iode est stimulée par la TSH et bloquée par des agents goitrigènes tels que le thiocyanate ( $\text{SCN}^-$ ) le perchlorate ( $\text{ClO}_4^-$ ), ainsi que par un large excès d'I (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008).

Suite à sa capture, l'iodure est rapidement oxydé par une peroxydase en un radical libre  $I^*$ . Cette réaction est bloquée par des agents thyrotoxiques comme le propylthiouracil (PTU), couramment utilisé dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Au niveau de la membrane apicale de la cellule folliculaire,  $I^*$  se lie presque instantanément aux groupes phényle de la tyrosine de la thyroglobuline en position 3 ou 5 pour former une monoiodotyrosine (MIT) ou une diiodotyrosine (DIT). Par la suite, 2 DIT peuvent s'assembler pour former une T4, ou une MIT et une DIT pour former

une T3 (cf. Figure 3). Ces réactions d'iodination requièrent de l'énergie et se déroulent à l'interface entre la membrane plasmique de la cellule folliculaire et le colloïde. La thyroglobuline, une fois qu'elle a subi ces réactions d'iodination est rejetée dans la lumière du follicule au sein du colloïde et constitue ainsi la forme de stockage de l'iode (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008).

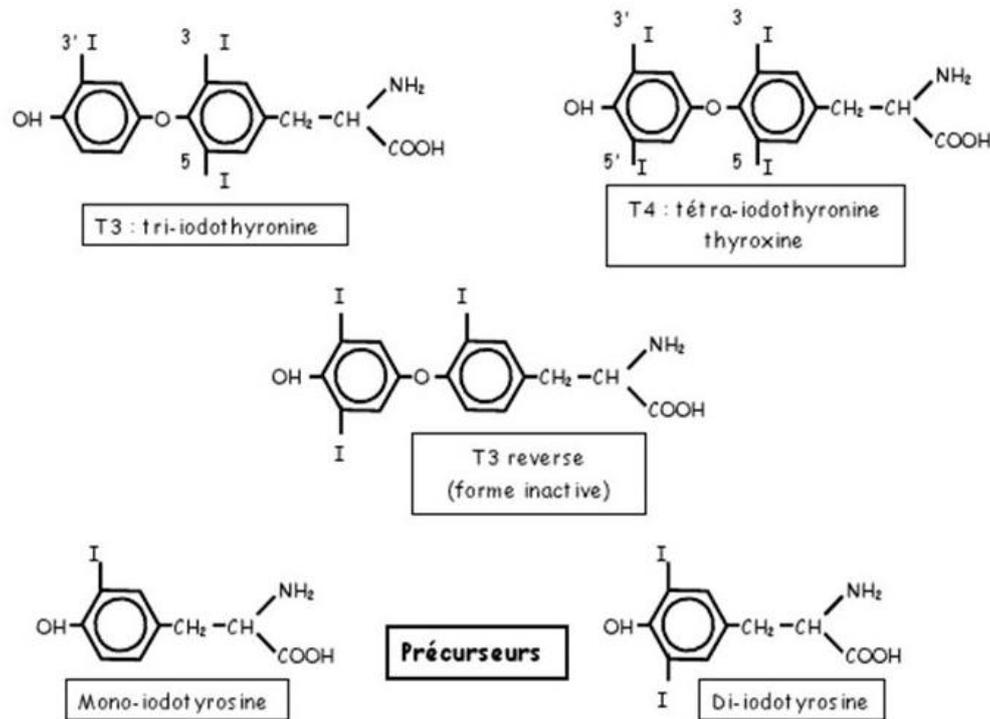


Figure 3 : Structure chimique des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs

## 2. Libération des hormones thyroïdiennes

Pour que les hormones thyroïdiennes puissent être relarguées dans la circulation sanguine, les molécules de thyroglobuline doivent d'abord pénétrer à nouveau dans le thyrocyte à son pôle apical grâce à un phénomène d'endocytose. Elles migrent ensuite jusqu'au pôle basal dans des phagolysosomes au sein desquels elles subissent une protéolyse. Cette réaction permet la libération de la T4 et de la T3 qui sont relâchées dans la circulation sanguine par un simple phénomène de diffusion sous l'influence de la TSH. Chez le chien, sur la quantité totale d'hormone qui rejoint la circulation systémique, il y a environ 90% de T4 et 10% de T3 (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). L'iode présent dans les molécules d'iodotyrosine libérées par la protéolyse de la thyroglobuline (MIT, DIT) est recyclé et réutilisé pour de nouvelles réactions d'iodinations (Scott-Moncrieff, 2015).

## 3. Variations circadiennes des concentrations sériques en tT4, fT4 et T3

L'étude de Hoh *et al.* (2006) menée sur 12 chiens euthyroïdiens s'est intéressée aux variations circadiennes des taux sériques de thyroxine totale (tT4), de thyroxine libre (fT4) et de 3,5,3'-triiodothyronine. Les concentrations moyennes de T3 ne variaient pas de façon significative au cours de la journée. Les concentrations moyennes en tT4 et fT4 étaient significativement plus élevées pour les échantillons prélevés à 11h et à 14h ( $42,2 \pm 11,1$  nmol/L pour la tT4 et  $1,7 \cdot 10^{-2} \pm 4,8 \cdot 10^{-3}$  nmol/L pour la fT4 à 11h et  $45,6 \pm 14,8$  nmol/L pour la tT4 et  $1,7 \cdot 10^{-2} \pm 1,5 \cdot 10^{-3}$  nmol/L pour la fT4 à 14h) par

rapport aux échantillons prélevés à 8h ( $22,5 \pm 9.7$  nmol/L pour la tT4 et  $1,2.10^{-2} \pm 3,2.10^{-3}$  nmol/L pour la fT4). Les concentrations en tT4 et en fT4 évoluaient de la même façon au cours de la journée.

## D. Transport des hormones thyroïdiennes

Dès leur libération dans la circulation sanguine, les hormones thyroïdiennes se lient à des protéines de transport spécifiques appelées TBG (pour *thyroxin binding globulin*), TBPA (pour *thyroxin binding prealbumin*) et à l'albumine en proportions variables selon les espèces (cf. Tableau I).

**Tableau I : Les protéines de transport de la thyroxine chez différentes espèces et leurs pourcentages relatifs de liaison à la thyroxine**

(d'après Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008, construit à partir des données de Tanabe et al., 1969, Refetoff et al., 1970, et Larson et al., 1985)

Espèces	Pourcentages relatifs de liaison à la thyroxine (T4)			
	TBG	TBPA	$\alpha$ -globuline	ALB
Homme	73	17	/	10
Macaque rhésus	59	33	/	8
Cochon	93	0	/	7
Chien	60	17	11	12
Chat	/	39	/	61
Lapin	/	73	/	27
Rat	/	20	/	80
Souris	/	20	/	80
Poulet	/	25	/	75
Pigeon	/	50	/	50

Chez beaucoup d'espèces, comme l'homme, le macaque rhésus ou le chien, la TBG est la protéine de transport majeure et ses constantes de liaison avec les hormones thyroïdiennes sont très élevées (de l'ordre de  $10^9$  à  $10^{10}$  L/mol). Ainsi, la part d'hormones thyroïdiennes libres dans le plasma est inférieure à 1% de la quantité totale libérée dans le sang. Chez le chien, on retrouve également la TBPA, l'albumine et certaines lipoprotéines comme protéines de transport. Chez d'autres espèces, comme le chat, le rat ou la souris, qui ne possèdent pas la TBG, l'albumine constitue la protéine de transport principale pour les hormones thyroïdiennes, et la part d'hormones transportées par l'albumine est estimée entre 50% et 80% de la quantité totale libérée dans le plasma (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). La plus faible concentration en TBG et les différences structurelles de cette molécule entre les deux espèces pourraient expliquer que les taux sériques de T4 soient plus bas et que le métabolisme de la T4 soit plus rapide chez le chien que chez l'homme (Scott-Moncrieff, 2015).

La liaison aux protéines de transport permet de solubiliser les hormones thyroïdiennes liposolubles dans le plasma aqueux, ainsi que de limiter les pertes en hormones au niveau des reins. En effet, les hormones libres dans le plasma passent le filtre glomérulaire et sont ainsi éliminées dans les urines. De plus, ce pool d'hormones liées aux protéines de transport constitue un stock de T4 et de T3 prêt à être rapidement livré aux organes et aux cellules cibles (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). Néanmoins, les hormones thyroïdiennes ne pourront pénétrer dans la cellule et avoir une activité biologique que sous leur forme libre ou non liée (Scott-Moncrieff, 2015).

## E. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes

Il a longtemps été considéré que le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes sur la cellule était exclusivement basé sur des processus nécessitant la participation de récepteurs protéiques nucléaires. Ces récepteurs agissent sur l'activité transcriptionnelle et permettent l'expression des gènes répondant aux hormones thyroïdiennes. Ce type d'actions est désigné par les termes de *mécanismes classiques, nucléaires* ou encore *mécanismes génomiques*. Aujourd'hui, d'autres *mécanismes non génomiques* ou *extranucléaires* sont également connus dans de nombreuses cellules dont celles du SNC (Davis *et al.*, 2008).

### 1. Actions génomiques des hormones thyroïdiennes

Tout comme les hormones stéroïdes qui se lient à des récepteurs nucléaires, les hormones thyroïdiennes pénètrent dans la cellule et sont acheminées jusqu'au noyau où elles régulent l'expression des gènes par l'intermédiaire des récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TRs pour *thyroid receptors*) (Yen, 2001). Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires et agissent comme facteurs de transcription ligand-dépendants. Leur structure leur permet de se lier à la fois aux hormones thyroïdiennes et aux séquences promotrices d'ADN des gènes cibles au niveau d'éléments spécifiques de réponse aux hormones thyroïdiennes (TREs pour *thyroid response elements*). Ils interagissent alors avec des complexes co-répresseurs ou co-activateurs afin d'inhiber ou d'activer la transcription des gènes cibles (Yen *et al.*, 2006). L'action nucléaire de la T3 est sensible aux inhibiteurs de la transcription et a une latence qui se mesure en heures voire en jours (Bassett *et al.*, 2003).

#### *1. 1. Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TRs) : les différents isoformes et leurs domaines fonctionnels*

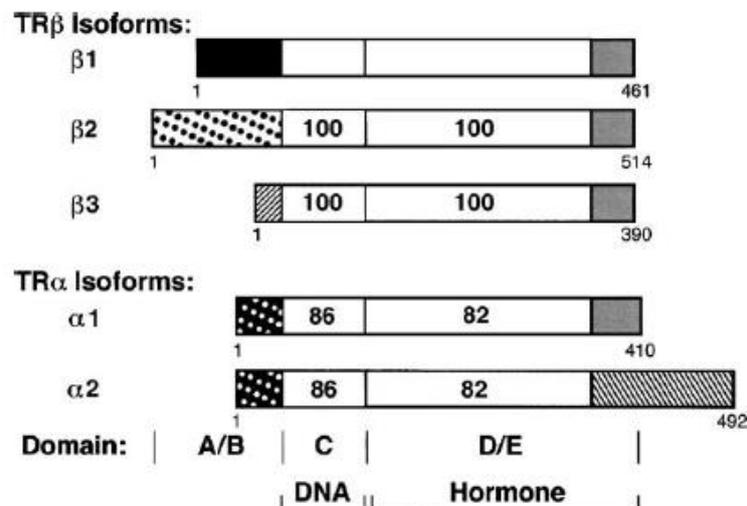
Les gènes TRA et TRB, qui codent pour les TRs, sont localisés respectivement sur les chromosomes 17 et 3 chez l'homme, et sont transcrits en cinq principaux isoformes d'ARNm de type  $\alpha$  ou de type  $\beta$  (TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 et TR $\beta$ 3). De plus, ces isoformes existent chez différentes espèces comme la poule, la souris, le rat, certaines espèces d'amphibiens, et l'homme. Les deux types de TRs se lient à la T3 et participent à la régulation des gènes cibles des hormones thyroïdiennes. Chacun des isoformes de TRs est retrouvé chez l'homme, le rat, et la souris avec un taux d'homologie entre leurs séquences d'acides aminés très élevé. Cette haute conservation interspécifique amène à faire l'hypothèse que chaque isoforme possède des fonctions hautement spécialisées (Yen, 2001).

L'expression des différents isoformes est tissu-dépendante et très régulée lors du développement (Cheng, 2005). Ainsi, les isoformes TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1 et TR $\beta$ 3 sont largement exprimés au sein de l'organisme tandis que l'expression de TR $\beta$ 2 est restreinte à l'axe hypothalamo-hypophysaire, où il agit comme inhibiteur pour réguler la transcription des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  de la TSH (Bassett *et al.*, 2003), et au cerveau ainsi qu'à l'oreille interne au cours du développement. Chez la poule, TR $\beta$ 2 est également exprimé dans la rétine pendant le développement. Bien que les autres isoformes soient ubiquistes, il est possible d'observer des différences dans leurs niveaux d'expression en fonction des tissus. Ainsi, chez le rat, l'ARNm codant pour TR $\alpha$ 1 a un niveau d'expression élevé au sein des muscles squelettiques et des tissus adipeux bruns, tandis que l'ARNm codant pour TR $\beta$ 1 est davantage exprimé dans le cerveau, le foie et les reins (Yen, 2001).

Un problème central pour la compréhension des fonctions moléculaires des TRs est de savoir de quelle façon ils retranscrivent la diversité des actions biologiques de la T3 *in vivo*. La mutagenèse

dirigée apporte des pistes grâce à l'étude de modèles murins chez lesquels un ou plusieurs isoformes particuliers ont pu être supprimés. Les analyses phénotypiques de ces modèles indiquent l'existence de fonctions spécifiques pour chaque gène codant pour les TRs *in vivo*. Pour exemple, Cheng *et al.* (2005) se sont intéressés à une mutation (PV) responsable chez l'être humain d'une maladie génétique appelée résistance aux hormones thyroïdiennes (RTH pour *resistance to thyroid hormones*). La RTH est un syndrome caractérisé par une réduction de la sensibilité des tissus aux actions des hormones thyroïdiennes. Cette équipe a reproduit la mutation PV sur le gène TRA et le gène TRB, formant ainsi deux modèles murins : les souris TR $\alpha$ 1PV et les souris TR $\beta$ PV. Les souris TR $\beta$ PV ont montré un phénotype similaire aux patients atteints de RTH avec un dysfonctionnement de l'axe thyroïdo-hypophysaire marqué tandis que les souris TR $\alpha$ 1PV ont développé des signes complètement différents. Ces résultats ont donc apporté la preuve des rôles totalement distincts de ces deux isoformes de TRs *in vivo*. De nombreux modèles ont ainsi été développés et ont permis de distinguer les rôles attribuables aux gènes TRA et TRB : TRA est essentiel notamment pour le développement post-natal et la fonction cardiaque, alors que TRB contrôle principalement le développement de l'oreille interne et de la rétine, le métabolisme hépatique et les taux circulants d'hormones thyroïdiennes (Flamant and Samarut, 2003).

Tous les isoformes présentent une organisation similaire. Comme les autres récepteurs nucléaires, les TRs possèdent un domaine A/B en position amino-terminale, un domaine de liaison à l'ADN en position centrale, et un domaine de liaison au ligand en position carboxyl-terminale. La région carboxyl-terminale possède également de multiples surfaces de contact qui sont importantes pour la dimérisation avec son partenaire, le récepteur rétinol X (RXR) ainsi que pour les interactions avec les co-activateurs et co-répresseurs (*cf.* Figure 4) (Cheng, 2005).



**Figure 4 : Schéma comparatif des différents récepteurs aux hormones thyroïdiennes**  
 Les nombres représentent les pourcentages d'homologie de séquence au sein du domaine entre les isoformes (Cheng *et al.*, 2005).

### 1. 2. Éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TREs), complexes de récepteurs aux hormones thyroïdiennes

Les TRs se lient à l'ADN au niveau d'éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes sous la forme d'hétérodimères principalement avec le récepteur rétinol X (RXR) mais aussi parfois sous la forme d'homodimères (Bassett *et al.*, 2003). Le RXR fait partie d'un groupe de protéines appelées TRs *auxiliary proteins* (TRAPs) qui, une fois liées aux TRs sous forme d'hétérodimères, augmentent leur capacité de liaison aux TREs. L'utilisation d'anticorps anti-RXR, le fait que les complexes hétérodimériques TR/TRAP et TR/RXR restent liés aux TREs en présence de T3, que RXR augmente les

transcriptions induites par la T3 dans des levures ne contenant pas de TRAPs endogènes, ainsi que la reconstitution *in vitro* du système de transcription faisant intervenir RXR ont été autant de sources de données permettant de montrer que les RXRs sont majoritaires parmi les TRAPs et jouent donc un rôle prépondérant dans les transcriptions régulées par la T3 (Yen, 2001).

Les gènes cibles peuvent ensuite être régulés soit positivement par activation de leur transcription, soit négativement par inhibition de leur transcription, par des mécanismes pouvant faire intervenir la phosphorylation des récepteurs (Yen, 2001). Ces processus de régulation de la transcription font également intervenir des apo-ligands, des co-répresseurs et des co-activateurs qui agissent sur les TREs ou sur les RXR en interaction avec les récepteurs (Bassett *et al.*, 2003).

### *1. 3. Co-répresseurs et co-activateurs*

Pour les TREs négativement régulés ou inhibés, des apo-TRs et les co-répresseurs modèrent d'une part l'expression constitutive du gène en maintenant une structure chromatique locale ne permettant pas la transcription et en inhibant directement l'outillage de la transcription basale, et d'autre part la liaison au ligand induit la répression active de la transcription par des mécanismes qui n'ont pas encore été clairement déterminés. Pour les TREs positivement régulés, c'est-à-dire stimulés ou activés, des apo-TRs non ligands modèrent la répression de la transcription basale du gène cible, tandis que la liaison au ligand stimule l'induction active de la transcription du gène. Cette induction active permise par la liaison à la T3 donne lieu à des changements de conformation, à la dissociation des co-répresseurs et à l'activation des co-activateurs qui permettent un remodelage de la chromatine et autorise une structure nucléosomale compatible avec la transcription (Bassett *et al.*, 2003).

### *1. 4. Interaction avec d'autres récepteurs hormonaux nucléaires*

Les TRs et les autres récepteurs hormonaux nucléaires peuvent moduler l'un l'autre leur activité transcriptionnelle. Ce type de couplage peut intervenir à travers différents mécanismes tels que la proximité de deux éléments de réponse aux hormones (HREs), la formation d'hétérodimères ou la compétition pour des cofacteurs. Les deux premiers mécanismes semblent être les plus courants et sont susceptibles à la fois d'optimiser ou d'atténuer l'activité transcriptionnelle (Yen, 2001).

## **2. Actions non génomiques des hormones thyroïdiennes**

Bien que de nombreuses actions de la T3 passent de façon certaine via des mécanismes génomiques, certains effets de la T3 sont rapides et non affectés par les inhibiteurs de la transcription et de la synthèse protéique. De plus, les taux circulants d'hormones thyroïdiennes sont finement régulés et relativement stables au cours du temps. La rapidité de certaines réponses implique donc la régulation de ligands pré-récepteurs, de ligands de transport membranaires ou de la disponibilité en récepteurs, amenant à des variations de la signalisation des hormones thyroïdiennes spécifiques à chaque type cellulaire (Bassett *et al.*, 2003).

L'action des hormones thyroïdiennes peut donc aussi débuter de manière non génomique, avec une interaction avec un récepteur à la surface de la cellule, et donner lieu à une succession complexe d'événements cytoplasmiques et nucléaires. Il existe également des exemples d'interface entre mécanismes génomiques et non génomiques. Les hormones thyroïdiennes peuvent ainsi diriger la phosphorylation du récepteur  $\alpha$  aux œstrogènes (ER $\alpha$ ), situé dans le noyau, en interagissant exclusivement avec des récepteurs localisés en surface des cellules. Toujours en agissant à la surface des cellules, les hormones thyroïdiennes peuvent aussi moduler le trafic intracellulaire de protéines,

comme par exemple la translocation du cytoplasme au noyau de récepteurs hormonaux nucléaires (TR $\beta$ 1, ER $\alpha$ ), ou encore l'activité de pompes ioniques Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>. Ce dernier effet ne semble pas impliquer le noyau (Davis *et al.*, 2008).

Lorsque les hormones thyroïdiennes agissent cette fois depuis l'intérieur de la cellule, tout en restant en dehors du noyau, les mécanismes non génomiques peuvent faire intervenir un dérivé du TR $\alpha$ 1 qui régule l'état de l'actine, la convertissant de son état soluble vers son état fibreux, ce qui régule la motilité cellulaire. Ces effets ont été bien caractérisés dans les cellules du SNC (Davis *et al.*, 2008).

Les voies d'action non génomiques se révèlent donc variées et mal identifiées. Mais il faut aussi noter la pluralité des formes actives d'hormones thyroïdiennes dans les processus non génomiques : alors que pour les mécanismes génomiques, seule la T3 est biologiquement active, pour les mécanismes non génomiques d'action sur l'état de l'actine, on note une sensibilité pour la T4 ou la rT3 et une insensibilité à la T3. Dans le même temps, l'action non génomique qui affecte l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE pour *sodium / hydrogen exchanger*) est conditionnée par la T3, tandis que le trafic intracellulaire et la phosphorylation de nucléoprotéines initiés à la surface des cellules sont principalement dus à la T4. La T2 peut également intervenir, puisqu'elle a un effet modulateur sur la respiration cellulaire qui peut même être plus important que celui de la T3 à cet égard (Davis *et al.*, 2008).

De nombreuses actions non génomiques des hormones thyroïdiennes (T3 mais aussi rT3, T4 et T2) ont ainsi été décrites au niveau de la membrane plasmique, du cytoplasme et d'organites. Parmi elles, on trouve notamment la modulation du transport de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> et du glucose, et la régulation du métabolisme des phospholipides. *In vivo*, la T4 régule la thermogénèse et l'activité lipolytique des catécholamines en 30 minutes. Des effets non génomiques des hormones thyroïdiennes ont aussi été rapportés au niveau du myocarde et au niveau vasculaire. La T3 augmente le débit cardiaque et réduit la résistance vasculaire périphérique chez l'adulte en 3 minutes et des cultures cellulaires suggèrent que les hormones thyroïdiennes régulent, de façon rapide et non génomique, la Ca<sup>2+</sup>-ATPase, le canal à sodium (INa), le canal à potassium (IK), l'antiport Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, ou encore le canal à potassium responsable de la rectification de la migration intracellulaire. La T3 augmente également le taux de Ca<sup>2+</sup> au sein du réticulum sarcoplasmique, le raccourcissement cellulaire, la contractilité et l'activité arythmique médiée par le calcium. Ceci suggère donc que la T3 a des effets non génomiques inotropes positifs et arythmogènes. Dans les cellules hypophysaires, la T3 régule de façon non génomique un canal à potassium qui réduit l'excitabilité neuronale, tandis que la TRH inhibe l'activité de ce même canal à potassium pour augmenter l'excitabilité neuronale. Ces observations amènent donc à faire l'hypothèse d'un possible rôle de la T3 sur la boucle de rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Bassett *et al.*, 2003).

Bien qu'il faille noter l'existence d'effets génomiques des hormones thyroïdiennes sur les flux ioniques avec, par exemple, une modulation de la transcription dans plusieurs tissus des échangeurs sodium hydrogène 1 et 3 (NHE1 et NHE3), de la Ca<sup>2+</sup>-ATPase et de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, des mécanismes non génomiques interviennent également dans la régulation des flux ioniques. Les effets des hormones thyroïdiennes sur les pompes ioniques (INa, Ca<sup>2+</sup>-ATPase, etc...) étant particulièrement importants pour le fonctionnement de tissus excitables comme les neurones, Davis *et al.* (2010) se sont intéressés au rôle joué par ces mécanismes non génomiques dans la mise en place des déficits cognitifs lors d'hyper et d'hypothyroïdie. En effet, les concentrations intracellulaires de sodium peuvent être directement affectées par l'action des hormones thyroïdiennes sur la pompe sodique INa, la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, et l'antiport Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>. De plus, des études *in vitro* ont montré que les hormones thyroïdiennes peuvent moduler l'excitabilité neuronale dans des cultures de neurones. Au

sein de l'organisme, dans les neurones, l'INa et l'IK travaillent de concert pour régénérer les potentiels d'action. Les effets des hormones thyroïdiennes sur l'INa change les rapports entre les courants de Na<sup>+</sup> et les courants de K<sup>+</sup> ce qui pourrait, *in fine*, altérer l'excitabilité neuronale *in vivo* et donc les états mentaux ainsi que les réflexes. Les hormones thyroïdiennes seraient également capables de maintenir une concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> stable, ce qui est essentiel dans les neurones pour le bon fonctionnement du canal Ca<sup>2+</sup>-voltage-dépendant et du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Le Ca<sup>2+</sup> est très étudié comme déterminant de l'excitabilité neuronale. Ces études des effets non génomiques des hormones thyroïdiennes sur les flux ioniques sont donc pertinentes pour la compréhension de leur impact sur les fonctions neurologiques.

### **3. Actions mitochondriales des hormones thyroïdiennes**

Les mitochondries jouent un rôle clé dans le métabolisme énergétique mais également dans la régulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation cellulaire et de l'apoptose. Les hormones thyroïdiennes peuvent influencer indirectement l'activité mitochondriale en régulant les parties de l'appareillage lié à la respiration qui sont codées par l'ADN nucléaire et en régulant l'expression nucléaire de facteurs de transcription spécifiques aux mitochondries, augmentant ainsi l'expression de l'ADN mitochondrial. Il existe également des preuves montrant un effet direct des hormones thyroïdiennes sur l'expression des gènes mitochondriaux (par exemple en augmentant la stabilité des ARNm mitochondriaux) sur la phosphorylation oxydative par augmentation de l'activité enzymatique et de la synthèse protéique (Bassett *et al.*, 2003).

## **F. Régulation, catabolisme et excrétion des hormones thyroïdiennes**

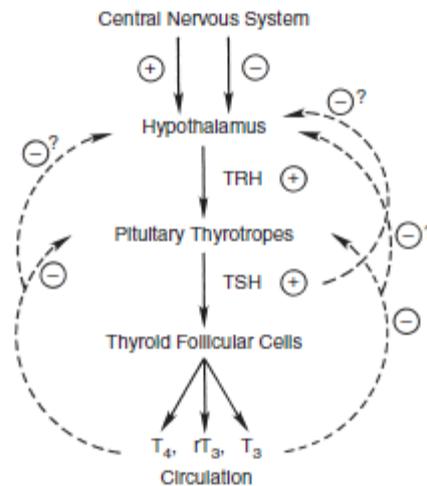
### **1. Régulation systémique : l'axe hypothalamo-hypophysaire**

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes au niveau de la glande thyroïde sont régulées par des *mécanismes extra-thyroïdiens*, impliquant des hormones sécrétées par l'hypothalamus et l'hypophyse, et par des *mécanismes intra-thyroïdiens* ou *autorégulateurs* (Scott-Moncrieff, 2015).

L'hormone de libération de la thyrotropine (TRH *pour thyrotropin releasing hormone*) est un tripeptide PyroGlu-His-Pro synthétisé dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Elle est transportée jusqu'à l'éminence médiane par les axones puis jusqu'à l'hypophyse antérieure via le système porte hypothalamo-hypophysaire. La TRH se lie à ses récepteurs localisés dans les cellules thyrotropes hypophysaires, une sous-population de cellules hypophysaires qui sécrètent l'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH *pour thyroid stimulating hormone*). La TRH stimule la synthèse et la libération de TSH. La TSH est une glycoprotéine de 28 kDa composée de sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . La sous-unité  $\alpha$  est partagée avec d'autres hormones comme la LH (*pour luteinizing hormone*), la FSH (*pour follicule stimulating hormone*) et la hCG. Les sécrétions de TRH et de TSH sont toutes deux négativement régulées par les hormones thyroïdiennes. La conversion intra-hypophysaire de T4 circulante en T3 par la déiodase de type 2 (*cf.* 2. Régulation locale : les déiodases) est l'un des mécanismes majeurs de ce rétrocontrôle négatif. De plus, la somatostatine et la dopamine de l'hypothalamus peuvent également inhiber la sécrétion de TSH par l'hypophyse. La TSH est le régulateur primaire de la synthèse et de la libération des hormones thyroïdiennes. Elle a un rôle critique pour la croissance et le développement de la glande. La TSH se lie à des récepteurs spécifiques (TSHr). L'activation des TSHr par la TSH (ou par des autoanticorps dans le cas de la maladie de Basedow chez l'homme) provoque l'augmentation du taux intracellulaire d'AMPc et la stimulation des voies mettant en jeu la protéine kinase A. De nombreux gènes relatifs au

fonctionnement de la thyroïde, incluant ceux qui codent le symport  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ , la thyroglobuline (Tg), ou la peroxydase thyroïdienne (TPO) voient leur expression stimulée par la TSH (Yen, 2001).

Les mécanismes intra-thyroïdiens ou autorégulateurs modulent l'absorption de l'iode et la synthèse des hormones thyroïdiennes. Le block de Wolff-Chaikoff (baisse de l'iodation de la thyroglobuline et de la synthèse d'hormones thyroïdiennes avec augmentation des apports en iode), les altérations intra-thyroïdiennes de la sensibilité à la TSH, et l'augmentation du rapport T3/T4 dans les sécrétions de la glande thyroïde pendant les périodes de carence en iode sont des exemples de mécanismes autorégulateurs (Scott-Moncrieff, 2015).



**Figure 5 : Régulation des concentrations circulantes d'hormones thyroïdiennes au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire**  
(Source : Scott-Moncrieff, 2015)

Nous avons vu que la TSH était l'hormone majeure de la régulation des taux sériques en hormones thyroïdiennes via son action directe sur la thyroïde, mais plusieurs études ont mis en évidence qu'elle agissait également sur les tissus périphériques. Ainsi, suite à la publication de plusieurs études *in vitro* ayant permis de montrer que la TSH facilitait les déiodations de T4 en T3 dans le foie et les reins, l'équipe de Kabadi *et al.* (2006) s'est intéressée à l'influence de la TSH sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes en-dehors de la thyroïde elle-même. Leur étude a consisté en l'évaluation des taux sériques de T4, T3 et rT3 ainsi que de la réponse au test T3RU (pour *T3 resin uptake*), qui permet d'évaluer la quantité de TBG dans le sang, ainsi que le pourcentage d'hormones thyroïdiennes libres dans le sang. Les mesures ont été réalisées toutes les 4 heures pendant 12 heures chez 6 chiens femelles croisés, rendus euthyroïdiens grâce à une supplémentation en lévothyroxine, avant et après l'injection sous-cutanée de TSH bovine (5U) ou d'un soluté physiologique (0.5 mL). Chaque chienne a reçu de la TSH un jour et le soluté physiologique l'autre jour, de façon randomisée, entre 8h00 et 9h00. Le statut euthyroïdien après la supplémentation en lévothyroxine a été confirmé avant l'administration de TSH. Les concentrations sériques de T4, T3, rT3 et T3RU sont restées inchangées suite à l'administration de soluté physiologique en sous-cutané. De même, aucun changement n'a été observé concernant les taux sériques de T3RU à la suite des injections de TSH. En revanche, le taux sérique de T3 a augmenté progressivement pour atteindre un pic après 12h avec une baisse concomitante des taux en T4 et en rT3. Une différence significative des concentrations sériques en T4, T3 et rT3 a pu être observée par rapport aux résultats obtenus lors de l'administration de soluté physiologique. D'après les auteurs, la TSH pourrait donc stimuler à la fois la conversion de T4 en T3 et le métabolisme de la rT3 en T2 dans les tissus non-thyroïdiens.

L'équipe de Kooistra *et al.* (2000) s'est penchée, quant à elle, sur les variations des taux de TSH au cours de la journée chez le chien. En effet, chez les chiens atteints d'hypothyroïdie primaire, alors

que la concentration plasmatique basse en T4 devrait théoriquement induire une concentration plasmatique de TSH au-dessus des valeurs usuelles, cette concentration en TSH reste dans les valeurs usuelles dans une proportion importante de cas (24% à 38% selon les études) (Peterson *et al.*, 1997 ; Ramsey *et al.*, 1997 ; Scott-Moncrieff *et al.*, 1998). Cette équipe a donc cherché à déterminer si cela pouvait être dû à des fluctuations de la concentration plasmatique en TSH au cours du temps. Pour ce faire, des prises de sang ont été réalisées chez 7 chiens femelles Beagle toutes les dix minutes pendant 6 heures, avant et après induction d'une hypothyroïdie primaire par thyroïdectomie et traitement à l'iode 131. Suite à l'induction de l'hypothyroïdie, la concentration plasmatique moyenne de TSH a été multipliée par 37. De plus, les analyses ont permis d'associer le statut hypothyroïdien avec un caractère pulsatile des sécrétions de TSH qui n'a pas été retrouvé chez les chiens euthyroïdiens pour lesquels les variations des concentrations plasmatiques en TSH restaient très limitées. Cependant, les profils de TSH plasmatiques ne se superposaient pas malgré les fluctuations associées au statut hypothyroïdien. Les auteurs en concluent qu'une seule mesure de TSH plasmatique pouvait constituer un indicateur fiable pour l'évaluation du statut thyroïdien dans ces conditions expérimentales. Ils soulignent néanmoins le caractère artificiel de ces dernières. Ce modèle d'hypothyroïdie primaire a en effet permis de mettre en évidence une augmentation très marquée et constante de la concentration plasmatique en TSH, ce qui semble assez éloigné des données existantes chez les chiens naturellement atteints d'hypothyroïdie primaire. Tout en restant prudents sur ce modèle expérimental, les auteurs concluent donc que les taux de TSH dans les valeurs usuelles parfois rencontrés chez des chiens atteints d'hypothyroïdie primaire pourraient éventuellement être en partie dus à des variations ultradiennes, non retrouvées chez le chien euthyroïdien.

## **2. Régulation locale : les déiodases**

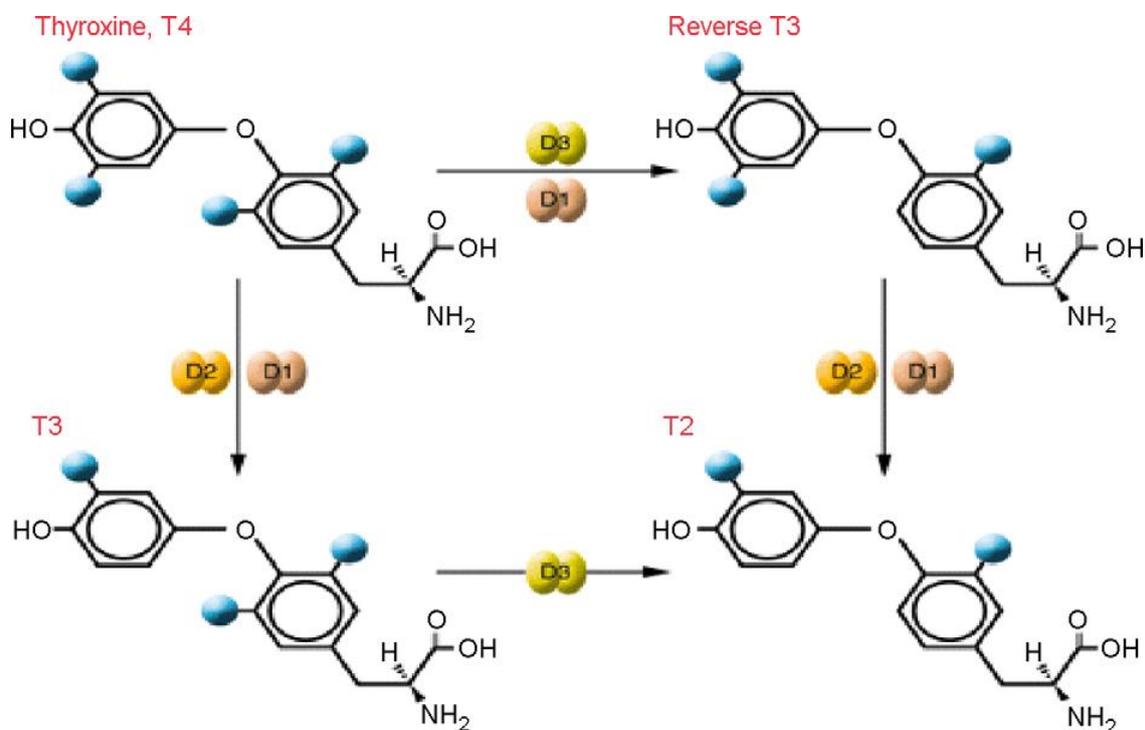
### *2.1. Présentation des déiodases et des réactions de déiodation*

Les déiodases sont des sélénio-enzymes, c'est-à-dire qu'elles contiennent une sélénocystéine dans leur séquence d'acides aminés. La découverte de cette particularité a été permise par le clonage de l'ADN codant pour une des déiodases chez le rat. Le codon associé à la sélénocystéine (UGA) a été identifié sur le site catalytique de l'enzyme, expliquant ainsi la baisse significative de son activité chez des rats carencés en sélénium (Se). Toutes les déiodases contiennent une sélénocystéine au niveau d'une zone très similaire, hautement conservée dans toutes les espèces chez lesquelles l'ADN codant pour ces enzymes a pu être cloné à ce jour, ce qui illustre l'importance de cet acide aminé rare pour les réactions de déiodation (Bianco *et al.*, 2002).

Les réactions catalysées par les déiodases entraînent la suppression de fractions moléculaires des iodothyronines soit au niveau de leurs cycles phénoliques (on parle alors d'ORD pour *outer ring deiodination*) soit au niveau des tyrosines (on parle alors d'IRD pour *inner ring deiodination*). Les réactions d'ORD permettent d'activer la T4 en la transformant en T3, permettant ainsi son passage à l'intérieur de la cellule, tandis que les réactions d'IRD transforment les iodothyronines en des formes inactives d'un point de vue métabolique, la rT3 et la T2. Cette dernière sera ensuite rapidement métabolisée par d'autres déiodations (Ahmed *et al.*, 2008). La concentration cellulaire en T3 et le statut thyroïdien de la cellule sont déterminés par le passage intracellulaire de la T4 plasmatique, la production locale de T3 par déiodation de la T4, ainsi que l'inactivation des hormones. La conversion de T4 en T3 ou rT3 par ORD ou IRD est donc une étape charnière pour la détermination de l'activité biologique des hormones thyroïdiennes. Les déiodases jouent ainsi un rôle majeur dans l'homéostasie des hormones thyroïdiennes en influençant la concentration intracellulaire de T3. Chez

le chien, on considère qu'environ 40% à 60% de la T3 plasmatique dérive de la monodéiodation de la T4 par ORD dans les tissus périphériques (Scott-Moncrieff, 2015).

Il existe trois types de déiodases : les déiodases de type 1 (D1), les déiodases de type 2 (D2), et les déiodases de type 3 (D3). D'après nos connaissances, les trois types de déiodases sont présents chez les mammifères et les oiseaux (Ahmed *et al.*, 2008). Chaque type de déiodases a des distributions tissulaires et des capacités à opérer l'ORD et/ou l'IRD différentes (*cf.* Figure 6). La D1 est la seule déiodase qui puisse réaliser à la fois l'ORD et l'IRD, ce qu'elle fait avec la même efficacité pour l'une ou l'autre de ces réactions. Cette enzyme a donc la faculté de catalyser à la fois des réactions qui activent et des réactions qui désactivent les hormones thyroïdiennes. Chez le rat, elle est retrouvée dans des tissus comme le foie, les reins, le SNC, les intestins, la thyroïde et le placenta. Chez l'homme, en revanche, elle est absente du SNC, sauf dans l'hypophyse, mais présente dans le foie, les reins, et la thyroïde (Bianco *et al.*, 2002). La D2 réalise uniquement l'ORD et se retrouve dans le cerveau, l'hypophyse, les tissus adipeux bruns (BAT pour *brown adipose tissue*) où elle permet la conversion de T4 en T3 pour un usage intracellulaire. Enfin, la D3 catalyse uniquement l'IRD et est retrouvée principalement dans le placenta, le cerveau, et la peau (Yen, 2001).



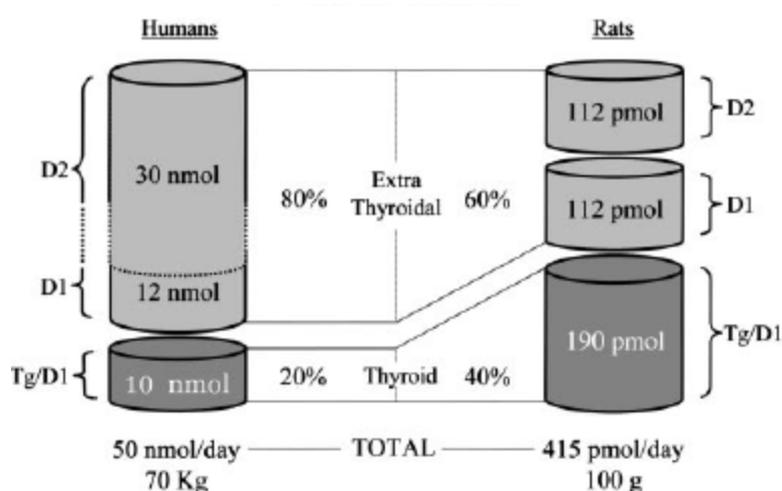
**Figure 6 : Les réactions catalysées par les déiodases**  
(Source : Bianco et Kim, 2006)

La distribution intracellulaire est également différente d'une déiodase à l'autre. Par exemple, au sein des mêmes types cellulaires, la D1 est localisée dans la membrane plasmique, tandis que la D2 est localisée au niveau du réticulum endoplasmique (RE). Il est possible de relier ces différentes localisations aux fonctions biologiques spécifiques de ces deux déiodases. En effet, il a été montré que la D1 est responsable de la majorité des conversions de T4 en T3 destinée à repartir dans la circulation, alors que sa contribution pour la synthèse de T3 destinée à rester dans la cellule (qui sera retrouvée dans le noyau) est minimale en comparaison à la contribution de la D2 pour la synthèse de la T3 dans ce compartiment. La position de la D1 dans la membrane plasmique pourrait donc faciliter son accès à la T4 et la rT3 circulantes ainsi que la libération dans le plasma de la T3 produite à partir de la T4, tandis que la position de la D2 au sein du RE (plus proche du noyau) permettrait sa plus grande contribution à la conversion de la T4 en T3 pour son usage intracellulaire (Bianco *et al.*, 2002).

## 2. 2. Propriétés physiologiques spécifiques des déiodases

### 2. 2. 1. Homéostasie de la T3

La pro-hormone T4 est la iodothyronine majeure sécrétée par la thyroïde chez les individus non carencés en iode, avec un ratio T3 sécrétée/T4 sécrétée d'environ 1 pour 11 chez l'homme (Bianco *et al.*, 2002). La plus grande partie de la production quotidienne de T3 se déroule dans divers tissus extra-thyroïdiens via l'ORD catalysée par D1, principalement dans le foie et les reins, et par D2, dans les tissus adipeux bruns, les muscles squelettiques, l'hypophyse et le cerveau (Ahmed *et al.*, 2008) (cf. Figure 7). Les concentrations plasmatiques en T4 libre et en T3 sont constantes, ainsi tous les tissus sont exposés aux mêmes concentrations d'hormones plasmatiques libres. Cependant, la concentration de T3 libre au sein des différents tissus varie selon la quantité d'hormones transportées et l'activité des déiodases tissulaires. Celles-ci peuvent augmenter (D2) ou diminuer (D3) la T3 et par conséquent les complexes T3-TR indépendamment des taux plasmatiques en hormones thyroïdiennes. En conséquence, l'impact des hormones thyroïdiennes plasmatiques sur les tissus cibles n'est pas le même dans tous les tissus. Dans le foie et les reins, par exemple, la saturation des TRs est normalement de 50% approximativement, tandis que dans le SNC elle est proche de 95%. De plus, dans les tissus adipeux bruns, les niveaux d'activité de la D2 et l'occupation des TRs sont dynamiques et changent en fonction des impératifs métaboliques des tissus. La saturation des récepteurs est d'environ 70% quand l'animal est à température ambiante et augmente jusqu'à environ 100% pendant une exposition à une température de 4°C. Enfin, les changements des concentrations tissulaires en T3 se déroulent au cours du développement selon un programme qui coordonne les ajustements des activités de la D2 et de la D3. Les déiodases modulent aussi le statut thyroïdien des tissus en réponse à une carence en iode, à l'hypothyroïdie, ou à l'hyperthyroïdie. Les cellules auxquelles manque cette capacité à ajuster le taux d'activation ou d'inactivation de T3 et T4 sont les plus affectées, car le statut thyroïdien est alors déterminé par le taux plasmatique de T3 libre. À l'inverse, dans les cellules exprimant D2 et/ou D3, les changements d'activité de ces enzymes vont nuancer les fluctuations de la T3 et de la T4 dans le plasma, constituant ainsi un mécanisme de l'homéostasie thyroïdienne (Bianco *et al.*, 2002).



**Figure 7 : Voies de production de la T3 chez l'homme et chez le rat**

Les lignes en pointillés au niveau des cylindres représentent l'incertitude concernant les contributions exactes de D1 et D2 pour la production extra-thyroïdienne. Les valeurs pour les rats sont normalisés pour 100g de poids corporel (Bianco *et al.*, 2002).

La T3 s'équilibre rapidement dans le plasma par rapport à la plupart des autres tissus parce que les hormones thyroïdiennes traversent la membrane plasmique par des processus spécifiques qui

dépendent de plusieurs transporteurs et sont consommateurs d'énergie. À l'équilibre, on peut estimer la T3 nucléaire à partir de la T3 plasmatique et du ratio concentration nucléaire sur concentration plasmatique en T3 traceur. La mesure de la capacité maximale de liaison aux TRs permet le calcul de la saturation des TRs, qui est aux alentours de 40-50% dans la plupart des tissus. Ainsi, des changements dans la T3 plasmatique lors d'hyper ou d'hypothyroïdie sont reflétés par des changements dans l'occupation des TRs dans ces tissus, ce qui détermine l'intensité des effets biologiques des hormones thyroïdiennes. Cependant, dans les tissus sélectionnés, particulièrement dans l'hypophyse, le cerveau et les tissus adipeux bruns (BAT), il existe une source additionnelle de T3 apportée par une conversion intracellulaire de T4 en T3. Cette T3 peut alors être appelée T3(T4) pour la différencier de la T3(T3) c'est-à-dire de la T3 cellulaire qui provient directement du plasma. Ces tissus contiennent de la D2, et la T3 générée par déiodation de la T4 (réaction catalysée par la D2) vient s'ajouter à celle qui provient du plasma. L'occupation des TRs est donc beaucoup plus élevée (70-90%) et 50 à 80% de la T3 liée à ces TRs est de la T3(T4). Plusieurs tissus, comme par exemple les tissus hépatiques ou rénaux, dans lesquels la T3 plasmatique est la seule source de T3 nucléaire, expriment D1. Comme discuté, les études de microscopie ont suggéré que D2 est localisée au niveau du réticulum endoplasmique en région péri-nucléaire, un compartiment cellulaire ayant un accès préférentiel au noyau, alors que D1 a une distribution cellulaire en anneau à la périphérie de la cellule, typique d'une protéine de la membrane plasmique. La sortie rapide de T3 depuis la cellule dans les tissus contenant de la D1 et sa rétention dans ceux contenant de la D2 expliquent que dans le cerveau on trouve un ratio T3 nucléaire/T3 libre dans le plasma trois à quatre fois plus élevé que dans le foie, les reins ou le cœur. La conséquence de la présence de D2 est que l'impact des variations dans la sécrétion de T4 sur la T3 cellulaire peut être atténué (à un niveau pré-récepteur) par des adaptations de l'activité de l'enzyme. Le rôle de la D2 dans l'homéostasie intracellulaire de la T3 est bien établi dans l'hypophyse, le cerveau et les BAT. Cependant seule une courte liste des effets biologiques de la T3(T4) a été pleinement caractérisée : la régulation feed back de la TSH, la synthèse de GH chez le rat, les gènes impliqués dans la thermogénèse adaptative dans les BAT, et plusieurs enzymes du cerveau de rat nouveau-né. Dans chacun de ces cas, l'effet biologique spécifique est bien mieux corrélé à la T4 plasmatique ou à la T3(T4) qu'à la T3 plasmatique. Cependant, la large distribution de D2 dans les tissus humains suggère qu'il puisse y avoir d'autres effets biologiques dépendants de la T3 qui sont médiés par la T3(T4). Par exemple, dans une étude faisant participer 9 patients hypothyroïdiens régulièrement traités à des doses suffisantes de lévothyroxine pour normaliser leur TSH, la posologie du traitement a été modifiée de 25 µg dans les deux directions. Ces modifications se sont reflétées par des altérations attendues dans les taux de T4 sérique libre et de TSH, mais les concentrations sériques en T3 n'ont pas été significativement modifiées. Les changements en dépense énergétique ont été corrélés directement avec la T4 libre et indirectement avec la TSH sérique, mais pas avec la T3 sérique. Parce qu'approximativement 45% de la dépense énergétique restante se produit dans les muscles squelettiques qui expriment la D2, il est très tentant de faire la spéculation que c'est la T3(T4) et pas la T3(T3) qui est le déterminant physiologique majeur pour les dépenses énergétiques chez l'homme (Bianco *et al.*, 2002).

### **2. 2. 2. Mécanismes compensatoires assurés par les déiodases**

La multiplicité de mécanismes thyroïdiens et extra-thyroïdiens qui se sont développés pour permettre de compenser les conséquences d'une carence en iode sur la synthèse des hormones thyroïdiennes est bien documentée chez l'homme. De la même façon, aucune différence sur la croissance, la consommation de dioxygène, ou l'homéostasie thermique n'a été détectée chez des rats carencés en iode, malgré un taux de TSH dix fois plus élevé et une T4 plasmatique presque indosable. Sans surprise, cependant, si la carence en iode est sévère et prolongée, les signes

d'hypothyroïdie finiront par se développer, avec une consommation en dioxygène réduite et une activité réduite des enzymes dépendantes de la T3. La limite entre la carence en iode compensée et l'hypothyroïdie est difficile à établir expérimentalement parce que la TSH sera élevée dans tous les cas de figure. Le déclenchement rapide de la carence en iode entraîne une série d'adaptations physiologiques sur l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde similaires à celles observées lors d'hypothyroïdie. Le but est de maintenir les taux de T3 tissulaire dans les valeurs normales afin de retarder la mise en place de l'hypothyroïdie. La modification la plus précoce est une baisse en 3,5-monoiodotyrosine, avec une baisse conséquente de la T4 thyroïdienne tandis que la T3 thyroïdienne reste constante. La concentration plasmatique en TSH augmente aussi rapidement, augmentant le piégeage d'iode via le symport iode/sodium, le flux sanguin dans la thyroïde, l'iodation de la tyrosine, et la synthèse des thyroglobulines. Ces modifications s'intensifient avec le temps, et le ratio 3,5-monoiodotyrosine / 3-monoiodotyrosine au sein de la thyroïde est divisé par trois. Le ratio T4 / T3 est, quant à lui, divisé par 25. Cette dernière diminution est liée à une baisse de la teneur en T4 dans la thyroïde et pas à une augmentation de la quantité absolue de T3. De la même façon, l'augmentation du rapport T3 / T4 dans le sérum chez les individus carencés en iode est due à une hypothyroxinémie et pas à une augmentation de la T3 sérique. L'augmentation plasmatique de TSH, ainsi que la chute prononcée de T4 plasmatique et la T3 théoriquement inchangée sont la marque physiologique d'une carence en iode modérée comme lors des phases précoces d'hypothyroïdie primaire (comme celle due à la thyroïdite d'Hashimoto chez l'homme). Les modifications extra-thyroïdiennes liées à une carence en iode ou de l'hypothyroïdie primaire sont plus complexes et impliquent un plus haut degré de spécificité tissulaire. La fraction totale de T4 convertie en T3 augmente chez le patient hypothyroïdien à approximativement 50% contre 25% chez le patient euthyroïdien. Ces résultats pourraient indiquer que la conversion de T4 en T3 catalysée par la D2 n'est pas seulement une source potentielle de T3 extra-thyroïdienne mais aussi qu'une augmentation de la D2 serait un mécanisme important pour préserver la production de T3 lors d'hypothyroïdie primaire. En fait, même quand le taux de T4 circulante est réduit par la suppression de la TSH, il y a une augmentation de l'efficacité de la conversion de T4 en T3. Chez le rat, le taux de conversion de T4 en T3 n'est pas substantiellement modifié en cas d'hypothyroïdie. Cependant, la production extra-thyroïdienne de T3 passe d'un état sensible au PTU, molécule qui inhibe la D1 mais pas la D2, à hauteur d'environ 50%, à une voie qui est complètement insensible à la PTU, indiquant que la contribution relative de la D2 pour la production de T3 a radicalement augmenté. Dans les tissus qui expriment la D2, l'activité de cette enzyme est augmentée pendant les phases de carence en iode ou lors d'hypothyroïdie, ce qui augmente la fraction locale de T4 convertie en T3. Ceci a été particulièrement bien documenté pour le cerveau, au sein duquel l'activité de la D2 et la distribution de l'ARNm sont particulièrement concentrées dans les tanocytes hypothalamiques et la région de l'éminence arquée du nucleus médian. Les tissus adipeux bruns montrent des mécanismes adaptatifs similaires. À cause de la régulation négative de la transcription des gènes *Dio 2* (qui codent pour la D2) par les hormones thyroïdiennes, l'ARNm de D2 augmente chez les animaux déficients en iode dans toutes les sous-régions du cerveau exprimant la D2. Sans surprise cependant, l'augmentation de l'activité de la D2 est bien plus importante que celle de l'ARNm de D2, de la même façon que ce qui est observé chez le rat hypothyroïdien. Ceci est expliqué par l'hypothyroxinémie de la carence en iode *per se* qui agit à un niveau post-transcriptionnel. Ainsi, quand la T4 plasmatique chute, la demi-vie de la D2 est prolongée, ce qui entraîne une augmentation du ratio protéine D2 / ARNm (Bianco *et al.*, 2002).

En plus de l'augmentation de la fraction de T4 convertie en T3, la clairance de la T3 dans le cerveau est réduite en cas d'hypothyroïdie. Ceci peut s'expliquer par le fait que le gène qui code pour la D3 est T3-dépendant et que son activité est corrélée avec le statut thyroïdien. À la fois chez l'adulte et le

nouveau-né, le cerveau du rat répond à une carence en iode par une baisse de l'activité de la D3 qui reste modeste (divisée par deux seulement). Il a été démontré que la distribution de la D3 dans le SNC, comme celle de D2, est hétérogène, avec une expression focale élevée dans l'hippocampe et le cortex cérébral. Ainsi, dans des sous-régions spécifiques du cerveau comme le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet, l'activité de la D3 est diminuée de 80-90%, ce qui représente une variation beaucoup plus élevée que ce qui est observé dans le reste du cerveau. Les conséquences de la chute de l'activité de la D3 sont en premier lieu une augmentation du temps de résidence de la T3 dans les tissus car le taux de dégradation de la T3 par IRD est réduit. Deuxièmement, parce que la T4 est aussi un substrat pour la D3, une proportion plus importante de cette pro-hormone va rester dans le tissu pour être convertie en T3 par D2. Particulièrement dans les tissus comme le cerveau, dans lesquels l'échange de T3 avec le plasma est lent et où la plupart de la T3 est générée *in situ*, il est probable que les fluctuations du taux de dégradation de la D3 aient une plus grande influence sur le niveau de T3 des tissus par rapport à ce qu'il se passe dans des tissus qui sont en équilibre rapide avec le plasma comme le foie ou les reins. Cette hypothèse a été confirmée en utilisant des techniques de double marquage *in vivo* qui ont montré que la disparition du traceur T3 était plus lente dans le cortex cérébral et le cervelet chez les rats hypothyroïdiens, une situation dans laquelle la D3 du SNC est aussi diminuée. L'augmentation de la production de T3(T4) par D2 combinée à la durée de résidence prolongée de T3 va atténuer les effets d'une carence sévère en iode comme ceci a été démontré dans des cas d'hypothyroïdie modérés à sévères par des études utilisant des marqueurs. Ces hypothèses ont été confirmées directement par la mesure des concentrations en hormones thyroïdiennes de différentes régions du SNC chez des rats carencés en iode. Comme attendu, la baisse de la T4 tissulaire était marquée, alors que les concentrations en T3 tissulaire étaient seulement réduites de 50%. Ceci illustre l'efficacité des mécanismes compensatoires pouvant être mis en jeu (Bianco *et al.*, 2002).

### **2. 2. 3. Rôle critique de la D2 pour la régulation feedback de la sécrétion de TSH**

La conversion de T4 en T3 non sensible à la PTU a été constatée pour la première fois avec l'identification du mécanisme par lequel la T4 provoquait rapidement une baisse de libération de TSH chez le rat hypothyroïdien. Cette réduction de la libération de TSH hypophysaire débutait dans les 15 à 30 minutes suivant une injection bolus intraveineuse de T4 ou de T3 et n'était pas bloquée par la PTU. Une série d'études utilisant des injections de combinaisons de <sup>125</sup>I-T4 et de <sup>131</sup>I-T3 ont montré que la <sup>125</sup>I-T3 liée aux TRs apparaissait dans les noyaux hypophysaires 15 minutes après l'injection de <sup>125</sup>I-T4. Cela ne pouvait être expliqué par la présence de <sup>125</sup>I-T3 dans le plasma et n'était pas inhibé par un prétraitement à la PTU. D'autres études réalisées plus tard sur des rats euthyroïdiens ont indiqué que cette voie de conversion intracellulaire de T4 en T3 était aussi présente dans le SNC et le tissu adipeux brun et contribuait pour environ 50% ou plus de la T3 nucléaire sous forme liée au sein des tissus. Il a été directement démontré que cette activité 5'déiodase avait des propriétés cinétiques, une spécificité de substrat, et une régulation bien différentes de celles de D1, bien que D1 soit aussi présente dans l'hypophyse et le cortex cérébral chez le rat (Bianco *et al.*, 2002).

La présence de D2 peut être responsable de la nécessité de taux de T3 et T4 qui soient physiologiques pour la normalisation de la TSH. En cas de carence en iode, la D2 est responsable de l'augmentation de la TSH aux stades précoces de la carence en iode quand la T4 seulement (et pas encore la T3) est diminuée. D'autres études ont montré que la normalisation à la fois de la T3 et de la T4 sont nécessaires pour supprimer la présence d'ARNm codant pour la TRH dans le noyau paraventriculaire et pour normaliser la TSH chez des rats thyroïdectomisés recevant des perfusions de T3 et T4. La D2 est négativement régulée par les hormones thyroïdiennes à la fois au niveau pré-transcriptionnel et au niveau post-transcriptionnel, au moins chez le rat et chez la souris (Bianco *et al.*, 2002).

#### **2. 2. 4. Importance des déiodases pendant le développement**

Les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes sont généralement basses pendant le développement et l'écart entre le contenu sérique en T3 et le contenu tissulaire en T3 permis par les déiodases est alors crucial pour les structures en développement. La signalisation mettant en jeu les hormones thyroïdiennes est étroitement régulée à la fois spatialement et temporellement par les profils d'expression des déiodases. De plus, la voie d'inactivation des hormones thyroïdiennes par la D3 est hautement stimulée pendant le développement, avec une distribution tissulaire bien plus large que chez l'adulte. Ainsi les profils d'expression de la D3 limitent la signalisation due aux hormones thyroïdiennes localement dans les structures en développement et de façon systémique en abaissant les concentrations de T3 circulante dans le sérum (Ahmed *et al.*, 2008).

#### **2. 3. Régulation de la synthèse et de l'activité des déiodases**

La synthèse des déiodases est régulée par de nombreux facteurs. Parmi eux, les hormones thyroïdiennes ont une place majeure. Les glucocorticoïdes, les hormones de croissance, les cytokines (IL-1, IL-6 et TNF $\alpha$ ) lors de maladies, et des facteurs nutritionnels comme la carence en sélénium sont les facteurs de régulation les mieux connus. Une des premières indications montrant que le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes pouvait être modulé par des événements physiologiques ou patho-physiologiques a été la diminution de la concentration en T3 circulante par rapport à celle de T4 avec une augmentation parallèle de la concentration en rT3 observée au cours du jeûne chez l'homme. Des changements similaires se retrouvent chez le patient atteint de maladie aiguë. Les sécrétions thyroïdiennes sont responsables d'environ 20% de la production de T3 chez l'homme. Ainsi, la réduction aiguë de la T3 sérique pendant le jeûne ou la maladie à moins de 50% de la valeur usuelle doit provenir, au moins en partie, d'un déficit de conversion de la T4 en T3 par la D1 ou la D2, ou d'une augmentation de la clairance de la T3 par la D3 (Bianco *et al.*, 2002). L'activité des déiodases est également influencée par la présence de cofacteurs nécessaires aux réactions de déiodation. Ainsi, les taux de déiodation dépendent à la fois de l'enzyme et du cofacteur (Larsen and Zavacki, 2012).

#### **2. 4. Catabolisme et excrétion des hormones thyroïdiennes**

La D1 et la D3 catalysent l'IRD qui permet la production de rT3, étape clé de l'inactivation de T3. La conjugaison des hormones thyroïdiennes avec des glucuronides solubles et des sulfates dans le foie suivie par leur excrétion dans la bile et l'urine représente une autre voie métabolique majeure pour l'élimination des hormones thyroïdiennes (Scott-Moncrieff, 2015). Il existe également une circulation entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes. En effet, la flore intestinale permet la déconjugaison de certains de ces composés et améliore les apports en hormones thyroïdiennes (Yen, 2001).

#### **2. 5. Conclusion**

La source de la plus grande partie de la T3 circulante est fournie par la D1, tandis que la D2 fournit l'hormone qui se liera aux récepteurs nucléaires. En utilisant des tests à la fois sensibles et spécifiques, il est devenu évident qu'à la fois la D2 et la D3 sont largement distribuées dans les tissus des vertébrés (*cf.* Tableau II). Les interactions complexes entre les activations par la D2 et les inactivations par la D3 dans les tissus qui expriment ces enzymes déterminent la concentration intracellulaire de T3. Ceci procure une importante flexibilité pour les processus de développement et de régénération tissulaire, autorisant un contrôle raffiné des concentrations intracellulaires en T3. Leur action fournit donc une flexibilité dynamique à ce qui est en apparence un système hormonal très statique (Larsen and Zavacki, 2012).

**Tableau II : Actions et distribution des déiodases**

HT : hormones thyroïdiennes, HPT : hypothalamus-hypophyse-thyroïde, ORD : outer ring deiodination, IRD : inner ring deiodination (d'après Ahmed *et al.*, 2008 ; Larsen et Zavacki, 2012)

	<b>D1</b>	<b>D2</b>	<b>D3</b>
<i>Substrats → Produits</i>	T4 → T3, rT3 → T2	T4 → T3, T3 → T2	T4 → rT3 → T2
<i>Actions directes sur les HT</i>	Production de T3 sérique (ORD) Clairance de la rT3 sérique (IRD)	Production intracellulaire de T3 (ORD)	Catabolisme de T4, T3 et rT3 (IRD)
<i>Rôles</i>	Activations des HT Régulation de l'axe HPT Développement et différenciation tissulaire / Inactivation des HT	Activations des HT Régulation de l'axe HPT Développement et différenciation tissulaire Thermogenèse / 	/ Régulation de l'axe HPT Développement et différenciation tissulaire / Inactivation des HT
<i>Distribution</i>	Foie, reins, thyroïde La D1 n'est pas exprimée dans les cellules du SNC chez l'homme.	Cerveau, hypophyse, tissu adipeux brun, thyroïde (chez l'homme), muscles squelettiques	Cerveau, peau, SNC, tissus fœtaux, placenta, utérus
<i>Activité et régulation lors d'hypothyroïdie</i>	Diminue	Augmente	Diminue
<i>Activité et régulation lors d'hyperthyroïdie</i>	Augmente	Diminue	Augmente

## G. Effets des hormones thyroïdiennes sur les tissus cibles

Les hormones thyroïdiennes régulent de nombreux processus métaboliques, influencent la concentration et l'activité de nombreuses enzymes, le métabolisme de substrats, de vitamines, de minéraux, la sécrétion et les taux de dégradation de toutes les autres hormones, ainsi que la réponse des tissus cibles à ces hormones. Les hormones thyroïdiennes ont une importance critique lors du développement fœtal, en particulier en ce qui concerne le système nerveux et le squelette. Elles stimulent la calorigénèse, la synthèse enzymatique et protéique, le métabolisme des lipides et des carbohydrates. Elles ont des effets chronotropes et inotropes marqués sur le cœur, augmentent le nombre et l'affinité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, potentialisent la réponse aux catécholamines. Elles sont nécessaires pour le fonctionnement normal des centres respiratoires, stimulent l'érythropoïèse, le renouvellement osseux, augmentant à la fois la formation et la résorption osseuse. En substance, aucun tissu ou organe n'échappe aux effets néfastes d'une carence ou d'un excès en hormones thyroïdiennes (Scott-Moncrieff, 2015).

### 1. Os

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour le développement du squelette et joue un rôle important pour la croissance et le maintien de la masse osseuse. Chez l'homme, pendant l'enfance, un déficit en hormones thyroïdiennes entraîne un retard de croissance, tandis qu'un excès en hormones thyroïdiennes accélère la croissance. À l'âge adulte, un excès d'hormones thyroïdiennes entraîne un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse résultant en une perte nette de masse osseuse et un risque accru de fractures liées à l'ostéoporose. Une fois l'âge adulte atteint en revanche, il n'existe pas d'effet connu d'un déficit en hormones thyroïdiennes sur le squelette (Bassett *et al.*, 2003).

## 2. Cœur

Les hormones thyroïdiennes abaissent la résistance vasculaire périphérique, augmente le volume sanguin, et ont un effet inotrope et chronotrope positif sur la fonction cardiaque. La combinaison de ces effets sur la circulation générale et le cœur lui-même augmente le débit cardiaque. Les patients hyperthyroïdiens ont un débit cardiaque plus important tandis que les patients hypothyroïdiens ont un débit cardiaque, un volume d'éjection systolique, et un volume vasculaire plus faible ainsi qu'une résistance vasculaire périphérique plus élevée. Ces effets sont médiés par diverses actions génomiques des hormones thyroïdiennes. Elles augmentent la synthèse protéique totale dans le cœur et régulent la transcription de plusieurs gènes codant pour des protéines spécifiques qui sont critiques pour la fonction cardiaque comme la myosine à chaînes lourdes (MHC *pour myosin heavy chain*) (Yen, 2001).

Le taux de relâchement diastolique du cœur est lié aux concentrations intracellulaires de  $\text{Ca}^{2+}$  et à l'activité de la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase du réticulum sarcoplasmique (SERCA2). L'ATPase est une pompe ionique qui retire du calcium du cytosol pour le stocker dans le réticulum sarcoplasmique pendant la diastole. La baisse du taux intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  durant la systole amène par la suite à la relaxation musculaire. Les rats hypothyroïdiens ont des taux diminués d'ARNm SERCA2 qui peuvent être nettement stimulés par l'administration de T3. Des données similaires ont pu être recueillies dans des cardiomyocytes de fœtus de poulet. Ces résultats suggèrent que l'induction de cette ATPase peut jouer un rôle pour l'induction d'une augmentation du débit cardiaque par les hormones thyroïdiennes en permettant un relâchement plus rapide du cœur (effet lusitrope) (Yen, 2001).

La T3 régule également l'expression d'autres canaux ioniques dans le cœur comme le canal à potassium voltage dépendant et la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Les hormones thyroïdiennes régulent le nombre de récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans le cœur et peuvent ainsi induire une augmentation de la sensibilité aux catécholamines. Des modèles murins transgéniques ont été utilisés pour observer les effets d'une délétion de tel ou tel isoforme de TRs au niveau du cœur. Les souris KO pour TR $\alpha$  (TR $\alpha$  -/-) ont montré un rythme cardiaque plus bas et une prolongation de l'intervalle QRS sur l'électrocardiogramme, tandis que les souris KO pour TR $\beta$  (TR $\beta$ -/-) avaient un rythme cardiaque plus élevé qui ne répondait pas à l'administration d'hormones thyroïdiennes. Ces résultats montrent que TR $\alpha$  pourrait avoir un rôle majeur pour le maintien du rythme cardiaque basal, tandis que TR $\beta$  pourrait être l'agent médiateur de la stimulation du rythme cardiaque par les hormones thyroïdiennes (Yen, 2001).

## 3. Foie

Les hormones thyroïdiennes ont divers effets sur la fonction hépatique tels que la stimulation d'enzymes qui régulent la lipogénèse et la lipolyse ainsi que des processus oxydatifs. Elles régulent ainsi certaines enzymes lipogéniques comme l'enzyme malique, la glucose-6-phosphate déshydrogénase, et la *fatty acide synthase*. Dans le cas de l'enzyme malique, qui a été largement étudiée chez l'homme, il y a une induction diphasique de l'ARNm à 4h et 24 h, ce qui suggère qu'il pourrait y avoir une stimulation initiale directe par la T3 et un effet secondaire dû à la stimulation par un autre produit génétique régulé par la T3. Chez le rat, de nombreuses enzymes lipogéniques peuvent aussi être régulées par les hormones de croissance qui sont elle-même régulées par la T3. Il est intéressant de noter que l'enzyme malique est très sensible à la T3 dans le foie, mais pas dans le cerveau, ce qui laisse penser qu'il existe des facteurs de régulation tissu-spécifiques. L'hypothyroïdie est classiquement associée à une hypercholestérolémie. Le mécanisme principal de cet effet pourrait être une plus faible clairance du cholestérol résultant en une baisse du nombre de récepteurs LDL. De plus, le génotype du récepteur LDL pourrait influencer l'élévation du taux sérique de cholestérol

LDL chez les patients hypothyroïdiens et leur réponse au traitement à la thyroxine. Un autre mécanisme pourrait être une baisse d'activité de la lipase en cas d'hypothyroïdie qui diminue la conversion des lipoprotéines de densité moyenne en LDL et le métabolisme des HDL. Il reste à savoir si ces effets sont directement ou indirectement sous influence des hormones thyroïdiennes. Plusieurs TREs supposés ont été identifiés dans la région promotrice distale des gènes de la lipase hépatique et de l'apolipoprotéine A1. Il a également été montré que les hormones thyroïdiennes régulent l'expression de plusieurs protéines et enzymes importantes impliquées dans la synthèse et le métabolisme du cholestérol comme les récepteurs LDL, la cholestérol-ester-hydrolase, et la cholestérol-acyltransférase. TR $\beta$ 1 est l'isoforme exprimé de façon prédominante dans le foie, alors que TR $\alpha$ 1 est l'isoforme majeur exprimé dans le cœur. Les hormones thyroïdiennes ont de larges effets car elles régulent l'expression de gènes au niveau de divers voies métaboliques et fonctions cellulaires comme la glucogenèse, la lipogenèse, les voies de signalisations de l'insuline et de l'adénylate cyclase, la prolifération cellulaire, ainsi que l'apoptose (Yen, 2001).

#### **4. Tissus adipeux**

##### *4. 1. Tissus adipeux blancs (WAT)*

Les hormones thyroïdiennes peuvent induire la différenciation des pré-adipocytes en tissu adipeux blanc (WAT pour *white adipose tissu*) chez les jeunes rats. Il a été montré que la T3 n'induit pas seulement l'accumulation intracellulaire de lipides et marqueurs spécifiques des adipocytes comme l'enzyme malique ou la glycérophosphate déshydrogénase, mais stimule aussi la prolifération des adipocytes et la formation d'amas de cellules adipeuses. Des études chez le rat adulte ont montré que la T3 joue un rôle majeur dans la régulation de la consommation basale en dioxygène, l'accumulation de graisses, la lipogenèse et la lipolyse. Dans les WAT, la T3 induit des enzymes lipogéniques clés comme l'acétyl-CoA-carboxylase, l'enzyme malique, la glucose-6-phosphate déshydrogénase, et la *fatty acid* synthase. L'expression de ces gènes est aussi modulée par d'autres facteurs comme un régime riche en carbohydrates, l'insuline, et l'AMPc. De plus, la T3 régule également la lipolyse d'une façon coordonnée avec la lipogenèse. La stimulation de la lipolyse par les hormones thyroïdiennes pourrait activer d'autres systèmes de récepteurs hormonaux nucléaires et ainsi promouvoir des différenciations (Yen, 2001).

##### *4. 2. Tissus adipeux bruns (BAT)*

L'exposition au froid provoque le frissonnement et la libération de catécholamines qui permettent une thermogénèse adaptative utilisant d'autres mécanismes que le frissonnement. Chez les petits mammifères et les nouveau-nés humains ces mécanismes de thermogénèse adaptative contribuent largement à la maintenance d'une température corporelle et sont médiés par l'expression nucléaire de la protéine UCP1 (une protéine mitochondriale qui découple la phosphorylation oxydative pour optimiser la production de chaleur) dans les tissus adipeux bruns. Cela requiert l'action synergique des catécholamines (la noradrénaline notamment) et des actions génomiques classiques des hormones thyroïdiennes qui ensemble permettent une multiplication par trois du taux d'UCP1 mitochondrial après 4 à 55 jours ainsi qu'une modulation de la réponse lipolytique. La stimulation des BAT par le système orthosympathique fait intervenir majoritairement, mais pas exclusivement, les récepteurs  $\beta$ 3-adrénergiques (Yen, 2001). Les catécholamines augmentent aussi rapidement le taux de déiodases de type 2 (D2) dans les BAT, entraînant une augmentation des concentrations en hormones thyroïdiennes spécifiquement dans ce tissu, et un doublement du taux plasmatique de T3 (Bassett *et al.*, 2003).

La sélénodéiodase de type 2 (D2) est, comme vu précédemment, une séléno-enzyme pour laquelle code le gène Dio2, et est exprimée entre 10 et 50 fois plus pendant le stress induit par le froid dans les BAT. L'équipe de de Jesus *et al.* (2001) a montré que malgré des concentrations plasmatiques en T3 dans les valeurs usuelles, des souris mutantes chez lesquelles le gène Dio2 a été éliminé de façon ciblée (Dio2<sup>-/-</sup>) sont entrées en hypothermie en raison d'une mauvaise thermogenèse adaptative dans les BAT, compensée néanmoins par un frissonnement intense ayant abouti à une perte de poids conséquente, lorsqu'elles ont été soumises à un stress thermique par le froid. Ce phénomène s'est produit malgré une concentration normale en UCP1. Ces anomalies évoquant des symptômes retrouvés en cas d'hypothyroïdie ont été totalement réversibles suite à l'administration de T3 en 14 heures. D'autres études montrent qu'UCP1 dépend principalement de TR $\beta$  alors que la réponse orthosympathique normale des adipocytes bruns requiert le TR $\alpha$ . La T3 générée au niveau intracellulaire est nécessaire pour la saturation des TR $\alpha$ , qui a une affinité pour la T3 environ quatre fois plus faible que celle des TR $\beta$ . Ainsi, la D2 est un composant essentiel de la synergie entre le système orthosympathique et les hormones thyroïdiennes pour la régulation de l'homéostasie thermique chez les petits mammifères.

La potentialisation de l'induction de la D2 par la T3 s'observe seulement dans les BAT, alors que dans les autres types tissulaires la T3 inhibe la D2. De plus, les hormones thyroïdiennes augmentent l'expression de l'UCP2 non-BAT, de l'UCP3 et du porteur ADP/ATP ce qui suggère un rôle régulateur au sein des mitochondries à partir d'autres tissus (Bassett *et al.*, 2003). Les différents effets des hormones thyroïdiennes sur les tissus cibles (hors SNC) sont résumés dans le tableau III.

**Tableau III : Les différents effets des hormones thyroïdiennes sur les tissus-cibles hors SNC**

DC : débit cardiaque, VES : volume d'éjection systolique, RVP : résistance vasculaire périphérique (d'après de Jesus *et al.*, 2001 ; Yen *et al.*, 2001 ; Bassett *et al.*, 2003 ; Spreux *et al.*, 2009 ; Scott-Moncrieff, 2015)

Tissus cibles	Effets des hormones thyroïdiennes
<i>Os</i>	Développement du squelette au stade fœtal Croissance et maintien de la masse osseuse Régulation de la formation et de la résorption osseuse Stimulation de l'érythropoïèse
<i>Cœur</i>	Inotrope + Chronotrope + Lusitrope
<i>Reins</i>	Augmentation du débit de filtration glomérulaire
<i>Foie</i>	Augmentation de la glycogénolyse Régulation de la néoglucogenèse Régulation de la lipogenèse Stimulation de l'enzyme malique Lipolyse
<i>Tissus adipeux</i> <i>WAT</i> <i>BAT</i>	Différenciation des pré-adipocytes Augmentation de la production de chaleur et thermogenèse adaptative chez les petits mammifères
<i>Gonades</i>	Développement folliculaire Formation du corps jaune Ovulation
<i>Métabolisme basal</i>	Augmentation de la calorigenèse et consommation basale de dioxygène Thermogenèse Métabolisme des lipides et des carbohydrates Biosynthèse des protéines Potentialisation des catécholamines

## 5. Système nerveux central

Il est maintenant bien établi que le cerveau des mammifères est une cible directe des hormones thyroïdiennes, à la fois au cours du développement et chez les individus adultes. En effet, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes sont exprimés dans les neurones, les oligodendrocytes, et les astrocytes, qui sont les trois types cellulaires les plus courants dans le cerveau (Ahmed *et al.*, 2008).

### 5. 1. Effets des hormones thyroïdiennes sur le SNC au cours du développement

#### 5. 1. 1. Effets des hormones thyroïdiennes sur le développement cérébral du fœtus

Le développement normal du cerveau *in utero* et pendant la période néonatale requiert la présence d'hormones thyroïdiennes. Celles-ci ont des interactions avec le cytosquelette qui interviendront notamment dans de nombreux phénomènes de migration cellulaire (*cf.* Tableau IV). Elles sont également essentielles à la croissance des dendrites et des axones, à la formation des synapses, à la myélinisation, et à la gliogenèse (*cf.* Tableau V). De nombreuses espèces ont permis d'étudier le développement pré et post-natal de la glande thyroïde (cobaye, opossum, hamster doré, rat, lapin) ou encore les changements structuraux et fonctionnels de cette glande liés à l'âge (rat Sprague-Dawley, carouge à épauettes, cobaye, chat, chien, cochon, cheval, vache, embryons de truite arc-en-ciel, humain). Alors que le rôle des hormones thyroïdiennes dans le développement intra-utérin est établi chez l'homme et le mouton, il n'est pas encore clairement établi chez le rat (Ahmed *et al.*, 2008).

**Tableau IV : Importance du cytosquelette comme cible des hormones thyroïdiennes dans le cerveau (d'après Ahmed *et al.*, 2008)**

<b>Développement précoce du cervelet</b>
(a) Les composants des microtubules, de la tubuline, et des microtubules associés aux protéines (MAPs) montrent des changements dépendants aux hormones dans la transcription et l'abondance des protéines. (b) L'organisation des fibres d'actine est régulée par les hormones thyroïdiennes. (c) La migration cellulaire requiert un contact avec le cytosquelette.
<b>Fonction des astrocytes</b>
(a) La polymérisation de l'actine est régulée par les hormones thyroïdiennes. (b) Le <i>clustering</i> des récepteurs à intégrine requiert un cytosquelette « à actine » intact. (c) Les dépôts de laminine à la surface des astrocytes sont régulés par les hormones thyroïdiennes.

TR $\alpha$ 1 est exprimé dans tout le cerveau depuis le développement fœtal précoce et est alors responsable de l'ensemble des liaisons à la T3 dans le cerveau fœtal. TR $\beta$ 1 est absent ou très peu exprimé, sauf dans quelques zones comme la cochlée ou le cervelet. Cependant, l'expression des ARNm codant pour TR $\beta$ 1 est multipliée par 40 dans tout le cerveau peu de temps après la naissance pour atteindre un taux stable environ 10 jours plus tard qui persistera chez l'adulte. À l'inverse, la production d'ARNm codant pour TR $\alpha$ 1 subit une multiplication par deux uniquement, transitoire, puisque cette production retombe deux semaines après la naissance au niveau qui sera retrouvé chez l'adulte. Cette augmentation précoce de TR $\beta$ 1 coïncide avec le pic néonatal de T3 et suggère qu'il pourrait y avoir une coordination temporelle dans la façon dont les isoformes spécifiques des TRs régulent le programme de développement par leur action sur leurs gènes cibles critiques. Des patterns temporels similaires d'expression ont aussi été observés chez le poussin et certains têtards (Yen, 2001).

**Tableau V : Les rôles des hormones thyroïdiennes dans le développement cérébral normal**

HT : hormones thyroïdiennes (d'après Ahmed *et al.*, 2008)

<b>Stades embryonnaires précoces du développement</b>
Pas d'effet des HT sur l'induction neuronale, la neurulation, l'établissement de la polarité et la segmentation.
<b>Migration cellulaire et formation des couches</b>
<i>Cortex cérébral</i> : les HT contribuent au positionnement correct des neurones néocorticaux et donc aux patterns de couches normaux, et à la distribution des connexions du corps calleux. <i>Cervelet</i> : les HT contrôlent le taux de migration des cellules granulaires depuis la couche germinale externe à la couche germinale interne. De plus, le timing de cette migration dans le cervelet en développement est aussi régulé par les HT.
<b>Différenciation des neurones et des cellules gliales</b>
<i>Types neuronaux spécifiques</i> : i. Contrôle du développement des dendrites et du nombre d'épines dendritiques des cellules pyramidales du néocortex et de l'hippocampe. Les épines dendritiques sont importantes pour la plasticité synaptique. ii. Influence sur la différenciation des cellules cholinergiques du tronc cérébral et du cerveau antérieur. iii. Maturation des arborisations dendritiques des cellules de Purkinje : en l'absence d'HT les cellules de Purkinje ont des dendrites primaires allongées, une arborisation dendritique réduite et des connexions axo-somatiques persistantes. <i>Différenciation des oligodendrocytes</i> : i. T3 est un facteur d'information pour la différenciation des cellules souches en oligodendrocytes. ii. Les HT sont nécessaires pour une bonne myélinisation. Les rats hypothyroïdiens montrent de façon transitoire une expression réduite des gènes codant pour la myéline et de façon permanente un nombre réduit d'axones myélinisés.

### **5. 1. 2. Rôle des hormones thyroïdiennes maternelles**

Les hormones thyroïdiennes maternelles régulent la croissance et le métabolisme des nouveau-nés et jouent un rôle essentiel dans le développement et la différenciation du SNC en fonction des différentes régions cérébrales et du stade de développement. Les actions les plus importantes des hormones thyroïdiennes dans le développement du SNC ont lieu alors que les niveaux d'hormones thyroïdiennes (chez l'individu en développement) sont plus bas que ceux de la mère et que l'axe hypothalamo-thyroïdien n'est pas encore fonctionnel (*cf.* Tableau VI). Un déficit d'hormones thyroïdiennes maternelles modéré et délimité dans le temps pendant la gestation peut donc avoir des conséquences délétères sur la morphologie cérébrale de la descendance (Ahmed *et al.*, 2008). Ainsi, plusieurs études ont suggéré que le statut thyroïdien maternel pourrait avoir des effets neuropsychologiques chez l'enfant (Yen, 2001).

### **5. 1. 3. Effets des hormones thyroïdiennes sur les hormones hypophysaires**

Les hormones thyroïdiennes régulent la synthèse et la sécrétion de plusieurs hormones hypophysaires. Chez les rats hypothyroïdiens, l'hormone de croissance est absente au niveau de l'hypophyse. De plus, la T3 peut stimuler la transcription d'ARNm codant pour la GH ainsi que la synthèse de GH dans des cellules tumorales hypophysaires chez le rat. Chez l'homme, en revanche, la T3 n'a qu'une capacité limitée à réguler la synthèse de GH. Par exemple, chez l'enfant hypothyroïdien, un retard de croissance est observé mais les taux sériques de GH sont normaux. Les études de co-transfection utilisant le promoteur de la GH n'ont pas mis en évidence de stimulation par les hormones thyroïdiennes. Les études sur les cultures de somatotropes tumoraux chez l'homme ont montré que la T3 stimulait la libération de GH mais avait des effets aléatoires sur sa transcription. Comme vu précédemment, les hormones thyroïdiennes peuvent aussi réguler négativement la TSH par des mécanismes directs et indirects, par exemple en abaissant la transcription d'une sous-unité d'hormones glycoprotéiques (commune à la TSH, la LH, la FH et la

hCG) et les gènes codant pour la sous-unité  $\beta$  de la TSH. La T3 peut aussi ralentir la production d'ARNm codant pour la prolactine notamment par des effets directs sur la transcription. (Yen, 2001).

**Tableau VI : L'influence des hormones thyroïdiennes sur le développement du SNC**

HT : hormones thyroïdiennes (d'après Ahmed *et al.*, 2008)

<b>Phase 1 : Période précédant les premières synthèses d'HT fœtales</b>	
10-12 premières semaines de gestation chez l'homme - 17 premiers jours de gestation chez le rat	Toute exposition aux HT pendant cette période vient de la mère. La neurogenèse de la plus grande partie du tronc cérébral et d'une portion importante du cerveau a lieu durant cette phase. Des migrations neuronales ont lieu mais la maturation neuronale, la formation des neurites (axones ou dendrites) et le développement synaptique dans le cerveau antérieur n'ont pas encore commencé.
<b>Phase 2 : Période d'exposition aux hormones fœtales</b>	
2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestre de gestation chez l'homme - 4 derniers jours de gestation chez le rat	Pendant cette période, la thyroïde fœtale synthétise et libère activement des HT. Ainsi le cerveau du fœtus en développement est exposé aux HT fœtales (et peut être encore aux HT maternelles).
<b>Phase 3</b>	
Après la naissance	Durant cette période le cerveau est dépendant des hormones sécrétées par la thyroïde du nouveau-né. Chez les rats, cette phase comprend une période où se déroule la majeure partie de la prolifération, de la migration et de la différenciation neuronale dans le cervelet, alors que la neurogenèse et la migration sont déjà presque achevées dans le cerveau antérieur. Il s'agit d'une phase très importante pour la différenciation neuronale et la myélinisation du cerveau antérieur. Il a pu être montré que des taux d'HT suffisants étaient nécessaires pour le déroulement normal de chacun de ces événements.

#### **5. 1. 4. Effets des hormones thyroïdiennes sur la transmission synaptique au cours du développement**

La transmission synaptique est régulée par des neurotransmetteurs et est dépendante des potentiels d'action. Les potentiels d'actions sont, quant à eux, régulés par la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase membranaire. De plus, la synthèse de protéines spécifiques nécessaires à la transduction du signal et à la libération de neurotransmetteurs est régulée par les hormones thyroïdiennes. Dans des études plus anciennes, l'hypothyroïdie néonatale altère de façon significative les propriétés cinétiques de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase située sur les membranes synaptiques. De plus, la déficience en hormones thyroïdiennes produit également une déficience en  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase dans le cerveau, ce qui peut conduire à des altérations des chaînes d'excitation de l'hippocampe, car les systèmes de restockage de glutamate dans les cellules gliales et les neurones du SNC sont dépendants du gradient de sodium. On peut déduire des résultats précédents que des perturbations de l'activité de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase ou de la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase comme conséquence d'une altération des hormones thyroïdiennes durant des périodes critiques du développement cérébral pourrait être un des mécanismes biochimiques responsables de certains dysfonctionnements du SNC (Ahmed *et al.*, 2008).

#### **5. 2. Effets des hormones thyroïdiennes sur le SNC après le développement**

Malgré l'importance des hormones thyroïdiennes dans le cerveau, il y a relativement peu de gènes connus pour être directement régulés par les hormones thyroïdiennes, et parmi eux la plupart n'ont été caractérisés que partiellement (Yen, 2001). En revanche, il a été montré que les astrocytes : (1) présentent des récepteurs aux hormones thyroïdiennes ; (2) sont dépendants des hormones

thyroïdiennes pour le transport du glucose (3) sont dépendants des hormones thyroïdiennes pour l'expression de protéines structurales spécifiques (4) montrent une corrélation positive entre le taux d'hormones thyroïdiennes et l'expression des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Mais cette très forte relation entre le SNC et les hormones thyroïdiennes n'est pas restreinte aux cellules nerveuses. Des effets métaboliques, comme ceux qui affectent la respiration mitochondriale, le métabolisme de l'acétate, ont été montrés dans le cerveau en réponse aux hormones thyroïdiennes (Smith *et al.*, 2002). De plus, des études sur certains facteurs neurotropes cérébraux ont montré que les hormones thyroïdiennes pouvaient réguler leur expression via leurs promoteurs, pendant le développement et avec une spécificité topologique. Les hormones thyroïdiennes régulent aussi plusieurs gènes qui sont impliqués dans une large gamme de fonctions cellulaires : la glutamine synthase, la protéine C kinase, le substrat RC3/neurogranine, la prostaglandine D2 synthase, des facteurs de transcription, des molécules d'adhésion, ou des protéines de la matrice (Yen, 2001).

### **5. 2. 1. Passage et distribution des hormones thyroïdiennes dans le cerveau**

Chez l'homme, il existe deux voies par lesquelles les hormones thyroïdiennes peuvent entrer dans le cerveau chez l'adulte. La voie prédominante est celle de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui implique un transport direct à travers l'endothélium capillaire et dans les cellules cérébrales. Le transport des hormones par cette route dépend de la concentration sérique des hormones (influencée par les relations avec les protéines de liaison sériques), des systèmes de transport via l'endothélium, et des systèmes de transport au sein des cellules cérébrales. La seconde voie, minoritaire, est celle qui emprunte le liquide céphalo-rachidien (au sein du canal rachidien et du plexus choroïde). La transthyrétine (TTR) est une protéine de liaison qui se lie à la T4 mais pas à la T3. Elle est produite par le plexus choroïde et sécrétée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). La TTR s'attache ensuite à la T4 qui entre dans le LCR par le plexus choroïde et pourrait d'après certains auteurs jouer un rôle important dans le transport de la T4 aux cellules cérébrales. Chez les rongeurs, la TTR se lie à la T4 dans le plasma également. Pahla *et al.* (2002) se sont penchés sur le rôle de la TTR pour le passage des hormones thyroïdiennes et leur distribution dans le cerveau dans un modèle murin transgénique totalement dépourvu de TTR. Leur approche était morphologique avec l'utilisation de films auto-radiographiques préparés 3h et 19h après injection soit de  $^{125}\text{I}$ -T4 à activité hautement spécifique soit de  $^{125}\text{I}$ -T3. L'analyse des images devait permettre de démontrer les changements régionaux dans la distribution des hormones, et de souligner les altérations de livraison d'iodothyronine depuis les ventricules jusqu'au parenchyme cérébral. Les résultats ont montré une absence de modification qualitative ou quantitative entre les souris qui possédaient la TTR et celles qui en étaient dépourvues. Dans ces conditions expérimentales, la TTR n'était donc pas nécessaire pour le passage et la distribution des hormones thyroïdiennes dans le cerveau.

### **5. 2. 2. Régulation des hormones thyroïdiennes dans le cerveau**

Dans un état hypo ou hyperthyroïdien, le contenu total en T3 du cerveau est considérablement moins altéré que dans d'autres tissus comme le foie. Cette relative stabilité du niveau de T3 semble être due au moins en partie aux mécanismes d'auto-régulation internes au cerveau qui agissent à la fois sur la conversion de T4 en T3 et sur la métabolisation de T4 et T3 en composés inactifs via les déiodases (Ahmed *et al.*, 2008).

### **5. 2. 3. Interactions entre les hormones thyroïdiennes et les neurotransmetteurs**

- *Interactions des hormones thyroïdiennes avec le système cholinergique*

Les fibres cholinergiques partant de l'hippocampe pour rejoindre le cerveau antérieur, incluant le striatum, sont particulièrement sensibles à la déficience en hormones thyroïdiennes. Ces régions du

cerveau (hippocampe, cerveau antérieur) ont un taux particulièrement élevé de récepteurs aux hormones thyroïdiennes pendant le développement et sont les sites où les hormones thyroïdiennes régulent la production du facteur de croissance des nerfs (NGF pour *nerve growth factor*). Les hormones thyroïdiennes et le NGF coopèrent au développement de systèmes cholinergiques spécifiques dans le SNC. Les hormones thyroïdiennes pourraient ainsi réguler le développement de la neurotransmission par leur action sur la production de NGF dans ces régions du cerveau. Chez le rat, les neurotransmetteurs cérébraux de types cholinergiques et aminergiques sont aussi particulièrement sensibles aux altérations post-natales du statut thyroïdien. Les perturbations interviennent dans les taux de neurotransmetteurs, l'activité métabolique des enzymes, le nombre de récepteurs. Des résultats similaires ont été obtenus dans des modèles de cultures cellulaires de neurones de rat. En revanche, les hormones thyroïdiennes n'ont pas d'effet sur les récepteurs de type muscarinique (Ahmed *et al.*, 2008).

Les fibres cholinergiques sont importantes pour la mémoire et l'apprentissage, et un système cholinergique fonctionnel est le prérequis pour des performances dans les tâches de mémorisation spatiale chez les rongeurs (Ahmed *et al.*, 2008). L'équipe de Smith *et al.* (2002) s'est intéressée à cette interdépendance entre les hormones thyroïdiennes, l'acétylcholine, le NGF et la fonction hippocampique en étudiant les possibles effets des hormones thyroïdiennes sur les performances lors d'un test de mémoire spatiale où les fonctions de l'hippocampe et l'activité cholinergique sont reconnus comme importants. Des groupes de 20 rats ont reçu du NaCl 0.9% (groupe contrôle), de la L-T4 (lévothyroxine) à 2.5 ou 5 mg/kg/j pendant 4 jours pour le groupe « traitement subchronique », ou 0, 5 ou 10 mg/kg tous les 3 jours pendant 28 jours pour le groupe « traitement chronique ». Les rats ont passé le test du labyrinthe aquatique (ou *watermaze*) qui consiste à évaluer leur capacité à retrouver une plate-forme visible ou immergée. La moitié des animaux de chaque groupe a reçu une dose de 1mg/kg de scopolamine 40 minutes avant ce test afin de provoquer un déficit cognitif. En effet, la scopolamine est parasympholytique qui agit comme antagoniste compétitif de l'acétylcholine. Les résultats montrent que l'administration de T4 (dans le groupe sub-chronique comme dans le groupe chronique) augmente la capacité des rats à apprendre la tâche de mémorisation spatiale, par rapport au contrôle. De plus, le traitement à la T4 a réduit les déficits causés par la scopolamine. Il a été montré que l'amélioration des performances se produisait parallèlement à une activité cholinergique significativement augmentée dans le cortex cérébral et l'hippocampe des individus traités. Ces résultats démontrent que la L-T4 a un effet de stimulateur des fonctions cognitives potentiellement médiée par l'activité cholinergique. Les résultats soutiennent de précédentes études qui montraient une relation entre les hormones thyroïdiennes et l'acétylcholine et soulignent les mécanismes possibles par lesquels les troubles de la thyroïde pourraient être associés à des déclin de la fonction cognitive.

- *Interactions des hormones thyroïdiennes avec le système sérotoninergique (5 HT)*

Les hormones thyroïdiennes influencent l'activité de la sérotonine ainsi que de ses récepteurs. Dans des études menées chez l'homme, le statut hypothyroïdien a été associé à une baisse de la réponse à la sérotonine, réversible suite à l'administration d'hormones thyroïdiennes. La synthèse et le turnover de sérotonine chez les rats décroissent en cas d'hypothyroïdie et augmentent en cas d'hyperthyroïdie. Chez les humains, les taux plasmatiques de sérotonine sont positivement corrélés à la concentration en T3 (augmenté en cas d'hyperthyroïdie et abaissé en cas de traitement antithyroïdien). Chez les animaux atteints d'hypothyroïdie, il a été observé une désensibilisation des récepteurs à la sérotonine et une augmentation compensatoire de la densité des récepteurs à la sérotonine (5HT1A) secondaire à la réduction du taux synaptique de sérotonine. Ces résultats pourraient permettre d'expliquer l'action synergique de la supplémentation en hormones thyroïdiennes avec les traitements antidépresseurs observée chez l'homme (Ahmed *et al.*, 2008).

- *Interactions entre hormones thyroïdiennes et catécholamines*

Dès 1969, Prange *et al.* émettent l'idée que la T3 puisse causer une augmentation de la sensibilité des récepteurs noradrénergiques. La T3 agirait sur la transmission noradrénergique et augmenterait ses effets en augmentant l'activité des récepteurs  $\beta$  post-synaptiques. Cette action est similaire à celle prodiguée par certains agents antidépresseurs ce qui peut aussi expliquer la raison pour laquelle T3 est efficace pour optimiser les thérapies antidépressives même chez les patients euthyroïdiens. En 1981, Whybrow et Prange font l'hypothèse que les hormones thyroïdiennes accélèrent la guérison de la dépression en augmentant la fonction des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. La même année, Morley identifie la noradrénaline comme actrice de la stimulation de la libération de la TRH et de la TSH. Une baisse de l'activité thyroïdienne pourrait résulter en une baisse de l'activité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques post-synaptiques, entraînant ainsi une diminution fonctionnelle de la neurotransmission noradrénergique (Ahmed *et al.*, 2008).

- *Interactions entre hormones thyroïdiennes et GABA (acide gamma aminobutyrique)*

Les neurones du système GABA peuvent être identifiés grâce à une protéine, la parvalbumine, qui se lie au calcium et est associée à la sous population des neurones inhibiteurs GABA-ergiques. Dans un modèle de souris knock-out pour le récepteur  $\alpha$  aux hormones thyroïdiennes (KO), une réduction majeure des terminaisons GABA-ergiques réactives à la parvalbumine (qui sont aussi immunoréactives pour les transporteurs GABA de type 1 ou GAT-1) a été observée sur les cellules pyramidales de l'hippocampe en comparaison avec les souris wild-type (WT). Ceci serait dû à la réduction des arborisations terminales des cellules en panier (*basket cells*) et en chandelier plutôt qu'à une diminution du nombre total de cellules. En effet, le nombre total de cellules réactives à la parvalbumine était identique entre les souris KO et les souris WT. Cette déficience dans la formation du circuit GABA-ergique a été corrélée à des changements comportementaux qui reflétaient des anomalies au niveau de l'hippocampe, plus spécifiquement un comportement exploratoire réduit dans les tests d'openfields, et une réponse de *freezing* augmentée dans les tests de peur contextuelle conditionnée (Ahmed *et al.*, 2008).

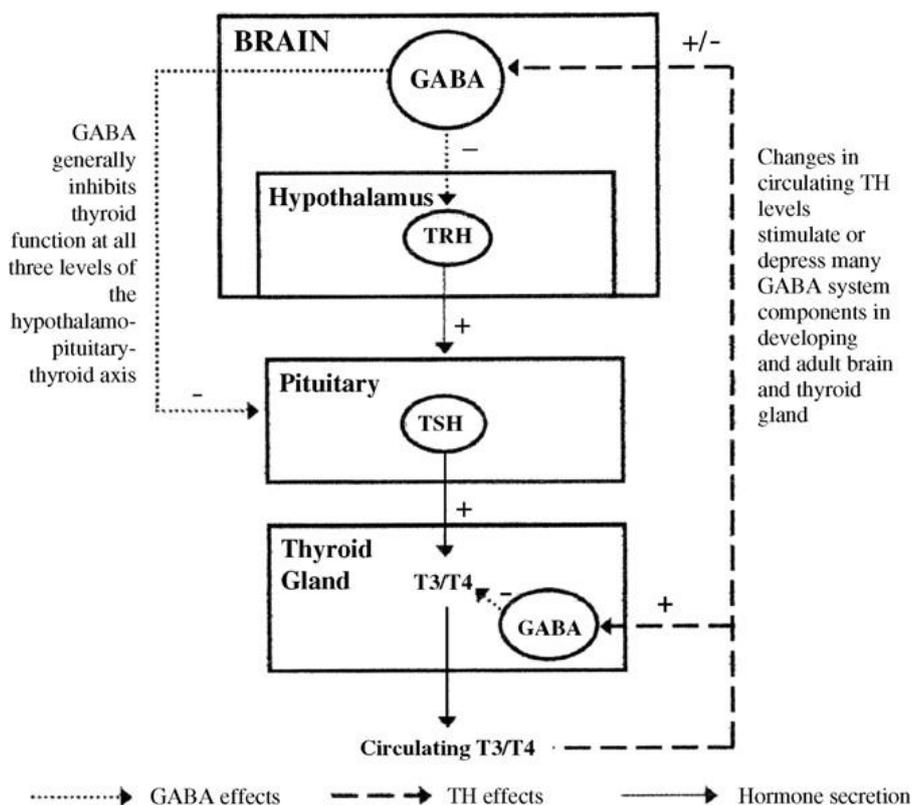
Le GABA est synthétisé à partir de l'acide glutamique par une enzyme, la glutamate décarboxylase (GAD pour *Glutamic acid decarboxylase*), et catabolisé par une autre enzyme, la GABA-transaminase. D'après les études menées chez des rats nouveau-nés rendus hypothyroïdiens, il semble possible que les taux d'hormones thyroïdiennes régulent l'activité de la GAD. Des taux plus bas d'hormones thyroïdiennes seraient responsables d'une activité plus faible de la GAD ou d'une mise en marche plus lente de son activité, et des taux d'hormones thyroïdiennes élevés augmenteraient l'activité de la GAD ou faciliteraient une mise en marche plus rapide. Les hormones thyroïdiennes impactent aussi d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme du GABA. La GABA-transaminase et la succinate semi-aldéhyde deshydrogénase convertissent séquentiellement le GABA en succinate. La GABA-transaminase est spécifique de cette voie et pourrait donc être utilisée comme un indicateur des changements dans le métabolisme du GABA (Ahmed *et al.*, 2008).

Le GABA est relargué dans la synapse par un processus d'exocytose dépendant d'une dépolarisation induite par le  $Ca^{2+}$ . En utilisant une préparation *in vitro* de synaptosomes de cortex cérébral de rat adulte, des concentrations nanomolaires de T3 (mais pas de T4 ni de rT3) ont augmenté la dépolarisation responsable du relargage de GABA par un mécanisme direct non génomique. Cet effet pourrait être dû à l'augmentation de l'apport en  $Ca^{2+}$  qui a été observé dans des études précédentes comme effet extranucléaire direct de T3 sur les synaptosomes (Ahmed *et al.*, 2008).

Les hormones thyroïdiennes ont donc des effets sur la production et le métabolisme du GABA, les taux de GABA et de glutamate dans le cerveau, le relargage et le restockage de GABA par les neurones, et la fonctionnalité des récepteurs au GABA. Il apparaît que les hormones thyroïdiennes

ont des effets différents sur le système GABA dans le cerveau en développement et dans le cerveau adulte. Les hormones thyroïdiennes stimulent généralement la fonction du GABA dans le cerveau en développement alors qu'elles ont plutôt tendance à l'inhiber dans le cerveau adulte. Il y a aussi de fortes preuves qui suggèrent que le GABA joue lui-même un rôle de régulateur sur les hormones thyroïdiennes. Le GABA a un effet direct sur l'hypothalamus pour inhiber la libération de TRH ainsi que la libération de TSH et d'hormones thyroïdiennes (*cf.* Figure 9). Malgré quelques résultats contradictoires, il semble que les interactions entre hormone thyroïdiennes et GABA soient physiologiquement pertinentes, compte-tenu des corrélations entre les dysthyroïdies et les troubles neurologiques humains associés à une composante GABA sous-jacente. Les effets des hormones thyroïdiennes sur le système GABA restent à étudier sur des modèles non- rongeurs et des modèles non-mammifères (Ahmed *et al.*, 2008).

Certains auteurs suggèrent que les administrations de L-thyroxine et de carbimazole provoquent une altération marquée des amines biogéniques et des acides aminés dans le cerveau du rat, ce qui pourrait avoir un grand impact sur le fonctionnement de la thyroïde. D'autres auteurs indiquent que les effets des hormones thyroïdiennes sur la maturation de types cellulaires spécifiques et sur les neurones glutaminergiques ne sont pas les cibles principales de l'action des hormones thyroïdiennes. Il est néanmoins établi que les altérations dans les taux d'hormones thyroïdiennes au sein du SNC ont un impact majeur sur les systèmes sérotoninergiques, adrénergiques et GABA-ergiques (Ahmed *et al.*, 2008).



**Figure 8 : Interactions entre le système GABA et l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde**  
(Source : Ahmed *et al.*, 2008)

- *Interactions entre hormones thyroïdiennes et neuro-enzymes*

Les hormones thyroïdiennes pourraient réguler l'activité de certaines neuro-enzymes à travers des mécanismes intervenant à la fois avant et après la mise en route de la synthèse fœtale d'hormones thyroïdiennes. Le statut thyroïdien influence les systèmes de neurotransmission mais les mécanismes

de régulations sont encore inconnus et il est probable que les monoamines impliqués soient différents en fonction de la région du cerveau étudiée (Ahmed *et al.*, 2008).

#### **5. 2. 4. Interaction des hormones thyroïdiennes avec le métabolisme cellulaire dans le SNC**

- *Interactions entre hormones thyroïdiennes et la glucose-6-phosphate-dehydrogenase*

Dans le cerveau, les hormones thyroïdiennes affectent l'activité d'enzymes comme la malate deshydrogénase et l'hexokinase. Dans cet organe, les voies du pentose phosphate se retrouvent dans une grande part des multiples voies du métabolisme du glucose. L'activité de la glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G6PD), la première enzyme de la chaîne du pentose phosphate, est affectée par l'adrénaline dans les hépatocytes humains et par les hormones adrénérgiques et sexuelles dans le foie du rat.

Le cortex cérébral est formé par l'accumulation de corps cellulaires de neurones tandis que le mésencéphale est davantage constitué d'axones. Puisque les corps cellulaires sont la localisation centrale des enzymes, il semble probable que l'activité de la G6PD soit plus élevée dans le cortex et plus faible dans le mésencéphale par rapport aux autres régions cérébrales. Les taux d'activité de la G6PD observés dans le striatum, l'hypothalamus et le cervelet sont cohérents avec cette hypothèse. Ces observations sont aussi en adéquation avec les études histochimiques du mésencéphale, et l'activité plus élevée de la G6PD dans le bulbe olfactif que dans les autres régions. De manière générale, chez les rats normaux, le mésencéphale représente le minimum (70 mU/mg) et le cortex cérébral le maximum (349 mU/mg) de l'activité de la G6PD. D'après les études précédentes, nous pouvons suggérer que ces variations de l'activité de la G6PD selon les régions du cerveau peuvent se produire via les différents effets des hormones thyroïdiennes sur ces régions. L'augmentation de l'activité de la G6PD dans certaines régions peut mener à l'accumulation de graisses et donc à des désordres cellulaires. Ceci pourrait expliquer les variations physiologiques et les perturbations comportementales observées chez des animaux ayant reçu un traitement entraînant une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie. D'autres études sont nécessaires afin de clarifier le mécanisme par lequel les hormones thyroïdiennes pourraient affecter l'activité de la G6PD dans les différentes régions cérébrales (Ahmed *et al.*, 2008).

- *Interactions entre hormones thyroïdiennes et système adénoenergique*

L'adénosine est une purine endogène ayant un rôle important en tant que modulateur de l'activité neuronale et des actions neuro-protectives en conditions pathologiques. Les actions neuro-protectives de l'adénosine sont attribuées à l'activation de récepteurs présynaptiques A1, qui réduisent la libération de neurotransmetteurs et donc l'activité neuronale dans le SNC. L'adénosine est impliquée dans des processus physiologiques et pathologiques variés à la fois au sein du SNC et du SNP. Ainsi, elle joue un rôle important dans le fonctionnement, la différenciation, et la survie des cellules nerveuses en développement. La production d'adénosine résulterait de l'hydrolyse séquentielle d'ATP par une chaîne extracellulaire d'ecto-nucléotidases incluant l'ecto-ATP-ase (EC36115), des ecto-ATP diphosphohydrolases, et l'ecto-50-nucléotidase. Des études ont démontré que l'ATP, relâché comme neurotransmetteur, est hydrolysé en adénosine par l'action conjuguée d'un ATP et de la 50-nucléotidase dans les synaptosomes du cerveau. Ainsi, une altération de ces enzymes pourrait avoir une influence importante sur les fonctions de neurotransmission dans le cerveau. L'adénosine, produit final de cette cascade enzymatique, pourrait affecter l'excitabilité synaptique, ainsi que le flux sanguin local, puisque l'adénosine est un puissant vaso-dilatateur (Ahmed *et al.*, 2008).

Des variations liées au stade de développement ont été mises en évidence dans l'activité des enzymes impliquées dans l'hydrolyse des nucléotides d'adénosine au sein du SNC. De plus, les

récepteurs cérébraux à l'ATP (P2) et à l'adénosine (A1 et A2) sont aussi modifiés en fonction de l'âge chez le rat. Des études ont démontré que les hormones thyroïdiennes pourraient moduler à la fois les transporteurs des nucléotides et le sous-type A1 des récepteurs à l'adénosine dans le cerveau. De plus, il existe des preuves en faveur du fait que les hormones thyroïdiennes soient impliquées dans la modulation du système adénergique dans le SNC. T3 augmente en effet la capacité de transport et le nombre de transporteurs d'adénosine dans les cellules nerveuses. Puisque l'ATP est reconnue comme étant un neurotransmetteur excitateur dans le SNC et que de nombreuses pathologies sont associées à une augmentation des neurotransmissions excitatrices, l'inhibition de l'hydrolyse de l'ATP pourrait avoir des conséquences critiques. Plusieurs auteurs ont décrit l'importance du rôle de l'ATP-diphosphohydrolase, qui maintient des concentrations physiologiques d'ADP dans les processus d'hémostase et la formation de thrombus. L'inhibition de la neurotransmission excitatrice médiée par l'adénosine est associée à d'autres processus comme la neuro-protection, une baisse de l'activité motrice, une sédation, une action anti-convulsivante, la régulation du sommeil, et la modulation de l'anxiété (Ahmed *et al.*, 2008).

L'hippocampe est très impliqué dans des processus mentaux tels que l'apprentissage et la mémoire, mais est extrêmement sensible aux événements toxiques, comme une libération massive de glutamate ou encore des signaux micro-environnementaux comme les hormones. Bien que l'hyper et l'hypothyroïdie affectent des événements biochimiques distincts, ces deux pathologies de la thyroïde sont potentiellement capables d'influencer la production d'adénosine dans les synaptosomes cérébraux. Ainsi Ahmed *et al.* (2008) font l'hypothèse que, à la fois un excès ou un déficit d'hormones thyroïdiennes, sont capables d'induire des modifications dans les cascades enzymatiques responsables de l'hydrolyse d'ATP en adénosine et de déséquilibrer le système adénergique du cerveau spécialement pendant le développement, selon la région du cerveau étudiée. Ces effets sont en accord avec les manifestations cliniques associées à l'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie, et donc, pourrait nous aider à comprendre certaines caractéristiques de ces troubles. Les effets des hormones thyroïdiennes sur le SNC sont résumés dans le tableau VII.

**Tableau VII : Effets des hormones thyroïdiennes sur le système nerveux central**

Les effets qui n'ont pas été clairement reliés aux hormones thyroïdiennes ou dont les mécanismes sont encore mal compris sont indiqués en italique (d'après Ahmed *et al.*, 2008 ; Smith *et al.*, 2002 ; Yen *et al.*, 2001).

Au cours du développement	Chez l'adulte
Migrations cellulaires (interaction avec le cytosquelette)	Transport du glucose et stimulation de la synthèse de récepteurs $\beta$ -adrénergiques dans les astrocytes
Croissance des dendrites et des axones	Métabolisme cellulaire ( <i>G6PD</i> )
Formation des synapses (celles mises en jeu dans le système GABA par exemple)	Facteurs neurotropes
Myélinisation	Neuroprotection et modulation de l'excitabilité neuronale (transport d'adénosine)
Gliogenèse	Neurotransmission (acétylcholine, sérotonine, catécholamines, GABA)
Différenciation des cellules cholinergiques du tronc cérébral et du cerveau antérieur	Apprentissage et mémorisation (fibres cholinergiques de l'hippocampe)
Stimulation de la synthèse de GH	<i>Régulation des neuro-enzymes</i>
Transmission synaptique (interaction avec la $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, notamment dans l'hippocampe, et la $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase)	
Développement des systèmes cholinergique en interaction avec le NGF	

## HORMONES THYROÏDIENNES ET NEUROTRANSMISSION (Ahmed *et al.*, 2008 ; De Sousa, 2015 ; Pageat, 1995 ; Smith *et al.*, 2002)

Outre leurs effets sur le **métabolisme cellulaire des neurones** ainsi que sur le transport du glucose et la stimulation de la synthèse des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans les **astrocytes**, les HT ont un impact important sur la neurotransmission au sein du cerveau à l'âge adulte. Ces effets ont été bien démontrés pour les systèmes mettant en jeu les catécholamines (Ad et Norad), la sérotonine (5HT), l'acétylcholine (Ach) et le GABA.

- **Ad et Norad** : Les catécholamines sont impliquées dans la **vigilance** et la **réceptivité de l'organisme aux variations de l'environnement**. L'activation des noyaux adrénergiques et noradrénergiques s'oppose au **sommeil** et est impliquée dans des manifestations périphériques de **peur** telles que les tremblements, la tachypnée ou la tachycardie. **Les HT augmentent la sensibilité des récepteurs noradrénergiques et l'activité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques post-synaptiques**, ce qui serait à l'origine d'une partie des effets synergiques avec les antidépresseurs. Une hypothyroïdie pourrait donc théoriquement être associée à une baisse de la vigilance et de la réceptivité aux modifications de l'environnement ainsi qu'à une augmentation des phases de sommeil.
- **5HT** : Elle intervient dans les **comportements instinctuels**, la régulation des **autocontrôles** et de l'**impulsivité** mais également dans le **contrôle central de la douleur** et la **régulation de la nociception**. En effet, il existe un contrôle inhibiteur de la nociception impliquant des neurones descendants en provenance du tronc cérébral qui sont majoritairement 5HT-ergiques. De plus, les noyaux 5HT-ergiques sont stimulés lors de la production de messages nociceptifs de faible intensité et diminuent la **sensibilité cutanée**. Ainsi, il est possible d'envisager que l'hypothyroïdie puisse entraîner une dérégulation des autocontrôles et de l'**allodynie** chez le chien. Chez l'homme, **l'hypothyroïdie est associée à une baisse de la réponse à la 5HT** et l'action synergique entre la supplémentation en T3 et les antidépresseurs tricycliques a pu être démontrée.
- **Ach** : Elle est impliquée dans la **mémoire** et l'**apprentissage**, notamment pour certaines tâches de **mémorisation spatiale**. Les fibres cholinergiques qui partent de l'hippocampe pour rejoindre le cerveau antérieur sont particulièrement sensibles à une déficience en HT. Ainsi, **l'hypothyroïdie pourrait être associée à un déclin de la fonction cognitive**.
- **GABA** : Le système GABA peut être vu comme un **système inhibiteur** des autres structures. Les HT ont un effet sur le métabolisme et la synthèse de GABA ainsi que sur son relargage et son restockage par les neurones et sur la fonctionnalité des récepteurs au GABA. **Elles seraient plutôt inhibitrices de la fonction GABA chez l'adulte**. De plus, chez l'homme, une corrélation entre des dysthyroïdies et des troubles neurologiques à composante GABA sous-jacente comme l'épilepsie a pu être mise en évidence.

Enfin, les HT seraient impliquées dans la modulation du **système adénosinergique** dont l'activité modulatrice de l'**excitabilité synaptique** est neuroprotectrice. Cette inhibition de la neurotransmission excitatrice médiée par l'adénosine serait également associée à d'autres processus comme **diminution de l'activité motrice**, une **sédation**, une **action anti-convulsivante**, la **régulation du sommeil** et la **modulation de l'anxiété**.

Il convient cependant de rester prudent car la plupart des données dont nous disposons proviennent de modèles rongeurs ou d'essais cliniques effectués sur l'homme. De plus, compte-tenu de la complexité de chaque système de neurotransmission en lui-même ainsi que des interconnexions entre ces différents systèmes, il serait illusoire de vouloir associer un système à un seul type de réponse de réponse comportementale.

La diversité des actions biologiques et biochimiques des hormones thyroïdiennes est illustrée dans le tableau VIII.

**Tableau VIII : Diversité des actions biologiques et biochimiques des hormones thyroïdiennes**  
(d'après Ahmed *et al.*, 2008)

<b>Croissance et développement</b>	<b>Métabolisme chez l'adulte</b>
Taux de croissance postnatal aux seins des tissus chez les Mammifères et les Oiseaux	Régulation du métabolisme basal chez les homéothermes
Maturation fonctionnelle et biochimique du cerveau et des os du fœtus	Mouvements d'eau et d'ions sodium à travers les membranes cellulaires
Morphogenèse, processus d'activation / désactivation des gènes ( <i>gene switching</i> ) et mort cellulaire dans la métamorphose des Amphibiens	Métabolisme phosphocalcique
Contrôle de la mue chez les Oiseaux	Régulation du métabolisme du cholestérol et d'autres lipides
Régulation des synthèses des enzymes impliquées dans la respiration mitochondriale et des membranes	Métabolisme azoté (urée, créatinine)
	Contrôle des phosphorylations oxydatives et métabolisme énergétique

## PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE CHEZ LE CHIEN : ÉLÉMENTS-CLÉS

- **Glande endocrine** bilobée recouvrant la trachée juste **sous le larynx** ;
- Hormones thyroïdiennes (HT) synthétisées par les cellules folliculaires thyroïdiennes et libérées dans la circulation systémique : **90% de T4, 10% de T3** ;
- HT acheminées aux tissus cibles **sous forme liée** à des protéines de transport spécifiques, majoritairement la **TBG** chez le chien ;
- **Actions génomiques des HT** : T3 se lie à des récepteurs nucléaires qui agissent comme facteurs de transcription ligand-dépendants ;
- **Actions non génomiques des HT** : principalement T3 et T4 (+ rT3, T2) se lient à des récepteurs membranaires pour agir au niveau du cytoplasme et des organites. Ce type d'action est moins bien caractérisé mais a notamment un impact sur la régulation des flux ioniques, particulièrement importants dans le système nerveux ;
- **TRH** libérée par l'**hypothalamus** agit sur les **cellules thyrotropes de l'hypophyse** pour favoriser la synthèse et la libération de **TSH** qui elle-même entraîne la synthèse et la libération d'HT dans la circulation systémique ;
- **TSH** : hormone majeure de la régulation des taux sériques en HT par son action directe au niveau de la thyroïde mais aussi au niveau des tissus périphériques par son action sur la conversion de T4 en T3 ;
- Fluctuations des taux sériques d'HT nuancés par les **variations des taux d'activité des séléno-enzymes** responsables des conversions des différentes iodothyronines appelées **déiodases** ;
- **Effets des HT sur les organes-cibles** : cf. Tableaux III et VII.

## II. Étiologie de l'hypothyroïdie canine

Chez le chien, l'hypothyroïdie peut être congénitale ou bien acquise. La majorité des chiens atteints d'hypothyroïdie ont plus d'un an bien que les jeunes animaux représentent peut-être 10% des cas. L'hypothyroïdie du chiot peut être congénitale ou bien juvénile, c'est-à-dire acquise pendant la croissance. Selon Castillo (2011), environ 3% des cas seulement sont congénitaux.

### A. Hypothyroïdie congénitale

L'hypothyroïdie congénitale est rare chez le chien. Malheureusement, elle peut très rapidement entraîner la mort du chiot, sans que les causes de celle-ci soient documentées. L'hypothyroïdie congénitale peut être due à toute anomalie impactant l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde ou les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (Scott-Moncrieff, 2015).

L'hypothyroïdie congénitale primaire peut être causée par des anomalies de développement de la glande thyroïde (défaut de migration ou de croissance cellulaire), une carence en iode pendant la gestation, ou encore par exemple par un déficit enzymatique en TPO. Une mutation du gène codant pour la TPO, à l'origine d'hypothyroïdie congénitale entraînant le développement d'un goitre, a pu être identifiée chez le Toy Fox Terrier et le Rat Terrier. Dans une étude chez des chiots Rat Terrier porteurs de cette mutation et ayant développé un goitre, une hypomyélinisation du système nerveux central a pu être montrée. Elle était plus sévère au niveau du corps calleux et semblait associée à une réduction du développement axonal (Scott-Moncrieff, 2007).

L'hypothyroïdie congénitale secondaire, liée un déficit de sécrétion de TSH, dû par exemple à une insuffisance hypophysaire, est une cause moins fréquente. Des cas ont été rapportés dans une famille de Schnauzers géants et chez un Boxer, suggérant une transmission autosomale récessive chez les Schnauzers (Scott-Moncrieff, 2007). Récemment, l'équipe de Voorbije et al. (2016) a réalisé une étude rétrospective sur les chiens Schnauzer miniature présentés au *Department of Clinical Sciences of Companion Animals* de l'université de Utrecht ou au *Department of Medicine and Clinical Biology of Small Animals* de l'université de Ghent entre 2008 et 2012. Une hypothyroïdie centrale a été diagnostiquée chez 7 chiens grâce à des scanners, des examens de scintigraphie, des tests de stimulation à la TSH et des tests de stimulation à la TRH. Le caractère secondaire de l'hypothyroïdie a pu être confirmé chez 5 chiens sur 7 grâce aux tests fonctionnels. Le génome des individus atteints a été analysé à la recherche de mutation sur les gènes codant pour le récepteur à la TRH ou codant pour la TSH mais aucune mutation potentiellement délétère n'a pu être identifiée sur les gènes concernés. Cependant, l'analyse du pédigrée de ces individus suggérait que la transmission d'un allèle récessif puisse être à l'origine de leur condition. Trois des chiens souffraient de nanisme disproportionné et au moins l'un d'entre eux présentait un déficit à la fois de TSH et de prolactine. Les auteurs concluent que ce type d'hypothyroïdie pourrait être sous-diagnostiqué chez le Schnauzer miniature et plus spécifiquement chez ceux ayant une stature normale.

Contrairement à l'hypothyroïdie fœtale, qui est due à une hypothyroxinémie maternelle (et qui touche tous les fœtus), l'hypothyroïdie congénitale ne s'observe que chez les chiots porteurs d'une mutation responsable de ce trouble endocrinien. Dans ce cas, le déficit d'hormones thyroïdiennes existant à la fois chez le fœtus et le chiot nouveau-né entraîne un mauvais développement du SNC et du squelette (Castillo, 2011). Si l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde est intact et que l'anomalie est intra-thyroïdienne, comme lors d'un déficit enzymatique en TPO par exemple, un goitre peut se développer. Les follicules sont alors incapables de produire suffisamment d'hormones et la

stimulation accrue par la TSH entraîne une hyperplasie de la thyroïde (Scott-Moncrieff, 2007). En l'absence d'une prise en charge précoce, les troubles causés par l'hypothyroïdie congénitale sont irréversibles chez le chien comme chez le rat ou l'homme par exemple.

Remarque : Chez l'homme, les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement cérébral du début de la grossesse aux premières années de vie. Un apport inadéquat d'hormones thyroïdiennes maternelles altérera ainsi le développement de la progéniture et entraînera des troubles à la fois physiques et mentaux. Parmi les troubles neurologiques qui peuvent être rencontrés en cas d'hypothyroïdie congénitale chez l'homme, on retrouve le crétinisme, la surdité, la schizophrénie et des troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité (Gothié *et al.*, 2017). Le diagnostic d'hypothyroïdie congénitale doit ainsi être réalisé dans les premières semaines de vie. Sans cela, les individus affectés présentent de lourdes séquelles somatiques et surtout cognitives. Ceci a rendu indispensable la mise en place d'un dépistage systématique à la naissance chez le nourrisson (Lecointre *et al.*, 2007). Plus récemment, des données aussi bien épidémiologiques qu'expérimentales ont suggéré que des perturbations de l'action régulatrice des hormones thyroïdiennes sur le développement cérébral pourraient être impliquées dans l'incidence croissante de pathologies neuro-développementales, comme les troubles du spectre autistique, ou encore de baisses significatives de QI observée à des échelles populationnelles (Demeneix *et al.*, 2018).

## **B. Hypothyroïdie acquise**

L'hypothyroïdie acquise est dite primaire si elle est due à un déficit fonctionnel de la glande thyroïde elle-même, secondaire si elle est due à un déficit de sécrétion de TSH, et tertiaire si elle est due à un déficit de TRH (Scott-Moncrieff, 2007). L'hypothyroïdie primaire est la plus courante dans l'espèce canine, représentant environ 95% des cas d'hypothyroïdie (Beaver and Haug, 2003). L'hypothyroïdie secondaire est considérée comme rare et l'hypothyroïdie tertiaire comme extrêmement rare voire inexistante selon les auteurs (Beaver and Haug, 2003 ; Scott-Moncrieff, 2015).

### **1. Hypothyroïdie primaire**

D'un point de vue histologique, l'hypothyroïdie primaire est clairement divisée en deux catégories physiopathologiques : la thyroïdite lymphocytaire, ou lympho-plasmocytaire, ou encore thyroïdite auto-immune, où les tissus normaux sont remplacés par du tissu fibreux et où l'on retrouve des anticorps anti-thyroglobuline (TgAA), et l'atrophie folliculaire idiopathique, ou dégénérescence idiopathique de la thyroïde, qui est une maladie dégénérative mettant en jeu un remplacement des tissus glandulaires par du tissu adipeux (Beaver and Haug, 2003 ; Graham *et al.*, 2007). La plupart des estimations indiquent que ces deux causes sont présentes selon un ratio 1:1 chez le chien, bien que les proportions varient parfois de façon significative d'une race à l'autre (Graham *et al.*, 2007). Les estimations se situent entre 42% et 60% des cas d'hypothyroïdie primaire pour la thyroïdite lymphocytaire (Beaver and Haug, 2003).

#### *1. 1. La thyroïdite lymphocytaire*

L'implication du système immunitaire peut être objectiv e par la présence dans le sérum d'anticorps dirigés contre les composants de la thyroïde : le plus souvent des TgAA. La présence d'anticorps dirigés contre des protéines de transports des hormones thyroïdiennes, ou contre des

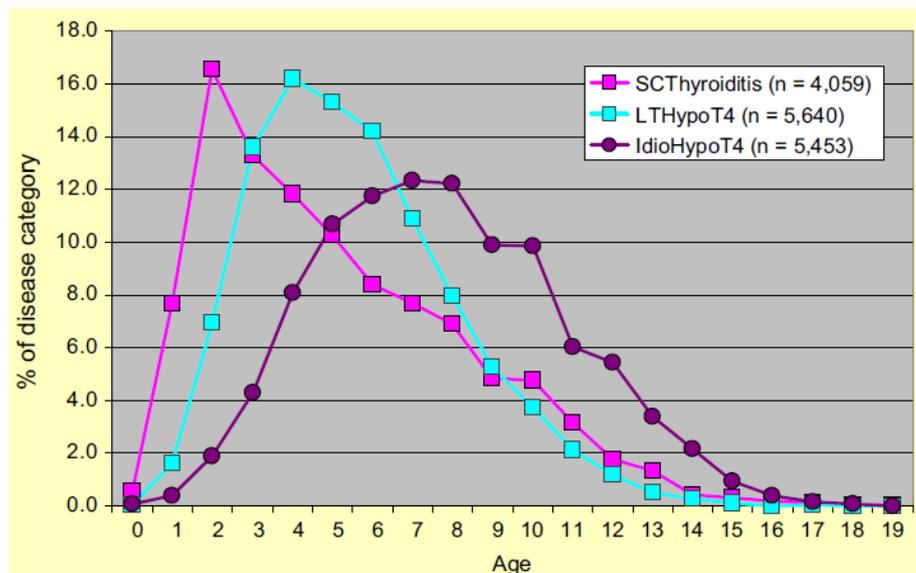
protéines de liaison nucléaires, ont également été mis en évidence chez des chiens atteints d'hypothyroïdie primaire.

Du point de vue histologique, on retrouve notamment une infiltration lymphocytaire, une infiltration multifocale à diffuse de lymphocytes T, de macrophages et des plasmocytes (Patzl and Mostl, 2003 ; Scott-Moncrieff, 2015). L'évolution de la maladie est lente, et des changements pathologiques importants surviennent avant l'apparition des signes cliniques d'hypothyroïdie. Il est reconnu que l'hérédité est l'un des facteurs d'apparition de la maladie (Graham *et al.*, 2007).

Comme expliqué ci-dessus, la thyroïdite lymphocytaire se caractérise entre autre par une évolution lente, sur plusieurs années, pouvant se diviser en quatre étapes : (1) la thyroïdite subclinique ou silencieuse, où les seuls signes observables sont une infiltration lymphocytaire et la présence de TgAA dans le sang ; (2) l'hypothyroïdie auto-immune subclinique, caractérisée par la présence éventuelle de TgAA dans le sang ainsi que par une augmentation de la concentration plasmatique de TSH sans modification des concentrations de T3 ou de T4 ; (3) l'hypothyroïdie auto-immune clinique, où le peu de tissu fonctionnel restant ne parvient plus à sécréter suffisamment d'hormones thyroïdiennes, avec cette fois le schéma classique « T4 basse – TSH élevée » et la présence de TgAA, sans que l'animal présente pour autant l'ensemble du tableau clinique de façon systématique ; (4) l'hypothyroïdie atrophique non inflammatoire, où la plus grande partie du tissu glandulaire est remplacée par du tissu fibreux non fonctionnel ou du tissu adipeux, et où la fin du processus inflammatoire est marquée par une absence d'anticorps anti-hormones.

Le passage de l'étape (1) à l'étape (2), c'est-à-dire la mise en place d'une augmentation compensatrice de la TSH, semble ne se produire que lorsque les changements histopathologiques touchent au moins 60 à 70% de la masse thyroïdienne totale. Cette élévation de la TSH permet une stimulation accrue de la portion fonctionnelle restante et ainsi le maintien de concentrations sanguines en hormones thyroïdiennes comprises dans les valeurs usuelles. Les cellules folliculaires reflètent cette stimulation accrue par un changement morphologique : à l'origine cubiques, elles s'allongent progressivement. L'étape (3) ne survient que lorsque la quasi-totalité du tissu thyroïdien fonctionnel a été détruit par le processus auto-immun. À l'étape (4), tout le tissu fonctionnel ayant été détruit, l'inflammation s'atténue puis disparaît et on observe parallèlement la disparition des TgAA dans le sang. La contribution de ce stade final de la thyroïdite auto-immune aux 50% d'atrophie folliculaire idiopathique (caractérisée par une absence de TgAA) reste à déterminer (Graham *et al.*, 2007).

L'hypothèse de passage de la thyroïdite à l'hypothyroïdie fonctionnelle de Graham *et al.* (2007) est appuyée par un suivi sur le long-terme de chiens affectés et sur une base de données répertoriant la distribution des âges en fonction des différents stades de la maladie (*cf.* Figure 9).



**Figure 9 : Distribution des âges pour différentes catégories de pathologies thyroïdiennes basée sur les résultats obtenus à partir de 143 800 échantillons de sérum**

IdioHypoT4 correspond aux cas hypothyroïdiens chez lesquels on n'a pas retrouvé de TgAA ; LTHypoT4 correspond aux cas hypothyroïdiens chez lesquels des TgAA ont été retrouvés ; SCThyroiditis correspond aux cas ayant une T4 dans les valeurs usuelles mais présentant des TgAA (Graham *et al.*, 2007).

Castillo *et al.* présentent quant à eux 4 stades plus ou moins superposables aux étapes décrites par Graham *et al.*. Ces stades ne prennent pas en compte le dosage des TgAA mais se basent sur le dosage de la T3 pour distinguer les stades 3 et 4 (*cf.* Tableau IX).

**Tableau IX : Classification de l'hypothyroïdie en fonction de son expression clinique et des valeurs des paramètres biochimiques endocriniens**  
(d'après Castillo *et al.*, 2011)

	Stimulation TRH-TSH	TSH	T4 (totale ou libre)	T3
<b>Hypothyroïdie subclinique</b>				
<b>Stade 1</b>	Hyper-réponse	Normale	Normale	Normale
<b>Stade 2</b>	Pas possible	Augmentée	Normale	Normale
<b>Hypothyroïdie clinique</b>				
<b>Stade 3</b>	Pas possible	Augmentée	Diminuée	Normale
<b>Stade 4</b>	Pas possible	Augmentée	Diminuée	Diminuée

### 1. 2. L'atrophie folliculaire idiopathique

L'atrophie folliculaire idiopathique est caractérisée du point de vue microscopique par une réduction progressive de la taille des follicules thyroïdiens et un remplacement du parenchyme dégénéré par du tissu fibreux ou adipeux et une absence de TgAA (ou autres anticorps dirigés contre un des acteurs de la fonction thyroïdienne) ou d'infiltration tissulaire par des cellules inflammatoires (Scott-Moncrieff, 2007). Les causes responsables de ces lésions de la thyroïde restent à déterminer, et il est probable que l'atrophie folliculaire idiopathique représente en réalité l'aboutissement de diverses affections primaires. Il existe néanmoins des preuves qui permettent d'avancer qu'au moins une partie de ces cas sont des stades finaux de thyroïdite auto-immune. Les autres affections susceptibles d'aboutir à l'atrophie folliculaire idiopathique, de même que l'échelle de temps à

laquelle celle-ci se produit, ne sont pas pleinement connues en raison du manque de test diagnostique pour les formes subcliniques d'hypothyroïdie (Graham *et al.*, 2007).

### *1.3. Autres causes d'hypothyroïdie primaire chez le chien*

Les autres causes d'hypothyroïdie primaire regroupent principalement des causes néoplasiques et des causes iatrogènes. En effet, l'alimentation de nos carnivores domestiques étant relativement bien équilibrée en iode, la carence en iode est très rarement à l'origine d'hypothyroïdie (Scott-Moncrieff, 2007). Parmi les causes iatrogènes, outre l'exérèse chirurgicale et les traitements à l'iode radioactif, sont retrouvées deux types de substances médicamenteuses à savoir les sulfamides, également connus pour abaisser la sensibilité des tests diagnostiques, et le phénobarbital qui augmente l'élimination des hormones thyroïdiennes par les voies biliaires (Ferguson, 2007).

#### **1. 3. 1. Causes alimentaires**

L'alimentation est rarement à l'origine d'une hypothyroïdie chez le chien. Cependant, l'intérêt croissant pour des modes d'alimentation non-industriels (BARF par exemple) pourrait modifier cet état de fait. En effet, des cas d'hypothyroïdie clinique due à une carence en iode ont déjà été rapportés chez des chiens de travail recevant une alimentation exclusivement carnée. Des apports excessifs en iode inhibent l'absorption et l'organification de l'iode et, à terme, la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par les follicules thyroïdiens. Ceci entraîne une légère augmentation compensatoire des concentrations circulantes en TSH (effet Wolff-Chaikoff). Un régime contenant des quantités excessives d'iode administré pendant 45 jours à des chiots a été à l'origine d'une hypothyroïdie (Scott-Moncrieff, 2007).

#### **1. 3. 2. Causes néoplasiques**

Des signes cliniques d'hypothyroïdie peuvent survenir suite à la destruction par une tumeur infiltrante de plus de 80% du tissu fonctionnel. Les tumeurs peuvent provenir de la thyroïde elle-même ou bien de métastases ou encore envahir la thyroïde par contiguïté à partir de tissus adjacents. La plupart des tumeurs thyroïdiennes sont unilatérales et détruisent donc moins de 80% des tissus thyroïdiens. Ainsi, une hypothyroïdie due à une destruction de la thyroïde n'est identifiée que dans seulement 10% des cas de tumeurs de la thyroïde. De plus, l'interprétation des concentrations sériques en hormones thyroïdiennes chez les chiens atteints de tumeurs thyroïdiennes est rendue difficile par les effets des pathologies intercurrentes et par le fait que l'hypothyroïdie puisse être antérieure au développement de la tumeur (Scott-Moncrieff, 2007).

L'équipe de Barber *et al.* (2007) a étudié l'association entre thyroïdite lymphocytaire et tumeur thyroïdienne au sein d'une colonie de 276 chiens Beagle comptant 232 individus asymptomatiques et 44 individus hypothyroïdiens. Des tumeurs thyroïdiennes ont été détectées chez la moitié des chiens hypothyroïdiens alors qu'elles n'étaient présentes que chez environ un quart des chiens asymptomatiques. Parmi les chiens qui présentaient des masses thyroïdiennes, les tumeurs multiples étaient plus courantes chez les hypothyroïdiens, et les carcinomes étaient plus courants que les tumeurs bénignes chez les hypothyroïdiens. En plus d'une potentielle cause génétique pour le carcinome thyroïdien au sein de cette colonie, l'étude soutient l'hypothèse selon laquelle une exposition chronique des cellules folliculaires à la TSH pourrait agir comme un facteur de développement d'une masse néoplasique. En effet, aucun de ces chiens ne recevaient de supplémentation en hormones thyroïdiennes et il a pu être montré que la TSH favorisait l'angiogenèse dans certaines lignées de cellules cancéreuses de la thyroïde via l'induction du facteur de croissance endothélial vasculaire. Comme précédemment, il est toujours difficile de déterminer

les liens de cause à effet entre la présence d'une tumeur thyroïdienne et une baisse de la concentration sanguine en hormones thyroïdiennes.

### **1. 3. 3. Causes iatrogènes**

L'hypothyroïdie primaire acquise peut également résulter de l'ingestion de substances goitrigènes, de l'administration de substances antithyroïdiennes, comme le propylthiouracile et le méthimazole, ou de l'utilisation chronique de sulfamides à haute dose (Scott-Moncrieff, 2015). L'exérèse chirurgicale de la thyroïde en traitement curatif d'une tumeur de la thyroïde peut aussi entraîner une hypothyroïdie. Cependant, comme il est possible de trouver du tissu thyroïdien accessoire de la base de la langue à la base du cœur chez le chien, une hypothyroïdie n'est pas obligatoire même en cas d'exérèse totale de la glande thyroïde. Dans une étude où 15 chiens ont subi une thyroïdectomie bilatérale en traitement d'une tumeur thyroïdienne, seulement la moitié des chiens ont eu besoin d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes sur le long terme. L'utilisation à haute dose d'iode radioactif <sup>131</sup>I en traitement de cancer de la thyroïde peut également avoir pour conséquence une hypothyroïdie (Scott-Moncrieff, 2015). Armores-Fuster *et al.* (2017) se sont penchés sur la fonction thyroïdienne de 21 chiens atteints d'un carcinome de la thyroïde, confirmé à la fois du point de vue histologique et cytologique, traités par radiothérapie suivant différents protocoles. Environ un chien sur deux a développé une hypothyroïdie, sans association avec un protocole de radiothérapie particulier, au bout de 1 à 13 mois (médiane du diagnostic à 6 mois). Ainsi, comme confirmé par cette étude, l'hypothyroïdie est un effet secondaire fréquent du traitement par radiothérapie des carcinomes de la thyroïde et il est donc recommandé de monitorer attentivement la fonction thyroïdienne lorsque ce type de traitement est mis en place.

## **2. Hypothyroïdie secondaire**

L'hypothyroïdie secondaire est liée à un trouble de développement de l'hypophyse ou à un dysfonctionnement acquis des cellules thyrotropes de l'hypophyse responsable d'une sécrétion insuffisante de TSH. Le déficit de TSH entraîne la diminution de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes et une hypoplasie de la glande thyroïde. Les causes potentielles d'hypothyroïdie secondaire incluent notamment les malformations congénitales de la glande hypophysaire et une destruction de l'hypophyse. Chez le chien, l'hypothyroïdie secondaire causée par un déficit acquis de la fonction hypophysaire ou un cancer de l'hypophyse est peu courant. En revanche, la suppression de la fonction thyrotrope hypophysaire par des hormones ou des médicaments, comme en cas d'administration prolongée de glucocorticoïdes ou d'hyperadrénocorticisme spontané, est assez courante. Les concentrations sériques en TSH sont diminuées voire indétectables en cas d'hypothyroïdie secondaire. Malheureusement, la faible sensibilité des tests permettant la mesure de la TSH endogène rend le diagnostic d'hypothyroïdie secondaire difficile (Scott-Moncrieff, 2015).

### **2. 1. Malformation hypophysaire**

Des anomalies congénitales impliquant l'hypophyse ont été reconnues dans de nombreuses races mais sont le plus couramment rapportées chez les Bergers allemands. Chez cette race, le nanisme hypophysaire est causé par une mutation autosomale récessive du gène LHX3, qui entraîne un déficit en hormones hypophysaires : hormone de croissance, TSH, prolactine et gonadotrophines. La sécrétion d'ACTH n'est, quant à elle, pas affectée. En effet, les différents types cellulaires de l'adénohypophyse se différencient à partir de précurseurs dans un ordre spécifique, les cellules corticotropes se différenciant en premier (Scott-Moncrieff, 2015).

## 2.2. Destruction de l'hypophyse

Bien qu'elles soient rares, les tumeurs hypophysaires sont susceptibles de déclencher une hypothyroïdie secondaire se développant suite à la destruction des cellules thyroïotropes par une masse de taille croissante. D'autres endocrinopathies, telles que l'hypocorticisme (insuffisance surrénalienne secondaire), le diabète insipide, ou des troubles reproducteurs peuvent aussi advenir en cas tumeur hypophysaire (Scott-Moncrieff, 2015).

## 2.3. Suppression de la fonction des thyroïotropes hypophysaires

Il s'agit, *a priori*, de la cause la plus courante d'hypothyroïdie secondaire. La suppression de la fonction des cellules thyroïotropes hypophysaires peut être due à des pathologies intercurrentes, à l'administration de substances pharmacologiques, à l'action d'autres hormones, ou encore à de la malnutrition. Bien que les glucocorticoïdes endogènes ou exogènes soient considérés comme capables de supprimer la sécrétion de TSH par l'hypophyse, une étude menée sur 47 chiens présentant un hyperadrénocorticisme hypophysaire, n'a pas pu mettre en évidence de différence significative entre les concentrations en TSH (concentration basale en TSH et concentration en TSH suite à un test de stimulation à la TRH) chez ces individus et ceux du groupe contrôle. Il semble donc que, dans cette étude, l'hyperadrénocorticisme n'ait pas entraîné d'hypothyroïdie secondaire (Scott-Moncrieff, 2015).

## **3. Hypothyroïdie tertiaire**

L'hypothyroïdie tertiaire est définie comme un déficit de sécrétion de TRH par les neurones des nuclei supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus. Le manque de TRH entraîne un déficit de TSH et une atrophie des follicules thyroïdiens. Chez l'homme, ce déficit de sécrétion de TRH par l'hypothalamus peut être une anomalie congénitale, le résultat d'une destruction occasionnée par une lésion ou une hémorragie, d'une TRH non fonctionnelle, ou d'un récepteur à la TRH non fonctionnel. Des signes neurologiques et des dysfonctionnements hypophysaires peuvent être présents selon la cause. Le diagnostic de l'hypothyroïdie tertiaire est basé sur la mesure d'une concentration basse en TSH qui répond par une augmentation suite à l'administration de TRH. L'hypothyroïdie tertiaire est présumée rare chez le chien. Malheureusement la faible sensibilité des tests actuellement utilisés pour le dosage de la TSH rendrait le diagnostic difficile (Scott-Moncrieff, 2015). Un cas d'hypothyroïdie tertiaire a cependant été rapporté pour la première fois en 2007 chez un Labrador mâle entier de 9 ans présentant un adénome hypophysaire très infiltrant qui avait envahi l'hypothalamus (Shiel *et al.*, 2007).

Remarque : En ce qui concerne l'espèce humaine, la carence en iode reste la cause la plus répandue d'hypothyroïdie à l'échelle mondiale. Pour les personnes vivant dans des zones où les apports en iode sont suffisants, les principales causes d'hypothyroïdie primaire sont de nature auto-immune (thyroïdite d'Hashimoto par exemple), ou iatrogène. La prévalence se situe entre 1% et 2%. L'hypothyroïdie primaire se retrouve le plus fréquemment chez la femme âgée et est 10 fois plus courante chez la femme que chez l'homme. Une proportion non négligeable de sujets est atteinte de thyroïdite auto-immune chronique asymptomatique, et 8% des femmes (ou encore 10% des femmes de plus de 55 ans) et 3% des hommes sont atteints d'hypothyroïdie subclinique. Environ un tiers des patients ayant récemment été diagnostiqués ont reçu par le passé des traitements contre l'hyperthyroïdie (Vanderpump and Tunbridge, 2002).

## ÉTIOLOGIE DE L'HYPOTHYROÏDIE CANINE : ÉLÉMENTS-CLÉS

- Hypothyroïdie canine **acquise** et **primaire** dans 95% des cas, parfois congénitale ;
- 2 catégories physiopathologiques d'hypothyroïdie primaire :
  - **Atrophie folliculaire idiopathique** ou **dégénérescence idiopathique de la thyroïde**
  - **Thyroïdite lymphocytaire/lympho-plasmocytaire/auto-immune** caractérisée par :
    - **Présence d'autoanticorps (TgAA** principalement, T4AA, T3AA...)
    - **Évolution lente** sur plusieurs années en 4 étapes :
      - (1) **Thyroïdite subclinique** => présence de TgAA dans le sang et infiltration lymphocytaire de la thyroïde ;
      - (2) **Hypothyroïdie auto-immune subclinique** => présence de TgAA dans le sang et augmentation de la TSH plasmatique sans modification des concentrations de T4 ou de T3 ;
      - (3) **Hypothyroïdie auto-immune clinique** => présence de TgAA dans le sang avec le schéma classique « T4 basse – TSH élevée » et présence de signes cliniques, sans pour autant avoir systématiquement l'intégralité du tableau clinique ;
      - (4) **Hypothyroïdie atrophique non inflammatoire** => tissu glandulaire majoritairement remplacé par tissu fibreux non fonctionnel ou tissu adipeux, fin du processus inflammatoire et disparition des TgAA (contribution atrophie folliculaire idiopathique ?) ;
- **Autres causes d'hypothyroïdie primaire** : rarement alimentaire mais attention aux régimes spéciaux type BARF, origine néoplasiques (tumeur infiltrante détruisant la thyroïde) ou iatrogènes (sulfamides...)
- **Hypothyroïdie secondaire** lorsque sécrétion insuffisante de TSH : couramment liée à l'**administration prolongée de glucocorticoïdes** ou encore en cas d'**hyperadrénocorticisme spontané** ;
- **Hypothyroïdie tertiaire** : sécrétion insuffisante de TRH, extrêmement **rare**.

### III. Description clinique de l'hypothyroïdie canine

Comme vu précédemment, l'hypothyroïdie acquise primaire est la plus courante dans l'espèce canine, représentant environ 95% des cas d'hypothyroïdie (Beaver and Haug, 2003). Nous nous attacherons donc ici à décrire uniquement cette pathologie en laissant de côté les formes congénitales et les formes acquises secondaires ou tertiaires. Notre étude étant basée sur une approche comportementale de l'hypothyroïdie, nous avons arbitrairement choisi de séparer les manifestations organiques et comportementales dans la description qui suit, afin de mieux souligner ultérieurement l'importance des éventuelles interconnexions entre ces deux catégories.

#### A. Signes cliniques métaboliques, dermatologiques, cardiovasculaires, neurologiques, reproducteurs, oculaires, gastro-intestinaux, et modifications des paramètres sanguins

Parmi les manifestations non comportementales d'hypothyroïdie, Beaver et Haug (2003) citent notamment : de l'alopecie (26 à 65%), un pelage sec ou terne (60%), de la faiblesse (21%), une séborrhée (39%), une hyperkératose ou une hyperpigmentation (15 à 33 %), des pyodermes (11 à 12%), une bradycardie (10 à 14%), des signes gastro-intestinaux, des signes neuro-myopathiques vagues, de l'infertilité, et une mauvaise cicatrisation. On constate la prédominance marquée des signes métaboliques et des signes dermatologiques (cf. Tableau X). D'autres types de signes peuvent affecter les fonctions reproductrices, cardiovasculaires, gastro-intestinales et neuromusculaires (Scott-Moncrieff, 2015).

**Tableau X : Incidence des signes cliniques chez 162 chiens adultes atteints d'hypothyroïdie**  
(d'après Scott Moncrieff, adapté de Panciera DL: Conditions associated with canine hypothyroidism, Vet Clin.)

Signes cliniques	Pourcentage de chiens atteints
Signes dermatologiques	88
Obésité	49
Léthargie	48
Faiblesse	12
Signes neurologiques :	9
Paralysie faciale	4
Syndrome vestibulaire périphérique	3
Polyneuropathie	2
Signes reproducteurs	<2
Signes cardiovasculaires (bradycardie)	10

#### **1. Signes métaboliques généraux**

La plupart des chiens adultes atteints d'hypothyroïdie acquise montrent des signes cliniques qui résultent d'une baisse générale du métabolisme. La dépense énergétique, mesurée par calorimétrie indirecte, est plus basse de 15% chez les chiens hypothyroïdiens que chez les chiens sains, et revient dans les limites de la normale suite à l'initiation d'une supplémentation en lévothyroxine. Cette baisse du métabolisme entraîne une torpeur mentale, une léthargie, une intolérance à l'effort, ou une perte de motivation pour les exercices, une intolérance au froid, et une tendance à la prise de poids sans augmentation concomitante de l'appétit ou de la prise alimentaire. L'obésité toucherait 40% des chiens atteints d'hypothyroïdie (Scott-Moncrieff, 2015).

## **2. Signes dermatologiques**

Des altérations de la peau ou du pelage interviennent chez 60 à 80% des chiens hypothyroïdiens et sont donc les signes les plus couramment observés. Le signe classique est une alopecie bilatérale symétrique et non prurigineuse au niveau du tronc. Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires pour initier et maintenir la phase anagène du cycle folliculaire. Lors d'une déficience en hormones thyroïdiennes, les follicules pileux entrent prématurément en phase télogène. La perte excessive de poils, non suivie d'une repousse, entraîne donc l'alopecie. Une baisse de la concentration en acide gras cutanés et en prostaglandine E2 pourrait expliquer l'atrophie des glandes sébacées, l'hyperkératose, la formation de pellicules, la séborrhée sèche, ainsi que le poil rêche et sec couramment rencontrés chez les chiens atteints d'hypothyroïdie. La couleur du pelage peut également être altérée (Scott-Moncrieff, 2015). Les zones d'alopecie les plus fréquentes sont les zones de friction ou de pression, les coudes, les hanches, la queue (certains individus montrent une «queue de rat»), le cou (lié au port du collier), le chanfrein (Frank, 2006) ou encore la partie caudale des cuisses et le ventre (Scott-Moncrieff, 2015). Avec le développement et la chronicité de la pathologie, l'alopecie peut éventuellement devenir symétrique et toucher le tronc, épargnant généralement les parties distales des membres. Il existe des variations majeures selon les races pour les signes de ce type conduisant à l'apparition de modifications variées de la texture du pelage. Ceci est probablement dû aux différences entre les cycles folliculaires et la morphologie du poil. Chez le Beagle, par exemple, la persistance des poils en phase télogène expliquerait l'absence d'alopecie identifiable chez la plupart des individus hypothyroïdiens de cette race (Scott-Moncrieff, 2015). On peut donc avoir un poil fin ou frisé rappelant un pelage de chiot. Un des premiers signes peut également être une non-repousse du poil suite à une tonte (Frank, 2006).

Une séborrhée sèche, des comédons, une lichénification, peuvent aussi être rencontrés (Frank, 2006). L'hyperpigmentation est courante en cas d'hypothyroïdie, en particulier dans les zones déjà atteintes par l'alopecie, comme les régions axillaires et inguinales. Dans des cas sévères d'hypothyroïdie, les glycosaminoglycanes et l'acide hyaluronique peuvent s'accumuler dans le derme, retenant de l'eau, ce qui va engendrer un épaissement de la peau appelé myxoedème. Ce myxoedème touche plus particulièrement la face (front, paupières, babines...) contribuant ainsi au développement du « faciès triste » classique du chien hypothyroïdien.

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la réponse immunitaire : une déficience en hormones thyroïdiennes impactera la réponse immunitaire humorale et la fonction lymphocytaire (lymphocytes T). Les chiens atteints d'hypothyroïdie sont donc plus à même de développer des infections bactériennes cutanées (folliculites, pyodermites...) caractérisées par des papules, des pustules, et des collerettes épidermiques. Ces infections bactériennes sont généralement causées par des Staphylocoques et peuvent être prurigineuses ou non. L'hypothyroïdie peut également prédisposer à la démodécie ou aux otites externes chroniques (Scott-Moncrieff, 2015).

Dans une étude rétrospective menée au centre hospitalier vétérinaire de Munich, Seckerdieck et Mueller (2018) ont pu montrer que l'hypothyroïdie figurait parmi les causes sous-jacentes les plus courantes de pyodermite récidivante. En effet, sur les 157 individus inclus dans l'étude, une cause primaire de pyodermite bactérienne a pu être identifiée chez 107 individus. Les allergies étaient la cause la plus courante, identifiée chez 63 chiens dont 81% étaient âgés de moins de trois ans, suivies par l'hypothyroïdie, identifiée comme la cause primaire chez 12 chiens. Ayant pu mettre en évidence, une tendance nette en fonction de l'âge d'apparition des premiers épisodes de pyodermites bactériennes, les auteurs recommandent en première intention des dosages hormonaux (hormones thyroïdiennes et surrénaliennes) et la recherche d'une infestation par des puces pour les individus de plus de trois ans.

### **3. Signes cardiovasculaires**

Ces signes, relativement rares lors d'hypothyroïdie canine, incluent principalement une bradycardie, des fibrillations atriales, une diminution de l'activité de plusieurs ATP-ases spécifiques du myocarde ainsi que des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques du myocarde. Une augmentation de la résistance vasculaire périphérique, une réduction du volume vasculaire, de l'athérosclérose, et des anomalies à l'échocardiographie ou à l'électrocardiogramme peuvent également être retrouvées. Ces signes étant généralement peu marqués, la baisse de contractilité cardiaque en résultant est le plus souvent asymptomatique, mais il est judicieux d'en tenir compte en cas d'anesthésie prolongée ou de fluidothérapie agressive (Scott-Moncrieff, 2015). Il peut ici être intéressant de noter que l'hypothyroïdie a également une incidence sur le débit de filtration glomérulaire. Dans un modèle d'hypothyroïdie induite expérimentalement chez 16 chiens, Panciera et Lefebvre (2009) ont ainsi mis en évidence une baisse significative du débit de filtration glomérulaire sans modification des concentrations en créatinine plasmatique par comparaison avec le groupe contrôle.

Les anomalies cardiovasculaires sont réversibles suite à une supplémentation en hormones thyroïdiennes mais plusieurs mois peuvent être nécessaires avant de retrouver une fonction cardiaque normale (Scott-Moncrieff, 2015). Chow et French (2014) ont ainsi rapporté le cas d'une chienne croisée de 6 ans présentant une fibrillation atriale persistante et un dysfonctionnement du myocarde associés à une hypothyroïdie, chez laquelle une simple supplémentation en lévothyroxine a permis une nette régression des symptômes cardiaques. Le cas d'un Malamute d'Alaska mâle âgé de 8 ans présenté pour abattement, inappétence et abdomen distendu a également été rapporté. Le chien présentait un myxœdème facial ainsi qu'un dysfonctionnement du myocarde avec de l'ascite et un épanchement pleural. Le diagnostic d'hypothyroïdie a pu être établi et un traitement à base de lévothyroxine a permis l'amélioration de la fonction cardiaque ainsi qu'une disparition du myxœdème et des épanchements (Flood and Hoover, 2009).

La cardiomyopathie dilatée et l'hypothyroïdie sont deux pathologies fréquemment rencontrées chez le Doberman Pinscher. Cependant, un éventuel rôle de l'hypothyroïdie dans l'étiologie et la progression de la cardiomyopathie dilatée chez cette race reste controversé. Une étude incluant 175 Doberman Pinschers, a montré la présence d'une cardiomyopathie dilatée chez 45 individus, d'une hypothyroïdie chez 11 individus, et la présence concomitante de ces deux pathologies chez 12 individus. L'étude n'a néanmoins pas mis en évidence d'association entre ces deux pathologies et la supplémentation en hormones thyroïdiennes n'a pas permis d'endiguer la progression de la cardiomyopathie dilatée (Beier *et al.*, 2015).

### **4. Signes neurologiques**

#### *4. 1. Atteinte du système nerveux périphérique*

##### **4. 1. 1. Neuropathie périphérique diffuse**

L'hypothyroïdie est susceptible d'affecter à la fois le système nerveux périphérique et le système nerveux central. Une neuropathie périphérique diffuse caractérisée par une intolérance à l'effort, une faiblesse, de l'ataxie, des parésies ou paralysies, des déficits de la proprioception consciente, ainsi qu'une diminution des réflexes spinaux ont été rapportés chez des chiens atteints d'hypothyroïdie. Des dysfonctionnements isolés ou multifocaux des nerfs crâniens avec une prédisposition des nerfs facial, vestibulocochléaire, et trijumeaux ont aussi été rapportés. Les mécanismes potentiellement impliqués sont un piégeage du nerf par l'accumulation de dépôts mucineux, une démyélinisation secondaire à des altérations métaboliques au sein des cellules de Schwann, des altérations de la barrière hémato-méningée, et des perturbations du transport axonal.

Bien que de nombreux cas d'associations entre hypothyroïdie et neuropathies périphériques aient été rapportés, cette association reste controversée car dans un modèle d'hypothyroïdie canine induit expérimentalement, la neuropathie périphérique n'a pas été retrouvée. Il a été avancé que d'autres mécanismes puissent intervenir comme une dérégulation du système immunitaire, qui jouerait un rôle dans la pathogénie de ces neuropathies périphériques. Une thyroïdite auto-immune étant présente chez 50% des chiens hypothyroïdiens, il est concevable que ce type de mécanismes puisse avoir un impact sur les changements neuromusculaires observés chez les chiens hypothyroïdiens. De plus, dans ce type de cas, les signes cliniques de neuropathie périphérique sont généralement résolus par la supplémentation en lévothyroxine. Il s'agit cependant d'avoir une interprétation prudente de ces phénomènes car les syndromes vestibulaires périphériques, les paralysies du nerf facial et les polyradiculonévrites idiopathiques peuvent aussi être spontanément résolutifs. Une myopathie subclinique est bien documentée chez le chien hypothyroïdien et également retrouvée en cas d'induction expérimentale. Cette myopathie associée à l'hypothyroïdie est accompagnée par une augmentation de la créatinine kinase plasmatique, ainsi que de l'activité de l'aspartate aminotransférase et de la lactate déshydrogénase. Les anomalies histopathologiques rencontrées incluent une prédominance des fibres de type 1, une diminution des zones occupées par les fibres de type 2, une accumulation de mitochondries anormales dans les sarcolemmes, et une dégénérescence des fibres musculaires. Une carence significative en carnitine libre dans les muscles squelettiques a également été rapportée. Bien qu'aucune myopathie clinique évidente n'ait pu être associée à ces changements, ces anomalies pourraient contribuer à des signes cliniques non spécifiques tels que la léthargie et l'intolérance à l'effort observées chez les chiens souffrant d'hypothyroïdie (Scott-Moncrieff, 2015).

#### **4. 1. 2. Paralyse laryngée**

Une paralysie laryngée peut être retrouvée de façon concomitante avec une hypothyroïdie, cependant, la relation de cause à effet n'a pas pu être établie (Scott-Moncrieff, 2015). Un cas d'achalasie cricopharyngée a ainsi été rapporté chez un chien mâle Boxer de 8 ans, présentant également une faiblesse sur les membres pelviens, et chez lequel une hypothyroïdie a pu être diagnostiquée. La récupération fonctionnelle était complète après un mois de supplémentation hormonale (Bruchim *et al.*, 2005).

#### **4. 1. 3. Myasthénie grave**

Une myasthénie grave a pu être identifiée chez des chiens atteints d'hypothyroïdie et est bien reconnue comme une cause de mégaoesophage chez le chien. Une hypothyroïdie pourrait aggraver les signes cliniques de myasthénie comme la faiblesse musculaire et le mégaoesophage. Chez l'homme, il existe un lien entre la thyroïdite auto-immune et la myasthénie grave acquise. Une anomalie immunitaire causerait ici une attaque qui toucherait à la fois la glande thyroïde et les récepteurs à l'acétylcholine (Scott-Moncrieff, 2015). Levine *et al.* (2005) rapportent ainsi un cas de myasthénie grave associée à une hypothyroïdie et à une méningomyélite. L'animal atteint, une femelle caniche miniature stérilisée de 12 ans, présentait une paraparésie évoluant depuis 4 jours, une dysurie, et du ténesme. Il n'a pas été possible de déterminer si ces pathologies dériveraient d'une étiologie commune ou étaient simplement concomitantes. Dans la revue réalisée par Panciera, seul un cas de myasthénie grave a été recensé sur les 162 cas d'hypothyroïdie canine étudiés. L'hypothyroïdie est donc finalement rarement associée à la myasthénie grave chez le chien (Scott-Moncrieff, 2015).

## 4. 2. Atteinte du système nerveux central

Des atteintes du système nerveux central, telles que des syndromes vestibulaires centraux, des convulsions, et de la désorientation, ont également été rapportées chez des chiens hypothyroïdiens, bien que l'hypothyroïdie ne semble pas être une cause habituelle de ce genre de symptômes (Scott-Moncrieff, 2015). Le cas d'une femelle Rottweiler stérilisée de 7 ans, présentant de la désorientation, un strabisme convergent bilatéral ainsi qu'une énoptalmie d'apparition soudaine a par exemple été rapporté. Les examens complémentaires ont permis le diagnostic d'une hypothyroïdie associée à la neuropathie. Une nette régression des symptômes a pu être observée suite à l'initiation d'une supplémentation hormonale (Rushton *et al.*, 2013).

### 4. 2. 1. Syndrome vestibulaire central

Dans une étude rétrospective menée sur les dossiers de chiens vus en consultation entre 1999 et 2005 dans un centre hospitalier universitaire vétérinaire, Higgins *et al.* (2006) se sont intéressés à l'association entre hypothyroïdie et syndrome vestibulaire central. 113 cas ont d'abord été sélectionnés sur la base de la coexistence d'une hypothyroïdie primaire et d'un syndrome vestibulaire. Les critères d'inclusion étaient les suivants : présence d'au moins deux anomalies à l'examen neurologique compatibles avec une lésion du système vestibulaire central, la réalisation de dosages hormonaux en faveur d'une hypothyroïdie, et un suivi comportant *a minima* l'évolution du statut neurologique et des dosages de T4. Ces critères ont permis de retenir 10 cas chez lesquels les lésions étaient localisées dans le myélocéphale pour 5 individus, dans le cervelet pour 5 individus, avec une atteinte multifocale pour deux individus. Une hypercholestérolémie a été retrouvée chez 7 individus sur les 10 inclus dans l'étude. Des examens d'imagerie avaient été réalisés chez 8 individus et ont montré une absence de lésion intracrânienne chez 5 individus et des images compatibles avec des infarcti ont été observées chez les trois autres. Chez 9 individus sur les 10, les signes vestibulaires ont régressé en 4 semaines de supplémentation hormonale. Les auteurs concluent que bien que la pathogénie des infarcti n'ait pas pu être expliquée, le syndrome vestibulaire central semble être une séquelle neurologique rare mais réversible de l'hypothyroïdie primaire chez le chien.

### 4. 2. 2. Athérosclérose et thromboembolie

Les mécanismes responsables des dysfonctionnements du système nerveux central lors d'hypothyroïdie sont encore mal compris mais semblent plurifactoriels. L'athérosclérose, l'hyperlipidémie, des encéphalopathies vasculaires, et des troubles du métabolisme des neurones ou des cellules gliales pourraient jouer un rôle (Scott-Moncrieff, 2015). Le cas d'un Berger Australien mâle castré de deux ans, présenté pour ataxie chronique, obésité et léthargie associée à une hypothyroïdie a ainsi été rapporté. Il est intéressant de noter ici que les symptômes (obésité, léthargie, ataxie) étaient présents à bas bruit dès les premiers mois de vie, et que les valeurs de TSH étaient dans les valeurs usuelles. Malgré la mise en place d'une supplémentation hormonale, les troubles neurologiques empiraient soudainement au bout d'une semaine de traitement, et lorsque l'animal est ramené en consultation, il est tétraparétique et en décubitus. Le chien présente alors également un penchement de la tête et du cou sur la gauche, une absence de réflexe à la menace, une absence de réflexe photomoteur dans l'œil droit, une anisocorie avec un myosis à droite, un strabisme médial de l'œil droit, une exoptalmie bilatérale, et un nystagmus vertical. Les analyses biochimiques mettent en évidence une hypercholestérolémie marquée (25.38 mmol/L ; intervalle de référence : 3.6 à 10.2 mmol/L). Suite à l'euthanasie de l'animal, l'autopsie révèle une atrophie bilatérale marquée de la glande thyroïde ainsi qu'une athérosclérose étendue, affectant particulièrement les artères cérébrales moyennes et rostrales, l'artère basilaire du tronc cérébral, et

l'artère ventrale de la moelle épinière. L'aggravation clinique en dépit du traitement mis en place était vraisemblablement liée dans ce cas au caractère irréversible des lésions très étendues d'athérosclérose et d'ischémie cérébrale retrouvées à l'autopsie (Blois *et al.*, 2008).

Une étude rétrospective se basant sur les dossiers des chiens présentés en consultation au centre hospitalier universitaire vétérinaire de l'état de Caroline du Nord a cherché à caractériser les signes neurologiques potentiellement associés à l'hyperlipidémie et à l'athérosclérose dans l'hypothyroïdie canine. Trois Labrador Retrievers et un croisé Labrador Retriever-Samoyède ont répondu aux critères d'inclusion. Ces chiens étaient tous hypothyroïdiens et souffraient d'une hyperlipidémie sévère. Les signes neurologiques associés incluaient tétraparésie, syndrome vestibulaire central ou périphérique, paralysie faciale et paraparésie. Pour deux des chiens, l'apparition et la résolution rapides des symptômes suggéraient l'apparition d'un infarctus, confirmé par IRM chez l'un des deux individus. Les troubles des deux autres chiens étaient de nature plus chronique et de l'athérosclérose ainsi qu'un thrombus logé dans une artère iliaque a pu être mis en évidence par échographie pour l'un d'entre eux. La supplémentation en hormones thyroïdiennes a permis une amélioration des symptômes chez les quatre individus. Les auteurs concluent à une possible prédisposition des Labrador Retrievers pour une hyperlipidémie sévère en cas d'hypothyroïdie, favorisant l'apparition d'athérosclérose et la survenue de thromboembolies responsables à leur tour de troubles neurologiques (Vitale and Olby, 2007).

#### **4. 2. 3. Altérations de la barrière hémato-encéphalique**

Une hypothèse complémentaire, selon laquelle une altération de la barrière hémato-encéphalique serait une des causes possibles des troubles neurologiques rencontrés en cas d'hypothyroïdie, a été posée par Pancotto *et al.* (2010 et 2016) qui ont recherché de possibles marqueurs de ce type d'altérations dans le liquide céphalo-rachidien. Dans une première étude incluant 18 femelles euthyroïdiennes, une hypothyroïdie a été induite expérimentalement chez la moitié des individus. Deux des individus hypothyroïdiens ont montré des signes neurologiques et des preuves de lésions vasculaires cérébrales ont été retrouvées à l'autopsie. Les examens réalisés à 12 mois et à 18 mois après l'induction de l'hypothyroïdie ont révélé des concentrations en protéine totale, en VEGF (*vascular endothelial growth factor*), en S-100B (*S-100 calcium binding protein B*) et en albumine plus élevées dans le liquide céphalorachidien des individus hypothyroïdiens que dans celui des individus du groupe contrôle, mettant ainsi en évidence une altération de la barrière hémato-encéphalique, touchant à la fois les cellules endothéliales et les cellules gliales de cette barrière (Pancotto *et al.*, 2010). Dans une étude ultérieure, la même équipe a cherché à identifier des facteurs responsables de ces altérations dans le liquide céphalorachidien mais les résultats n'ont pas permis de confirmer ce rôle pour les facteurs testés (Pancotto *et al.*, 2016).

#### **4. 2. 4. Coma myxœdémateux**

Ce syndrome, extrêmement rare, rencontré dans des cas d'hypothyroïdie sévère, est caractérisé par une faiblesse profonde, une hypothermie, une bradycardie, une vigilance diminuée qui peut rapidement se changer en stupeur puis en coma. Les signes cliniques additionnels sont plus typiques de l'hypothyroïdie avec une torpeur mentale, de la dépression, et de la faiblesse. Les signes physiques incluent une hypothermie, du myxœdème, une bradycardie, une hypotension et une hypoventilation. Une hyponatrémie peut également être retrouvée ainsi qu'une hypoglycémie, une hyperlipidémie, une hypercholestérolémie et une anémie non régénérative. Les hormones thyroïdiennes sont généralement indétectables tant leur concentration sérique est faible. Les concentrations en TSH peuvent varier mais sont le plus souvent augmentées. Une fois que le coma survient, le pronostic est sombre (Scott-Moncrieff, 2015).

Remarque : Chez l'homme, une association entre le statut thyroïdien et la sensibilité à la douleur a également pu être mise en évidence, bien que les mécanismes sous-jacents restent à ce jour mal compris. Chez la souris, une diminution des seuils de perception de la douleur induite par la chaleur, mais pas par des stimuli mécaniques, a pu être mise en évidence suite à l'induction expérimentale d'une hypothyroïdie. Des données électro-physiologiques ont révélé une augmentation de la transmission synaptique glutaminergique dans le cortex cingulaire antérieur. Une supplémentation en hormones thyroïdiennes a permis de rétablir ce déséquilibre entre les transmissions synaptiques excitatrices et inhibitrices, et de ramener les seuils de perception de la douleur induite par la chaleur à la normale en l'espace de 2 semaines (Yi *et al.*, 2014).

## **5. Signes reproducteurs**

Historiquement, on a considéré que l'hypothyroïdie était responsable d'une baisse de la libido, d'atrophie testiculaire, d'oligospermie ou d'azoospermie chez le chien mâle mais ces résultats n'ont pas été retrouvés dans l'étude de Johnson *et al.* (1999). L'hypothyroïdie ne semble pas être une cause courante d'infertilité chez le mâle. Il peut cependant être intéressant de la rechercher si une autre cause n'a pas pu être identifiée, en particulier en cas de baisse de libido. Bien que les hormones thyroïdiennes soient a priori nécessaires pour une sécrétion normale de FSH et de LH, l'association entre l'hypothyroïdie et l'infertilité chez la femelle est peu documentée dans la littérature (Scott-Moncrieff, 2015). Cependant, Panciera *et al.* (2007) ont pu montrer une augmentation de la mortalité et un poids plus faible des chiots à la naissance pour les portées provenant de mères hypothyroïdiennes en comparaison avec les groupes contrôles. D'après certaines données de la littérature, l'hypothyroïdie serait également impliquée dans l'allongement de l'intervalle de temps entre les chaleurs, l'augmentation des occurrences de cycles incomplets, des chaleurs silencieuses, ou encore des lactations de pseudo-gestation. En effet, la déficience en hormones thyroïdiennes entraînerait une augmentation de la sécrétion de TRH qui à son tour entraînerait une augmentation de la sécrétion de prolactine (Scott-Moncrieff, 2015).

## **6. Signes oculaires**

Les signes oculaires sont rares en cas d'hypothyroïdie et le plus souvent secondaires à une hyperlipidémie. Des ulcères cornéens, des uvéites, des glaucomes, des décollements rétinien, des kérato-conjonctivites sèches et des syndromes de Claude Bernard Horner ont été rapportés chez des chiens atteints d'hypothyroïdie, sans que le lien de cause à effet ait pu être établi (Scott-Moncrieff, 2015). Une étude a néanmoins mis en évidence un déficit de production lacrymale chez des chiens hypothyroïdiens par comparaison avec un groupe contrôle grâce à la réalisation d'un test de Schirmer. Les valeurs de référence ont été obtenues à partir d'un échantillon composé de 100 individus sains. En moyenne, les résultats des tests étaient de 12.3 +/- 3.2 mm/minute pour les 12 chiens hypothyroïdiens inclus dans l'étude contre 19.6 +/- 4.2 mm/minute en moyenne pour les individus du groupe contrôle. Une kérato-conjonctivite sèche (valeur du test de Schirmer inférieure à 5 mm/minute) n'a cependant été observée que chez deux individus hypothyroïdiens sur les douze inclus dans l'étude (Williams *et al.*, 2007).

## **7. Signes digestifs**

Des signes gastro-intestinaux ont été décrits mais ne sont pas considérés comme communs en cas d'hypothyroïdie. De la constipation a pu être observée, résultant probablement de l'altération du contrôle nerveux de la contraction des muscles lisses du tractus digestif. De la diarrhée a également

été rapportée bien qu'un lien de cause à effet n'ait pas pu être clairement établi (Scott-Moncrieff, 2015). De la maldigestion et de la malassimilation, résultant de l'altération de la mobilité intestinale et de la baisse de la sécrétion biliaire, peuvent encore être retrouvées et expliquer la maigreur de certains chiens hypothyroïdiens (Castillo, 2011).

Remarque : Chez l'homme, plusieurs cas de thyroïdite auto-immune associée à une recto-colite hémorragique ont été rapportés (Singh *et al.*, 2016).

Selon certains auteurs, l'hypothyroïdie pourrait être à l'origine, chez le chien, de neuropathies ou myopathies qui se traduiraient par la survenue d'un mégacœsophage. Cependant, là encore un lien de cause à effet n'a pu être établi et le mégacœsophage persiste généralement malgré une supplémentation en hormones thyroïdiennes (Scott-Moncrieff, 2015). De plus, une étude cas-témoin menée en 2001 par Hubert *et al.* et ayant inclus 136 chiens présentés pour mégacœsophage n'a pas permis de mettre en évidence une association entre hypothyroïdie et mégacœsophage. Cette dernière reste donc controversée. Il est cependant intéressant de rapporter ici qu'en 2011, Fracassi et Tamborini ont décrit un cas de mégacœsophage associé à une hypothyroïdie primaire chez une chienne Berger allemand non stérilisée de 7 ans. La mise en place d'un traitement à base de lévothyroxine et l'adoption de mesures hygiéniques ont permis une disparition des symptômes observés (régurgitations, pelage sec, terne et alopecie) ainsi qu'une normalisation des images radiographiques, sans récurrence au cours du suivi d'une durée de deux ans. Là encore cependant, l'hypothèse d'une comorbidité sans association entre les deux pathologies n'a pas pu être écartée.

## **8. Modifications des paramètres sanguins**

Bien que la plupart des anomalies des paramètres sanguins et urinaires rencontrés en cas d'hypothyroïdie soient non spécifiques et retrouvés dans de nombreuses autres pathologies, leur présence peut toutefois constituer un argument supplémentaire et une aide au diagnostic chez un animal présentant des signes cliniques d'hypothyroïdie (Scott-Moncrieff, 2015).

### ***8. 1. Numération formule sanguine***

Chez environ 30% des chiens hypothyroïdiens, on retrouve une anémie normochrome normocytaire non-régénérative (Panciera, 2001). La cause de ce phénomène est inconnue mais pourrait être due à une diminution de l'érythropoïèse liée à la carence en hormones thyroïdiennes qui stimulent directement les cellules souches hématopoïétiques. Un autre mécanisme, indirect quant à lui, faisant intervenir l'érythropoïétine, est également envisagé. Une concentration élevée en leptocytes peut être retrouvée. La prolifération de ces cellules serait due à l'hypercholestérolémie associée à l'hypothyroïdie (Scott-Moncrieff, 2015).

### ***8. 2. Paramètres biochimiques***

#### ***8. 2. 1. Paramètres biochimiques classiques***

Comme vu précédemment, l'hypothyroïdie canine peut être associée à l'obésité ainsi qu'à une altération du métabolisme des lipides et des carbohydrates. Une hyperlipidémie avec des concentrations élevées de triglycérides et de cholestérol est retrouvée chez 75 à 90% des chiens hypothyroïdiens (Mazaki-Tovi *et al.*, 2015). Les hormones thyroïdiennes stimulant théoriquement toutes les étapes du métabolisme lipidique, une déficience en hormones thyroïdiennes se traduit à la fois par une diminution de la synthèse et de la dégradation des lipides. La dégradation est cependant

plus affectée que la synthèse ce qui conduit à une accumulation de lipides dans le plasma pouvant potentiellement mener à de l'athérosclérose. Les chiens hypothyroïdiens peuvent montrer une augmentation sérique modérée de la lactate déshydrogénase, de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de la phosphatase alcaline (PAL) (Scott-Moncrieff, 2015). Des concentrations élevées d'insuline ont été retrouvées chez des chiens naturellement atteints d'hypothyroïdie, et une résistance à l'insuline a été démontrée chez des chiens chez lesquels une hypothyroïdie avait été expérimentalement induite (Mazaki-Tovi *et al.*, 2015).

### **8. 2. 2. Adiponectine**

Contrairement à ce qui est observé chez l'homme, à savoir une prédisposition des individus atteints d'obésité sévère à développer de l'athérosclérose, l'obésité et la résistance à l'insuline n'ont pas été associée à l'athérosclérose chez le chien. L'adiponectine a des propriétés antiathérogènes et permet de réduire la résistance à l'insuline ainsi que la lipidémie. Chez le chien, l'obésité a été associée à une hypoadiponectinémie dans certaines études mais pas dans d'autres. Comme l'hypothyroïdie canine est associée à des altérations métaboliques compatibles avec une baisse d'activité de l'adiponectine, certains auteurs font l'hypothèse que cette maladie est associée à un dysfonctionnement de l'adiponectine qui se manifeste dans les concentrations sériques de cette adipokine. L'étude cas-témoin de Mazaki-Tovi *et al.* (2015) menée sur 18 chiens hypothyroïdiens (comparés à un groupe contrôle de 18 chiens matchés par sexe, âge et note d'état corporel) a montré une concentration sanguine d'adiponectine significativement plus élevée chez les hypothyroïdiens par rapport au groupe contrôle. Les concentrations en adiponectine étaient négativement associées aux taux d'hormones thyroïdiennes et positivement corrélées à la cholestérolémie chez les chiens hypothyroïdiens. La résistance à l'adiponectine associée à la résistance à l'insuline et à l'hyperlipidémie a été suggérée chez l'homme et un modèle rongeur mais il reste à déterminer si la résistance à l'adiponectine est une cause ou un résultat de ces altérations métaboliques. De plus, le rôle de l'adiponectine dans le métabolisme lipidique chez le chien n'est pas encore totalement compris.

### **8. 2. 3. Homocystéine et acide folique**

L'homocystéine est acide aminé endogène, contenant du soufre, obtenu à partir d'une conversion de la méthionine, un acide aminé exogène présent dans les protéines animales. La plupart de cette homocystéine subit une nouvelle méthylation au sein de l'organisme pour laquelle un dérivé de l'acide folique est nécessaire. L'acide folique en lui-même permet d'abaisser des taux toxiques d'homocystéine bien que la corrélation entre les concentrations de ces deux substances reste à être clairement établie chez le chien. Chez l'homme, des concentrations élevées d'homocystéine, liées à des troubles métaboliques, tout comme un déficit en acide folique, sont des marqueurs sanguins sensibles et des facteurs de risque pour la formation de caillots sanguins, ainsi que pour des troubles cardiovasculaires et neurodégénératifs. Une hyperhomocystéinémie associée à des taux abaissés d'acide folique est observés chez les patients humains hypothyroïdiens. Au sein de l'espèce canine, les études menées restent peu nombreuses et leurs résultats sont contradictoires. Cependant, la mesure de l'homocystéinémie totale chez les chiens souffrant de pathologies cardiaques ou rénales (cardiomyopathie, insuffisance mitrale, sténose pulmonaire, arythmie congénitale, ductus arteriosus) constitue un biomarqueur utile pour évaluer la sévérité de la maladie.

L'étude de Golinsky *et al.* (2017), menée sur 19 chiens hypothyroïdiens et un groupe témoin de 10 chiens euthyroïdiens, a permis de montrer une hyperhomocystéinémie ainsi qu'une baisse concomitante du taux sérique d'acide folique chez les chiens hypothyroïdiens par rapport au groupe contrôle. Chez les chiens atteints d'hypothyroïdie, l'homocystéinémie était inversement corrélée aux taux sériques d'acide folique, de T4 libre et de T4 totale, avec une augmentation de

l'homocystéinémie de 77% chez les chiens hypothyroïdiens par rapport aux chiens contrôle. Ces résultats suggèrent qu'une concentration élevée d'homocystéine totale dans le sang pourrait être reliée à l'hypothyroïdie chez le chien. Cette hyperhomocystéinémie pourrait être due à une baisse du débit de filtration glomérulaire, qui est courant chez les chiens atteints d'hypothyroïdie, et à une baisse de la clairance en homocystéine, ou encore à des troubles du métabolisme hépatique. Une baisse de la concentration en hormones thyroïdiennes conduit à une baisse de l'activité de la méthylène-tétra-hydro-folate réductase (MTHFR) qui participe au processus de re-méthylation de l'homocystéine en méthionine. La baisse modérée d'acide folique chez les chiens hypothyroïdiens peut aussi être responsable de l'augmentation du taux sérique d'homocystéine. En condition de régime alimentaire non carencé en acide folique, cette baisse pourrait être due à une mauvaise absorption ou à un déficit métabolique. L'efficacité de la supplémentation en acide folique a été confirmée chez les patients humains.

### 8. 3. Ionogramme

La plupart du temps, on n'observe pas de modifications de la calcémie chez le chien adulte hypothyroïdien (Schenck, 2007). Un cas a néanmoins été rapporté chez une chienne Beagle de 7 ans qui présentait une hypercalcémie modérée associée à une hypothyroïdie. Une supplémentation en lévothyroxine a permis la normalisation de la calcémie après 9 semaines de traitement (Lobetti, 2011). Chez l'enfant hypothyroïdien, l'hypercalcémie peut être expliquée par une augmentation de l'absorption intestinale associée à une diminution de l'excrétion urinaire de calcium. Comme vu précédemment, l'hyponatrémie est quant à elle retrouvée chez les chiens atteints de coma myxœdémateux (Scott-Moncrieff, 2015).

### 8. 4. Dosages hormonaux (hors hormones thyroïdiennes)

Chez les chiens atteints d'hypothyroïdie primaire, on peut observer une augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance. Certains auteurs proposent comme explication une transdifférenciation de cellules somatotropes hypophysaires en thyrosomatotropes qui répondraient, de fait, à des stimulations par la TRH en sécrétant de la GH (Diaz-Espiñeira *et al.*, 2008a). Cette hypothèse, s'appuyant notamment sur l'étude de cas humains chez lesquels on a montré qu'une hypothyroïdie primaire pouvait être associée à des modifications morphologiques et fonctionnelles de l'hypophyse, a pu être confirmée par une étude menée sur 7 chiens Beagle suivis durant 3 ans à la suite de l'induction expérimentale d'une hypothyroïdie primaire. Cette étude a également permis la mise en évidence d'une baisse de la sécrétion de prolactine chez les chiens hypothyroïdiens (Diaz-Espiñeira *et al.*, 2008b). Une étude rétrospective, menée sur 13 512 dossiers de patients examinés entre 1996 et 2009 dans un centre hospitalier vétérinaire universitaire, s'est intéressée aux cas de dysendocrinies multiples. Seuls 71 individus présentaient au moins deux dysendocrinies concomitantes, dont 18 pour lesquelles l'une d'entre elles au moins était iatrogène. Au final, seuls 35 cas ont pu être utilisés. Les combinaisons incluant l'hypothyroïdie représentaient la moitié des cas de dysendocrinies multiples, soient 18 cas sur 35 : 10 cas d'hypothyroïdie associée à un diabète sucré et 8 cas d'hypothyroïdie associée à un hyperadrénocorticisme. Sur l'ensemble de la population étudiée, 477 chiens ont été diagnostiqués hypothyroïdiens, soit 3.5% d'entre eux. Les occurrences de dysendocrinies multiples restent donc un phénomène rare chez le chien (Blois *et al.*, 2011). Le tableau XI reprend les manifestations cliniques classiques d'hypothyroïdie chez le chien adulte.

**Tableau XI : Manifestations classiques d'hypothyroïdie chez le chien adulte**

\* indique que le signe est courant ; (?) indique que la relation de cause à effet n'a pas été démontrée (d'après Scott-Moncrieff, 2015).

<b>Signes métaboliques</b>	Léthargie*, inactivité*, prise de poids*, apathie, intolérance au froid
<b>Signes dermatologiques</b>	Alopécie* symétrique ou asymétrique, sur les zones de friction ou de pression, "queue de rat", pelage sec, terne, hyperpigmentation cutanée, séborrhée, pyodermes, otites externes, myxoedème
<b>Signes cardiovasculaires</b>	Bradycardie, arythmies
<b>Signes neuromusculaires</b>	Polyneuropathie/myopathie, syndrome vestibulaire central ou périphérique, paralysie faciale (trijumeaux), convulsions, désorientation, marche en cercle, paralysie laryngée (?)
<b>Signes reproducteurs</b>	Parturition prolongée, mortinatalité, poids insuffisant des nouveau-nés, infertilité chez la femelle, lactation de pseudo-gestation
<b>Signes oculaires</b>	Dépôts cornéens lipidiques
<b>Signes hématologiques</b>	Anémie*, hyperlipidémie*

## **B. Signes comportementaux**

### **1. Manifestations comportementales directement associées à l'hypothyroïdie chez le chien**

D'après les signes cliniques déjà cités ci-dessus, il est possible de lister plusieurs manifestations d'ordre comportemental associées à l'hypothyroïdie primaire chez le chien.

- **Léthargie / Apathie** : Une faiblesse générale liée à la baisse du métabolisme entraînant un manque d'énergie peut être observée (Scott-Moncrieff, 2015).
- **Perte d'activité / Perte de motivation pour les exercices** : L'activité motrice peut être diminuée. Ce signe est à mettre en relation avec le manque d'énergie d'une part, mais aussi avec une bradycardie, une neuropathie périphérique diffuse, et une myopathie (clinique ou subclinique) lorsque ces dernières sont présentes (Scott-Moncrieff, 2015).
- **Ralentissement mental** : L'activité cognitive peut également être impactée dans le cadre du ralentissement du métabolisme ou dans le cadre d'une atteinte nerveuse centrale si cette dernière est présente. Associé à la léthargie, ce signe pourrait être retrouvé chez 20 à 70% des chiens hypothyroïdiens selon les auteurs, et pourrait entre autre se traduire par une réduction des interactions sociales ou encore par de la malpropreté (Beaver and Haug, 2003).
- **Thermorégulation comportementale** : La recherche de points de chaleur liée à l'intolérance au froid observée chez beaucoup de chiens hypothyroïdiens découle directement du ralentissement du métabolisme entraînant une diminution de la production de chaleur par l'organisme que l'animal tente de compenser en s'exposant de façon prolongée à une source de chaleur. L'intolérance au froid est ainsi décrite chez 15% des chiens hypothyroïdiens (Beaver and Haug, 2003).
- **Grattage / Léchage** : Ces manifestations comportementales de prurit ou d'inconfort cutané peuvent accompagner les dermatoses fréquemment retrouvées chez les chiens souffrant d'hypothyroïdie (Frank, 2006).
- **Expression triste** : Le faciès triste régulièrement rapporté par les propriétaires peut en partie s'expliquer par la présence d'un myxoedème facial lorsque celui-ci est présent (Scott-Moncrieff, 2015).
- **Diminution de la vigilance / Désorientation** : Ces manifestations comportementales, plus rares, peuvent être rencontrées lorsque l'hypothyroïdie est associée à une atteinte nerveuse centrale (Scott-Moncrieff, 2015).

- **Baisse de libido, chaleurs irrégulières ou silencieuses** : Bien que peu courant ces manifestations font partie des signes évocateurs d'hypothyroïdie, notamment en cas de troubles reproducteurs d'étiologie inconnue. L'anoestrus prolongé est cité comme manifestation comportementale pouvant atteindre 4 à 40% des chiennes souffrant d'hypothyroïdie selon les auteurs (Beaver and Haug, 2003).

Beaucoup de ces manifestations comportementales sont non spécifiques. La présence de léthargie ou de ralentissement mental peut par exemple aussi être rencontrée dans des cas de *canine cognitive dysfunction* chez les chiens âgés. On les appelle ainsi parfois des signes *canine cognitive dysfunction-like* (Beaver and Haug, 2003).

## **2. Manifestations comportementales potentiellement associées à l'hypothyroïdie chez le chien**

### *2. 1. Agressivité*

#### **2. 1. 1. Agressivité et hypothyroïdie : un lien discuté...**

D'après Beaver et Haug, l'hypothyroïdie est également liée à un type bien particulier d'agressivité, l'animal devenant de plus en plus irritable au fur et à mesure que la maladie évolue. Par exemple, alors qu'il a toujours eu un comportement normal, il se met à grogner des personnes qu'il connaît alors qu'elles passent près de lui en marchant, alors qu'il laisse cette même personne s'asseoir vers lui sur le canapé (Beaver and Haug, 2003). Pour d'autres auteurs, l'association entre l'hypothyroïdie et l'éventuel développement d'une certaine agressivité, ou d'autres troubles comportementaux tels que de l'inhibition, de la crainte, de l'excitabilité, de la passivité, de l'irritabilité, et des troubles de l'humeur, a simplement fait l'objet d'un postulat, parfois appuyé par quelques cas anecdotiques montrant une amélioration des symptômes sous supplémentation hormonale, et reste donc à clarifier et à démontrer (Scott-Moncrieff, 2015).

Ainsi, du fait des nombreuses incertitudes concernant l'association entre certains symptômes comportementaux dont l'agressivité, l'hypothyroïdie et la thyroïdite lymphocytaire subclinique (stades précoces), certains auteurs redoutent que le manque d'information conduise des vétérinaires à prescrire à tort une supplémentation en hormones thyroïdiennes (Radosta *et al.*, 2012), qui pourrait entraîner des troubles tels qu'une tachycardie, une perte de poids, de la nervosité, et de l'agressivité (Ferguson, 2007). Toutefois, en cas de forte suspicion clinique, impliquant d'autres symptômes que des symptômes comportementaux, et d'absence d'analyse de laboratoire ou de résultats non concluants, il est admis qu'un essai thérapeutique peut être envisagé sans grand risque pour l'animal, si celui-ci est par ailleurs en bonne santé (Ferguson, 2007). Les morsures de chien constituant une problématique lourde d'enjeux tant en termes de santé publique que de bien-être animal (León *et al.*, 2012), le sujet reste cependant sensible. En cas d'agressivité marquée par exemple, la balance bénéfice/risque peut parfois être à revoir à cause des risques encourus par les propriétaires, d'autant plus lors de présence d'enfants en bas âge dans le foyer (Dodman *et al.*, 2013).

#### **2. 1. 2. Troubles comportementaux, agressivité et paramètres thyroïdiens : 2 études cas-témoin et une étude rétrospective (Carter *et al.*, 2009 ; Gord, 2012 ; Radosta *et al.*, 2012)**

Afin d'apporter un éclairage sur cette question, plusieurs études ont tenté de déterminer si les chiens souffrant de troubles comportementaux présentaient également des signes d'hypothyroïdie. Une étude cas-témoins portant sur 39 chiens atteints de troubles comportementaux appariés par âge et par race à 39 chiens sans troubles comportementaux et par ailleurs en bonne santé, a montré une absence de différence significative entre les concentrations en TSH plasmatique des deux groupes, et

un taux de T4 totale plus élevé chez les chiens atteints de troubles comportementaux, toujours dans les valeurs usuelles cependant (Carter *et al.*, 2009).

Dans une autre étude cas-témoins, 31 chiens considérés agressifs et 31 chiens sans historique d'agressivité et par ailleurs en bonne santé ont été testés afin de recueillir les concentrations plasmatiques de T4 totale, de T4 libre, d'anticorps anti-thyroxine (T4AA), de T3 totale, de T3 libre, d'anticorps anti-triiodothyronine (T3AA), de TSH, et d'anticorps anti-thyroglobuline (TgAA). La seule différence significative était une concentration plasmatique en T4AA plus élevée dans le groupe des chiens agressifs, les concentrations en T4AA plasmatiques restant cependant dans les valeurs usuelles pour les deux groupes. Pour les auteurs, ce résultat pourrait laisser envisager que les chiens agressifs seraient susceptibles de développer une thyroïdite auto-immune dans le futur. Cependant, en l'absence de signes probants de déficit en hormones thyroïdiennes, les auteurs ne pensent pas qu'une supplémentation en hormones thyroïdiennes soit justifiée à ce stade (Radosta *et al.*, 2012).

Prenant la problématique dans l'autre sens, l'étude rétrospective de la thèse vétérinaire d'Axelle Gord (2012), menée sur 115 chiens diagnostiqués comme hypothyroïdiens par le laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup Lyon, avait pour objectif de déterminer si les chiens hypothyroïdiens présentaient une fréquence plus élevée de modifications comportementales que les chiens sains. Le groupe contrôle était constitué de 230 individus témoins, dont les paramètres thyroïdiens (T4 totale et TSH) étaient dans les valeurs usuelles. Les modifications comportementales qui ressortaient de cette étude rétrospective étaient des modifications du tempérament (65% des chiens hypothyroïdiens), des modifications du sommeil (43%), l'apparition d'une frilosité (8%), la survenue d'événements paroxystiques de type stéréotypies ou crises convulsives (15%), l'apparition de manifestations émotionnelles avec des comportements de peur, de stress (12%). Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les chiens hypothyroïdiens et les chiens témoins concernant l'agressivité, l'irritabilité, les morsures, les modifications des comportements appris, la malpropreté et la tendance aux destructions et aux aboiements lorsque l'animal est laissé seul (*cf.* Tableau XII).

**Tableau XII : Manifestations comportementales associées à l'hypothyroïdie**  
(d'après Gord, 2012)

Manifestations comportementales étudiées	Pourcentage d'individus hypothyroïdiens touchés	Pourcentage d'individus témoins touchés
<i>Modifications du tempérament</i>		
Plus calme	61 %	8 %
Plus actif	4 %	0.6 %
<i>Modifications du sommeil</i>	43 %	4 %
Augmentation de la durée de sommeil	40 %	2 %
<i>Événements paroxystiques</i>	15 %	3 %
Comportements répétitifs et stéréotypies	5.3 %	1 %
Crises convulsives	9.5 %	2 %
<i>Manifestations émotionnelles</i>	12 %	4 %
Peur ou stress	10.5 %	3.5 %
Frilosité	8.4 %	1 %

**2. 1. 3. Effets de la supplémentation en lévothyroxine sur les troubles comportementaux : une étude prospective et un essai thérapeutique en double aveugle (Dodman *et al.*, 2013 ; Donas, 2008)**

Une étude prospective incluant 16 chiens présentant des troubles comportementaux associés à certains signes cliniques d'hypothyroïdie a été réalisée avec le laboratoire de biochimie de Vetagro-

Sup Lyon dans le but d'évaluer les effets d'une supplémentation en lévothyroxine à la fois sur les troubles comportementaux et sur les signes cliniques associés. Un traitement à base de lévothyroxine est initié à J0 à la dose de 20 µg/kg/j puis à la dose de 30 µg/kg/j de J14 jusqu'à J28. Des prises de sang sont réalisées à J0, J14, J28 et J35 afin de suivre les concentrations sériques en T4 totale, en TSH et en cholestérol. Une grille de score est également remplie à chacune de ces dates pour suivre l'évolution des symptômes. Pour les individus inclus dans l'étude, les troubles du comportement ont diminué de 77% au bout d'un mois suite à la mise en place de la supplémentation en lévothyroxine (J28). Un effet rebond est par la suite observé à l'arrêt de la supplémentation avec une augmentation de 131% des troubles du comportement entre J28 et J35. Une évolution similaire, bien que moins marquée, a été observée pour les troubles métaboliques et dermatologiques (Donas, 2008).

Dans un essai thérapeutique en double aveugle, l'efficacité de la thérapie de supplémentation en hormones thyroïdiennes a été évaluée sur 11 chiens recevant la supplémentation en hormones thyroïdiennes (groupe « THRT ») et 15 chiens recevant le placebo (groupe « P »). L'étude révèle que les propriétaires des chiens du groupe « THRT » rapportaient significativement moins de comportements agressifs que les propriétaires des chiens du groupe « P » après 6 semaines de traitement. Les auteurs concluent que le bénéfice d'une réduction de la fréquence des comportements agressifs peut dans certains cas justifier l'utilisation d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes (Dodman *et al.*, 2013).

#### **2. 1. 4. Conclusion**

La difficulté à aboutir un consensus peut en partie s'expliquer par les lacunes et le manque d'homogénéité des critères d'inclusion entre les études. De plus, le nombre de sujets peut parfois être jugé insuffisant, ce qui peut s'expliquer par la difficulté de recrutement en raison des risques liés à l'agressivité en cas d'administration d'un placebo, ou encore par les moyens importants nécessaires à la réalisation des analyses de laboratoire. Ainsi, dans certaines études, un nombre plus important de sujets ont pu être recrutés mais les lacunes résident alors dans le manque d'analyse de laboratoire (pas de dosage de T4 libre ou d'auto-anticorps anti-hormones), ou le manque de suivi des cas par des professionnels reconnus (par exemple dans le cas d'étude rétrospective ou d'utilisation de questionnaires remplis par les propriétaires). Si le lien entre hypothyroïdie et agressivité ne fait pas l'unanimité au sein de la communauté scientifique, l'existence d'une pathologie entraînant de la douleur est quant à elle reconnue comme un facteur de risque pour le développement de comportements agressifs, notamment contre les membres de la famille, même si la relation de cause à effet n'a pas pu être prouvée (Le Brech *et al.*, 2016).

#### **2. 2. Intolérance au contact**

Lorsque l'hypothyroïdie s'accompagne de troubles dermatologiques, il est possible de penser que l'inconfort cutané, voire la douleur pour les cas plus sévères, générés par la dermatose soient susceptibles d'entraîner des réactions d'évitement. Au cours du temps, la chronicité de ces troubles pourrait mener au développement d'une certaine intolérance au contact. De plus, bien que cela n'ait pas été montré chez le chien, il est possible de se demander si une allodynie pourrait se développer lors d'hypothyroïdie comme cela a été mis en évidence chez l'homme.

### 2. 3. PICA

De même, les comportements de *pica* peuvent traduire un inconfort digestif potentiellement associé aux troubles gastro-intestinaux (malassimilation, maldigestion, diarrhée, constipation, troubles de la motilité intestinale) rencontrés chez certains chiens hypothyroïdiens.

### **3. Hypothèses sur les relations entre troubles comportementaux et hypothyroïdie**

Les mécanismes proposés pour expliquer l'agressivité liée à l'hypothyroïdie incluent un abaissement du seuil de déclenchement des agressions dû à la fatigabilité et à l'irritabilité, et une altération des circuits de transmission noradrénergique (Scott-Moncrieff, 2015) et sérotoninergique (Ahmed *et al.*, 2008).

En effet, l'action des hormones thyroïdiennes sur les noyaux adrénérergiques est bien établie. Elle se manifeste par une augmentation de la sensibilité des  $\beta$ -récepteurs. Chez l'hypothyroïdien, il y a donc une dérégulation du système noradrénergique avec une réduction de l'activité bêta, ce qui faciliterait l'installation de l'état dépressif. Les hypothèses incluent également une altération de la transmission sérotoninergique au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> post-synaptiques dans le cortex cérébral, et un métabolisme accru de la sérotonine dans le liquide céphalorachidien. En effet, une baisse de la concentration en 5-HIAA, un métabolite de la sérotonine, dans le LCR a bien été reliée à l'agression chez plusieurs espèces dont le chien (Radosta *et al.*, 2012). Deux études cas-témoin ont également permis de mettre en évidence que les chiens agressifs avaient une concentration sérique en sérotonine plus faible que les groupes contrôles (Rosado *et al.*, 2010 ; León *et al.*, 2012). L'une de ces études a également montré que les concentrations sériques en sérotonine les plus basses étaient retrouvées chez les individus ayant montré des agressions de type défensif, et que les chiens agressifs inclus dans l'étude avaient des concentrations plasmatiques en cortisol plus élevées que ceux du groupe contrôle (Rosado *et al.*, 2010). Le lien entre agressivité et altérations du circuit sérotoninergique a donc bien été montré chez le chien mais le lien avec l'hypothyroïdie reste encore à établir (Radosta *et al.*, 2012).

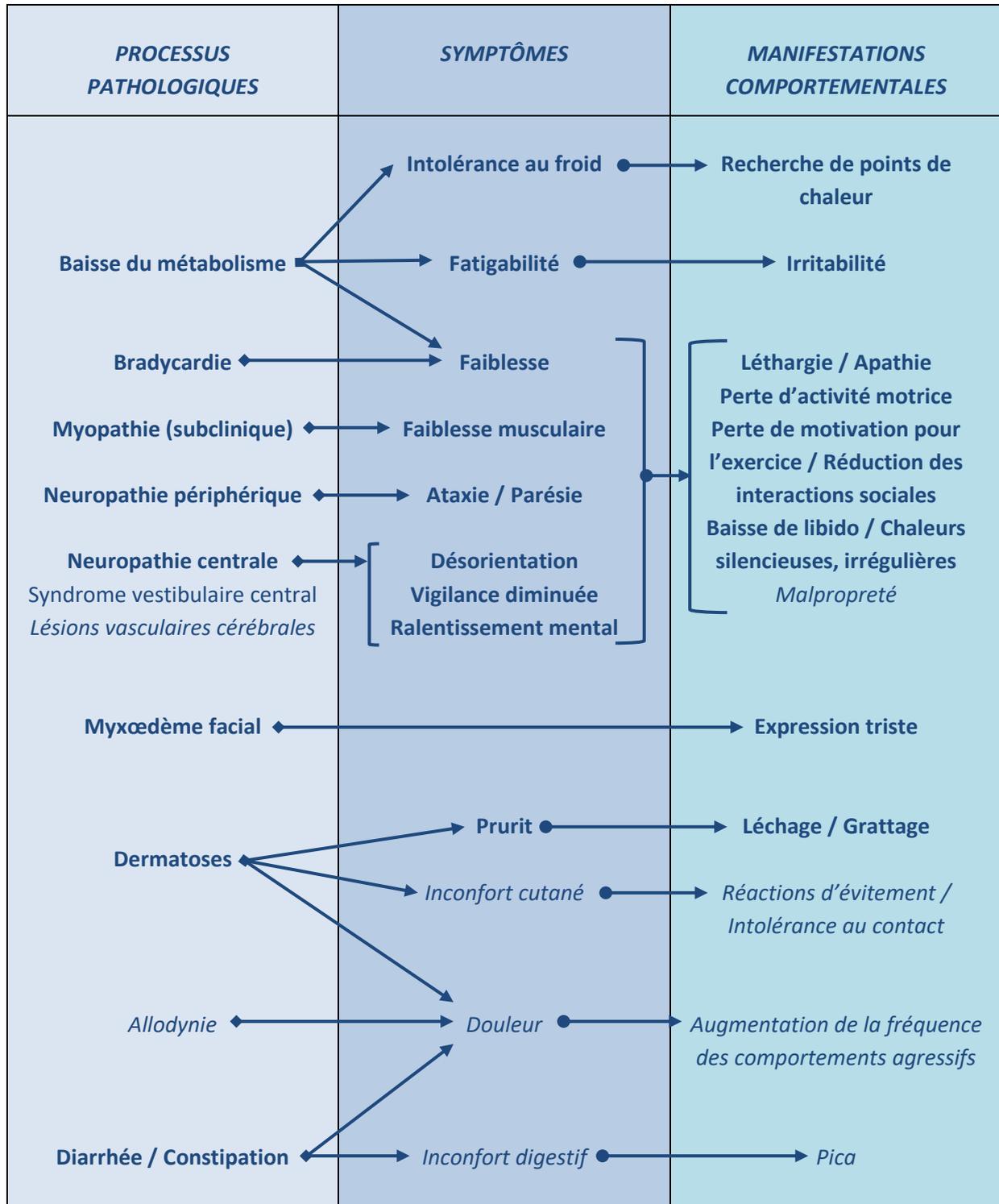
De plus, certains mécanismes physiopathologiques intervenant dans cette maladie sont encore incomplètement compris. Par exemple, la présence d'un dysfonctionnement de la barrière hémato-méningée a été prouvée mais les causes précises de ces altérations restent encore inconnues à ce jour (Pancotto *et al.*, 2016b).

Enfin, outre l'agressivité, malgré les lacunes dans la compréhension détaillée des processus en cause et de leurs liens précis avec l'hypothyroïdie, certaines manifestations comportementales comme les signes *canine cognitive dysfunction-like*, qui se présentent comme de la torpeur mentale ou un ralentissement cognitif, semblent bien associés à de l'athérosclérose cérébro-vasculaire et à l'hypoxie ou aux infarctus qui en découlent (Beaver and Haug, 2003).

Chez l'homme, la relation entre la fonction thyroïdienne et des changements comportementaux est bien établie. Des symptômes neurologiques et psychiatriques (ralentissement de la pensée, de la parole, perte de mémoire, difficulté de concentration, anxiété, dépression, psychose) peuvent survenir chez l'adulte hypothyroïdien. Ces changements résulteraient d'altérations dans l'expression des neurotransmetteurs, neuro-modulateurs et facteurs de croissance associées à l'hypothyroïdie. L'influence des dysfonctionnements de la thyroïde sur les récepteurs sérotoninergiques chez l'homme a été particulièrement étudiée en raison du rôle de la sérotonine dans la dépression (Scott-Moncrieff, 2015). Lorsqu'elle survient pendant le développement cérébral ou les premières années de vie, l'hypothyroïdie est également susceptible d'entraîner divers troubles neurologiques et comportementaux tels que le crétinisme, la schizophrénie, les troubles de déficit de l'attention avec

hyperactivité (Gothié *et al.*, 2017), ou encore les troubles du spectre autistique (Demeneix *et al.*, 2018).

Les différentes manifestations comportementales directement ou potentiellement associées à l'hypothyroïdie canine ainsi que les processus pathologiques sous-jacents sont synthétisées dans la Figure 10.



**Figure 10 : Manifestations comportementales directement ou potentiellement liées à l'hypothyroïdie canine, symptômes associés, et processus pathologiques sous-jacents**

En gras : manifestations comportementales directement liées à l'hypothyroïdie canine ; En italique : manifestations comportementales potentiellement liées à l'hypothyroïdie canine.

## IV. Diagnostic de l'hypothyroïdie canine

### A. Diagnostic épidémiologique

D'après certains auteurs, les chiens de race seraient plus affectés par l'hypothyroïdie que les individus croisés et un pourcentage élevé d'entre eux serait des chiens de moyennes ou grandes races comme le montre le tableau ci-dessous (cf. Tableau XIII) (Beaver and Haug, 2003).

**Tableau XIII : Races prédisposées à l'hypothyroïdie**  
(d'après Beaver and Haug, 2003)

<b>Races les plus à risque de développer une hypothyroïdie (Beaver and Haug, 2003)</b>	
Airedale Terrier	Golden retriever
Berger des Shetland	Grand danois
Boxer	Irish wolfhound
Bulldog anglais	Labrador retriever
Caniche	Lévrier afghan
Chow chow	Poméranien
Cocker spaniel	Schnauzer miniature
Doberman pinscher	Setter irlandais
Épagneul breton	Teckel

Cependant, les rapports faisant état de la prévalence de l'hypothyroïdie en fonction des races canines doivent toujours être examinés avec un œil critique car confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie peut s'avérer délicat d'une part, et d'autre part, la popularité d'une race de chien donnée et la localisation géographique peuvent avoir une énorme influence sur les résultats. Les Golden Retrievers et les Doberman Pinschers sont les races les plus fréquemment mentionnées comme étant à risque, bien qu'une grande diversité de races apparaisse dans les études publiées. Ferm *et al.* (2009) rapportent par exemple la prédisposition des Hovawarts et des Schnauzers géants pour la thyroïdite lymphocytaire auto-immune. Cette équipe a mené une étude de cohortes sur 236 Schnauzers géants et 92 Hovawarts au cours de laquelle 7.2% des Schnauzers géants et 3.2% des Hovawarts ont été diagnostiqués hypothyroïdiens entre 4 et 7 ans. Sur les individus restants, 10% des Schnauzers géants et 10% des Hovawarts avaient des taux élevés de TSH et / ou d'anticorps anti-thyroglobuline. Ainsi, sur la base des dosages d'anticorps anti-hormones thyroïdiennes et anti-thyroglobuline dans le sérum, de nombreuses races seraient prédisposées à la thyroïdite lymphoplasmocytaire, ce qui est probablement le résultat d'une prédisposition génétique (Scott-Moncrieff, 2015). Les résultats de l'étude de Graham *et al.* (2007) présentant les 19 races aux prévalences en TgAA élevés les plus hautes sont regroupés dans le tableau XIV (Scott-Moncrieff, 2015). Les quatre dernières lignes présentent les résultats de Graham *et al.* (2007) pour les autres races qui sont aussi mentionnées par Beaver et Haug (2003) (en gras italique). On voit que ces dernières figurent parmi les 20 races aux prévalences en TgAA élevés les plus faibles. En revanche, on retrouve bien les 5 autres races citées également par Beaver et Haug parmi les races aux prévalences en TgAA élevés les plus hautes. Même si les résultats de Graham *et al.* (2007) cités ici concernent des signes de thyroïdite lymphocytaire auto-immune à bien distinguer de l'hypothyroïdie clinique dont parle Beaver *et al.* (2003), la divergence entre ces données souligne encore une fois l'importance d'utiliser avec précaution ces données épidémiologiques.

**Tableau XIV : Prédilection raciale à la thyroïdite lymphoplasmocytaire**

Ce tableau présente les résultats des travaux de Graham *et al.* (2007) sur 140 821 échantillons de sérum analysés pour la recherche d'une pathologie thyroïdienne. Les 19 races ayant les plus hautes prévalences de TgAA élevés sont indiquées en orange et 4 des races parmi les 20 races ayant les prévalences les plus faibles de TgAA élevés sont indiquées en bleu ; les races également mentionnées par Beaver et Haug sont indiquées en gras italique (d'après Scott-Moncrieff, 2015 ; Graham *et al.*, 2007 ; Beaver and Haug, 2003)

Race	Nombre d'échantillons de sérum testés	Nombre d'échantillons TgAA-positifs	Prévalence
Setter anglais	585	184	31%
Old English Sheepdog	368	86	23%
<b><i>Boxer</i></b>	<b>2642</b>	<b>496</b>	<b>19%</b>
Giant Schnauzer	263	49	19%
American Pitt Bull Terrier	345	64	19%
Beagle	2452	449	18%
Dalmatien	1372	246	18%
Braque allemand	112	20	18%
Bichon Maltais	594	105	18%
Rhodesian Ridgeback	626	107	17%
Husky sibérien	1129	164	15%
American Staffordshire Terrier	151	24	16%
<b><i>Cocker spaniel</i></b>	<b>8576</b>	<b>1305</b>	<b>15%</b>
Chesapeake Bay Retriever	509	74	15%
Terrier tibétain	106	15	14%
<b><i>Berger des Shetland</i></b>	<b>5765</b>	<b>813</b>	<b>14%</b>
<b><i>Golden retriever</i></b>	<b>17782</b>	<b>2397</b>	<b>13%</b>
Barzoï	266	35	13%
<b><i>Épagneul Breton</i></b>	<b>556</b>	<b>71</b>	<b>13%</b>
<b><i>Teckel</i></b>	<b>3612</b>	<b>115</b>	<b>3%</b>
<b><i>Pomeranien</i></b>	<b>1301</b>	<b>26</b>	<b>2%</b>
<b><i>Irish wolfhound</i></b>	<b>210</b>	<b>4</b>	<b>2%</b>
<b><i>Schnauzer miniature</i></b>	<b>828</b>	<b>10</b>	<b>1%</b>

L'hypothyroïdie est classiquement considérée comme une pathologie atteignant majoritairement des animaux d'âge moyen à âgé. La thyroïdite apparaît classiquement à un âge moins avancé (entre 2 et 4 ans) que l'hypothyroïdie clinique ce qui est cohérent avec l'hypothèse que la thyroïdite pourrait progresser avec les années vers un dysfonctionnement thyroïdien. Comme vu précédemment, pour l'hypothyroïdie clinique (avec des valeurs de T4 inférieures aux valeurs usuelles), un premier pic de prévalence est observé entre 4 et 6 ans et un deuxième pic est observé autour de 8 et 9 ans (*cf.* Figure 9) (Graham *et al.*, 2007).

La majorité des études ne montrent pas l'existence d'une quelconque association entre l'hypothyroïdie et le genre ou le statut sexuel des individus (Scott-Moncrieff, 2015). Cependant, Beaver et Haug (2003) rapportent que les chiens mâles ou femelles stérilisés sont plus à risque que les individus entiers.

## B. Diagnostic clinique

Les signes cliniques d'hypothyroïdie ayant été abordés dans la partie précédente, nous ne reviendrons pas dessus en détail. Nous nous contenterons simplement de rappeler ici qu'ils peuvent se révéler peu spécifiques et même insidieux au premier abord avec une évolution qui peut être lente. En effet, même si certains signes sont présentés comme étant des signes classiques de l'hypothyroïdie, comme l'alopecie non prurigineuse des flancs, ils ne sont pas pour autant pathognomoniques, ni même systématiquement associés à une dysendocrinie (Daminet and Paradis,

2000). Il est donc possible de suspecter une hypothyroïdie dans de nombreux cas. Ainsi, pour certains auteurs, l'hypothyroïdie est couramment sur-diagnostiquée (Scott-Moncrieff, 2007). Comme vu précédemment, certains signes cliniques sont indiscutablement associés à l'hypothyroïdie, tandis que pour d'autres, le lien de cause à effet reste encore à prouver. Ces signes sont redonnés pour mémoire dans le tableau XV.

**Tableau XV : Classification des signes cliniques d'hypothyroïdie primaire selon le niveau de preuve apporté concernant le lien de causalité**  
(d'après Dodds, 1999 ; Scott-Moncrieff, 2007)

Signes cliniques associés à l'hypothyroïdie primaire de façon certaine	Signes cliniques rapportés comme associés à l'hypothyroïdie primaire sans que le lien de causalité ait été prouvé
<p><i>Signes de ralentissement du métabolisme</i> Léthargie, Prise de poids, Apathie / Baisse d'activité, Intolérance au froid</p> <p><i>Troubles dermatologiques</i> Alopécie symétrique ou asymétrique, fréquemment au niveau de points de pression ou de friction, au niveau de la queue (« queue de rat »), Poil sec, Hyperpigmentation, Séborrhée, Pyodermite, Myxœdème, Otite externe</p> <p><i>Troubles neuromusculaires</i> Polyneuropathie / Myopathie, Syndrome vestibulaire central ou périphérique, Paralysie du nerf facial, du nerf trijumeau, Convulsions, Coma, Désorientation / « tourner en rond »</p> <p><i>Troubles cardio-vasculaires</i> Bradycardie, Arythmies</p> <p><i>Troubles de la reproduction chez la femelle</i> Infertilité, Difficulté lors du part, Mortalité néonatale, Faible poids des chiots à la naissance, Gynécomastie, Galactorrhée anormale</p> <p><i>Troubles hématologiques</i> Anémie, Hyperlipidémie</p>	<p><i>Troubles comportementaux</i> Agression, Léthargie, Apathie, Irritabilité, Anxiété, Phobie, Baisse de la capacité de concentration, d'apprentissage, Hyperactivité</p> <p><i>Troubles oculaires</i> Dépôts cornéens lipidiques</p> <p><i>Troubles neuromusculaires</i> Paralysie laryngée ( ?)</p> <p><i>Troubles gastro-intestinaux</i> Hypomotilité œsophagienne ( ?), Diarrhée, Constipation</p> <p>Infertilité chez le mâle</p> <p>Coagulopathies</p>

## C. Tests fonctionnels de la fonction thyroïdienne

### 1. Tests indirects : numération formule sanguine et paramètres biochimiques classiques

Une anémie normocytaire normochrome non régénérative modérée est fréquemment retrouvée en cas d'hypothyroïdie. Elle serait présente dans 25% à 50% des cas (Beaver and Haug, 2003). Cependant, il s'agit là d'un signe très peu spécifique qui est classiquement retrouvé en cas de maladie chronique.

Une hypercholestérolémie serait retrouvée dans 66% des cas d'hypothyroïdie pour Kaneko *et al.* (2008), dans 50% à 80% des cas pour Beaver et Haug (2003). L'hypercholestérolémie n'est pas spécifique, elle peut également être présente en cas de syndrome néphrotique, de diabète sucré, d'obstruction biliaire, ou encore de dysfonctionnement hépatique par exemple. En revanche, une concentration sanguine en cholestérol très élevée (supérieure à 5g/L) en l'absence de diabète sucré,

peut constituer un signe d'appel important (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). Les concentrations en phosphatase alcaline et créatinine kinase seraient élevées dans respectivement 30% et 18% des cas d'hypothyroïdie canine (Beaver et Haug, 2003).

## **2. Tests directs**

Les approches directes d'évaluation de la fonction thyroïdienne consistent (1) à mesurer les concentrations en hormones thyroïdiennes dans le sang, (2) à évaluer la réponse de la thyroïde à une stimulation par la TSH, ou (3) à évaluer la réponse de l'hypophyse à une stimulation par la TRH (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). La présence d'anticorps anti-hormones thyroïdiennes, anti-thyroglobuline ou encore anti-péroxydase thyroïdienne (TPOAA) peut quant à elle indiquer une thyroïdite lymphoplasmocytaire, ou thyroïdite auto-immune (Graham *et al.*, 2007). Certains examens d'imagerie peuvent également s'avérer utiles (Taeymans, 2008). Afin de ne pas fausser les résultats des tests, tout traitement contenant de l'iode devra être retiré au minimum deux semaines avant le test fonctionnel d'après Kaneko *et al.* (2008), et 6 à 8 semaines avant le test d'après Ferguson *et al.* (2007).

### *2.1. Dosages de thyroxine totale*

#### **2. 1. 1. Dosage de la thyroxine totale par méthode radio-immunologique (RIA)**

Cette méthode est basée sur la compétition entre la T4 endogène (T4) et la T4 marquée à l'iode  $^{125}\text{I-T4}$  pour un nombre limité de sites de liaison spécifiques à un anticorps anti-T4. La T4 et la  $^{125}\text{I-T4}$  se lient avec la même intensité à l'immunoglobuline dans des proportions qui correspondent à leurs concentrations respectives, de sorte que la liaison de la  $^{125}\text{I-T4}$  est inversement proportionnelle à la liaison de la T4. Les valeurs usuelles des concentrations sériques en T4 totale (tT4) obtenues par cette méthode sont reportées dans le tableau XVI (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008).

#### **2. 1. 2. Dosage de la thyroxine totale par méthode immuno-enzymatique (EIA)**

Cette méthode est très comparable à la précédente si ce n'est qu'elle utilise un marquage enzymatique plutôt qu'un marquage radioactif. Elle permet donc de s'affranchir des contraintes réglementaires et sanitaires liées à l'usage de molécules radioactives. Un des systèmes de marquage de la T4 s'est servi d'une malate-déshydrogénase. Il a donc été appelé EMIT pour *enzyme multiplied immunosorbent assay*. Un autre système a utilisé deux fragments recombinants de la  $\beta$ -galactosidase : un fragment donneur d'enzyme et un fragment accepteur d'enzyme. Ces deux fragments sont inactifs lorsqu'ils sont séparés mais une fois assemblés, ils forment l'enzyme active dont l'activité est alors directement proportionnelle à la quantité de T4 présente dans l'échantillon. Cette méthode donne des résultats dont le taux de corrélation avec ceux obtenus par la méthode radio-immunologique (RIA) est très élevé ( $r = 0.969$ ). Des kits ELISA ont ainsi été développés pour le dosage de la tT4 (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008).

Le marquage peut également être réalisé avec une molécule fluorescente. La fluorescence est alors inversement proportionnelle à la concentration en T4 comme dans la méthode RIA. Ce test est également assez sensible mais requiert l'utilisation d'un spectrofluoromètre (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). Enfin, des méthodes récentes, basées sur l'utilisation d'une phosphatase alcaline et d'un substrat chimioluminescent, ont été mises au point. Elles fournissent une sensibilité analytique proche de celle de la méthode RIA (Paradis *et al.*, 1996).

### **2. 1. 3. Interprétation des dosages de T4 totale**

Le dosage de T4 totale ne permet de conclure que s'il est élevé, c'est-à-dire dans ou au-dessus des valeurs usuelles. Pour certains auteurs, ce résultat est néanmoins très important car il permet d'exclure une hypothyroïdie dans la plupart des cas. Ainsi, d'après Ferguson *et al.*, seulement 10% des chiens hypothyroïdiens présenteraient des taux de T4 totale dans les valeurs usuelles, ceci étant le plus souvent dû à la présence d'auto-anticorps anti-T4. En effet, il est intéressant de noter que les méthodes immunologiques de dosage des hormones thyroïdiennes reposent sur le contrôle précis des quantités d'anticorps anti-hormones synthétisés par le laboratoire utilisées pour chaque dosage. Ainsi, si au sein même de l'échantillon se trouvent déjà une certaine quantité d'anticorps anti-hormones, les résultats sont susceptibles d'être faussés. Dans cette situation, le surplus d'anticorps anti-hormones génère une mesure de la concentration en hormones thyroïdiennes plasmatiques artificiellement élevée, sans pour autant nécessairement dépasser les valeurs de référence du laboratoire (Graham *et al.*, 2007). C'est notamment pour cette raison que d'après Graham *et al.* (2007), le dosage de T4 totale ne permet pas à lui seul d'exclure une hypothyroïdie, et que le dosage des anticorps anti-hormones thyroïdiennes est nécessaire pour conclure.

Si au contraire la T4 totale est en-dessous des valeurs usuelles, il est clairement établi que ce seul résultat ne permet pas de conclure. En effet, de nombreux facteurs, tels que certains médicaments ou des maladies chroniques sont susceptibles d'abaisser les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes sans que la thyroïde soit atteinte. On parle alors d'*euthyroid sick syndrome*.

Les variations circadiennes des concentrations de tT4 font partie des facteurs qu'il est possible de prendre en compte. Hoh *et al.* (2006) préconisent de privilégier des analyses réalisées entre 11h et 14h, car ce serait à cet horaire que les concentrations en tT4 seraient les plus élevées. Les races de petite taille auraient en moyennes des concentrations sériques en tT4 plus élevées que les grandes races. L'âge est un facteur important avec des concentrations bien plus élevées chez le chiot, et des concentrations plus faibles chez les chiens de plus de 6 ans. Le genre n'aurait, quant à lui, aucune incidence.

## **2. 2. Dosage de la triiodothyronine totale**

Le dosage de la triiodothyronine totale (tT3) est communément réalisé par une méthode RIA de la même façon que pour la tT4. Les valeurs usuelles des concentrations sériques en T3 totale obtenues par cette méthode sont reportées dans le tableau XVI (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). L'heure de prélèvement n'aurait, a priori, pas d'influence sur les valeurs de tT3. Certains auteurs expliquent ce phénomène par le fait que la majorité de la T3 présente dans l'organisme est tissulaire, que les échanges avec le sang se font très lentement, et que la majorité de la T3 provient de la transformation de la T4. Cependant, la sensibilité analytique étant plus faible pour le dosage de la tT3, ce dernier a une valeur diagnostique plus faible que celui de la tT4. C'est pour cette raison que le dosage de la tT4 est préféré au dosage de la tT3, qui n'est donc pas réalisé en pratique mais réservé à la recherche (Hoh and Oh, 2006).

## **2. 3. Dosage de la T4 libre et de la T3 libre**

Pour rappel, on entend par T4 et T3 libres, notées respectivement fT4 et fT3, la fraction hormonale non liée à des protéines de transport dans le sang. La T3 libre est reconnue comme étant la forme physiologiquement active des hormones thyroïdiennes, la T4 pouvant être reconnue comme une pro-hormone. La fT3 pourrait donc être, en théorie, le dosage le plus pertinent à réaliser si on ne devait en faire qu'un seul. Selon certaines études, le dosage de la fT4, en plus de celui de la tT4, n'apporte pas de réel bénéfice pour la démarche diagnostique (Rasmussen *et al.*, 2014). La méthode

employée a également son importance. En effet, historiquement, les méthodes optimales de mesure des concentrations en fT4 utilisent des techniques permettant d'isoler la T4 liée à des protéines de transport de la T4 libre par dialyse à l'équilibre (ED), ou par un test radio immunologique en deux étapes. Ce dernier n'étant plus disponible dans le commerce, l'ED est actuellement considérée comme le « gold standard » pour la mesure de la fT4 chez le chien, car cette méthode permet de s'affranchir des interférences causées par les anticorps anti-hormones thyroïdiennes ou par les autres protéines de transport. Mais cette méthode est coûteuse et demande plus de travail. À l'inverse, les méthodes semi-automatiques de chimiluminescence (CIA ou CLEIA) sont plus rapides et leur réalisation demande moins de compétences techniques spécifiques. Dans l'étude de Randolph *et al.* (2015), sur 13 chiens TgAA positifs et diagnostiqués hypothyroïdiens sur la base d'une fT4 mesurée par ED inférieure aux valeurs usuelles, 5 chiens avaient une fT4 augmentée ou dans les valeurs usuelles, soit 38%, lorsque celle-ci était mesurée de façon semi-automatique par CLEIA. L'équipement utilisé était alors initialement prévu pour faire des tests chez l'homme. Le même type d'équipement existe en médecine vétérinaire et a été utilisé pour 8 chiens dans cette étude. Sur ces 8 chiens, 2 ont présenté des valeurs de fT4 augmentées ou dans les valeurs usuelles. Le pourcentage de faux négatif par CLEIA était donc élevé. L'écueil le plus important vis-à-vis de cette méthode est lié au fait qu'elle se base sur une extrapolation réalisée à partir de données recueillies chez l'homme alors que la physiologie des hormones thyroïdiennes est profondément différente entre l'espèce canine et l'espèce humaine. D'après ces résultats, il apparaît que le dosage de fT4 n'apporte pas toujours une réelle valeur ajoutée aux analyses et n'est pas systématiquement pertinent pour le diagnostic d'hypothyroïdie, en particulier lorsqu'il est réalisé par CLEIA. Actuellement, de nouvelles approches existent pour le dosage de la fT4 canine mais restent encore à évaluer. Les valeurs usuelles des concentrations sériques en T4 libre sont reportées dans le tableau XVI (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008).

**Tableau XVI : Valeurs moyennes et intervalles observés des concentrations sériques en tT4, fT4 et tT3 chez le chien**

(d'après Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008)

	Valeurs moyennes		Intervalles observés	
<b>T4 totale (RIA)</b>	2.3 ± 0.8 µg/dL	29.6 ± 10.3 nmol/L	0.6 à 3.6 µg/dL	7.7-46.3 nmol/L
<b>T4 libre (ED)</b>	/	/	0.52-2.7 ng/dL	6.7-34.7 pmol/L
<b>T3 totale (RIA)</b>	107 ± 18 ng/dL	1.6 ± 0.3 nmol/L	82 à 138 ng/dL	1.26-2.12 nmol/L

#### 2. 4. Dosage de la TSH

La TSH sérique est mesurée par RIA grâce à l'utilisation d'un anticorps canin anti-TSH, disponible dans le commerce (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). Dans l'étude de Boretti et Reusch (2004), 65 échantillons de sérum provenant de chiens présentant des signes cliniques d'hypothyroïdie ont été analysés. Des tests de stimulation à la TSH ont permis de confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie chez 26 chiens et de l'exclure chez 39 chiens. La T4 totale était significativement plus basse et la TSH significativement plus élevée chez les individus hypothyroïdiens par rapport aux chiens euthyroïdiens. La TSH était supérieure à 0.6 ng/mL chez 15 des chiens hypothyroïdiens, soit 57.7% d'entre eux, et au-dessus de la valeur supérieure des plages de référence chez 11 d'entre eux soit 42.3%. Chez tous les euthyroïdiens, la TSH était inférieure à 0.6 ng/mL. Chez tous les chiens présentant une TSH au-dessus de la valeur supérieure des plages de référence, une hypothyroïdie a pu être confirmée. Ces résultats montrent donc que le dosage de la TSH a une excellente spécificité (100% dans cette étude) et se révèle donc un outil précieux pour confirmer une hypothyroïdie. Cependant, les auteurs soulignent également que, compte tenu de sa

très faible sensibilité (60%), ce test n'est pas recommandé lorsqu'il s'agit d'exclure une hypothyroïdie. En effet, le manque de sensibilité du dosage de TSH a été fréquemment rapporté dans la littérature (Ferguson, 2007). Dans certaines études (Graham *et al.*, 2007), jusqu'à un tiers des chiens naturellement atteints d'hypothyroïdie primaire présentaient des valeurs de TSH plasmatique dans les valeurs usuelles. Dans une étude utilisant un modèle d'hypothyroïdie primaire induite chez le beagle, les mesures de TSH chez 7 sujets avant et après induction d'une hypothyroïdie primaire ont montré une absence totale de valeurs communes de TSH plasmatique entre sujets hypothyroïdiens et témoins. Néanmoins, cette étude a aussi mis en évidence la présence de fluctuations des valeurs de TSH plasmatiques autour d'une valeur moyenne (sécrétion pulsatile) pouvant expliquer que certains dosages se révèlent parfois dans les valeurs usuelles pour des chiens hypothyroïdiens (Kooistra *et al.*, 2000). L'interprétation d'une TSH plasmatique comprise dans les valeurs usuelles est donc difficile chez le chien. En revanche, un dosage élevé de TSH plasmatique est d'un grand intérêt diagnostique en association avec des valeurs basses de T4 totale (Ferguson, 2007).

## **2. 5. Dosage des anticorps**

Au cours du processus inflammatoire impliqué dans la thyroïdite lymphocytaire, des anticorps sont relargués dans la circulation générale. Ils peuvent être directement dirigés contre les hormones thyroïdiennes, contre la thyroglobuline ou contre la peroxydase thyroïdienne. Pour Graham *et al.* (2007), le dosage des T4AA ou des TgAA permet de mettre en évidence l'installation progressive d'un mauvais fonctionnement de la thyroïde dans un cas sur 5, et une hypothyroïdie dans un cas sur 20. Mais ces résultats sont parfois contestés. En conséquence, il existe un désaccord sur la prévalence de la thyroïdite lymphocytaire et sur le fait que les stades précoces de cette affection puissent être, ou non, d'ores et déjà considérés comme de l'hypothyroïdie au sens propre.

### **2. 5. 1. Dosage des anticorps anti-thyroxine et anti-triiodothyronine**

Une méthode immuno-enzymatique (EIA) a été développée pour le dosage des T4AA et T3AA (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). Pour certains auteurs, la présence de ces anticorps pourrait interférer avec les tests immunologiques utilisés pour le dosage des hormones thyroïdiennes (Ferguson, 2007). L'étude de Piechotta *et al.* (2010) s'était ainsi donnée pour objectif de déterminer à quelle fréquence les T4AA et T3AA étaient retrouvés et si les T4AA étaient effectivement capables d'interférer avec les dosages classiques. Une méthode non immunologique de dosage de la T4 totale a pour cela été utilisée comme méthode de référence : la chromatographie liquide à haute performance ou HPLC (*pour High Performance Liquid Chromatography*). L'étude a inclus 1339 chiens classés en 6 groupes selon leurs symptômes et les valeurs de tT4 et de TSH. La prévalence de T4AA et de T3AA s'est révélée assez basse en moyenne sur l'ensemble des sujets inclus dans l'étude, 0.5% et 3.8% respectivement, et plus élevée chez les chiens hypothyroïdiens en comparaison avec les chiens simplement suspectés d'être hypothyroïdiens. Chez les chiens présentant une T4 dans les valeurs usuelles et une TSH élevée, les T4AA n'ont pas été détectés. Les concentrations en T4 obtenues par HPLC étaient comparables à celles obtenues par CIA. Les résultats de cette étude ne sont donc pas en faveur de l'hypothèse selon laquelle les T4AA perturberaient les dosages de T4 par les méthodes classiques.

### **2. 5. 2. Dosage des anticorps anti-thyroglobuline**

L'ELISA est la méthode classique pour le dosage des TgAA (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). On retrouve ces anticorps, associés au développement d'une thyroïdite lymphocytaire, chez 36 à 53% des chiens hypothyroïdiens (Randolph *et al.*, 2015). Réciproquement, ce sont les anticorps les plus fréquemment retrouvés en cas de thyroïdite lymphocytaire chez le chien

(Graham *et al.*, 2007). Sur l'ensemble des chiens chez lesquels on détecte des TgAA, on détecte également des T4AA pour 10% d'entre eux et des T3AA pour 30% d'entre eux (Randolph *et al.*, 2015). Dans l'étude de Dixon et Mooney (1999), les TgAA ont ainsi été mesurés dans le sérum de 42 chiens hypothyroïdiens, 77 chiens souffrant d'une maladie non thyroïdienne, et 70 chiens en bonne santé par EIA à l'aide d'un kit disponible dans le commerce. Des résultats positifs ont été obtenus chez 15 chiens sur les 42 hypothyroïdiens soit 36%, et chez 4 chiens sur les 147 restants. La présence de TgAA n'était influencée ni par l'âge, ni par le sexe, ni par le statut sexuel ou le pedigree des animaux. De plus, sur les 4 chiens apparemment sains chez lesquels on a détecté des TgAA, deux avaient des signes cliniques en faveur d'une hypothyroïdie. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude où les TgAA ont été dosés dans le sérum de 19 chiens hypothyroïdiens, 28 chiens obèses et 52 sans signes cliniques grâce à kit disponible dans le commerce. Des TgAA ont été retrouvés chez 10 des chiens hypothyroïdiens, un des chiens obèses et un des chiens sans signe clinique, ce dernier présentant toutefois des signes biologiques tels qu'une tT4 et une fT4 basses et une TSH élevée. Ces résultats confirment ainsi une prévalence plus élevée des TgAA chez les hypothyroïdiens. De plus, sur la population étudiée dans cette étude, le Golden retriever était la race la plus fréquente en termes d'hypothyroïdie (10/19 individus) ou de présence de TgAA (6/10 individus) (Lee *et al.*, 2004).

### **2. 5. 3. Dosage des anticorps anti-peroxydase thyroïdienne**

Tandis que chez le chien, les anticorps les plus fréquemment retrouvés en cas de thyroïdite lymphocytaire sont les TgAA, chez l'homme ce sont les anticorps anti-peroxydase qui sont le plus fréquemment retrouvés (Graham *et al.*, 2007). Une méthode de dosage des TPO-AA a néanmoins été mise au point pour l'espèce canine. Une étude a ainsi permis de mettre en évidence la présence de TPO-AA dans le sérum de 17% des chiens qui avaient également des TgAA, T4A et T3AA. Chez ceux qui n'avaient pas de TgAA, T4AA ou T3AA, ainsi que dans le groupe des chiens sains, les TPO-AA n'ont pas été retrouvés. Cette étude a donc montré la sensibilité et la spécificité de la méthode de dosage, mais la valeur ajoutée de ce test par rapport aux autres reste à évaluer (Skopek *et al.*, 2006).

### **3. Radio-scintigraphie**

L'iode radio-marquée est prise en charge par la thyroïde exactement de la même façon que l'iode non marquée. Ainsi, la radio-scintigraphie peut par exemple permettre de détecter des asymétries de la thyroïde ou de localiser des nodules. C'est la méthode ayant le plus pouvoir discriminatoire le plus élevé pour faire la différence entre une hypothyroïdie et maladie non-thyroïdienne ou *euthyroid sick syndrome* (Espineira *et al.*, 2007). Daniel et Neelis (2014) ont décrit l'apparence normale de la thyroïde à la scintigraphie. Elle se caractérise par une absorption homogène et symétrique dans les deux lobes qui sont de forme sphérique à ovoïde avec des bords lisses et réguliers. L'intensité de l'absorption peut être comparée à celle d'une glande salivaire. La scintigraphie permet de différencier une hypothyroïdie congénitale due à une dysgenèse de la thyroïde (absence de lobes thyroïdiens développés) d'une hypothyroïdie congénitale due à une carence en iode lors du développement *in utero* (lobes larges avec une accumulation de radionucléides normale à augmentée). Les chiens atteints d'*euthyroid sick syndrome* présentent une absorption normale à légèrement augmentée tandis que les chiens hypothyroïdiens ont une intensité d'absorption diminuée. L'efficacité de la scintigraphie quantitative a notamment été montrée par Schiel *et al.* (2012) qui mettent néanmoins en garde contre la possibilité d'obtenir des valeurs non-diagnostiques, d'avoir une répartition des radionucléides non homogène entre les lobes, ou encore contre l'influence des glucocorticoïdes, susceptibles de fausser les résultats.

#### 4. Échographie

L'estimation du volume de la thyroïde par échographie a une valeur prédictive hautement spécifique de l'hypothyroïdie canine. L'échographie est donc un outil diagnostique précieux permettant de différencier une hypothyroïdie d'un *euthyroid sick syndrome*. C'est ce que nous montrent deux études publiées en 2005. Dans la première, les chiens hypothyroïdiens présentaient un parenchyme thyroïdien plus hypo-échogène par rapport aux muscles, une taille et un volume des lobes et de la thyroïde dans son ensemble plus petits en comparaison avec le groupe des chiens euthyroïdiens (Brömel *et al.*, 2005). Dans la seconde étude, comparant des chiens hypothyroïdiens, des chiens sains et des chiens atteints d'un *euthyroid sick syndrome*, la thyroïde était de taille significativement plus faible chez les hypothyroïdiens, par comparaison avec les euthyroïdiens, tandis qu'aucune différence de taille n'a été détectée entre les euthyroïdiens et les chiens atteints d'*euthyroid sick syndrome* (Reese *et al.*, 2005).

### **5. Tests d'exploration fonctionnelle par stimulation**

#### 5. 1. Test de stimulation à la TSH

Dans l'hypothyroïdie primaire, la lésion est située au niveau de la thyroïde, il n'y a donc pas de réponse à l'injection de TSH exogène. En revanche, si l'hypothyroïdie est due à un dysfonctionnement hypophysaire ou à une lésion de l'hypothalamus, une réponse à la TSH exogène pourra être observée. Tout l'intérêt de cette méthode réside donc dans l'évaluation d'une capacité de ressource sécrétoire dans le cadre du diagnostic de l'hypothyroïdie secondaire. Or la prévalence de cette pathologie est très faible chez le chien. La procédure est de faire une première mesure de T4 ou de T3 circulante pour avoir une valeur de référence, suite à quoi on injecte 10 IU de TSH exogène par voie intraveineuse. Après 4h, un deuxième échantillon de sang est prélevé et les concentrations sériques hormonales à nouveau mesurées. La réponse normale pour un chien est une concentration *a minima* doublée par rapport à la valeur de référence. En cas d'hypothyroïdie primaire, la réponse sera absente. Si les valeurs basses de T4 sont dues à une substance médicamenteuse ou à un Cushing, les concentrations reviennent dans les valeurs usuelles. La même réponse sera observée en cas d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008). Par le passé, une TSH bovine était utilisée pour réaliser ce test, mais suite à son interdiction, elle a été remplacée par une TSH humaine recombinante (Boretti *et al.*, 2006).

#### 5. 2. Test de stimulation à la TRH

Dans une étude de Scott-Moncrieff et Nelson (1998), des mesures de la TSH 30 minutes après injection de TRH ont entraîné une légère augmentation de la TSH chez les individus hypothyroïdiens par rapport aux individus euthyroïdiens. Les auteurs concluent que ce test offre peu d'avantage supplémentaire par rapport aux dosages de TSH, de tT4 ou de fT4 (Jiro Jerry Kaneko, John W. Harvey, Michael L. Bruss, 2008).

### **6. Facteurs influençant les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes**

De nombreuses molécules sont susceptibles d'influencer les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes chez le chien, telles que le phénylbutazone, les glucocorticoïdes, les sulfamides (Daminet and Ferguson, 2003), ou encore les antidépresseurs tricycliques tels que la clomipramine (Gulikers and Panciera, 2003). Parmi les anticonvulsivants, le phénobarbital est connu pour avoir un impact négatif sur la fonction thyroïdienne. À l'inverse, une étude prospective sur 20 chiens n'a pas

permis de mettre en évidence un quelconque impact sur la fonction thyroïdienne de l'imépitoiné administrée à la dose de 30 mg/kg PO BID (Bossens *et al.*, 2016).

Des facteurs physiologiques ou pathologiques sont également capables d'influencer la fonction thyroïdienne comme par exemple l'âge, la race, le statut corporel ou les hormones sexuelles (cf. Tableau XVII).

**Tableau XVII : Facteurs physiologiques, pathologiques ou substances médicamenteuses susceptibles d'affecter les concentrations sériques en T4 et T3 totales**

Les facteurs physiologiques sont indiqués en italique et les facteurs pathologiques en gras italique (d'après Beaver and Haug, 2003 ; Gulikers et Panciera, 2003 ; Daminet and Ferguson, 2003 ; Hoh *et al.*, 2006).

Baisse des valeurs de tT4 et tT3	Augmentation de valeurs de tT4 et tT3
<i>Variations circadiennes</i>	<i>Variations circadiennes</i>
<i>Jeûne prolongé</i>	<i>Age &lt; 3 mois</i>
<i>Age &gt; 7 ans</i>	<i>Diœstrus</i>
<i>Race = Greyhound</i>	<i>Gestation</i>
<b><i>Maladie non thyroïdienne</i></b>	<b><i>Obésité</i></b>
<b><i>Auto-anticorps</i></b>	<b><i>Phase de convalescence</i></b>
Anesthésie générale	<b><i>Auto-anticorps</i></b>
Phénobarbital	Estrogène
Furosémide	Progestérone
Sulfamides	Insuline
Salicylates	Analgésiques
Carprofène	
Antidépresseurs tricycliques	
Phénylbutazone	
Glucocorticoïdes	

## **7. Utilisation et interprétation des tests d'exploration fonctionnelle**

Pour résumer ce qui a été vu plus haut, la numération formule et la biochimie peuvent apporter des arguments supplémentaires en cas de forte suspicion clinique ou si les résultats des tests directs ne sont pas concluants. L'exactitude de l'évaluation de la fonction thyroïdienne par dosage de la T4 totale dans le sérum serait de 85% à 90%. Cependant, il est important de garder à l'esprit que de nombreux facteurs peuvent influencer artificiellement sur les valeurs de T4 totale. Ainsi, l'évaluation de la T4 libre par ED et/ou de la TSH peut permettre d'améliorer le diagnostic. La sensibilité diagnostique du titrage de la T4 libre par ED est de 98% et sa spécificité de 93%. La TSH endogène canine est couramment mesurée et apporte des preuves appréciables permettant d'appuyer le diagnostic d'hypothyroïdie lorsque celle-ci est augmentée (spécificité de 98%). Néanmoins, la TSH reste dans les valeurs usuelles chez 20 à 40% des chiens hypothyroïdiens. Cette donnée ne peut donc être utilisée seule pour le diagnostic. Une T4 libre (ED) diminuée et une TSH augmentée sont les résultats classiques en cas d'hypothyroïdie. La T4 totale peut être normale et la TSH élevée en cas d'hypothyroïdie si des anticorps anti-hormones thyroïdiennes sont présents car ceux-ci réagissent souvent de manière croisée avec les réactifs utilisés pour le dosage (Beaver and Haug, 2003). Ferguson *et al.* (2007) reprennent ces conclusions pour en tirer cinq principes pour le diagnostic de l'hypothyroïdie, qui sont donnés dans le tableau XVIII.

**Tableau XVIII : Principes applicables au diagnostic de l'hypothyroïdie canine**  
(d'après Ferguson *et al.*, 2007)

<b>Principes applicables au diagnostic de l'hypothyroïdie canine (d'après Ferguson <i>et al.</i>, 2007)</b>
<i>Principe 1</i> : Environ 10% des chiens hypothyroïdiens ne sont pas diagnostiqués si l'on se base uniquement sur le dosage de T4 totale. En effet, une T4 totale normale n'est observée que chez 10% des patients hypothyroïdiens. Ceci serait attribuable à la présence d'anticorps anti-hormones thyroïdiennes.
<i>Principe 2</i> : Les dosages de T3 totale ne sont en général pas très informatifs.
<i>Principe 3</i> : Le dosage de T4 libre par ED est le seul test qui combine à la fois une haute sensibilité, une haute spécificité et une haute exactitude, et celui qui est le mieux corrélé aux signes cliniques de l'animal.
<i>Principe 4</i> : Le dosage de TSH est peu informatif pour le dépistage de l'hypothyroïdie mais permet d'augmenter considérablement la spécificité des tests lorsqu'une T4 totale ou T4 libre (ED) a déjà été mesurée.
<i>Principe 5</i> : La présence de TgAA semble être l'indicateur le plus précoce d'une modification pathologique de la thyroïde. La présence de TgAA est hautement suggestive du probable développement futur d'une hypothyroïdie clinique.

Des recommandations légèrement différentes, notamment en ce qui concerne le recours au dosage de la TSH sont données par Kaneko *et al.* (2008), qui propose l'algorithme diagnostique suivant : (1) dosage de la tT4 et/ou de la tT3 ainsi que dosage de la ft4 (ED) et/ou de la ft3 si disponible et dosage du cholestérol ; (2) en cas de résultats limites : test de stimulation à la TSH. Ici, c'est donc bien le test de stimulation à la TSH qui est recommandé lorsque les dosages de T4 ne permettent pas de conclure et pas le dosage de la TSH endogène. Enfin, on retiendra l'intérêt des dosages de TgAA dont la présence en quantité élevée semble être un des signes les plus précoces de thyroïdite lymphocytaire, et qui, associés aux dosages de ft4 et de TSH, peuvent permettre de déterminer le stade de thyroïdite lymphocytaire, comme présenté dans le tableau XIX.

**Tableau XIX : Les différents stades de thyroïdite lymphocytaire**  
(Source : Ferm *et al.*, 2009)

	<b>Subclinical CLT</b>	<b>Subclinical hypothyroidism</b>	<b>Antibody-positive overt hypothyroidism</b>	<b>End-stage CLT</b>
Clinical signs	No	No	Yes	Yes
TgAA	POS	POS	POS	NEG
TSH	Normal	↑	↑	↑
Free T4	Normal	Normal	↓	↓

CLT Canine lymphocytic thyroiditis, TgAA autoantibodies to thyroglobulin, TSH Thyroid stimulating hormone, T4 thyroxine, POS positive, NEG negative

## D. Diagnostic thérapeutique

Comme vu précédemment, confirmer un diagnostic d'hypothyroïdie chez un chien grâce aux analyses biologiques à disposition peut se révéler un véritable défi en raison du manque de spécificité du dosage de T4 et du manque de sensibilité du dosage TSH. Ainsi, le recours au diagnostic thérapeutique est parfois nécessaire (Scott-Moncrieff, 2007), notamment si la suspicion clinique est très forte et que les tests fonctionnels ne peuvent pas être réalisés ou ne sont pas concluants. Si l'animal est, par ailleurs, en bonne santé, même en l'absence de diagnostic définitif, le démarrage d'une supplémentation en lévothyroxine aux posologies habituelles ne présente pas de risque médical pour l'animal (Ferguson, 2007).

Une réponse positive à un traitement à base de lévothyroxine est reconnue comme ayant une forte valeur diagnostique mais n'apporte cependant pas de confirmation définitive. En effet, il a été montré que des améliorations cliniques, notamment dermatologiques, grâce à un renouvellement plus rapide des acides gras de la peau, pouvaient intervenir sous traitement à la lévothyroxine chez des chiens pourtant euthyroïdiens (Ferguson, 2007). De plus, en ce qui concerne les symptômes comportementaux, une amélioration sous traitement à la lévothyroxine ne constitue pas une preuve diagnostique suffisante en raison des connexions entre les hormones thyroïdiennes et les systèmes dopaminergique et sérotoninergique du cerveau (Radosta *et al.*, 2012). Des chiens euthyroïdiens peuvent donc voir leurs symptômes régresser sous supplémentation hormonale grâce aux effets anabolisants des hormones thyroïdiennes. Un réel diagnostic thérapeutique devrait inclure un retrait du traitement pour observer l'éventuelle réapparition des signes cliniques (Beaver and Haug, 2003). On comprend facilement cependant que cette démarche ne soit pas toujours facilement réalisable en pratique. Pour Ferguson *et al.* (2007), un essai thérapeutique ne doit être envisagé qu'en présence d'une des trois conditions suivantes : (1) tT4 basse ; (2) tT4 normale et T4AA positif ; (3) tT4 normale et TSH augmentée car, pour ces auteurs, si une supplémentation en lévothyroxine est démarrée alors que la thyroïde est normale, la T4 exogène va exercer un rétrocontrôle négatif sur la TSH endogène et va entraîner une atrophie progressive de la thyroïde. Cette atrophie est cependant réversible avec une récupération fonctionnelle complète de la thyroïde suite à une durée variable selon les études (entre une semaine et un mois) après l'arrêt du traitement (Ziglioli et al., 2017). Ces essais thérapeutiques sont souvent défendus comme étant moins onéreux pour les propriétaires que toute une série de tests fonctionnels (Ferguson, 2007).

## DIAGNOSTIC DE L'HYPOTHYROÏDIE CANINE : ÉLÉMENTS-CLÉS

- L'hypothyroïdie toucherait majoritairement des chiens de  **races moyennes à grandes entre 4 et 6 ans**. Les stades précoces de thyroïdite apparaissent, quant à eux, **entre 2 et 4 ans** ;
- **Tableau clinique classique dominé par les troubles métaboliques et dermatologiques** : prise de poids, apathie, alopecie, modification de la texture du pelage, dermatite...
- **Tests fonctionnels** :
  - **Dosages plasmatiques de tT4 et de TSH** le plus couramment mais aussi de tT3, fT4 (ED), TgAA, T4AA, T3AA ;
  - **Imagerie** (discrimination entre hypothyroïdie et *euthyroid sick syndrom*) ;
  - **Test de stimulation à la TSH** ;
- Résultats classiques = **T4 basse** (plus spécifique avec fT4 mesurée par ED qu'avec tT4) **et TSH élevée MAIS** :
  - **[T4] artificiellement abaissée** par certaines substances médicamenteuses (sulfamides, glucocorticoïdes...) **ou artificiellement augmentée** par autoanticorps, influencée par l'âge ou la présence de pathologies intercurrentes ;
  - **Augmentation [TSH] très spécifique** (98%) mais **peu sensible** (reste dans les valeurs usuelles chez 20 à 40% des chiens hypothyroïdiens) ;
- Recours au **diagnostic thérapeutique** : parfois nécessaire mais, selon certains auteurs, réponses comportementales et dermatologiques non valables (connexions entre HT et système dopaminergiques et sérotoninergiques du cerveau et accélération du renouvellement des acides gras de la peau par les HT).

## V. Traitement de l'hypothyroïdie canine

Une fois le diagnostic d'hypothyroïdie établi, ou dans le cadre d'un diagnostic thérapeutique, on aura recours à une supplémentation en hormones thyroïdiennes, qui constitue le seul traitement disponible de l'hypothyroïdie canine. Nous donnons ci-après les principales caractéristiques du protocole thérapeutique et des molécules utilisées. Certains traitements symptomatiques complémentaires peuvent aussi être employés, et notamment, dans le cadre de la consultation spécialisée pour troubles comportementaux qui nous intéresse, des psychotropes, phéromones et nutraceutiques. Nous passerons brièvement ces derniers en revue dans une deuxième partie.

### A. Supplémentation en hormones thyroïdiennes

#### 1. Spécialités existantes, posologies et recommandations

En médecine vétérinaire, trois traitements substitutifs ont une AMM : le Forthyron® qui existe en comprimés de 200, de 400 ou de 800 µg, le Thyroxanil® qui existe en comprimés de 200 ou de 600µg et le Leventa®, en solution buvable (1mg/mL). Les spécialités vétérinaires ont donc toutes pour principe actif la lévothyroxine sodique exclusivement (cf. Tableau XX). Il est recommandé de démarrer le traitement à une dose 20 µg/kg/j administrée en une ou deux prises (cf. Tableau XXI). Si la prise est unique, elle aura lieu de préférence le matin à jeun afin d'obtenir une meilleure biodisponibilité. La dose initiale ne devra pas excéder 800µg/jour/animal. La posologie est bien plus élevée pour le chien que pour l'homme car, comme vu plus haut, dans l'espèce canine, les hormones thyroïdiennes sont moins bien absorbées et possèdent une forte affinité pour les protéines de transport plasmatiques. La réponse au traitement devra impérativement être évaluée entre 6 et 8 semaines suite à son initiation par un nouvel examen clinique ainsi que de nouveaux dosages des hormones thyroïdiennes 4 à 6 heures après la dernière administration de lévothyroxine. La supplémentation devra être maintenue jusqu'à la fin de la vie de l'animal. Une fois la dose et le schéma posologique approprié établi, il est recommandé d'effectuer des dosages de suivi tous les 6 à 12 mois (Scott-Moncrieff, 2015).

Tableau XX : Traitements substitutifs de l'hypothyroïdie

Principes actifs	Spécialités humaines	Spécialités vétérinaires
Lévothyroxine sodique	LÉVOTHYROX® LÉVOTHYROXINE BIOGARAN® LÉVOTHYROXINE® RATIOPHARM® L-THYROXIN HENNING® L-THYROXIN SERB® TCAPS® THYROFIX®	<b>FORTHYRON®</b> (comprimés de 200µg, 400µg ou 800µg) <b>LEVENTA®</b> (solution buvable 1mg/mL en flacon de 30mL) <b>THYROXANIL®</b> (comprimés 200 et 600 µg)
Liothyronine sodique	CYNOMEL® (comprimés de 25µg)	/
Lévothyroxine sodique + Liothyronine sodique	EUTHYRAL® (comprimés de 100µg + 20µg)	/

**Tableau XXI : Recommandations concernant le traitement de l'hypothyroïdie canine**  
(tirées du consensus atteint lors du symposium international sur l'hypothyroïdie canine tenu en août 1996 ; d'après Scott-Moncrieff, 2015)

<b>Initiation du traitement</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utiliser une L-T4 possédant une AMM vétérinaire</li> <li>- Respecter la posologie initiale recommandée de 20 µg/kg en deux administrations par jour</li> <li>- Ne pas dépasser une dose maximum initiale de 0.8 mg soit 800µg/j/animal</li> </ul>
<b>Initiation du suivi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluer la réponse au traitement 6 à 8 semaines après l'initiation de ce dernier</li> <li>- Mesurer lors de ce contrôle la tT4 ou la fT4 (par ED) ainsi que la TSH 4 à 6 heures après la dernière prise de L-T4 :</li> <li style="padding-left: 20px;">• Les concentrations sériques de tT4 / fT4 doivent être dans les valeurs usuelles ou augmentées.</li> <li style="padding-left: 20px;">• Les concentrations sériques de TSH doivent être dans les valeurs usuelles.</li> <li>- Lors de ce contrôle, la mesure des concentrations de tT4 ou fT4 (ED) <i>avant</i> l'administration de L-T4 sont facultatives mais sont recommandées si le traitement est administré une seule fois par jour :</li> <li style="padding-left: 20px;">• Les valeurs de T4 ou fT4 doivent être dans les valeurs usuelles.</li> </ul>

## **2. Propriétés pharmacocinétiques**

L'absorption gastro-intestinale de la lévothyroxine est moins efficace chez le chien que chez l'homme. De plus, une prise alimentaire concomitante à l'administration *per os* diminue la biodisponibilité de la lévothyroxine. En revanche, d'après une étude menée sur 16 Beagles euthyroïdiens recevant une alimentation industrielle sèche, un changement alimentaire sans changement de type d'alimentation (passage d'une marque de croquettes à une autre par exemple) n'aurait pas d'impact sur la pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique (Iemura *et al.*, 2013).

Les taux d'absorption et d'élimination de cette molécule sont influencés par les quantités de lévothyroxine sodique ingérées quotidiennement : une forte absorption et une élimination lente dans le cas d'une faible dose administrée et inversement pour une dose plus importante. Ainsi, les paramètres pharmacocinétiques varient considérablement d'un chien à l'autre, et il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de façon empirique en fonction de la réponse au traitement. Van Djil *et al.* (2014) ont cherché à déterminer le profil plasmatique de la tT4 chez des 10 chiens naturellement atteints d'hypothyroïdie. Après quatre semaines de traitement à la dose recommandée de 20 µg/kg/j, le profil plasmatique et pharmacocinétique de la tT4 a été déterminé sur une durée de 34 heures. Avant l'administration de L-T4, la concentration moyenne en tT4 était de 23 ± 9 nmol/L. Suite à son administration, la L-T4 a été rapidement absorbée avec une concentration maximale moyenne de 56 ± 11 nmol/L atteinte 5h après l'administration. La demi-vie était de 11.8 h. Chez tous les animaux, les signes cliniques s'étaient améliorés après ces 4 premières semaines de traitement. La posologie recommandée de 20 µg/kg PO q24h était adaptée pour la moitié des animaux, tandis que pour 4 d'entre eux une légère augmentation, de 9 à 16%, a été nécessaire. Chez le dernier individu, une augmentation de la dose de 30%, avec une administration biquotidienne a été nécessaire. Les propriétés pharmacocinétiques des spécialités vétérinaires disponibles sont regroupées dans le tableau XXII.

## **3. Efficacité thérapeutique**

La supplémentation en hormones thyroïdiennes permet la relance du métabolisme comme en témoigne le retour dans les valeurs usuelles des valeurs de dépense énergétique au repos mesurées par calorimétrie indirecte (Greco *et al.*, 1998). Une reprise d'activité est rapidement observée et accompagnée d'une perte de poids dans la plupart des cas. Cet impact du traitement sur le métabolisme est normalement retrouvé au niveau des paramètres biochimiques avec une baisse de

l'hypercholestérolémie et de l'hyperlipidémie (Scott-Moncrieff, 2015). Un traitement adapté permet également de réduire les taux circulants de leptine et d'adiponectine, ainsi que d'augmenter l'activité de la butyrylcholinestérase (Tvarijonavičute *et al.*, 2013).

**Tableau XXII : Propriétés pharmacocinétiques des spécialités vétérinaires disponibles pour le traitement de l'hypothyroïdie canine**

La mention NR signifie que l'information en question n'est pas disponible dans le RCP ; Cmax : concentration maximale atteinte ; Tmax : temps auquel la concentration maximale est atteinte (d'après les RCP respectives des spécialités).

	<b>THYROXANIL®</b>	<b>FORTHYRON®</b>	<b>LEVENTA®</b>
<b>Absorption gastro-intestinale</b>	10 à 50 % Retardée par la prise alimentaire	Lente et incomplète Retardée par la prise alimentaire, influencée par la quantité administrée	Retardée de 50% par une prise de nourriture concomitante
<b>Tmax</b>	4 à 12h après l'administration	1 à 5 h après une administration	Chez des chiens euthyroïdiens à jeun 2.5 à 3h
<b>Cmax</b>	Dans les valeurs usuelles	Varie du simple au triple d'un chien à l'autre pour une même dose administrée – légèrement supérieure ou dans les valeurs usuelles	NR
<b>Demi-vie plasmatique</b>	10 à 16 heures chez les chiens euthyroïdiens, plus long chez les chiens hypothyroïdiens	NR	Environ 7 h
<b>Biodisponibilité</b>	NR	NR	22%
<b>Excrétion</b>	Biliaire, urinaire, dans les fèces (> 50% de la T4 produite chaque jour est éliminée dans les fèces)	Biliaire urinaire, dans les fèces (> 50% de la T4 produite chaque jour est éliminée dans les fèces)	Biliaire, urinaire

Une repousse de poils peut être observée dès le premier mois de supplémentation mais les troubles dermatologiques sont généralement plutôt longs à se résoudre. Si des signes cardiaques étaient présents, une amélioration significative de la fonction myocardique est attendue au bout de 1 à 2 mois mais une année entière peut être nécessaire pour que la résolution des symptômes soit totale (Scott-Moncrieff, 2015). En ce qui concerne la fonction rénale, une étude menée sur 14 chiens hypothyroïdiens a permis de mettre en évidence une augmentation significative du débit de filtration glomérulaire en un mois de traitement (Gommeren *et al.*, 2009). De façon générale, les signes neurologiques s'améliorent rapidement mais leur disparition complète peut demander plusieurs mois (Scott-Moncrieff, 2015). Utsugi *et al.* (2014) rapportent ainsi le cas d'un Golden retriever mâle de 8 ans chez qui le diagnostic de polyneuropathie (atteinte centrale et périphérique) associée à une hypothyroïdie a pu être établi. Au bout de 6 semaines de supplémentation, la plupart des troubles neurologiques étaient encore présents mais la récupération était totale au bout de 6 mois. Les auteurs soulignent néanmoins l'importance d'initier le traitement de façon précoce, avant que la perte de fibres nerveuses périphériques ne soit trop prononcée. Enfin, la supplémentation hormonale n'étant pas un traitement étiologique, on ne s'attend pas à ce que les lésions existantes au niveau de la thyroïde régressent avec la mise en place du traitement. Ceci est confirmé par

l'aspect échographique des glandes thyroïdiennes qui ne s'améliore pas avec le traitement, que ce soit en termes d'échogénicité, d'homogénéité, de forme ou de taille de la glande (Taeymans *et al.*, 2007).

**Tableau XXIII : Délai d'action du traitement et améliorations cliniques attendues**  
(d'après Scott-Moncrieff, 2015)

Symptômes	Délai d'action du traitement
Faiblesse, léthargie, apathie mentale	2 à 7 jours
Hyperlipidémie	2 à 4 semaines
Troubles dermatologiques	2 à 4 mois
Troubles neurologiques, neuropathies périphériques	1 à 3 mois (délai considérablement allongé en cas d'atteinte du SNC)
Troubles cardiaques, ECG	1 à 2 mois
Troubles reproducteurs	3 à 10 mois

Les principales de causes de mauvaise réponse au traitement sont une posologie ou un rythme d'administration inadéquat, une mauvaise observance des propriétaires, une erreur de diagnostic. D'autres causes potentielles peuvent être l'utilisation d'un produit périmé, une mauvaise absorption gastro-intestinale ou encore la présence de pathologies intercurrentes (Scott-Moncrieff, 2015).

#### **4. Effets adverses des hormones thyroïdiennes**

Une supplémentation au long cours en hormones thyroïdiennes a une action inhibitrice sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPTA) ce qui peut rendre l'évaluation de la fonction thyroïdienne suite à la mise en place d'une telle supplémentation difficile. L'étude prospective randomisée de Ziglioli *et al.* (2017) a cherché à déterminer le temps nécessaire à la reprise d'un fonctionnement normal de l'HPTA après l'arrêt d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes chez 28 chiens euthyroïdiens. Le traitement (L-T4 à 26 µg/kg PO SID) a été reçu pendant 8 semaines pour le groupe 1 et pendant 16 semaines pour le groupe 2. Les concentrations sériques en tT4, fT4 (ED), T3 et TSH ont été mesurées toutes les 4 semaines pendant la durée du traitement et jusqu'à 16 semaines suivant l'arrêt du traitement. Les valeurs moyennes de T4, fT4 et TSH une semaine après l'arrêt du traitement étaient significativement différentes de celles mesurées durant la période de traitement et non significativement différentes de celles mesurées avant l'initiation du traitement. Les auteurs concluent que la fonction thyroïdienne peut être correctement évaluée seulement une semaine après l'arrêt d'un traitement administré à cette posologie pendant 16 semaines à des chiens euthyroïdiens.

Les risques de thyrotoxicose liée à une supplémentation en L-T4 sont très faibles chez le chien parce que cette molécule a une demi-vie courte et qu'il existe des mécanismes physiologiques de régulation diminuant l'absorption au niveau gastro-intestinal ou augmentant l'élimination au niveau rénal ou hépatique en cas de surabondance de ces hormones. Cependant, une thyrotoxicose peut se développer en cas de surdosage ou de maladie intercurrente impactant le métabolisme des hormones thyroïdiennes telles qu'une insuffisance rénale ou hépatique. Les signes de thyrotoxicose incluent halètement, nervosité, tachycardie, agressivité, polyurie, polydipsie, polyphagie et perte de poids. Ces signes ne sont pas systématiquement corrélés avec une thyroxinémie supérieure aux valeurs usuelles. Ils doivent disparaître dans les 3 jours suivants l'arrêt du traitement ou une baisse appropriée de la dose administrée (Scott-Moncrieff, 2015). L'existence de pathologies intercurrentes et les éventuelles interactions entre les traitements associés et une supplémentation en hormones thyroïdiennes doivent être considérés. Les différents effets indésirables ainsi que les éventuelles interactions avec d'autres traitements sont résumés dans le tableau XXIV.

**Tableau XXIV : Effets adverses potentiels d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes**  
(d'après les RCP des spécialités vétérinaires : FORTHYRON®, LEVENTA® et THYROXANIL®)

	<b>FORTHYRON®</b>	<b>LEVENTA®</b>	<b>THYROXANIL®</b>
<b>Effets indésirables</b> (les signes associés à un surdosage et les interactions médicamenteuses éventuelles sont communes aux 3 spécialités et indiqués ci-dessous)	« Le rétablissement de l'activité physique peut dévoiler ou intensifier d'autres problèmes, tels que l'ostéoarthrose. »	« Des réactions transitoires, se résorbant d'elles-mêmes, telles que la formation légère à modérée de squames peuvent survenir. »	« Au début du traitement, une exacerbation des symptômes cutanés peut se produire, avec augmentation du prurit par élimination de vieilles cellules épithéliales. »
<b>Surdosage aigu</b>	Vomissements, diarrhée, hyperactivité, hypertension, léthargie, tachycardie, tachypnée, dyspnée, réflexes pupillaires anormaux		
<b>Surdosage chronique</b>	Polydipsie, polyurie, hyperventilation, perte de poids sans anorexie, tachycardie ou nervosité		
<b>Interactions médicamenteuses et recommandations en cas de pathologie intercurrente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Substances médicamenteuses accélérant le métabolisme de la lévothyroxine :</i> barbituriques, antiacides, stéroïdes anabolisants, diazépam, furosémide, mitotane, phénylbutazone, phénytoïne, propranolol, salicylates à hautes doses, sulfamides, œstrogènes</li> <li>• <i>Actions de la lévothyroxine sur les autres traitements médicamenteux :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La kétamine peut provoquer de la tachycardie et de l'hypertension lorsqu'elle est utilisée chez des animaux traités aux hormones thyroïdiennes.</li> <li>- Les effets des catécholamines et des sympathicomimétiques sont renforcés par la lévothyroxine.</li> <li>- Une augmentation de la posologie en digitaliques peut s'avérer nécessaire chez les animaux ayant souffert par le passé d'insuffisance cardiaque compensée, lorsqu'ils sont placés sous supplémentation en hormones thyroïdiennes.</li> <li>- Pendant le traitement de l'hypothyroïdie chez des animaux diabétiques, il est recommandé d'effectuer un suivi attentif des paramètres du diabète.</li> <li>- Les chiens hypothyroïdiens souffrant d'insuffisance cortico-surrénalienne ont une plus faible capacité à métaboliser la lévothyroxine sodique, ce qui augmente par conséquent le risque de thyrotoxicose. Chez les chiens souffrant conjointement d'insuffisance cortico-surrénalienne et d'hypothyroïdie, un traitement à base de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes doit précéder le traitement à base de lévothyroxine sodique, afin de stabiliser leur état et d'éviter une crise d'insuffisance cortico-surrénalienne. Ensuite, les contrôles thyroïdiens doivent être répétés avant l'instauration progressive du traitement à la L-thyroxine sodique, qui débute avec 25 % de la dose normale puis augmente à raison de 25 % tous les quinze jours jusqu'à stabilisation.</li> </ul> </li> </ul>		

L'entourage du chien hypothyroïdien doit aussi être pris en compte. En effet, un cas de thyrotoxicose a déjà été rapporté chez un chien suite à l'ingestion de fèces d'un compagnon recevant une supplémentation en hormones thyroïdiennes (Shadwick *et al.*, 2013). Enfin, certains excipients des spécialités administrées pour le traitement de l'hypothyroïdie canine ont pu être associés à des réactions allergiques. Un cas de réaction allergique cutanée suite à la mise en place d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes a ainsi été décrit. Le chien recevait une dose de 18 µg/kg BID. Après 19 jours de traitement, il a développé une forte réaction cutanée qui s'est résolue par le retrait de la L-T4 et un traitement à base d'antibiotiques et de glucocorticoïdes. Trois semaines plus tard, une autre spécialité est prescrite. En 48h, le chien développe une réaction encore plus sévère, toujours au niveau cutané, résolue par le retrait de la supplémentation hormonale et par des soins locaux. Les excipients communs aux deux spécialités prescrites étaient le stéarate de magnésium et le polyvinylpyrrolidone. Neuf mois plus tard, une troisième spécialité ne contenant pas ces excipients est administrée. Aucun signe cutané n'a été observé ni suite à la mise en place de ce traitement ni au cours des 18 mois de suivi (Laverny *et al.*, 2016).

## **5. Association avec la liothyronine sodique (T3)**

La liothyronine sodique est indiquée lorsque la supplémentation à base de lévothyroxine ne s'est pas révélée suffisamment efficace, ou quand une malabsorption au niveau gastro-intestinal est suspectée. Une mauvaise absorption de la L-T4 doit être envisagée quand la T4 basale est basse, que la TSH est élevée et que l'administration d'une dose de L-T4 *per os* n'est pas suivie d'une augmentation de la concentration sérique en T4. Il faut aussi envisager que des anticorps anti-hormones-thyroïdiennes interfèrent avec les analyses et soient responsables de ces résultats. L'absorption gastro-intestinale de la T3 approche les 100% tandis que celle de L-T4 n'est que de 10 à 50% de la dose administrée *per os*. Historiquement, la T3 a été utilisée chez des chiens hypothyroïdiens qui avaient des concentrations sériques en T4 dans les valeurs usuelles et des concentrations en T3 en-dessous des valeurs usuelles. On suspectait chez ces individus un déficit de conversion de la T4 en T3. Il est aujourd'hui reconnu que la plupart de ces chiens étaient soit euthyroïdiens, soit atteints d'*euthyroid sick syndrome*, soit avaient des T3AA qui abaissaient artificiellement leurs valeurs de T3. Théoriquement, on pourrait imaginer que ce type de défauts soit congénital et, par conséquent, les chiots porteurs de cette anomalie devraient mourir peu de temps après la naissance ou développer une hypothyroïdie congénitale. La posologie initiale recommandée est de 4 à 6 µg/kg TID. Comme pour la L-T4, les propriétés pharmacocinétiques varient énormément d'un individu à l'autre. La demi-vie plasmatique est estimée à approximativement 5 à 6h, avec un Tmax entre 2 et 5h suivant la prise (Scott-Moncrieff, 2015).

## **B. Thérapies complémentaires dans le cadre de la consultation spécialisée de médecine comportementale**

Nous avons vu que de nombreuses substances médicamenteuses pouvaient interagir avec la fonction thyroïdienne. Dans le cadre de la consultation spécialisée pour troubles comportementaux, nous nous proposons donc de passer en revue les traitements couramment utilisés en médecine comportementale canine et leurs interactions éventuelles avec une supplémentation en hormones thyroïdiennes.

### **1. Psychotropes**

#### *1. 1. Revue des spécialités*

Les différents psychotropes utilisés en médecine comportementale chez le chien sont regroupés dans le tableau XXV. Les indications et propriétés de certains de ces psychotropes sont résumées dans le tableau XXVI. Parmi eux, la clomipramine est bien connue pour inhiber la synthèse des hormones thyroïdiennes chez le chien en altérant l'absorption d'iode par les cellules folliculaires d'une part et en inhibant la peroxydase thyroïdienne d'autre part (Scott-Moncrieff, 2015).

## Tableau XXV : Psychotropes utilisés en médecine comportementale chez le chien

Les molécules qui abaissent les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes chez l'homme et potentiellement chez le chien sont indiquées en rouge (d'après Dramard, 2016 ; Scott-Moncrieff, 2015 ; Walshaw *et al.*, 2018).

Principes actifs	Spécialités humaines	Spécialités vétérinaires
<b>ANXIOLYTIQUES</b>		
<i>B-bloquants et <math>\alpha</math>-2-agonistes</i>		
Clonidine chlorhydrate	CATAPRESSAN®	/
Médétomidine	/	DOMITOR®, MEDETOR®, ...
<b>Propranolol</b>	AVLOCARDYL®, PROPANOLOL®	/
<i>Morpholines</i>		
Trioxazine	/	RELAZINE C®
<i>Anxiolytiques sérotoninergiques</i>		
Buspirone	BUSPAR®, BUSPIRONE®	/
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>		
<i>Antidépresseurs tricycliques</i>		
<b>Clomipramine</b>	ANAFRANIL®, CLOMIPRAMINE®	CLOMICALM®
<i>Antidépresseurs tétra-cycliques</i>		
Miansérine	MIANSÉRINE®, ATHYMIL®	/
<i>Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)</i>		
Fluoxétine	PROZAC®, FLUOXÉTINE®	/
Fluvoxamine	FLOXYFRAL®, FLUVOXAMINE®	/
Citalopram	CITALOPRAM®, SEROPRAM®	/
Sertraline	SERTRALINE®, ZOLOFT®	/
<i>IMAO-B</i>		
Sélégiline	DEPRENYL®, SÉLÉGILINE®, OTRASEL®	SELGIAN®
<b>THYMORÉGULATEURS</b>		
<i>Thymorégulateurs gaba-ergiques</i>		
Carbamazépine	TÉGRÉTOL LP®, CARBAMAZÉPINE®	/
<i>Sels de lithium</i>		
<b>Carbonate de lithium</b>	THERALITHE®	/
<b>Gluconate de lithium</b>	NEUROLITHIUM®	/
<b>NEUROLEPTIQUES</b>		
<i>Neuroleptiques anti-productifs</i>		
Acépromazine	/	CALMIVET®, VETRANQUIL®
Pipampérone	DIPIPÉRON®	/
Risperidone	RISPERDAL®, RISPÉRIDONE®	/
<i>Neuroleptiques anti-déficitaires</i>		
Sulpiride	DOGMATIL®, SYNEDIL®, SULPIRIDE®	/

### 1. 2. Hormones thyroïdiennes et troubles psychiatriques chez l'homme

Le cerveau étant la cible majeure des hormones thyroïdienne et l'hypothyroïdie causant des symptômes proches de ceux de la dépression, la pratique clinique courante veut que l'on réalise des tests de la fonction thyroïdienne chez les patients humains. Si l'hypothyroïdie est confirmée, la supplémentation permet une réduction satisfaisante des signes apparentés à la dépression (Samuels, 2014). Cependant, les hormones thyroïdiennes peuvent aussi être utilisées chez des patients euthyroïdiens, en association avec certains antidépresseurs, afin d'améliorer l'efficacité du traitement. De nombreuses études se sont ainsi penchées sur les possibles rôles de la fonction thyroïdienne et d'une supplémentation hormonale dans l'étiologie et le traitement de la dépression chez l'homme mais le sujet reste controversé par certains aspects. D'une part, Maes *et al.* ont indiqué que la concentration basale en TSH, en fT4 et en fT3 était dans les valeurs usuelles chez 96.8% des patients dépressifs. D'autre part, Sintzel *et al.* ont estimé que la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique était de 52% dans la population de patients dépressifs résistants au traitement et de 8-17% dans la population de patients atteints de dépression « simple ». Par

comparaison, les prévalences d’hypothyroïdie subclinique (TSH élevée) et d’hypothyroïdie clinique (TSH élevée et FT4 et FT3 basses) sont respectivement de 0.4% et de 9% dans la population adulte.

**Tableau XXVI : Indications et propriétés de quelques psychotropes utilisés en médecine comportementale canine**

Ces molécules nous intéressent particulièrement car elles ont été administrées à des individus inclus dans l'étude rétrospective ; HT : hormones thyroïdiennes (d'après Dramard, 2016).

	<b>Action</b>	<b>Indications</b>	<b>Effets visibles</b>	<b>Effets secondaires</b>
<b>Carbamazépine</b> (TÉGRÉTOL®)	GABAergique, légère action noradrénergique ( $\alpha$ -2-agoniste), inhibiteur, Anti-productif, légèrement anxiolytique, Anti-épileptique	Agression par irritation, Sociopathie stade 1, Dysthymie	Dès la première semaine	Léger effet sédatif
<b>Clomipramine</b> (CLOMICALM®)	Effets sérotoninergiques, noradrénergiques par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, effets anti-cholinergiques, Anxiolytiques plutôt anti-productifs	Anxiété intermittente, permanente, syndrome de privation, hyper-attachement, dépression chronique	Dès les quinze premiers jours de traitement	Légère sédation au début Effets anticholinergiques (mâchonnement) <b>Baisse concentrations sériques en HT</b>
<b>Clonidine</b> (CATAPRESSAN®)	Anti-hypertenseur $\alpha$ -2-agoniste anxiolytique plutôt anti-productif	Phobie simple Hypervigilance tachycardie, tachypnée, dermatite de léchage, anxiété de séparation (en association avec un ISRS)	Dès la première prise	Très légère sédation au début
<b>Fluoxétine</b> (PROZAC®, FLUOXÉTINE®)	Effet sérotoninergique par inhibition sélective de la recapture de la sérotonine Anti-impulsif et anxiolytique, anti-productif	Déficit d’auto-contrôles, troubles du sommeil (anxiété intermittente, dépression chronique), boulimie	Dès la première semaine de traitement, durée d’action > ou = à 24h	Légère sédation, anorexie, parfois nausée, tremblement en début de traitement (les 8 à 15 premiers jours) et en cas de surdosage
<b>Fluvoxamine</b> (FLUVOXAMINE®)	Effet sérotoninergique par inhibition sélective de la recapture de la sérotonine Anti-impulsif et anxiolytique, anti-productif	Déficit d’auto-contrôles, troubles du sommeil (anxiété intermittente, dépression chronique)	Dès les premiers jours de traitement, durée d’action d’environ 12h	Surtout visibles les 8 à 15 premiers jours, légère sédation, légère anorexie, parfois nausées

De plus, la prévalence de la dépression est augmentée chez les patients souffrant de troubles thyroïdiens associés à des phénomènes auto-immuns. Cette relation pourrait trouver son explication dans la pathogénie de la dépression puisqu’un des mécanismes connus est la dérégulation du système immunitaire. La présence d’anticorps anti-péroxydase thyroïdienne a même été proposé comme un marqueur de vulnérabilité pour la dépression. Enfin, les hormones thyroïdiennes sont

connues pour leur rôle neuroprotecteur et leur capacité à augmenter la transmission sérotoninergique (Berent *et al.*, 2014).

Concernant le traitement de la dépression, Prange *et al.* (2006) ont réalisé des tests sur 20 patients euthyroïdiens dépressifs recevant un traitement à base d'imipramine. L'imipramine est un antidépresseur, inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine, qui diminue le recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine, et facilite ainsi la transmission synaptique. Les patients ont montré une meilleure réponse au traitement à l'imipramine lorsqu'ils recevaient également une dose de 25 µg de liothyronine sodique chaque jour. Les auteurs proposent comme explication que l'imipramine permettrait d'élever les concentrations en neurotransmetteurs tandis que la T3 augmenterait la sensibilité des récepteurs. Earle (2006) a obtenu des résultats similaires pour des patients dépressifs qui ne répondaient pas de façon satisfaisante à un traitement à base d'antidépresseurs tricycliques, auxquels il a prescrit des hormones thyroïdiennes en plus du traitement antidépresseur. Sur 25 patients, 14 ont montré une excellente réponse à cette association. L'auteur en conclut que les hormones thyroïdiennes auraient, dans une certaine mesure, une action potentialisatrice des antidépresseurs tricycliques. Berent *et al.* (2014) ont également obtenu des résultats en faveur de l'utilisation complémentaire d'hormones thyroïdiennes dans les cas de troubles dépressifs majeurs. Ils rapportent que les concentrations plasmatiques en hormones thyroïdiennes libres sont bien corrélées à la sévérité de la dépression et ont un impact sur l'évolution clinique. De plus, l'utilisation de liothyronine sodique pourrait être plus avantageuse que celle de lévothyroxine sodique en raison des variations métaboliques interindividuelles. Walshaw *et al.* (2018) ont réalisé une étude en double aveugle qui a permis de montrer un bénéfice de la supplémentation en L-T4 (en plus du traitement déjà reçu) chez des patients atteints de troubles bipolaires à cycles rapides en comparaison avec un placebo. La supplémentation en T3 n'a quant à elle pas montré d'avantage significatif par rapport au placebo.

## **2. Pheromones, nutraceutiques et produits d'aromathérapie**

Hormis les psychotropes, d'autres molécules sont utilisés en médecine comportementale canine, telles que les phéromones, les nutraceutiques ou certains produits d'aromathérapie (*cf.* Tableau XXVII). Certains nutraceutiques, comme le Zylkène® à base d'α-casozépine, ou l'Anxitane® à base de L-théanine, ont fait l'objet d'études destinées à vérifier leur efficacité en comparaison avec les traitements déjà existants dans la prise en charge de différents types de troubles liés au stress chez le chien. La plupart de ces études ont confirmé l'efficacité de ces molécules même si l'on pourrait leur reprocher quelques biais méthodologiques puisqu'elles regroupent souvent ensemble des troubles très variés. Néanmoins, aucun effet indésirable ni interaction avec des traitements médicamenteux n'a été détecté suite à l'administration de nutraceutiques dans ces études. Par conséquent, il n'y aurait pas de contre-indication à les utiliser chez des patients recevant déjà des traitements médicamenteux (Radosta, 2012).

**Tableau XXVII : Phéromones, nutraceutiques et produits d'aromathérapie employés chez le chien en médecine comportementale**

(d'après Dramard, 2016)

Principes actifs	Spécialités vétérinaires
PHÉROMONES	
<i>Apaisine canine ou Dog Appeasing Pheromone (DAP®) : Analogue structural des phéromones apaisantes chez la chienne allaitante</i>	ADAPTIL® (diffuseur électrique, spray, collier)
NUTRACEUTIQUES / COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES	
<i>α-S1-caséine trypsique ou α-casozépine</i>	ZYLKÈNE® (gélules)
<i>GABA, L-théanine, tryptophane, vitamines B1, B3 (acide nicotinique), B6, B8 (inositol), B12</i>	ADAPTIL® (comprimés)
<i>L-théanine</i>	ANXITANE® (comprimés)
<i>Protéine de lactosérum (α-lactalbumine), glycérophosphate de magnésium, phosphate bicalcique, sels de magnésium d'acide stéarique</i>	ALPHAZIUM®
PRODUIT D'AROMATHÉRAPIE	
<i>Huiles essentielles de valériane, vétivier, sauge et basilic</i>	PETSCOOL®

## **PARTIE 2 : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE**



# I. Objectifs et hypothèses

## A. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes dans un contexte de troubles comportementaux avec des signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie mais en l'absence de résultats d'analyses biologiques concluants.

## B. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires découlant de l'objectif principal sont les suivants :

- Évaluer la pertinence de la grille Hypolit®2.0 comme outil d'étude ;
- Étudier la réponse à la supplémentation en hormones thyroïdiennes au sein de ces deux groupes à l'aide de la grille Hypolit®2.0 ;
- Comparer les réponses au traitement entre ces deux groupes.

## C. Hypothèses

Chaque cas s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale lors de laquelle un diagnostic différentiel complet a été réalisé, permettant d'exclure d'autres pathologies susceptibles d'interférer.

# II. Méthodologie

## A. Design d'étude

Deux groupes d'individus ont été constitués pour cette étude. Le premier groupe, par la suite désigné comme le *groupe 1*, est constitué d'individus hypothyroïdiens pour lesquels le diagnostic a pu être posé suite aux dosages de la T4 et de la TSH. Le groupe 1 est donc le *groupe de référence*. Le second groupe, ou *groupe 2*, est constitué d'individus présentant des signes évocateurs d'hypothyroïdie mais pour lesquels les résultats d'analyse sont absents, incomplets ou ne permettent pas de confirmer l'hypothèse d'hypothyroïdie basée sur la clinique.

La réponse à la supplémentation en hormones thyroïdiennes est évaluée au sein de ces deux groupes à l'aide d'une même grille, la grille Hypolit®2.0, listant plusieurs séries de signes évocateurs d'hypothyroïdie ou *items*, permettant d'attribuer un score à une date donnée selon le nombre d'items présents ou absents. Pour les individus du groupe 1, cette grille a été remplie lors d'un entretien téléphonique avec le propriétaire de l'animal. La première colonne correspond au J-0, date à laquelle l'animal ne reçoit pas encore la supplémentation en hormones thyroïdiennes, et au bas de laquelle on inscrit donc un premier score. Le J-1 correspond au premier jour de traitement. La deuxième colonne correspond à la date du premier suivi, appelée J-suivi, qui est espacée d'au minimum deux mois avec le J-0, et pour laquelle on attribue donc un deuxième score. Pour les individus du groupe 2, la grille a été remplie à l'aide des dossiers papiers et informatiques ou éventuellement suite à un entretien téléphonique avec le propriétaire de l'animal, avec de la même façon, un premier score attribué à J-0 et un deuxième score attribué à la date du premier suivi à au moins deux mois d'intervalle. Les deux premiers mois de supplémentation en hormones thyroïdiennes constituent donc la période d'étude de la réponse au traitement pour les deux groupes.

## B. Inclusion des cas et recueil des données

### **1. Groupe 1 : Groupe de référence des hypothyroïdiens confirmés**

La population source pour le groupe 1 est constituée des chiens d'une patientèle d'une vétérinaire comportementaliste ainsi que d'individus pour lesquels les dosages ont été réalisés au laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup Lyon. Pour les cas présentés en consultation spécialisée pour troubles du comportement, les données sont recueillies à partir des dossiers médicaux papier et à l'aide du logiciel de gestion Vetup®. Pour les cas provenant du laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup, la base de données est d'abord interrogée à la recherche de tous les patients présentant des concentrations en TSH supérieures à 0.65 ng/mL, entre le 01/01/2018 et le 30/06/2018. Cet intervalle de temps a été retenu afin de limiter le biais de mémoire potentiel qui aurait accompagné l'inclusion de cas trop anciens. Parmi ces cas, nous avons retenu ceux qui présentaient des valeurs de T4 totale inférieures à 15 nmol/L en adéquation avec les critères d'inclusion. Une fois ces cas sélectionnés, les vétérinaires traitants ayant sollicité ces analyses sont ensuite contactés par téléphone afin de savoir s'ils acceptent de participer à l'étude. Lorsqu'ils acceptent, ils contactent à leur tour le propriétaire de l'animal concerné pour lui demander son accord. Enfin, si cet accord est donné par le propriétaire, les vétérinaires traitants nous transmettent les coordonnées du propriétaire. Celui-ci est alors contacté par téléphone afin de remplir la grille d'évaluation.

#### *1.1. Critères d'inclusion*

Les critères d'inclusion pour le groupe de référence sont les suivants :

- Chien ayant présenté des symptômes d'hypothyroïdie ;
- Résultats des dosages de T4 et de TSH ayant confirmé l'hypothyroïdie (T4 totale < 15 nmol/L et TSH > 0.65 ng/mL) ;
- Sous traitement Lévothyroxine (T4) +/- Liothyronine sodique (T3) depuis au moins 2 mois ;
- Sans traitement psychotrope ajouté sur les deux premiers mois de supplémentation (un animal sous traitement psychotrope déjà mis en place et sans augmentation récente des doses ou dont les doses ont été diminuées peut donc répondre aux critères d'inclusion).

Remarque : Ce dernier critère d'inclusion a été ajouté par souci d'homogénéité avec le groupe 2. Au sein du groupe 1 cependant aucun des individus suivis ne recevait de traitement psychotrope sur la période d'étude de la réponse au traitement.

#### *1.2. Critères d'exclusion*

Si un cas répond à tous les critères d'inclusion mais que par la suite il s'avère impossible de recueillir toutes les informations nécessaires à son sujet, ou en cas de survenue d'une pathologie susceptible d'interférer avec l'étude de la réponse au traitement, alors il est exclu de l'étude.

### **2. Groupe 2 : Groupe des individus chez lesquels une hypothyroïdie est suspectée**

La population source pour le groupe 2 est constituée de l'ensemble des chiens d'une patientèle d'une vétérinaire comportementaliste entre 2012 et 2014. Une revue complète des dossiers de tous les patients reçus pour une première consultation entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2014 est effectuée et chaque dossier complet répondant aux critères d'inclusion est sélectionné. La grille d'évaluation est ensuite remplie pour chaque cas sélectionné à partir du dossier médical « papier » et des informations complémentaires trouvées sur le logiciel de gestion Vetup®.

## 2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour le groupe 2 sont les suivants :

- Chien présenté en consultation spécialisée de comportement pour la première fois au cours des années 2012, 2013 ou 2014 ;
- Ayant présenté des symptômes d'hypothyroïdie ;
- Dosages de T4 et de TSH n'ayant pas été réalisés ou incomplètement réalisés (résultat manquant pour la T4 ou la TSH), ou dont les résultats n'ont pas confirmé l'hypothèse d'hypothyroïdie (T4 totale > 15 nmol/L et/ou TSH < 0.65 ng/mL ; valeurs de référence fournies par le laboratoire si un dosage de T4 libre a été réalisé) ;
- Sous traitement Lévothyroxine (T4) +/- Liothyronine sodique (T3) depuis au moins 2 mois ;
- Sans psychotrope ajouté sur les deux premiers mois de supplémentation (un animal sous traitement psychotrope déjà mis en place et sans augmentation récente des doses ou dont les doses ont été diminuées peut donc répondre aux critères d'inclusion).

## 2.2. Critères d'exclusion

Comme pour le groupe de référence, si un cas répond à tous les critères d'inclusion mais que par la suite il s'avère impossible de recueillir toutes les informations nécessaires à son sujet, ou en cas de survenue d'une pathologie susceptible d'interférer avec l'étude de la réponse au traitement, alors il est exclu de l'étude.

## **3. Présentation de la grille Hypolit®2.0**

La grille Hypolit®2.0 se présente sous forme d'un fichier Excel (cf. Figure 11), permettant dans un premier temps de recueillir les informations générales concernant le propriétaire et son animal, puis dans un second temps d'évaluer systématiquement la présence ou l'absence de signes évocateurs d'hypothyroïdie ou *items*. Lorsqu'un item est absent, la case correspondante est remplie avec le chiffre 0. Lorsqu'un item est présent, la case correspondante est remplie avec les chiffres 1, 2 ou 3, selon un barème préalablement défini. Les items sont regroupés en quatre catégories : items comportementaux, items métaboliques, items dermatologiques, items divers (signes locomoteurs, reproducteurs, ophtalmologiques, neurologiques).

### 3. 1. Variables individuelles

Les variables individuelles enregistrées dans la grille sont le poids, l'âge, la race, le sexe et le statut sexuel (stérilisé ou entier). Le poids est de préférence mesuré en consultation. Pour chaque patient, la date de naissance et l'âge lors de chaque visite ainsi que le sexe et la race sont enregistrés dans le dossier médical. Le statut vis-à-vis de la stérilisation est également enregistré.

Nom du chien			
Nom du propriétaire			
Date de naissance			
Genre			
Type d'habitation			
Type d'alimentation			
Race			
Provenance			
Age à l'acquisition			
Age à l'apparition des 1ers symptômes			
		<b>Date du J0</b>	<b>Date du suivi n°1 (&gt;= 2 mois)</b>
<b>Commémoratifs</b>	stérilisation		
	poids		
	traitement T4 (µg/prise)		
	fréquence (sid/bid)		
	traitement T3 (nb cp)		
	fréquence (sid/bid)		
	psychotrope(s)		
<b>Dosages</b>	T4 totale (nmol/l)		
	T4l		
	TSH (ng/ml)		
	cholestérol (nmol/l)		
<b>Troubles du comportement</b>	agressivité (tout types)	0	0
	peur / anxiété	0	0
	tristesse / apathie / dépression	0	0
	malpropreté (urine / selles)	0	0
	hyperactivité / déficit d'autocontrôle / stéréotypie / TOC	0	0
	total (/15)	0	0
<b>Troubles métaboliques</b>	surcroit pondéral / obésité	0	0
	maigreur / amyotrophie	0	0
	malassimilation, diarrhées, flatulences, quantité de selles élevée	0	0
	dysphagie, vomissements, éructation, régurgitation, gastrite	0	0
	PUPD (>0,7l/10kg/j)	0	0
	hyperphagie / boulimie / pica / coprophagie / vol de nourriture	0	0
	dysorexie / hyporexie / refuse de manger des croquettes	0	0
	tachypnée	0	0
	fatigabilité / hypersomnie	0	0
	frilosité et/ou intolérance à la chaleur	0	0
	hyposomnie / dysomnie	0	0
	total (/33)	0	0
	<b>Troubles dermatologiques</b>	mue permanente	0
alopécie (diffuse / localisée)		0	0
modification texture, couleur du pelage et/ou hypertrichose		0	0
dermatoses fréquentes, EKS		0	0
peau épaisse / myxoedème / piloérection fréquente		0	0
hyperpigmentation cutanée (peau noire, tâches nombreuses)		0	0
truffe croûteuse / sèche		0	0
coussinets tendres / sensibles		0	0
total (/24)		0	0
<b>Autres troubles</b>	douleur appareil locomoteur / boiteries / crampes	0	0
	intolérance au contact (hyperesthésie, allodynie) / chien douillet	0	0
	chevauchements sexuels / érection avec ou sans éjaculation	0	0
	trouble de la reproduction	0	0
	blépharite / conjonctivite / exophtalmie	0	0
	troubles nerveux (syncope, épilepsie, parésie...)	0	0
	total (/18)	0	0
<b>TOTAL (/90)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	

**Figure 11 : Grille Hypolit®2.0**

Les items colorés en violet sont ceux pour lesquels les valeurs possibles sont uniquement 0 et 3, les autres items peuvent prendre les valeurs 0, 1, 2 ou 3. La grille Hypolit® a initialement été développée dans la thèse du Dr Vet. Ségolène Donas-Courtin. L'historique de son élaboration est détaillée en Annexe 1.

### 3. 2. Variables environnementales

Les variables environnementales enregistrées dans la grille sont le type d'habitat, le type d'alimentation et la provenance. La provenance de l'animal est enregistrée et classée dans l'une des catégories suivantes : particulier/élevage/animalerie/association (SPA la plupart du temps). Le type d'habitation est simplement classé en maison ou appartement. En ce qui concerne l'alimentation, trois catégories sont utilisées : industrielle sèche (croquettes), industrielle humide (pâtée), industrielle mixte (croquettes et pâtée), ou ration ménagère. Pour cette dernière catégorie, un animal recevait une alimentation selon le régime BARF qui a été classée à part.

### 3. 3. Items comportementaux

#### 3. 3. 1. Agressivité

Les principaux signes d'agressivité pris en compte sont les grognements, les menaces et les morsures. La fréquence de ces signes est observée sans chercher dans un premier temps à déterminer les causes de cette agressivité, ni si elle est plutôt dirigée contre des individus de la même espèce ou contre des humains (cf. Tableau XXVIII). Le comportement agressif est comptabilisé quel que soit le type d'agression auquel il appartient : agression hiérarchique, agression par irritation, agression par peur, agression territoriale et maternelle, ou agression par prédation (Pageat, 1995).

Tableau XXVIII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les signes d'agressivité

0	N'a jamais mordu, ne grogne pas.
1	Grogne occasionnellement (moins d'une fois par semaine).
2	Mord occasionnellement et/ou grogne au moins une fois par semaine.
3	Grogne au moins une fois par jour et/ou mord au moins une fois par semaine.

#### 3. 3. 2. Peur et anxiété

La *peur* est l'ensemble des phénomènes somatiques et psychologiques accompagnant la perception d'un danger. Il s'agit donc d'un état physiologique naturel, souvent accompagné de manifestations neurovégétatives (tremblements, tachypnée, tachycardie, miction...), qui constitue un signal d'alarme contre tout danger, menace ou conflit, destiné à enclencher une réponse adaptative. Cet état peut également se manifester par des postures caractéristiques (posture basse avec la queue entre les pattes, les oreilles en arrière) ainsi que des comportements d'évitement, de fuite, ou encore d'agression. En revanche, lorsqu'elle est la conséquence d'une phobie ou d'un état anxieux chronique sans objet, la peur devient pathologique.

L'*état phobique* est défini par Pageat (1995) comme un état réactionnel caractérisé par la production de réponses de crainte ou de peur lors de l'exposition à un stimulus ou à un groupe de stimulus bien définis (voitures, engins motorisés, orages, détonations,...). L'*anxiété* est définie, quant à elle, comme un état réactionnel caractérisé par l'augmentation de probabilité de déclenchement de réactions émotionnelles et de manifestations neurovégétatives analogues à celles de la peur, en réponse à toute variation du milieu (interne ou externe). Il en résulte une désorganisation des autocontrôles et donc une perte d'adaptabilité à toute variation de l'environnement. L'analyse des tableaux cliniques de patients anxieux a conduit Pageat (1995) à décrire trois grands types de manifestations anxieuses :

- l'*anxiété intermittente*, caractérisée par des agressions par peur ou par irritation accompagnées de troubles neurovégétatifs qui apparaissent de façon intermittente sur un fond d'hypervigilance ;
- l'*anxiété paroxystique*, qui se manifeste par des crises brèves dominées par des désordres neurovégétatifs ;

- *l'anxiété permanente*, qui elle, altère de façon continue le comportement du sujet et se manifeste par un état d'inhibition associé à la production d'activités substitutives.

Comme précédemment, le barème s'appuie sur la fréquence des signes de peur ou de crainte observés sans chercher dans un premier temps à en déterminer la cause (cf. Tableau XXIX). Les signes de peur sont considérés comme d'intensité sévère lorsqu'ils peuvent amener l'animal à se mettre en danger ou à se blesser pour se soustraire à la cause de la peur. Ils témoignent alors d'une mauvaise évaluation de l'environnement et reflètent l'importance de la désorganisation des autocontrôles et de la perte d'adaptabilité.

**Tableau XXIX : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les signes de peur et d'anxiété**

0	Aucune manifestation de peur.
1	Présence de ce type de manifestations de façon modérée moins d'une fois par semaine.
2	Manifestations de peur d'intensité modérée plus d'une fois par semaine.
3	Manifestations de peur d'intensité modérée plusieurs fois par jour <i>ou</i> l'animal a déjà présenté des signes d'anxiété d'intensité sévère.

### **3. 3. 3. Tristesse, apathie et dépression**

Cet item a pour objectif d'évaluer la motivation du chien pour le jeu et les câlins, sa capacité à prendre l'initiative des interactions positives avec son propriétaire, reflétant ainsi sa capacité à rechercher et à prendre du plaisir dans un contexte d'interactions sociales interspécifiques. Là encore, le barème s'appuie sur la fréquence des signes observés (cf. Tableau XXX).

**Tableau XXX : Barème de la grille Hypolit®2.0 pour les signes de tristesse, d'apathie, de dépression**

0	L'animal montre une motivation pour le jeu / les câlins de façon spontanée au moins une fois par jour.
1	L'animal montre une perte de motivation pour le jeu / les câlins mais réclame néanmoins spontanément ce type d'interactions positives avec le propriétaire au moins une fois par semaine.
2	Perte prononcée de motivation pour le jeu / les câlins : l'animal ne s'engage dans ce type de comportements que s'il est fortement stimulé par le propriétaire.
3	Absence de motivation pour le jeu / les câlins : l'animal ne s'engage jamais dans ce type de comportements même s'il est stimulé de façon répétée par le propriétaire.

### **3. 3. 4. Malpropreté**

Comme précisé dans les hypothèses de l'étude, l'évaluation à l'aide la grille s'inscrit dans une prise en charge médicale globale. Nous considérons donc que les causes non comportementales de malpropreté ont dans un premier temps été exclues et que le diagnostic différentiel avec une incontinence a donc été établi (infections urinaires, neuropathie...). Il est également vérifié que les sorties hygiéniques sont compatibles avec la continence du chien (pas plus de douze heures entre deux sorties) et que l'apprentissage de la propreté a été correctement effectué pendant le développement du chien (avant 4 mois). Le barème s'appuie principalement sur la fréquence des épisodes de malpropreté (cf. Tableau XXXI). Des questions complémentaires permettront de caractériser le contexte et les facteurs de déclenchement du comportement éliminatoire (absence des propriétaires, excitation, peur...) (Dramard, 2007).

**Tableau XXXI : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les signes de malpropreté**

0	Épisode de malpropreté survenant moins d'une fois par mois de façon irrégulière sans mise en évidence d'un lien avec une situation particulière.
1	Épisode de malpropreté survenant moins d'une fois par semaine en lien avec une situation particulière.
2	Épisode de malpropreté survenant plus d'une fois par semaine.
3	Épisode de malpropreté survenant tous les jours.

### 3. 3. 5. Hyperactivité, déficit d'autocontrôle, stéréotypie et trouble obsessionnel compulsif

Le barème s'appuie ici non pas uniquement sur la fréquence des signes mais sur leur nature et leur degré d'intensité. Le déficit d'autocontrôle peut se traduire par un comportement brutal : le chien se cogne, bouscule, semble infatigable. En cas d'hyperactivité peuvent notamment s'ajouter une exploration orale hypertrophiée (mordillements, ingestion de corps étrangers), ainsi que des destructions (Dramard, 2007). Les stéréotypies et les TOC sont également pris en compte au sein de cet item, ceux-ci étant associés au plus haut score lorsqu'ils engendrent des automutilations ou une déconnexion de l'animal vis-à-vis de son environnement (cf. Tableau XXXII). Une stéréotypie est un comportement moteur réalisé de façon répétée sans but utile ni intention significative. Un exemple bien connu de stéréotypie est le « tourner en rond ». Les T.O.C. se définissent, quant à eux, comme la réalisation répétée de gestes ou d'actes mentaux de façon compulsive en lien avec une obsession déterminée. Chez l'homme, l'obsession est surtout une altération des idéations dans lesquelles le sujet est envahi par une obligation ou une culpabilité. La compulsion est d'ordre plus comportementale avec la réalisation pointilleuse d'un comportement très précis (se laver les mains, vérifier tous les robinets avant de sortir, plier son linge d'une façon très précise...). L'obsession est alors assouvie dans la compulsion (Pageat, 1995). On trouve des exemples de comportements similaires chez le chien comme le *tail chasing*, la poursuite des ombres ou des lumières, etc...

**Tableau XXXII : Barème de la grille Hypolit® 2.0 concernant les signes d'hyperactivité, de déficit d'autocontrôle, les stéréotypies et les T.O.C.**

0	Absence de signes.
1	Déficit d'autocontrôle conférant au comportement du chien un caractère juvénile.
2	Hyperactivité et/ou présence de stéréotypie sans automutilation. L'animal est capable d'interrompre le comportement si interpellé.
3	Stéréotypie avec automutilations et/ou l'animal a des difficultés à interrompre son comportement même lorsqu'il est interpellé.

Remarque : Certains signes peuvent être théoriquement associables à plusieurs items et ainsi différents items peuvent être liés entre eux. Par exemple, lors d'anxiété intermittente, nous avons vu qu'il était fréquent de rencontrer des agressions par peur ou par irritation. Les items « Agressivité » et « Peur et anxiété » sont ainsi associés. De même, il est courant d'observer des agressions par peur ou bien des activités substitutives comme des stéréotypies de type léchage ou grattage, ou encore ce qui peut être interprété comme de la malpropreté par le propriétaire (énurésie, encoprésie) en cas de dépression, ce qui relie les items « Agressivité », « Malpropreté », « Hyperactivité, déficit d'autocontrôle, stéréotypie et T.O.C. » à l'item « Tristesse, apathie, dépression ». Les dermatites de léchage, la malpropreté, la perte de motivation pour les jeux et les câlins peuvent également se rencontrer en cas d'anxiété permanente, ce qui associe les items « Hyperactivité, déficit d'autocontrôle, stéréotypie et T.O.C. », « Malpropreté », et « Tristesse, apathie, dépression » avec l'item « Peur et anxiété ». En effet, les troubles anxieux, la dépression et l'hyperactivité constituent des affections comportementales à part entière pouvant intégrer tout une palette de symptômes parmi lesquels pourront être retrouvés des items comportementaux cités ci-dessus, ou encore des items métaboliques retrouvés ci-dessous (anorexie, hyperphagie...). En revanche, tous les chiens souffrant de troubles anxieux ne présentent pas forcément des agressions par peur ou par irritation ou des dermatites de léchage. De même, tous les chiens souffrant de dépression ne présentent pas forcément d'énurésie ou d'encoprésie. Ainsi, les potentielles associations entre les différents items cités ci-dessus sont loin d'être systématiques.

Les entités pathologiques telles que la dépression, les troubles anxieux ou encore l'hyperactivité doivent donc faire l'objet d'une démarche diagnostique spécifique qui ne rentre pas dans le cadre de

la présente étude. Cette grille se base simplement sur les signes concrets directement observables qui n'ont pas encore fait l'objet d'une première interprétation. Par exemple, une activité substitutive de type léchage ou grattage sera prise en compte dans la grille comme une stéréotypie sous l'item « Hyperactivité, déficit d'autocontrôle et stéréotypie » et non en cherchant à l'interpréter comme une manifestation d'anxiété sous l'item « Peur et anxiété » ou de dépression sous l'item « Tristesse, apathie et dépression ».

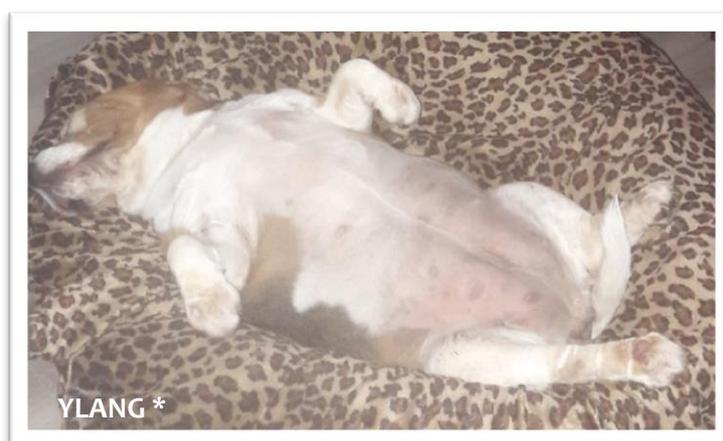
### 3. 4. Items métaboliques

#### 3. 4. 1. Surcroît pondéral

Cet item se base sur l'évaluation du statut pondéral effectuée en consultation et reportée dans le dossier patient ou estimée avec l'aide du propriétaire (cf. Tableau XXXIII). La photographie d'un des individus du groupe de référence est donnée pour illustration en figure 12.

**Tableau XXXIII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant le surcroît pondéral**

0	L'animal est à son poids de forme.
1	L'animal présente un léger surcroît pondéral.
2	L'animal présente un surcroît pondéral prononcé.
3	L'animal est obèse.



**Figure 12 : Obésité chez un chien Beagle femelle de 5 ans hypothyroïdien**

YLANG a été incluse dans le groupe de référence et pesait 26.2 kg au moment du diagnostic d'hypothyroïdie. Elle a reçu un score de 3 pour l'item « surcroît pondéral ». Il est également possible ici de noter la décoloration diffuse visible sur le ventre. \*Cette photographie a été fournie par le propriétaire de l'animal.

#### 3. 4. 2. Maigreur et amyotrophie

Cet item se base sur l'évaluation du statut pondéral effectuée en consultation et reportée dans le dossier patient ou estimée avec l'aide du propriétaire sur le même principe que l'item précédent (cf. Tableau XXXIV). La maigreur peut être associée à des troubles digestifs chroniques de type gastrites, malassimilation, à des troubles alimentaires comme une dysorexie ou au contraire ne pas être associée à ce type de signes (cf. Figure 13). L'amyotrophie peut être associée à de la maigreur en lien avec des troubles métaboliques, à des troubles neurologiques, ou encore à de la léthargie. Lorsqu'elle est associée à de la maigreur, l'amyotrophie peut s'accompagner d'une posture hyperlaxe (cf. Figure 14). L'association entre amyotrophie et léthargie se retrouve, quant à elle, plus fréquemment chez des individus en surpoids.

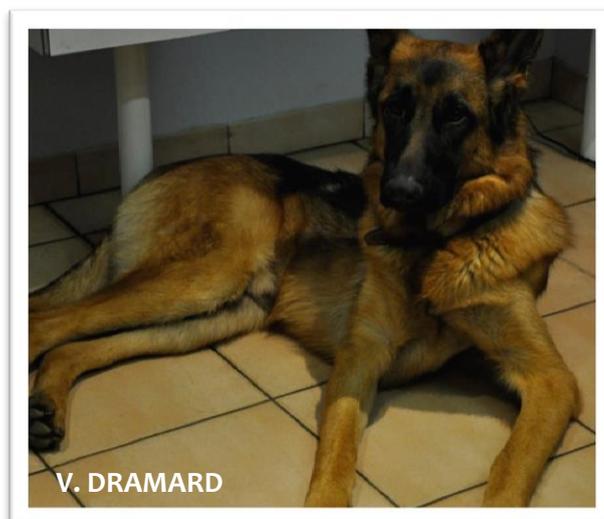
Tableau XXXIV : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant la maigreur et l'amyotrophie

0	L'animal est à son poids de forme.
1	L'animal est presque maigre.
2	L'animal est maigre.
3	L'animal est très maigre à cachexique et présente une amyotrophie.



**Figure 13 : Maigreur chez un chien Hovawart mâle de 5 ans hypothyroïdien**

ICE TEA a été inclus dans le groupe de référence et pesait 37kg au moment du diagnostic d'hypothyroïdie. Il a reçu un score de 2 pour l'item «maigreur/amyotrophie » et ne présentait pas de signes digestifs associés. Après deux mois de supplémentation en HT, son score pour l'item «maigreur/amyotrophie » était de 0 et il avait repris 2kg. Sur cette photographie, il est également possible de noter la modification de la texture du pelage qui apparaît rêche et fin. \*Cette photographie a été fournie par le propriétaire de l'animal.



**Figure 14 : Maigreur, amyotrophie et posture hyperlaxe chez un chien Berger allemand mâle de 2 ans présenté en consultation pour agressivité envers ses congénères**

Cet animal ne fait pas partie des individus inclus dans l'étude. Un myxœdème est aussi constaté au niveau de l'encolure. Les analyses biologiques ont révélé une tT4 basse et une TSH comprise dans les valeurs usuelles.

### **3. 4. 3. Malassimilation, diarrhée, flatulences et quantité de selles élevée**

Le barème s'appuie pour cet item à la fois sur la nature et la fréquence des signes observés (cf. Tableau XXXV).

**Tableau XXXV : Barème de la grille Hypolit® 2.0 concernant les troubles intestinaux**

0	Absence de signe.
1	Présence importante de flatulences et/ou le chien défèque plus de trois fois par jour sans diminution de consistance des selles.
2	Le chien est sensible. Il présente des flatulences, émet des selles plus de trois fois par jour, et a de la diarrhée plus d'une fois toutes les deux semaines.
3	L'importance de ces signes a entraîné la mise en place d'un suivi médical régulier.

#### **3. 4. 4. Dysphagie, vomissements, éructation, régurgitation, gastrite**

Comme pour l'item précédent, le barème s'appuie à la fois sur la nature et la fréquence des signes observés (cf. Tableau XXXVI).

**Tableau 1 : Barème de la grille Hypolit® 2.0 pour les troubles associés à l'appareil digestif haut**

0	Absence de signe.
1	Présence de dysphagie / éructation / régurgitations plusieurs fois par semaine.
2	Des vomissements surviennent au moins une fois par semaine.
3	Gastrite et/ou l'importance de ces signes a entraîné la mise en place d'un suivi médical régulier.

#### **3. 4. 5. PUPD**

La quantification des quantités d'eau bues et d'urines émises par l'animal peut s'avérer difficile à réaliser de façon précise en pratique. Le seuil de 70 mL/kg/jour pour la prise de boisson est rappelé à la vigilance du propriétaire en termes concrets (marquage sur la gamelle d'eau par exemple). Le barème pour cet item s'appuie la plupart du temps sur l'estimation subjective réalisée par le propriétaire et reflète principalement l'évolution de la prise de boisson et de la miction au cours du temps (cf. Tableau XXXVII).

**Tableau XXXVII : Barème de la grille Hypolit® 2.0 concernant la prise de boisson et l'émission d'urines**

0	L'animal boit moins de 0.7L/10 kg/j.
1	L'animal boit environ 0.7L/10kg/j.
2	L'animal boit plus de 0.7L/10kg/j mais s'arrête quand même de lui-même.
3	L'animal boit bien plus de 0.7L/10 kg chaque jour. Il faut lui retirer la gamelle sinon il irait boire puis uriner à longueur de journée.

#### **3. 4. 6. Hyperphagie/boulimie, pica/coprophagie et vol de nourriture**

Pour cet item, les signes *hyperphagie* et *boulimie* sont considérés comme un seul et même signe, de même que les signes *pica* et *coprophagie*, pour faciliter l'attribution du score. Le barème se base donc sur la présence et la fréquence de trois signes : « hyperphagie/boulimie », « pica/coprophagie » et « vol de nourriture » (cf. Tableau XXXVIII). Le terme *pica* désigne une ingestion d'éléments non comestibles ou de corps étrangers (herbe, mouchoirs en papier, chaussette...).

**Tableau XXXVIII : Barème de la grille Hypolit® 2.0 pour les comportements alimentaires « en hyper »**

0	Absence de signe.
1	Présence d'au moins un signe toutes les semaines.
2	Présence d'au moins deux signes toutes les semaines.
3	Ces signes ont un impact important sur la vie de l'animal (ingestion de corps étrangers avec risques d'obstruction intestinale, vols systématique dès que quelque chose est laissé à porter, prise de risque importante en vue de voler, hyperphagie entraînant une obésité...).

### 3. 4. 7. *Dysorexie, hyporexie et refus de manger les croquettes*

Pour cet item le barème s'appuie sur l'évaluation de la prise alimentaire de l'animal par le propriétaire en termes de fréquence, de quantité et également en fonction des aliments proposés (cf. Tableau XXXIX).

**Tableau XXXIX : Barème de la grille Hypolit®2.0 pour les comportements alimentaires « en hypo »**

0	L'appétit est bon et régulier.
1	L'appétit est capricieux, irrégulier.
2	L'animal a tendance à délaissier ses croquettes mais les consomme mieux si elles sont agrémentées.
3	L'animal mange peu et/ou des épisodes d'anorexie de plus de 48h ont déjà été constatés.

### 3. 4. 8. *Tachypnée*

Cet item peut être évalué soit directement en consultation, après une première phase d'acclimatation au nouvel environnement, soit au téléphone en questionnant le propriétaire. La grille tient simplement compte de l'absence (attribution d'un score de 0) ou de la présence (attribution d'un score de 3) de ce signe sans faire intervenir de gradation. Ce signe peut être dû au stress ou à l'anxiété mais peut aussi être associé à d'autres items métaboliques tels que l'intolérance à la chaleur ou la fatigabilité.

### 3. 4. 9. *Fatigabilité et hypersomnie*

Le barème s'appuie principalement sur l'évaluation subjective par le propriétaire de l'incidence de ces signes sur la qualité de vie de son animal. La fatigabilité peut s'exprimer de plusieurs manières : l'animal dort beaucoup, se couche en promenade, raccourcit les ballades ou même ne veut plus sortir. La fatigabilité peut aussi rendre l'animal plus irritable. L'hypersomnie peut être envisagée chez le chien adulte s'il dort plus de quatorze heures par jour (cf. Tableau XL).

**Tableau XL : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant la fatigabilité et l'hypersomnie**

0	Absence de signes.
1	Fatigabilité légère. L'animal conserve un niveau d'activité dans les normes mais semble toutefois manquer d'énergie.
2	Fatigabilité marquée et hypersomnie. L'animal dort beaucoup et sa fatigabilité influe sur son niveau d'activité.
3	L'animal est constamment fatigué. Il cherche à dormir en permanence et évite le moindre effort.

### 3. 4. 10. *Hyposomnie et dysomnie*

Le barème s'appuie principalement sur l'évaluation subjective par le propriétaire de l'incidence de ces signes sur la qualité de vie de son animal. L'*hyposomnie* sera constatée si le chien dort moins de huit heures par nuit. La *dysomnie*, qui fait quant à elle référence à la qualité du sommeil la nuit, peut se manifester par une hypervigilance, un animal qui se lève dès qu'il entend ses propriétaires bouger, qui se déplace pendant la nuit, ou qui réveille fréquemment ses propriétaires. Des crises d'angoisse au moment du coucher peuvent aussi être rapportées ainsi que des signes de dérégulation des cycles du sommeil avec, par exemple, un animal qui demande à sortir en plein milieu de la nuit (cf. Tableau XLI).

**Tableau XLI : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant la dysomnie et l'hyposomnie**

0	Absence de signes.
1	Ces signes sont constatés plusieurs fois par semaine.
2	Ces signes sont constatés chaque nuit.
3	L'animal souffre d'un manque de sommeil chronique avec éventuellement des crises d'angoisse au moment du coucher ou pendant la nuit.

### 3. 4. 11. Frilosité et intolérance à la chaleur

Bien qu'opposé l'un à l'autre ces deux signes sont regroupés sous le même item afin d'évaluer les capacités de thermorégulation adaptative de l'animal. Le barème est basé sur l'évaluation subjective du propriétaire en fonction de l'observation des réactions et des comportements de son animal dans un contexte environnemental donné (cf. Tableau XLII).

**Tableau XLII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant la thermorégulation adaptative**

0	Absence de signes.
1	L'animal est sensible.
2	L'animal est sensible au point qu'il va régulièrement rechercher un point de chaleur ou de fraîcheur et dès qu'il fait un peu trop froid ou un peu trop chaud. Un impact sur son humeur est ressenti lors des changements de température.
3	L'animal est extrêmement sensible. Il s'endort debout contre le radiateur, ou systématiquement sous la couette, a une réaction agressive lorsqu'on souhaite le déplacer du point de chaleur / de fraîcheur. Les changements de température influent beaucoup sur son comportement.

Remarque : Tout comme les items comportementaux, certains items métaboliques peuvent être liés ou non. Le surcroît pondéral peut être associé à de l'hyperphagie ou à de la boulimie mais également à une perte d'appétit. De même, un chien maigre pourra présenter une hyporexie ou bien de l'hyperphagie. Dans ce dernier cas, la maigreur peut s'expliquer par la maldigestion et la malassimilation causées par une altération de la motilité intestinale et de la sécrétion biliaire. Comme expliqué précédemment, la tachypnée peut être associée à la fatigabilité ou à l'intolérance à la chaleur. En cas de présence concomitante, un lien pourra également être envisagé entre une fatigabilité importante et une mauvaise qualité du sommeil. Encore une fois, ces associations ne sont pas systématiques. Par ailleurs, il est possible d'envisager une association entre certains items comportementaux et certains items métaboliques. En effet, par exemple, il a pu être montré que des facteurs psychologiques, tels que l'anxiété, pouvaient intervenir dans le déclenchement d'une maladie inflammatoire chronique intestinale idiopathique chez le chien (Reiwald *et al.*, 2013).

## 3. 5. Items dermatologiques

### 3. 5. 1. Mue permanente

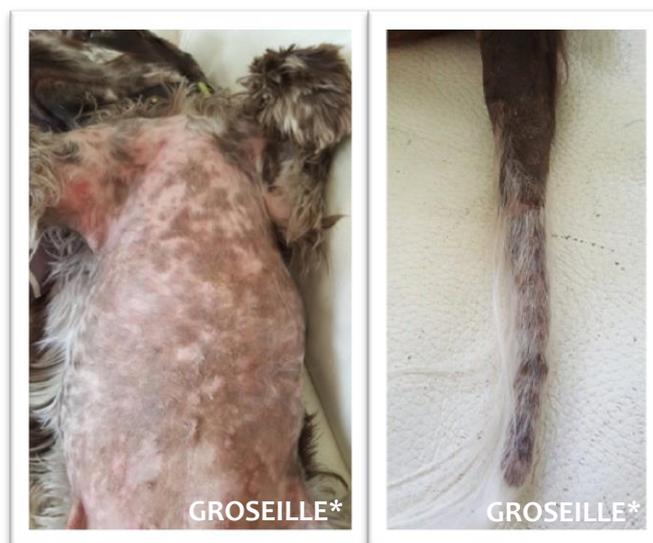
Ce signe peut être à la fois rapporté par le propriétaire et constaté au cours des différentes consultations par le praticien. La grille tient simplement compte de l'absence de ce signe (attribution d'un score de 0) ou de sa présence (attribution d'un score de 3) sans faire intervenir de gradation.

### 3. 5. 2. Alopécie

Ce signe est observé en consultation. La prise de photographies peut permettre de suivre avec plus de précision l'évolution de ce signe au cours du temps. Le barème prend également en compte le caractère localisé ou diffus de l'alopécie pour la gradation (cf. Table XLIII). La photographie d'un des individus du groupe de référence est donnée pour illustration en figure 15.

**Tableau XLIII : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant l'alopécie**

0	Absence de signes.
1	Alopécie discrète et localisée.
2	Alopécie marquée (diffuse discrète ou localisée sévère).
3	Alopécie sévère (diffuse et marquée).

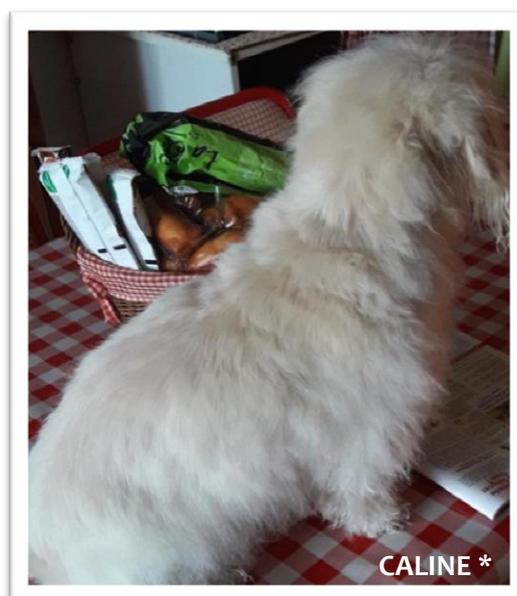


**Figure 15 : Alopécie sur toute la face ventrale du corps ainsi qu'au niveau de la queue chez un chien Cocker Spaniel femelle de 6 ans hypothyroïdien**

GROSEILLE a été incluse dans le groupe de référence. Un score de 3 lui a été attribué pour l'item « alopecie ». En effet, malgré le caractère relativement localisé de la lésion, son extension à toute la face ventrale du corps, au cou et à la queue justifiait l'attribution du score maximal. Il est possible d'observer ici une alopecie typique « en queue de rat » et une alopecie sur la face ventrale du corps où sont également présentes des rougeurs et des papules ainsi qu'une hyperpigmentation. \*Ces photographies ont été fournies par le propriétaire de l'animal.

### **3. 5. 3. Modification de la texture ou de la couleur du pelage**

La couleur ou la texture du pelage de l'animal peut être modifiée : hypertrichose, poil sec, rêche, gras, fin, frisé, blanchi ou roussi. La grille tient simplement compte de l'absence de ce signe (attribution d'un score de 0) ou de sa présence (attribution d'un score de 3) sans faire intervenir de gradation. La photographie d'un des individus du groupe de référence est donnée pour illustration en figure 16.



**Figure 3 : Modification de la texture et de la couleur du pelage chez un chien Bichon femelle de 10 ans hypothyroïdien**

CALINE a été incluse dans le groupe de référence. Il est possible d'observer ici une modification de la couleur et de la texture du pelage. Le poil est jauni, fin et duveteux, évoquant un pelage de chiot. \*La photographie a été fournie par le propriétaire de l'animal.

### 3. 5. 4. Dermatoses fréquentes et état kérato-séborrhéique

Le barème se base principalement sur l'impact de ces signes sur la qualité de vie de l'animal (cf. Tableau XLIV). La photographie d'un des individus du groupe de référence est donnée pour illustration en figure 17.

**Tableau XLIV : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les dermatoses**

0	Absence de signes.
1	L'animal a la peau sensible.
2	L'animal a présenté à plusieurs reprises des affections de la peau (dermatites, otites...).
3	L'animal présente en permanence des troubles dermatologiques qui ont nécessité la mise en place d'un suivi médical régulier.



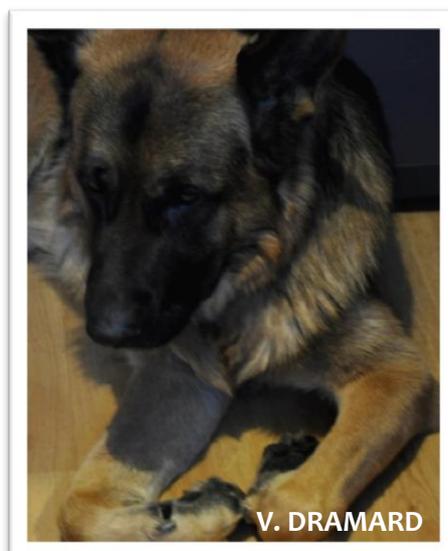
**Figure 17: Inflammation du conduit auditif externe gauche chez un chien Cocker Spaniel femelle de 6 ans hypothyroïdien**

GROSEILLE a été incluse dans le groupe de référence. Chez cet individu, la répétition des otites a mené à une prise en charge chirurgicale avec un curetage de la bulle tympanique suivi d'une ablation du conduit auditif. \*La photographie a été fournie par le propriétaire de l'animal.

Pour les quatre items suivants, la grille tient simplement compte de l'absence de ces signes (attribution d'un score de 0) ou de leur présence (attribution d'un score de 3) sans faire intervenir de gradation.

### 3. 5. 5. Peau épaisse, myxœdème, piloérection fréquente

Le chien peut présenter un myxœdème souvent visible au niveau de la face, du cou et du garrot (cf. Figure 18).

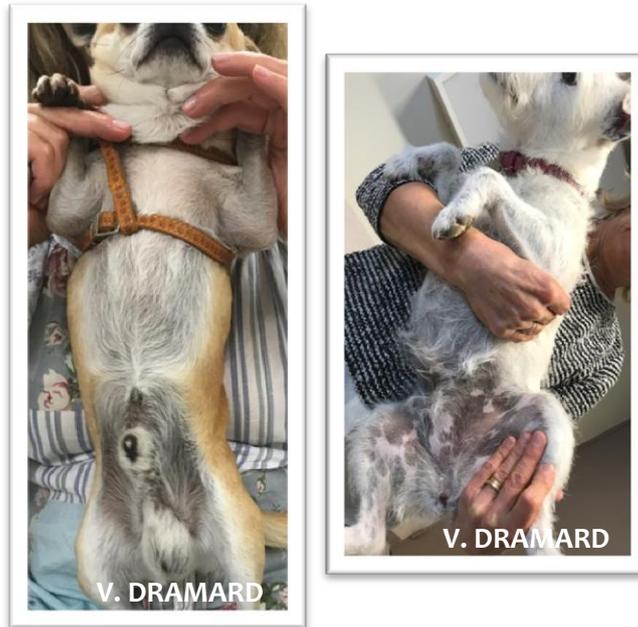


**Figure 18 : Myxœdème au niveau du cou et du garrot chez un chien Berger allemand mâle âgé de 2 ans présenté pour agressivité croissante envers des congénères et diarrhée chronique**

Chez cet individu, il est aussi possible d'observer ici une posture hyperlaxe, une amyotrophie et faciès triste.

### 3. 5. 6. *Hyperpigmentation cutanée*

Le chien peut avoir la peau anormalement noire par endroit, en particulier à l'intérieur des oreilles, sur le ventre, et en région axillaire ou présenter des taches noires sur certaines zones du corps (cf. Figure 19).

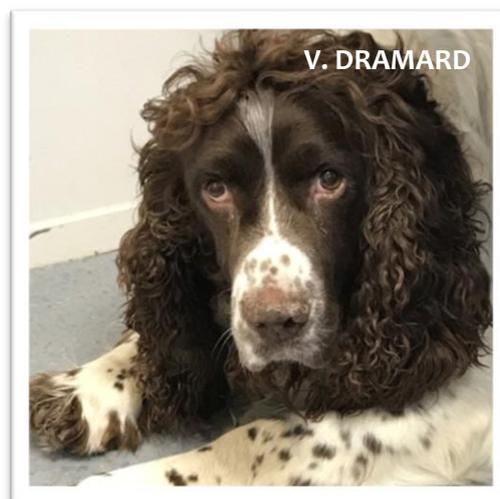


**Figure 19 : Hyperpigmentation en face ventrale chez un chihuahua mâle de 3,5 ans et taches noires en face ventrale chez un chien croisé Jack Russel femelle de 2 ans tous deux présentés pour excitabilité anormale avec mordillements non contrôlés dans les moments d'excitation**

Selon le type de robe, l'hyperpigmentation peut être uniforme (Chihuahua, Golden Retriever, Labrador, ..) ou sous forme de nombreuses et larges taches noires (Jack Russel, Fox terrier, Dogue Argentin...).

### 3. 5. 7. *Truffe sèche, croûteuse*

Il est possible d'observer une truffe sèche et des croûtes peuvent aussi se former. Théoriquement, il est envisageable d'associer ce symptôme avec un déficit de production lacrymale d'autant plus lorsque l'on observe de façon concomitante des « yeux rouges » (cf. Figure 20).



**Figure 20 : Truffe sèche et croûteuse chez un chien Cocker Spaniel de 6 ans présenté pour otites chroniques et agressivité croissante lors de soins (morsure grave)**

Chez cet individu, il est aussi possible d'observer des yeux rouges et un faciès triste. La mise en place d'une supplémentation en hormones thyroïdiennes a permis la régression de ce signe, qui semble donc réversible.

### 3. 5. 8. Coussinets tendres, sensibles

Le chien peut avoir les coussinets tendres et sensibles. Ce signe peut être observé en direct lors de la consultation (cf. Figure 21) ou présent dans l'anamnèse avec des propriétaires qui rapportent que l'animal se blesse souvent les coussinets en ballade.



Figure 21 : Coussinets tendres et fragiles chez un chien Berger Allemand de 3 ans présenté pour agressivité

## 3. 6. Items locomoteurs, reproducteurs, ophtalmologiques et neurologiques

### 3. 6. 1. Douleur au niveau de l'appareil locomoteur

Le chien peut présenter des douleurs au niveau de l'appareil locomoteur liées par exemple à des rhumatismes ou à des crampes, et susceptibles d'engendrer des boiteries. Ce type de signe est principalement décelable dans l'anamnèse avec des propriétaires qui rapportent que l'animal a présenté à plusieurs reprises des boiteries non expliquées par les examens d'imagerie. Les ruptures de ligaments croisés non associées à un traumatisme sont également incluses dans cet item<sup>1</sup>. La grille tient simplement compte de l'absence de ce signe (attribution d'un score de 0) ou de sa présence (attribution d'un score de 3) sans faire intervenir de gradation.

### 3. 6. 2. Intolérance au contact

Pour cet item, le barème est basé sur la tolérance de l'animal à des contacts et des manipulations spécifiques comme le brossage, la palpation des extrémités des membres ou encore des caresses sur le dos et la tête (cf. Tableau XLV). Lorsque l'intolérance est très marquée, il est possible de parler d'hyperesthésie ou d'allodynie.

Tableau XLV : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant l'intolérance au contact

0	Absence de signes.
1	Le chien est sensible, voire chatouilleux, en particulier au niveau du dos, du dessus de la tête, de l'extrémité des pattes avant. Les caresses se transforment vite en jeu de chahut avec mordillements.
2	Le chien est douillet. Des difficultés sont rencontrées pour le brossage et les contacts sont généralement peu appréciés en particulier au niveau du dos, du dessus de la tête et de l'extrémité des pattes avant. Il peut manifester des comportements d'évitement.
3	Le chien est hypersensible à intouchable. Il peut manifester des comportements d'agression pour repousser les contacts physiques.

### 3. 6. 3. Chevauchement sexuels, érection avec ou sans éjaculation : « hyper sexualisme »

Un comportement sexuel redirigé est un comportement sexuel naturel intervenant en-dehors du contexte classique de la reproduction. L'animal peut par exemple chevaucher un objet, une personne

<sup>1</sup> Une tendinite peut constituer le principal motif de consultation en cas d'hypothyroïdie chez l'homme et une résolution des symptômes liés à la tendinite peut être obtenue grâce la prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie. Un cas de rupture spontanée du tendon du chef long du biceps a été par ailleurs été décrit chez une femme de 48 ans atteinte d'hypothyroïdie (Pantazis *et al.*, 2016).

ou un autre animal d'une espèce différente, être en érection, ou éjaculer. Le barème s'appuie ici sur la fréquence des signes observés par les propriétaires (cf. Tableau XLVI).

**Tableau XLVI : Barème de la grille Hypolit®2.0 concernant les comportements sexuels**

0	Absence de signes.
1	Signes présents plus d'une fois par semaine.
2	Signes présents chaque jour.
3	Signes présents plusieurs fois par jour.

Pour les trois derniers items, la grille tient simplement compte de l'absence de ces signes (attribution d'un score de 0) ou de leur présence (attribution d'un score de 3) sans faire intervenir de gradation.

### **3. 6. 4. Troubles de la reproduction**

Contrairement aux signes évoqués précédemment à travers l'item « hyper sexualisme », les signes associés à cet item sont plutôt en « hypo ». Ils sont rapportés par les propriétaires. Chez le mâle, il est possible d'observer des troubles de la reproduction tels que stérilité, cryptorchidie et azoospermie. Chez la femelle, il est possible d'observer un allongement des cycles voire des anœstrus, des avortements, ou encore des grossesses nerveuses.

### **3. 6. 5. Troubles ophtalmologiques**

Cet item regroupe des signes qui peuvent être présents dans l'anamnèse ou les commémoratifs, tels que des antécédents de blépharite ou de conjonctivite, ou bien qui sont observables en direct par le praticien tels qu'une exophtalmie (cf. Figure 22) ou des « yeux rouges » possiblement dû à une kérato-conjonctivite sèche ou un déficit de production lacrymale.



**Figure 22 : Exophtalmie chez un chien Husky femelle de 1,5 ans présentée pour anxiété et hyperattachement et un chien croisé Jack Russel mâle de 10 ans présenté pour agressivité autour de la nourriture**

Chez la chienne Husky, outre l'exophtalmie, il est possible d'observer une modification de la texture du pelage au niveau du tronc.

### **3. 6. 6. Troubles nerveux (syncopes, parésie, épilepsie...)**

Les signes associés à cet item sont décelables dans l'anamnèse avec des antécédents de troubles neurologiques dont la cause n'a pas été identifiée malgré les examens complémentaires, ou des troubles définis comme idiopathiques, de type syncope, parésie, paralysie, épilepsie, amaurose etc.

## **C. Traitement des données**

Suite au recueil et à l'enregistrement de toutes les données, leur traitement, incluant représentations graphiques et tests statistiques, a été réalisé à l'aide des logiciels Excel® et R® (R Core Team (2013) ; R: A language and environment for statistical computing ; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria ; URL <http://www.R-project.org/>). Le test T de comparaison de deux moyennes sur séries appariées (Student des séries appariées), le test non paramétrique de Wilcoxon des rangs signés, le test de Welch (ou test de Student avec variances inégales), le test non paramétrique de la somme des rangs (ou test de Mann-Whitney-Wilcoxon) ainsi que le test non paramétrique du coefficient de corrélation de rangs de Spearman ont été utilisés.

## **D. Considérations éthiques**

### **1. Information et recueil du consentement éclairé**

Les propriétaires des patients du groupe 2 qui ne sont plus vus en consultation n'ont pas été informés de l'étude. Cependant, l'anonymat est strictement respecté et aucune information permettant d'identifier le propriétaire d'un patient n'est divulguée au cours de cette étude.

### **2. Balance bénéfique / risque**

Aucune méthode invasive n'est utilisée puisqu'il s'agit simplement de l'étude rétrospective de dossiers médicaux. L'étude n'a donc aucun impact sur la santé de l'animal ou les risques encourus par son propriétaire.

### III. Résultats

#### A. Approche descriptive

##### 1. Groupe 1

À partir de la base de données du laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup, 20 cas ont été retenus sur la base des critères d'inclusion. Sept de ces cas ont été exclus suite à l'impossibilité de recueillir toutes les données les concernant (absence de réponse ou absence d'accord du vétérinaire traitant ou du propriétaire pour remplir le questionnaire). Un autre de ces cas a été exclu en raison de la présence de pathologies intercurrentes sévères pouvant fausser les résultats. Six autres cas provenant de la patientèle d'un vétérinaire comportementaliste ont été retenus sur la base des critères d'inclusion. L'effectif du groupe de référence se porte donc à 18 cas. Pour la majorité de ces cas, soit 13 cas sur 18, la grille Hypolit®2.0 a été remplie au cours d'un entretien téléphonique avec le propriétaire. Pour les 5 autres, la grille a été remplie à partir du dossier médical de l'animal et des comptes rendus de consultation (cf. Tableau XLVII).

**Tableau XLVII : Provenance et méthode de recueil des données pour le groupe de référence**

LABO VAS : laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup ; Patientèle : patientèle vétérinaire comportementaliste

NOM de l'animal	Provenance du cas	Méthode de recueil des données	Date de diagnostic (J-0)	Date d'appel (J-suivi)
BISCOTTE	LABO VAS	Téléphone	09/03/17	13/06/18
CALINE	LABO VAS	Téléphone	08/01/18	18/08/18
CHAPLIN	LABO VAS	Téléphone	27/12/16	01/05/18
DJANGO	LABO VAS	Téléphone	17/01/18	29/08/18
ENORA	LABO VAS	Téléphone	26/01/18	29/08/18
FOXTROT	LABO VAS	Téléphone	18/04/18	30/08/18
HELIOT	LABO VAS	Téléphone	15/05/18	24/09/18
HOOK	LABO VAS	Téléphone	20/03/18	21/08/18
ICE TEA	LABO VAS	Téléphone	19/03/18	30/08/18
IRON	LABO VAS	Téléphone	16/05/18	01/08/18
TOPLESS	LABO VAS	Téléphone	23/03/18	20/08/18
YLANG	LABO VAS	Téléphone	30/06/18	21/09/18
GROSEILLE	Patientèle	Téléphone	01/06/18	20/08/18
AZUR	Patientèle	Dossier médical	17/01/17	(01/04/17)
ELIOT	Patientèle	Dossier médical	24/11/16	(10/04/17)
HARONN	Patientèle	Dossier médical	01/04/15	(10/03/17)
LAUNA	Patientèle	Dossier médical	21/08/14	(06/11/14)
NALA	Patientèle	Dossier médical	20/01/18	(27/03/18)

##### 1. 1. Description du groupe 1

###### 1. 1. 1. Variables individuelles

Les différentes races retrouvées dans le groupe 1, au nombre de 15, sont indiquées dans le tableau XLVIII. Le groupe 1 compte 10 femelles et 8 mâles parmi lesquels 8 individus sont stérilisés et 10 sont entiers.

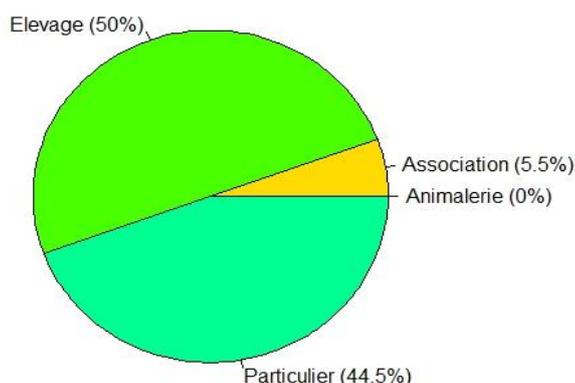
**Tableau XLVIII : Races retrouvées dans le groupe 1**  
(N<sub>1</sub>=18)

Race	Effectif	Pourcentage (Groupe 1)
Beagle	1	5.6%
Berger allemand	1	5.6%
Berger australien	1	5.6%
Bichon	2	11.1%
Border collie	1	5.6%
Boxer	1	5.6%
Cocker spaniel	3	16.7%
Dobermann	1	5.6%
Griffon Khortals	1	5.6%
Hovawart	1	5.6%
Jack russel	1	5.6%
Lévrier	1	5.6%
Malinois	1	5.6%
Rhodesian ridgeback	1	5.6%
Setter	1	5.6%

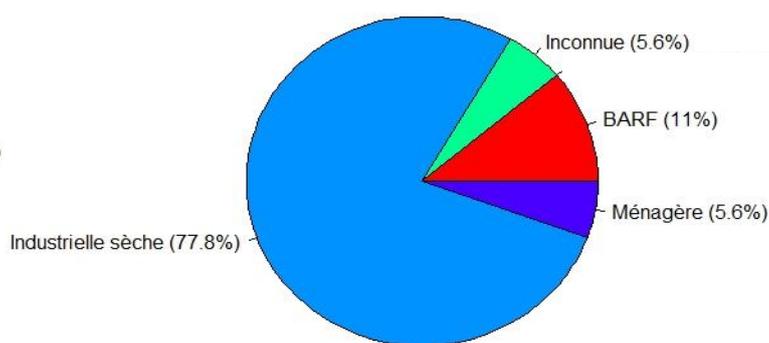
**1. 1. 2. Variables historiques et environnementales**

Le groupe 1 compte 9 individus ayant été adoptés chez un éleveur, 8 individus ayant été adoptés chez un particulier, et un individu qui venait d’une association. 14 individus ont un régime à base de croquettes, 3 reçoivent une ration ménagère, dont 2 de type BARF. Le type de régime alimentaire n’est pas connu pour un individu (cf. Figure 23). Enfin, 2 individus du groupe 1 vivent en appartement tandis que les 16 autres vivent en maison. L’âge moyen au diagnostic dans le groupe de référence était de 7.3 ans. L’animal le plus jeune lors du diagnostic avait alors 1.5 an (NALA) et le plus vieux avait 15 ans (TOPLESS).

**Groupe 1 : Provenance de l'animal**



**Groupe 1 : Type de régime alimentaire**

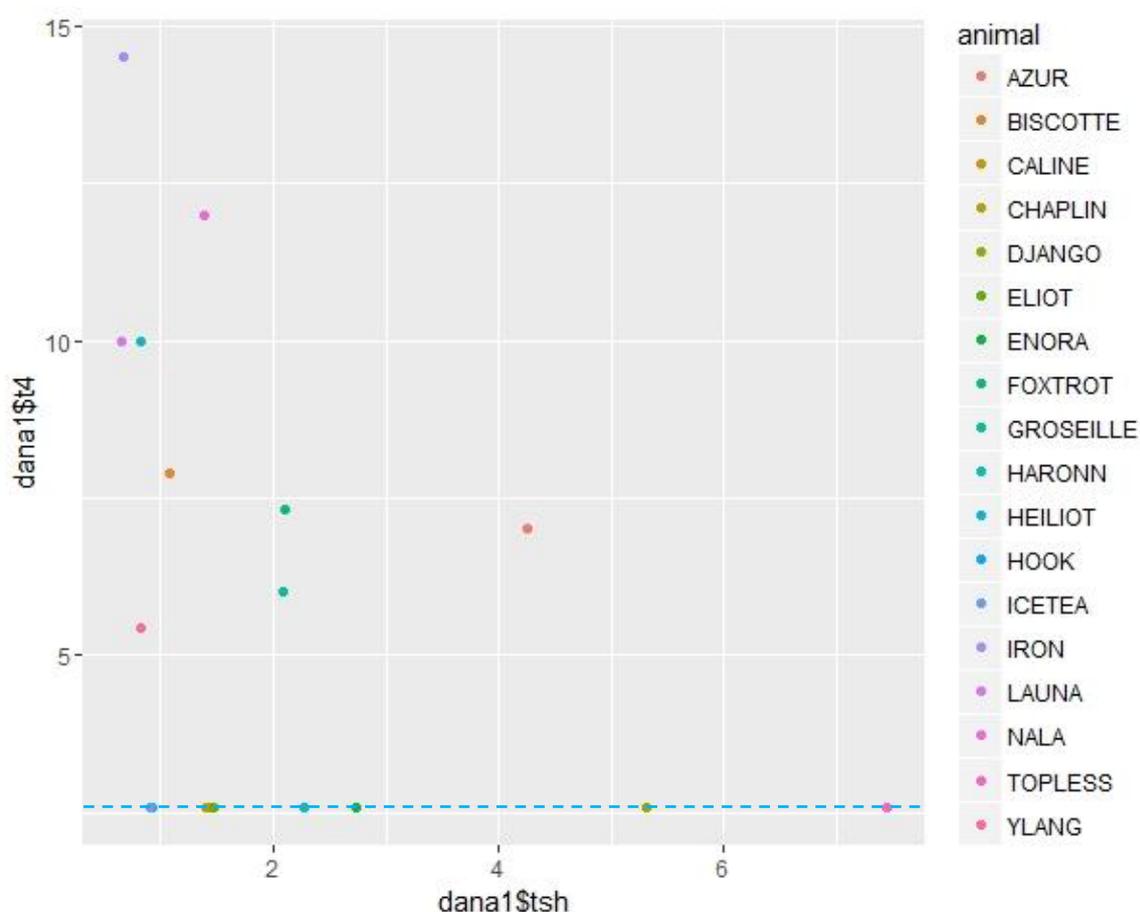


**Figure 23 : Provenances et type de régime alimentaire chez les individus du groupe 1**  
(N<sub>1</sub>=18)

**1. 1. 3. Valeurs de T4 totale et de TSH au diagnostic**

Au sein du groupe de référence, la moitié des valeurs de T4 totale au moment du diagnostic sont au-dessous du seuil de détection du laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup soit inférieures à 2.57 nmol/L. Pour un individu (GROSEILLE), le dosage a révélé une concentration sérique en T4 totale inférieure à 6 nmol/L (valeur seuil du laboratoire ayant réalisé les analyses). Pour les individus

restants, la concentration sérique en T4 totale était en moyenne de 9.3 nmol/L. Les valeurs de TSH au diagnostic étaient quant à elles de 2.1 ng/mL en moyenne (cf. Figure 24).



**Figure 24 : Valeurs des concentrations sériques de T4 totale et de TSH pour le groupe 1**

Les concentrations sériques en T4 totale sont indiquées en abscisse en nmol/L. Les concentrations sériques en TSH sont indiquées en ordonnées en ng/mL. Le seuil de détection à 2.57 nmol/L est représenté par la ligne pointillée bleue. Les valeurs de T4 inférieures à ce seuil sont arbitrairement représentées au même niveau. De même, pour GROSEILLE, la valeur de T4 a arbitrairement été représentée à 6 nmol/L (N<sub>1</sub>=18).

#### 1. 1. 4. Symptômes à J-0

À J-0, sur les 18 cas du groupe de référence, 10 animaux ont au moins un symptôme dans chacune des 4 catégories : comportemental, métabolique, dermatologique, locomoteur/reproducteur/ophtalmologique/neurologique. 16 d'entre eux présentent au moins un symptôme comportemental, 15 au moins un symptôme dermatologique et 13 au moins un symptôme locomoteur, reproducteur, ophtalmologique ou neurologique, et tous ont au moins un symptôme métabolique.

Parmi les items comportementaux, le plus fréquent est l'item «Tristesse/Apathie/Dépression» présent chez 13 individus et souvent associé à l'item métabolique « Fatigabilité/Hypersomnie ». Les items «Peur/Anxiété» et «Hyperactivité/Déficit d'autocontrôle/Stéréotypie/T.O.C.» sont les deuxièmes plus fréquents avec chacun 6 individus concernés. L'item «Agressivité» est quant à lui présent chez 5 individus, et enfin, l'item «Malpropreté» n'est présent que chez 2 individus à J-0.

Parmi les items métaboliques, les plus fréquents sont « Fatigabilité/Hypersomnie », « Frilosité/Intolérance à la chaleur » et « Surcroit pondéral ». Parmi les items dermatologiques, les plus fréquents sont « Modification couleur/texture pelage », « Alopécie », et « Dermatoses fréquentes/EKS ». Enfin, dans la dernière catégorie d'items, les troubles les plus fréquents sont les troubles ophtalmologiques (cf. Annexe 2). L'item le plus fréquent, toutes catégories confondue est l'item « Modification couleur/texture pelage » (cf. Figure 25).

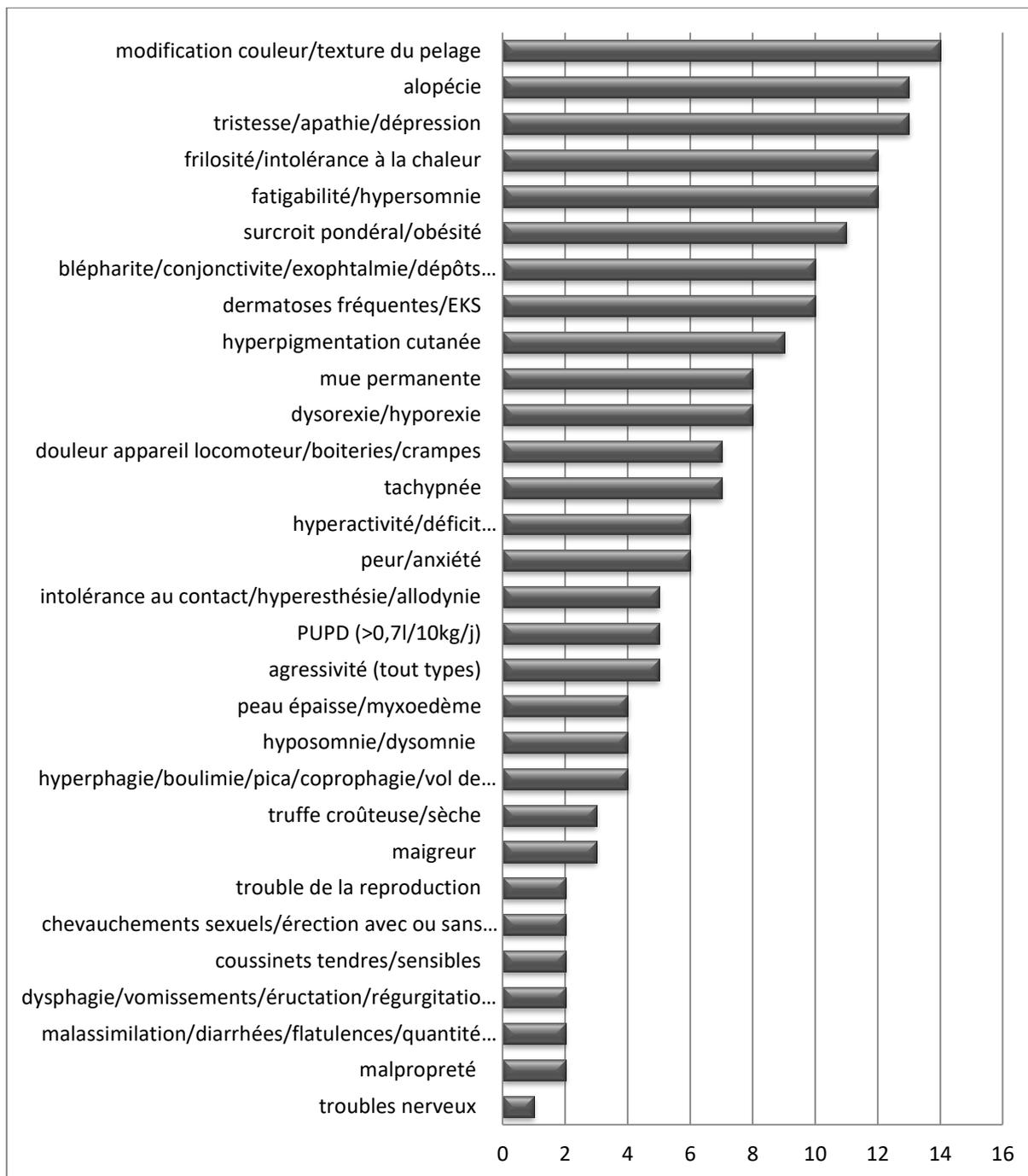


Figure 25 : Fréquence des items au sein du groupe 1 toutes catégories confondues

### 1. 1. 5. Scores à J-0

Le score total moyen à J-0 est de 25.4/90 pour le groupe de référence avec un intervalle de confiance à 95% de [19.6 ; 31.3] autour de cette moyenne. Le score minimum est de 4/90 et le score maximum de 41/90 (N<sub>1</sub>=18). Pour la catégorie *items comportementaux*, le score moyen à J-0 est de 3.5/15 avec un score minimum de 0/15 et un score maximum de 9/15. Pour la catégorie *items métaboliques*, le score moyen à J-0 est de 8.3/33 avec un score minimum de 2/33 et un score maximum de 13/33. Pour la catégorie *items dermatologiques*, le score moyen à J-0 est de 9.7/24 avec un score minimum de 0/24 et un score maximum de 19/24. Enfin pour la catégorie *items locomoteurs, reproducteurs, ophtalmologiques, et neurologiques*, le score moyen à J-0 est de 4/18 avec un score minimum de 0/18 et un score maximum de 11/18.

## 1. 2. Réponse à la supplémentation en hormones thyroïdiennes

### 1. 2. 1. Administration du traitement

Le délai de prise en charge estimé comme la différence entre le début des symptômes rapportés par le propriétaire et la date du diagnostic (accompagnée du début de la supplémentation hormonale) est en moyenne de 20.5 mois soit 1 an et 7 mois pour le groupe de référence. La supplémentation hormonale est uniquement à base de lévothyroxine sodique pour tous les individus du groupe 1 avec une posologie de départ de 20.8 µg/kg/j en moyenne. À J-suivi, la posologie moyenne a augmenté à 24.4 µg/kg/j.

### 1. 2. 2. Évolution pondérale

Sur l'ensemble du groupe, nous observons une perte de poids moyenne de 870g. Cependant, les évolutions pondérales sont très variées : 5 individus ont gardé un poids stable entre J-0 et J-suivi, 9 individus, qui répondaient tous à l'item « Surcroît pondéral », ont perdu du poids (jusqu'à 8 kg au maximum) et 4 individus, parmi lesquels 3 individus répondaient à l'item « Maigreur/Amyotrophie », ont pris du poids (4 kg au maximum) (cf. Figure 26).

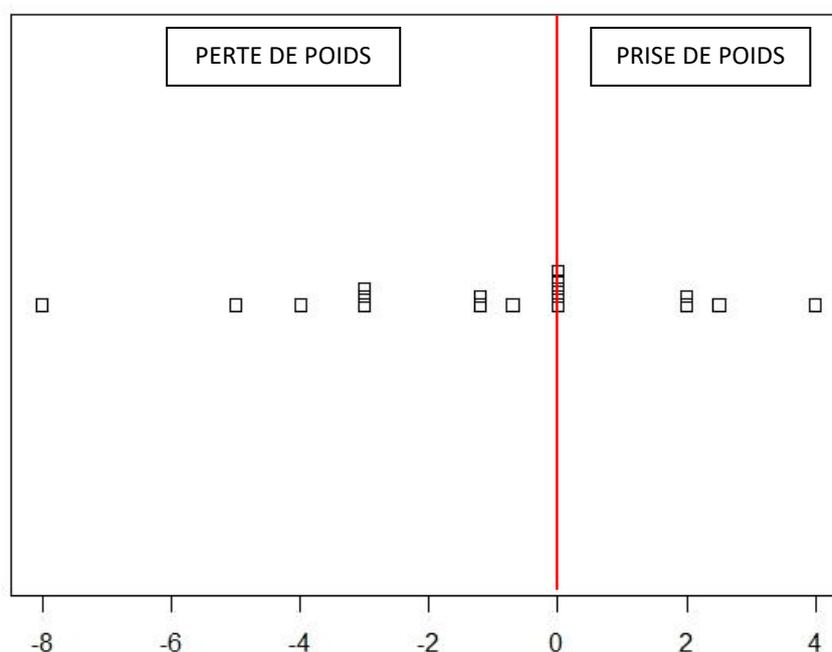
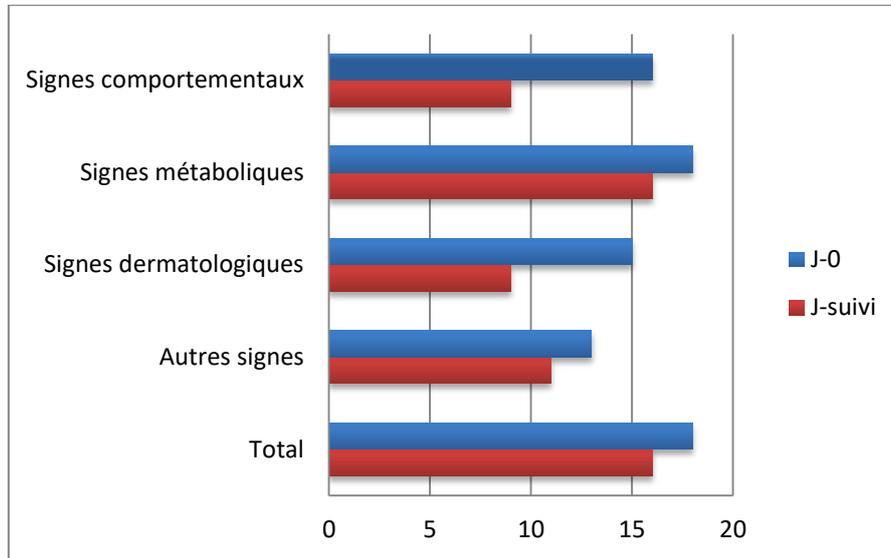


Figure 26 : Évolution pondérale du groupe 1 entre J-0 et J-suivi  
(N<sub>1</sub>=18)

### 1. 2. 3. Évolution des symptômes entre J-0 et J-suivi

Sur les 18 cas du groupe de référence, seulement 4 animaux ont encore au moins un symptôme dans chaque catégorie à J-suivi. 9 d'entre eux présentent encore au moins un symptôme comportemental, 16 au moins un symptôme métabolique, 9 au moins un symptôme dermatologique et 11 au moins un symptôme locomoteur, reproducteur, ophtalmologique ou neurologique (cf. Figure 27). Deux des individus (GROSEILLE et HEILIOT) ne présentent plus aucun symptôme à J-suivi.



**Figure 27 : Évolution de la fréquence des symptômes entre J-0 et J-suivi au sein du groupe 1 (N<sub>1</sub>=18)**

Nous observons donc une nette régression des symptômes dans toutes les catégories de signes et en particulier au niveau des signes comportementaux et dermatologiques. Concernant ces derniers, les cas de GROSEILLE est particulièrement parlant (cf. Figures 28 et Annexe 3).

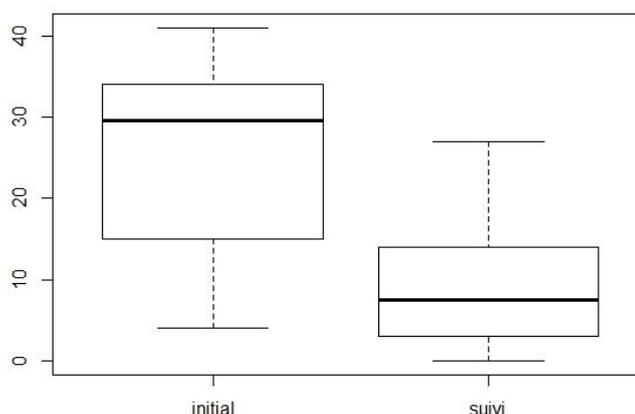


**Figure 28 : Disparition des rougeurs et des papules accompagnée d'une repousse du poil sur la face ventrale du thorax et de l'abdomen chez GROSEILLE**

À gauche : photo prise à J-0 ; Au centre : après 2 mois de supplémentation en L-T4 ; À droite : après 4 mois de supplémentation en L-T4. Au cours du premier mois de traitement, l'érythème s'est fortement exacerbé avant de régresser (application de crème Weleda® à la mauve blanche). \*Les photographies ont été fournies par le propriétaire de l'animal.

### 1. 2. 4. Évolution des scores entre J-0 et J-suivi

Pour le groupe de référence, la moyenne des scores totaux à J-0 (temps initial) et la moyenne des scores totaux à J-suivi (temps suivi) sont significativement différentes ( $p=3.5*10^{-6}$ ). La moyenne des différences entre les scores totaux à J-0 et les scores totaux à J-suivi est de 16.4 points. Cet écart entre les scores totaux à ces deux dates est retrouvé dans les diagrammes en boîte ci-dessous (cf. Figure 29). L'intervalle de confiance à 95% autour de la différence entre la moyenne des scores totaux à J-0 et la moyenne des scores totaux à J-suivi est [11.3 ; 21.6].



**Figure 29 : Diagrammes en boîte des scores totaux à J-0 et à J-suivi pour le groupe 1**

À gauche : Distribution des scores totaux à J-0 ; à droite : distribution des scores totaux à J-suivi ( $N_1=18$ )

La comparaison de la moyenne des scores à J-0 et de la moyenne des scores à J-suivi a également été réalisée par catégorie d'items (cf. Tableau XLIX).

**Tableau XLIX : Moyennes des scores entre J-0 et J-suivi par catégorie pour le groupe 1**

IC à 95% désigne l'intervalle de confiance à 95% autour de la différence entre la moyenne des scores totaux à J-0 et la moyenne des scores totaux à J-suivi ( $N_1=18$ ).

Catégorie d'items	Moyenne des scores à J-0	Moyenne des scores à J-suivi	Moyenne des différences	Significativité	IC à 95%
Comportementaux	3.5	0.9	2.6	Significative ( $p=1.02*10^{-5}$ )	[1.7 ; 3.4]
Métaboliques	8.3	2.9	Distribution non normale	Significative ( $p=6.6*10^{-4}$ )	/
Dermatologiques	9.7	2.7	Distribution non normale	Significative ( $p=0.001$ )	/
Autres	4	2.5	Distribution non normale	Significative ( $p=0.006$ )	/
Total	25.4	9.0	16.4	Significative ( $p=3.5*10^{-6}$ )	[11.3 ; 21.6]

Une baisse significative des scores semble donc accompagner la nette régression des symptômes qui a pu être observée au sein du groupe de référence au cours des premiers mois de suivi suite à l'initiation du traitement. Ces premiers résultats suggèrent que la grille Hypolit®2.0 pourrait être un outil pertinent en tant qu'aide au diagnostic ou en tant qu'aide à l'évaluation de la réponse au traitement. D'après l'intervalle de confiance à 95% autour de la moyenne des scores totaux à J-0 [19.6 ; 31.3], nous proposons le seuil de 20/90 comme score total à partir duquel la suspicion d'hypothyroïdie pourra être clairement renforcée. Cependant, nous rappelons que les signes cliniques d'hypothyroïdie, sur lesquels se base cette grille, sont peu spécifiques. Par conséquent,

celle-ci ne peut évidemment se substituer aux dosages hormonaux et autres méthodes diagnostiques. Son utilisation en complément des autres méthodes diagnostiques peut en revanche se révéler intéressante. Concernant le suivi de la réponse au traitement, d'après l'intervalle de confiance à 95% autour de la différence entre les moyennes des scores à J-0 et à J-suivi, nous proposons qu'une baisse du score d'au moins 12 points soit observée pour que l'on considère que l'animal répond effectivement à la supplémentation en hormones thyroïdiennes.

## **2. Groupe 2**

Un premier tri a permis de retenir 56 profils hypothyroïdiens. 3 d'entre eux n'ont pas été inclus car ils étaient déjà sous supplémentation hormonale à la date de la première consultation pour troubles comportementaux (absence de J-0). 7 autres n'ont pas été inclus car des psychotropes ont été ajoutés à la prise en charge thérapeutique avant la première consultation de suivi. Au total, 46 cas ont été sélectionnés sur la base des critères d'inclusion. L'un d'entre eux a par la suite été exclu car l'analyse du dossier médical a révélé la présence concomitante d'un hypercorticisme. Le groupe 2 compte donc 45 cas parmi lesquels 6 individus étaient déjà sous traitement psychotrope, sans modification récente des doses, à la mise en place de la supplémentation hormonale (cf. Tableau L).

### **Tableau L : Antécédents des traitements psychotropes reçus avant J-0 et poursuivis pendant la période d'étude de la réponse à la supplémentation hormonale pour les 6 individus concernés**

\*Pour DINKA, le début du traitement indiqué correspond au dernier changement de posologie car cet individu recevait déjà un traitement à base de fluoxétine à une dose plus faible de 0.5 mg/kg/j depuis un an. \*\*Pour SATURNIN, la date précise de début du traitement psychotrope n'est pas connue mais ce traitement avait été rapporté comme « sans effet » par le vétérinaire traitant qui a référé le cas.

<b>NOM de l'animal</b>	<b>Traitement psychotrope administré</b>	<b>Début du traitement psychotrope</b>	<b>Posologie</b>
DINKA	Fluoxétine	2.5 mois avant J-0*	2.6 mg/kg SID
FRIPOUILLE	Clomipramine	1 mois avant J-0	NA
HAINA	Fluoxétine	3 mois avant J-0	3.3 mg/kg SID
HARIETTE	Fluvoxamine	6 mois avant J-0	2.5 mg/kg BID
HAVA	Fluoxétine	1.5 mois avant J-0	2.2 mg/kg SID
SATURNIN	Fluoxétine	NA**	2 mg/kg SID

### **2. 1. Description du groupe 2**

#### **2. 1. 1. Variables individuelles**

24 races différentes sont retrouvées dans le groupe 2 (cf. Tableau LI), qui compte 16 femelles et 29 mâles, parmi lesquels 18 individus sont stérilisés et 25 sont entiers. Un mâle (GYPSIE) et une femelle (KAHINA) ont été stérilisés entre J-0 et J-suivi.

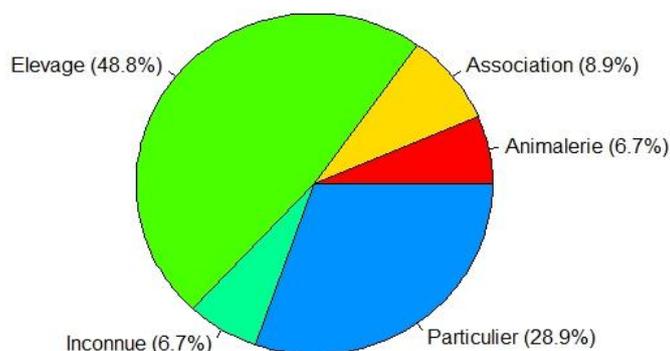
#### **2. 1. 2. Variables historiques et environnementales**

Le groupe 2 compte 22 individus ayant été adoptés chez un éleveur, 13 individus ayant été adoptés chez un particulier, 4 individus qui venaient d'une association, et 3 qui venaient d'une animalerie. La provenance est inconnue pour 3 individus. 38 individus ont un régime à base de croquettes, un individu à un régime à base de pâtée, un individu a un régime mixte (croquettes et pâtée) et 3 individus reçoivent une ration ménagère. Le type de régime alimentaire est inconnu pour 2 individus (cf. Figure 30). Enfin, 27 individus du groupe 2 vivent en appartement tandis que les 16 autres vivent en maison. L'âge moyen à la mise en place de la supplémentation hormonale dans le groupe 2 était de 3.3 ans. L'animal le plus jeune lors de la mise en place de la supplémentation hormonale avait alors 5 mois (INDIVA) et le plus vieux avait 12 ans (TATOO).

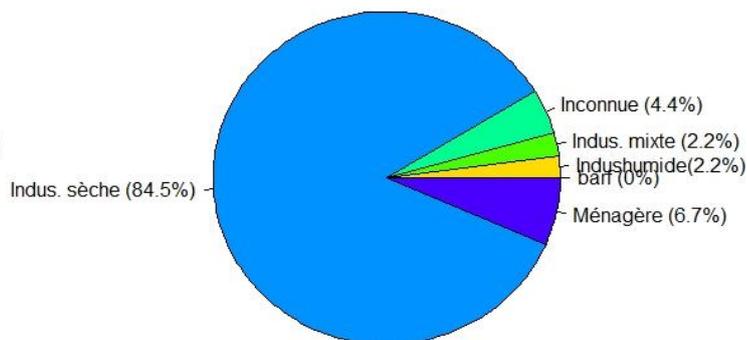
**Tableau LI : Races retrouvées dans le groupe 2**  
(N<sub>2</sub>=45)

Race	Effectif	Pourcentage
Basset hound	1	2.2%
Berger catalan	1	2.2%
Bichon	2	4.4%
Bouledogue français	3	6.7%
Bouvier bernois	2	4.4%
Bull terrier (American Staffordshire Terrier)	3	6.7%
Cairn terrier	1	2.2%
Caniche	1	2.2%
Chihuahua	1	2.2%
Cocker spaniel	4	8.9%
Croisé berger	1	2.2%
Dogue allemand	1	2.2%
Épagneul breton	2	4.4%
Épagneul phalène (Épagneul nain continental)	1	2.2%
Eurasier	1	2.2%
Foxterrier	1	2.2%
Golden retriever	1	2.2%
Jack russel	8	17.8%
Labrador	2	4.4%
Lhasa Apso	2	4.4%
Schnauzer Nain	1	2.2%
Shar-Pei	1	2.2%
Spitz	2	4.4%
Yorkshire terrier	2	4.4%

**Groupe 2 : Provenance de l'animal**



**Groupe 2 : Type de régime alimentaire**



**Figure 30 : Provenance et type de régime alimentaire des individus du groupe 2**  
(N<sub>2</sub>=45)

**2. 1. 3. Valeurs de T4 totale et de TSH à la mise en place de la supplémentation hormonale**

Selon les valeurs de T4 totale et de TSH à la mise en place de la supplémentation hormonale, les cas sont classés dans les 6 catégories suivantes :

- **T4 basse (t4b)** : Lorsque seule la mesure de la thyroxinémie a été réalisée, et que le résultat du dosage était en-dessous des valeurs usuelles ;
- **T4 basse et TSH normale (t4btshn)** : Lorsque le résultat du dosage était inférieur aux valeurs usuelles pour la T4 et compris dans les valeurs usuelles pour la TSH ;

- **T4 normale (t4n)** : Lorsque seul le dosage de la thyroïdémie a été réalisé, et que le résultat du dosage était compris dans les valeurs usuelles ;
- **T4 normale et TSH haute (t4ntsha)** : Lorsque le résultat du dosage était compris dans les valeurs usuelles pour la T4 et supérieur aux valeurs usuelles pour la TSH ;
- **T4 normale et TSH normale (t4ntshn)** : Lorsque le résultat du dosage était compris dans les valeurs usuelles pour la T4 et pour la TSH ;
- **Absence d'analyses (pa)** : Lorsqu'aucun dosage n'a été réalisé.

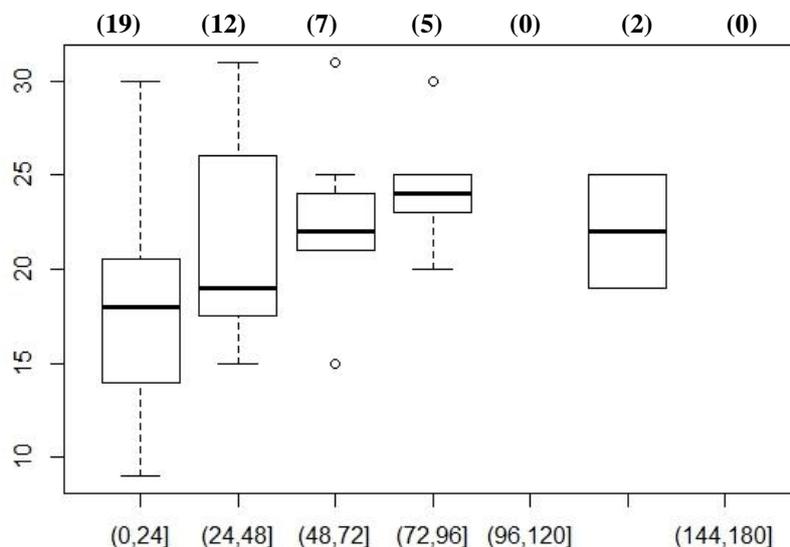
Les dosages de T4 regroupent presque exclusivement des dosages de T4 totale, sauf pour deux individus chez lesquels la T4 libre a été dosée. Les valeurs usuelles prises en compte sont celles du laboratoire qui a réalisé les analyses pour chaque cas. Le dernier cas de figure « T4 basse et TSH haute » correspond au groupe de référence. Les effectifs pour chaque catégorie, donnés dans le tableau ci-après, nous montrent que pour plus de la moitié des individus de ce groupe, aucun dosage n'a été réalisé (n=26). L'absence d'analyse est due, pour la grande majorité des cas, à une intolérance au contact ou à des manifestations d'agressivité chez ces individus, rendant parfois la prise de sang irréalisable sans anesthésie générale. Des problématiques liées au coût financier des analyses peuvent également rentrer en jeu. La deuxième catégorie la plus fréquente est celle des individus pour lesquels à la fois la T4 totale et la TSH étaient comprises dans les valeurs usuelles du laboratoire (n=9), et la troisième catégorie la plus fréquente est celle des individus qui avaient une valeur de T4 basse et une valeur de TSH comprise dans les valeurs usuelles (n=5) (cf. Tableau LII).

**Tableau LII : Effectifs et pourcentages des catégories correspondant aux analyses réalisées**  
(N<sub>2</sub>=45)

Catégorie	Effectif	Pourcentage
Absence d'analyses	26	57.8%
T4 normale et TSH normale	9	20%
T4 basse et TSH normale	5	11.1%
T4 normale	3	6.7%
T4 normale et TSH haute	1	2.2%
T4 basse	1	2.2%

#### 2. 1. 4. Scores à J-0

Le score total moyen à J-0 est de 20.8/90 pour le groupe 2 avec un intervalle de confiance à 95% de [19.1 ; 22.4] autour de cette moyenne, un score minimum de 9/90 et un score maximum de 31/90 (N<sub>2</sub>=45). Pour la catégorie *items comportementaux*, le score moyen à J-0 est de 5.2/15 avec un score minimum de 2/15 et un score maximum de 9/15. Pour la catégorie *items métaboliques*, le score moyen à J-0 est de 6.7/33 avec un score minimum de 0/33 et un score maximum de 12/33. Pour la catégorie *items dermatologiques*, le score moyen à J-0 est de 5.1/24 avec un score minimum de 0/24 et un score maximum de 12/24. Enfin pour la catégorie *items locomoteurs, reproducteurs, ophtalmologiques, et neurologiques*, le score moyen à J-0 est de 3.8/18 avec un score minimum de 0/18 et un score maximum de 11/18. Pour les données recueillies dans cette étude, les scores à J-0 semblent augmenter progressivement avec l'âge au diagnostic jusqu'à la tranche d'âge 6-8 ans (cf. Figure 31).



**Figure 31 : Scores totaux à J-0 en fonction de l'âge au diagnostic pour le groupe 2**

Les catégories d'âge au diagnostic sont indiquées en mois en abscisse au-dessous du graphique. Les effectifs pour chaque catégorie sont indiqués entre parenthèses au-dessus du graphique ( $N_2=45$ ).

## 2. 2. Réponse à la supplémentation en hormones thyroïdiennes

### 2. 2. 1. Administration du traitement

Le délai de prise en charge estimé comme la différence entre le début des symptômes rapportés par le propriétaire et la date du diagnostic (accompagnée du début de la supplémentation hormonale) était en moyenne de 16.7 mois soit 1 an et 4 mois pour le groupe 2. La posologie moyenne pour la lévothyroxine sodique est de 39.8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  ( $N_2=45$ ) à l'initiation du traitement et de 43.8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  à J-suivi. Le vétérinaire comportementaliste ayant pris en charge les individus du groupe 2 a pour habitude d'adapter la posologie, en particulier le rythme d'administration, au métabolisme et donc à la taille de l'animal. La lévothyroxine est administrée une fois par jour aux chiens de races moyennes à grandes, et deux fois par jour aux chiens de petites races. De la liothyronine sodique (T3) a parfois été ajoutée en cours de traitement afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique. À J-suivi, la posologie moyenne de liothyronine sodique pour les individus en recevant ( $n = 29$ ) est de 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ .

### 2. 2. 2. Évolution pondérale

Sur l'ensemble du groupe, nous observons une prise de poids moyenne de 1,07 kg. Pour la plupart des individus, nous observons un poids stable ou une prise de poids modérée. Les évolutions pondérales regroupées par catégorie sont présentées dans le tableau ci-après (cf. Tableau LIII).

**Tableau LIII : Évolution pondérales des individus du groupe 2**  
( $N_2=45$ )

Évolution pondérale	Effectif	Pourcentage
Perte de poids entre 2 et 4 kg	1	2.2%
Perte de poids entre 100g et 2kg	9	20%
Perte ou prise de poids inférieure à 100g	8	17.8%
Prise de poids entre 100g et 2kg	21	46.7%
Prise de poids entre 2 et 4kg	3	6.7%
Prise de poids entre 4 et 8kg	1	2.2%
Prise de poids > 8kg	2	4.4%

### 2. 2. 3. Évolution des scores entre J-0 et J-suivi

Pour le groupe 2, la moyenne des scores totaux à J-0 (temps initial) et la moyenne des scores totaux à J-suivi (temps suivi) sont significativement différentes ( $p=2.2*10^{-16}$ ). La moyenne des différences entre les scores totaux à J-0 et les scores totaux à J-suivi est de 11.0 points. Cet écart entre les scores totaux à ces deux dates est retrouvé dans les diagrammes en boîte ci-dessous (cf. Figure 32). L'intervalle de confiance à 95% autour de la différence entre la moyenne des scores totaux à J-0 et la moyenne des scores totaux à J-suivi est [9.3 ; 12.8].

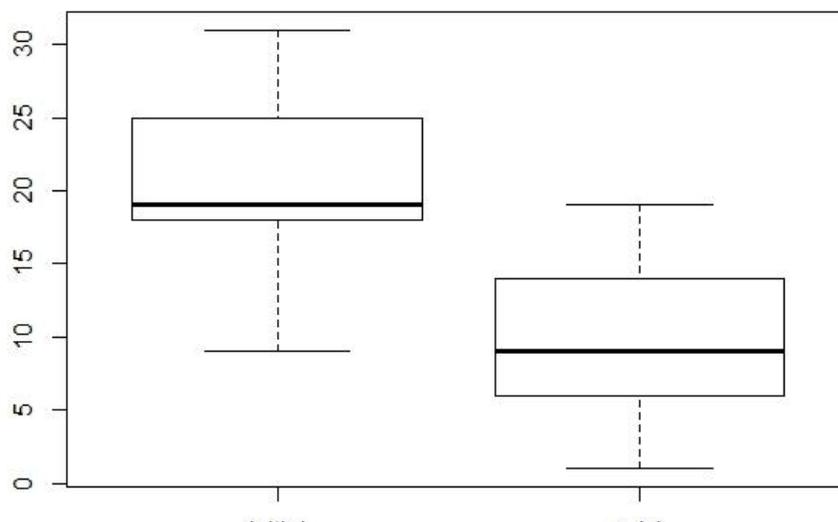


Figure 32 : Diagrammes en boîte des scores totaux à J-0 et J-suivi pour le groupe 2 (N<sub>2</sub>=45)

La comparaison entre la moyenne des scores à J-0 et la moyenne des scores à J-suivi a également été réalisée par catégorie d'items. Les résultats sont synthétisés dans le tableau LIV ci-après.

Tableau LIV : Moyennes des scores entre J-0 et J-suivi par catégorie d'items pour le groupe 2 (N<sub>2</sub>=45)

Catégorie d'items	Moyenne des scores à J-0	Moyenne des scores à J-suivi	Moyenne des différences	Significativité	IC à 95%
Comportementaux	5.2	2.5	2.7	Significative ( $p=5.36*10^{-14}$ )	[2.17 ; 3.16]
Métaboliques	6.7	3	3.29	Significative ( $p=9.2*10^{-9}$ )	[2.35 ; 4.23]
Dermatologiques	5.1	2.2	2.91	Significative ( $p=1.67*10^{-6}$ )	[1.85 ; 3.97]
Autres	3.8	1.7	2.16	Significative ( $p=2.96*10^{-9}$ )	[1.57 ; 2.74]
Total	20.8	9.8	11.0	Significative ( $p=2.2*10^{-16}$ )	[9.3 ; 12.8]

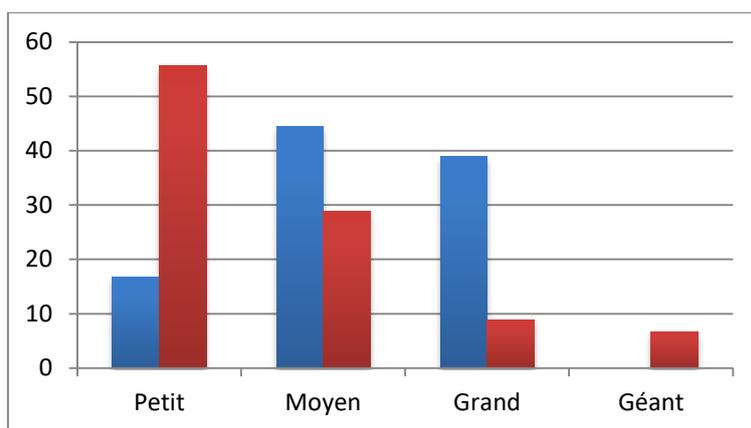
La diminution significative des scores totaux et des scores pour chaque catégorie d'items réalisés à l'aide la grille Hypolit®2.0 traduit l'amélioration clinique observée au sein du groupe 2. En effet, l'appréciation clinique du vétérinaire comportementaliste ainsi que les observations des propriétaires ont révélé une nette régression des symptômes suite à la mise en place de la supplémentation hormonale chez 26/45 individus du groupe 2, malgré l'absence de résultats d'analyse en faveur d'une hypothyroïdie.

## B. Approche comparative

### 1. Caractéristiques des groupes

#### 1. 1. Variables individuelles

Les races sont très variées aussi bien dans le groupe 1 que dans le groupe 2 avec un total de 36 races différentes sur les deux groupes. Les seules races en commun entre les deux groupes sont le Bichon ( $n_1=2$  dans le groupe 1 et  $n_2=2$  dans le groupe 2), le Cocker Spaniel ( $n_1=3$  dans le groupe 1 et  $n_2=4$  dans le groupe 2), et le Jack Russel ( $n_1=1$  dans le groupe 1 et  $n_2=8$  dans le groupe 2). Les chiens de petit format (< 10kg) représentent plus de la moitié du groupe 2 tandis que moins de 20% des chiens du groupe 1 appartiennent à cette catégorie (cf. Figure 33).

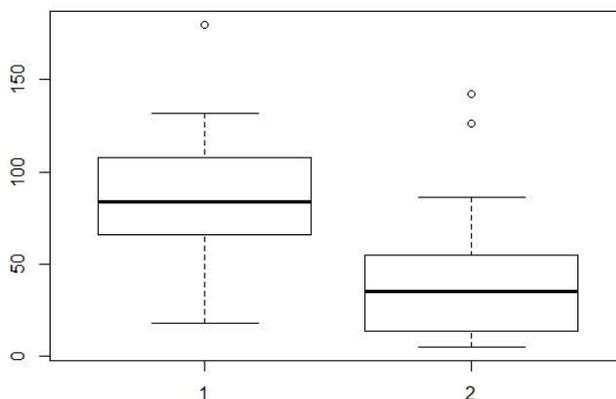


**Figure 33 : Pourcentage des différents formats de race au sein de chaque groupe**

Les petits formats correspondent à des chiens de moins de 10kg, les formats moyens à des chiens entre 10 et 25kg, les grands formats à des chiens entre 25 et 45 kg et les formats géants à des chiens de plus de 45kg ( $N_1=18$  et  $N_2=45$ ). Les individus du groupe 1 sont représentés en bleu et ceux du groupe 2 en rouge.

#### 1. 2. Variables historiques et environnementales

Comme cela s'observe au niveau de la distribution des âges à l'initiation du traitement (équivalent à l'âge du diagnostic d'hypothyroïdie) dans la figure ci-après (cf. Figure 34), l'âge moyen à l'initiation de la supplémentation hormonale est significativement plus élevé au sein du groupe de référence (7.3 ans,  $N_1=18$ ) qu'au sein du groupe 2 (3.3 ans,  $N_2=45$ ) ( $p = 6.8 \cdot 10^{-5}$ ).

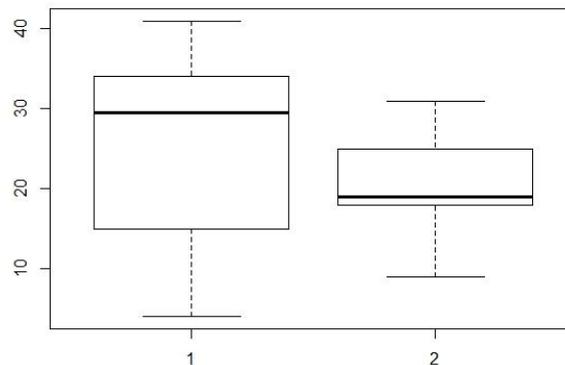


**Figure 34 : Diagrammes en boîte de l'âge à l'initiation de la supplémentation hormonale pour les groupes 1 et 2**

L'âge à l'initiation du traitement est indiqué en mois en ordonnées ; à gauche : groupe 1 ( $N_1=18$ ) ; à droite : groupe 2 ( $N_2=45$ ).

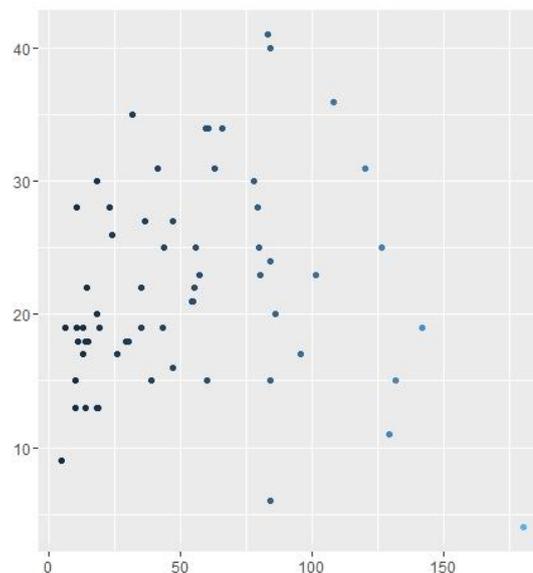
### 1. 3. Scores à J-0

Les scores à J-0 ont une distribution beaucoup plus étalée pour le groupe 1 que pour le groupe 2 comme le montre la figure ci-après (cf. Figure 35). Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les moyennes des scores totaux à J-0 des deux groupes ( $p=0.12$ ).



**Figure 35 : Diagrammes en boîte des scores totaux à J-0 pour les groupes 1 et 2**  
Le score à J-0 est indiqué en ordonnées ; à gauche : groupe 1 ( $N_1=18$ ) ; à droite : groupe 2 ( $N_2=45$ ).

Compte-tenu de la différence des moyennes d'âge entre les deux groupes, nous avons cherché à observer une éventuelle influence de l'âge sur le score à J-0 à l'aide de représentations graphiques (cf. Figure 36). Cependant, ceci ne nous a pas permis de mettre en évidence de tendances particulières.



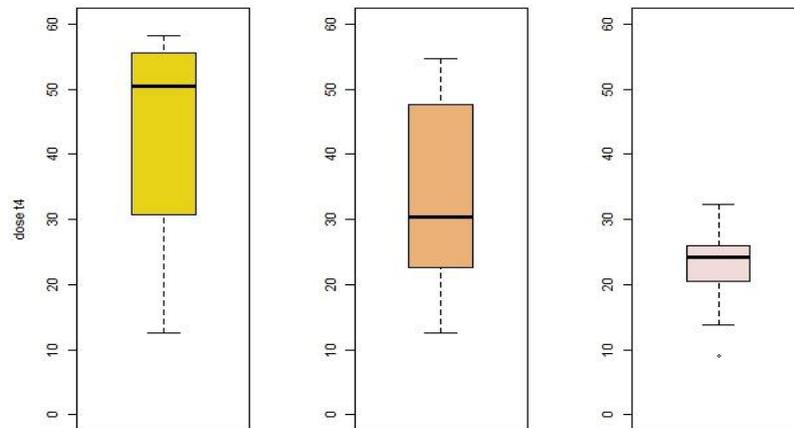
**Figure 36 : Score à J-0 en fonction de l'âge à J-0**  
( $N = 63$ )

## **2. Réponses au traitement**

### *2. 1. Administration du traitement*

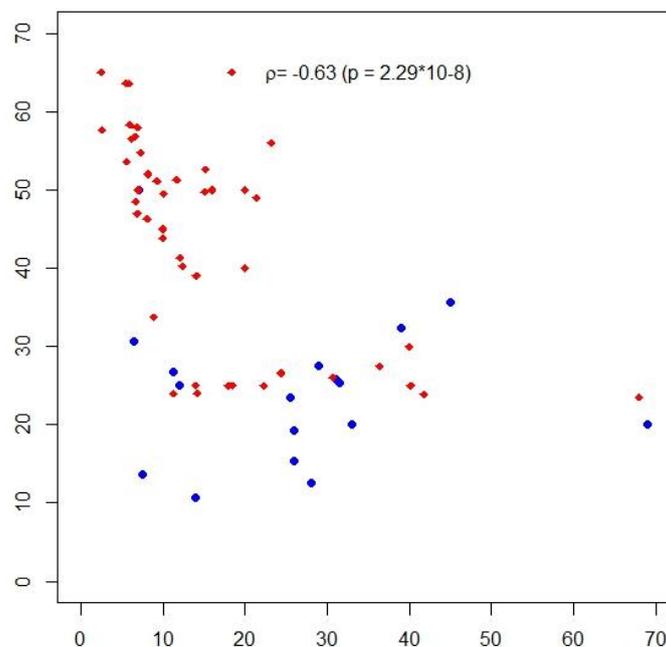
Le délai de prise en charge estimé comme la différence entre le début des symptômes rapportés par le propriétaire et la date du diagnostic (accompagnée du début de la supplémentation hormonale) était comparable entre les deux groupes (en moyenne 1 an et 7 mois pour le groupe de référence et 1 an et 4 mois pour le groupe 2). La supplémentation hormonale est uniquement à base de lévothyroxine sodique pour tous les individus du groupe 1 tandis que 29 individus du groupe 2 reçoivent aussi de la liothyronine sodique à J-suivi. La dose quotidienne reçue est plus élevée dans le

groupe 2 que dans le groupe 1. Cependant, les doses par prise sont similaires. Cet écart entre les deux groupes est donc lié au rythme d'administration : une prise par jour pour les chiens de races moyennes à grandes et deux prises par jour pour les chiens de petites races. L'examen des distributions des doses quotidiennes reçues à J-0 nous a permis de vérifier qu'en effet les individus appartenant à une race de petit format recevaient les doses les plus élevées (cf. Figure 37).



**Figure 37 : Doses reçues à J-0 en fonction du format de la race pour tous les individus de l'étude**  
De gauche à droite : petit format (<10kg ; n=28), format moyen (entre 10 et 25 kg ; n=21), formats grand et géant (>25kg ; n=14) (N = 63).

Ce résultat se retrouve également à J-suivi. La dose quotidienne reçue est alors négativement corrélée au poids de l'animal avec un coefficient de corrélation  $\rho = -0.63$  ( $p = 2.3 \cdot 10^{-8}$ ) (cf. Figure 38). Cependant, lorsque l'on observe séparément les données du groupe 1 et du groupe 2, les doses quotidiennes de T4 reçues à J-suivi restent relativement équivalentes d'une catégorie de format à l'autre et l'écart entre les deux groupes semble conservé. Au vu des petits effectifs par catégorie, il convient néanmoins d'interpréter ces données avec prudence.

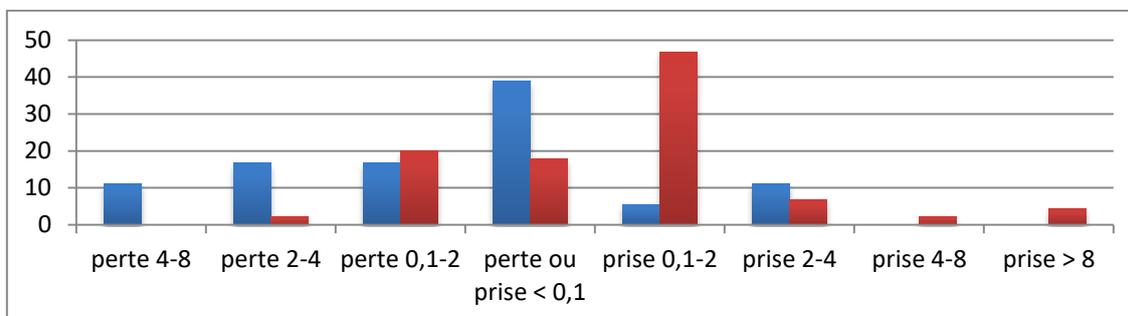


**Figure 38 : Nuage de points représentant la dose quotidienne de T4 reçue à J-suivi en fonction du poids pour tous les individus de l'étude**

La dose quotidienne de T4 reçue est indiquée en ordonnée en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  et les poids en abscisse en kg. Les points bleus correspondent aux individus du groupe 1 et les losanges rouges aux individus du groupe 2 (N=63).

## 2. 2. Évolution pondérales

Dans le groupe 1, la catégorie la plus représentée est celle des individus ayant conservé un poids stable (39%) tandis que dans le groupe 2, la catégorie la plus représentée est celle des individus ayant pris entre 100g et 2 kg (46.7%) (cf. Figure 39). Par ailleurs, les proportions d'individus maigres à J-0 sont similaires d'un groupe à l'autre : 3/18 pour le groupe 1 (17%) et 9/45 pour le groupe 2 (20%). Cette différence entre les deux groupes est donc probablement due au découpage artificiel des catégories de prises ou pertes de poids que nous avons sélectionné.

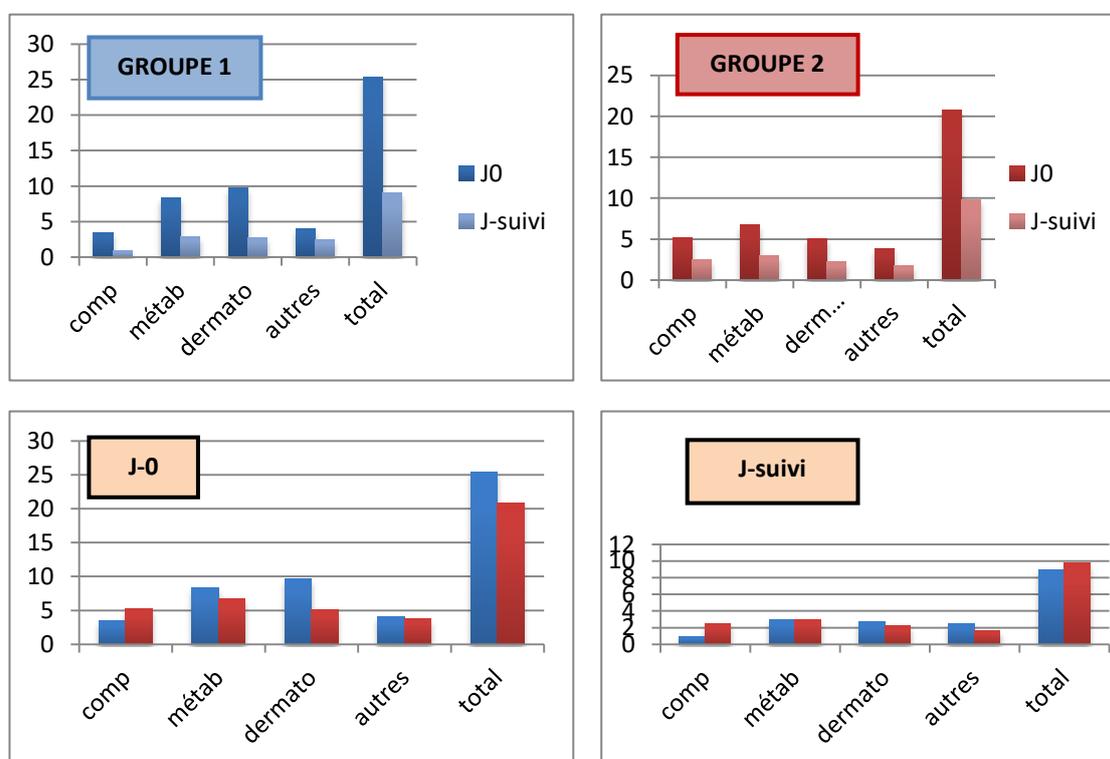


**Figure 39 : Évolutions pondérales en fonction des groupes**

La hauteur des barres correspond aux pourcentages d'individus appartenant à chaque catégorie d'évolution pondérale (indiquées en abscisse en kilogrammes) en bleu pour le groupe 1 et en rouge pour le groupe 2.

## 2. 3. Évolution des scores entre J-0 et J-suivi

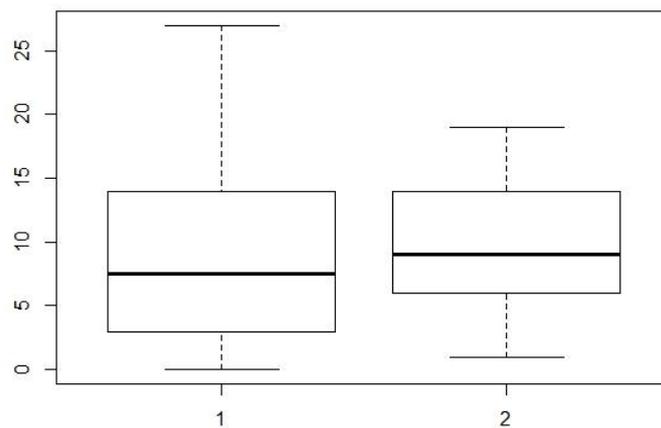
Comme il est possible de l'observer sur les représentations graphiques ci-dessous il semblerait qu'en moyenne la diminution des scores en réponse au traitement soit légèrement moins prononcée au sein du groupe 2 qu'au sein du groupe 1 (cf. Figure 40).



**Figure 40 : Évolution des scores entre J-0 et J-suivi**

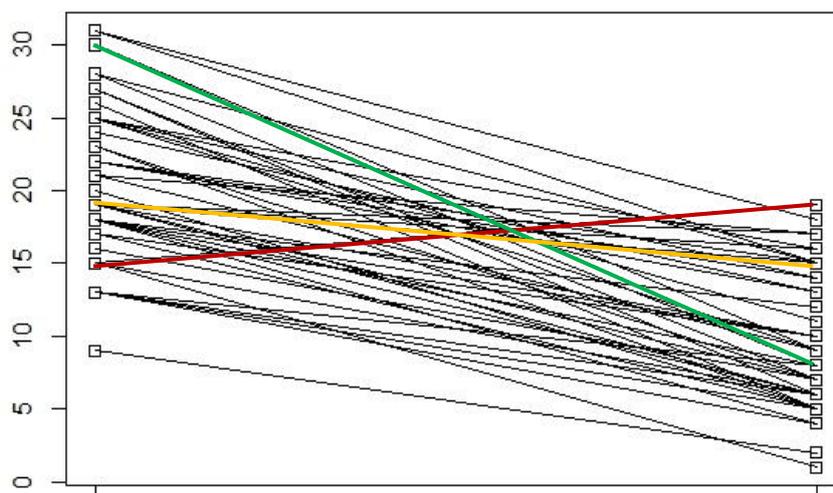
En haut à gauche : Moyennes des scores pour le groupe 1 à J-0 et à J-suivi ; En haut à droite : Moyennes des scores pour le groupe 2 à J-0 et à J-suivi ; En bas : Moyenne des scores à J-0 (à gauche) et à J-suivi (à droite) pour le groupe 1 (en bleu) et pour le groupe 2 (en rouge) ( $N_1=18$  ;  $N_2=45$ ).

Cependant, tout comme à J-0, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les moyennes des scores totaux du groupe 1 et du groupe 2 à J-suivi ( $p=0.7$ ) (cf. Figure 41).



**Figure 41 : Diagrammes en boîte des scores totaux à J-suivi pour les groupes 1 et 2**  
( $N_1=18$  ;  $N_2=45$ )

La moyenne des différences entre les scores totaux à J-0 et J-suivi est de 16.4 points pour le groupe 1 avec l'intervalle de confiance à 95% suivant [11.3 ; 21.6] et de 11.0 points pour le groupe 2 avec l'intervalle de confiance à 95% suivant [9.3 ; 12.8]. Il est bien possible d'observer une tendance selon laquelle il y aurait une réponse plus prononcée au sein du groupe de référence qu'au sein du groupe 2, mais compte-tenu du recoupement entre les deux intervalles de confiance, il n'est pas possible d'avancer davantage de conclusions. En revanche, en raison des plus faibles contraintes sur les résultats d'analyse, les critères d'inclusion du groupe 2 sont beaucoup plus larges que ceux du groupe 1. Il apparaît donc que le groupe 2 est en réalité plus hétérogène que le groupe de référence. Ceci pourrait expliquer les différents profils de réponse au traitement qu'on observe au sein du groupe 2 : diminution franche du score (ligne verte), score stable (ligne jaune) ou encore augmentation du score (ligne rouge) entre J-0 et J-suivi (cf. Figure 42), ce dernier cas restant néanmoins très occasionnel.



**Figure 42 : Stripchart des scores à J-0 et J-suivi pour le groupe 2**  
( $N_2=45$ )

Nous avons donc observé la distribution des scores à J-0 et à J-suivi en fonction des types d'analyses réalisées et de leurs résultats. À J-0 comme à J-suivi, la distribution la plus large est celle des scores du groupe de référence ( $N_1=18$ ) suivie de la catégorie « Absence d'analyse » du groupe 2 ( $n=26$ ) qui sont les catégories ayant les effectifs les plus importants.

Nous proposons à présent de reclasser les cas du groupe 2 en différentes catégories sur la base des critères définis à partir des résultats obtenus pour le groupe de référence qui sont :

- Critère 1 : Suspicion d'hypothyroïdie renforcée à partir d'un score de 20/90 à J-0 ;
- Critère 2 : Réponse au traitement si le score baisse d'au moins 12 points entre J-0 et J-suivi.

#### 2. 4. Critère n°1 : Score de 20/90 à J-0

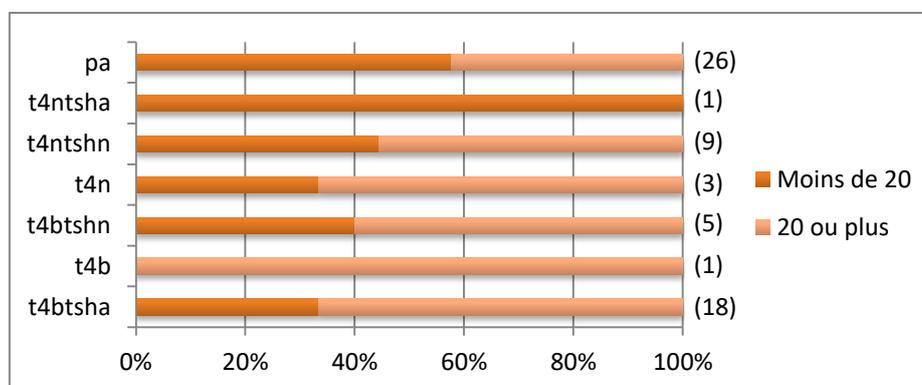
Tous les cas inclus dans l'étude sont classés en deux catégories : ceux dont le score à J-0 est inférieur à 20 points et ceux dont le score à J-0 est égal ou supérieur à 20 points. Pour chaque catégorie, les effectifs sont reportés dans la table de contingence suivante en fonction des résultats des dosages de T4 totale et de TSH réalisés (cf. Tableau LV).

	Moins de 20	20 ou plus
<b>t4btsha</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
t4b	0	1
t4btshn	2	3
t4n	1	2
t4ntshn	4	5
t4ntsha	1	0
pa	15	11

**Tableau LV : Table de contingence présentant les effectifs dans chaque catégorie (réponse au critère 1 ou non) en fonction des résultats des dosages de T4 totale et de TSH réalisés**

Groupe 1 (N1 = 18) : t4btsha (T4 basse et TSH haute) ; Groupe 2 (N2 = 45) : t4b (T4 basse), t4btshn (T4 basse et TSH normale), t4n (T4 normale), t4ntshn (T4 normale et TSH normale), t4ntsha (T4 normale et TSH haute), pa (pas d'analyse).

Au sein du groupe 2, 23 cas ont un score à J-0 inférieur à 20 et 22 cas ont un score à J-0 supérieur à 20. Environ la moitié des individus du groupe 2 répond donc au critère n°1 malgré l'absence de résultats d'analyse concluants. Pour 12 de ces cas, les dosages de T4 et de TSH n'avaient pas été réalisés ou incomplètement réalisés. Pour 3 d'entre eux, la T4 était en-dessous des valeurs usuelles mais la TSH était comprise dans les valeurs usuelles. Or, nous savons que pour près d'un tiers des cas d'hypothyroïdie, la TSH reste comprise dans les valeurs usuelles. Il n'est donc pas exclu que ces 3 individus soient concernés par ce cas de figure. Pour les 7 cas restants, les résultats d'analyse étaient défavorables à l'hypothèse d'hypothyroïdie. Nous observons de plus que, même au sein du groupe de référence, un tiers des individus ne répond pas à ce premier critère (cf. Figure 43).



**Figure 43 : Pourcentage d'individus répondant ou ne répondant pas au critère n°1 en fonction des résultats d'analyse disponibles**

Les effectifs pour chaque catégorie sont indiqués entre parenthèse à droite du graphique.

## 2. 5. Critère 2 : Diminution du score d'au moins 12 points entre J-0 et J-suivi

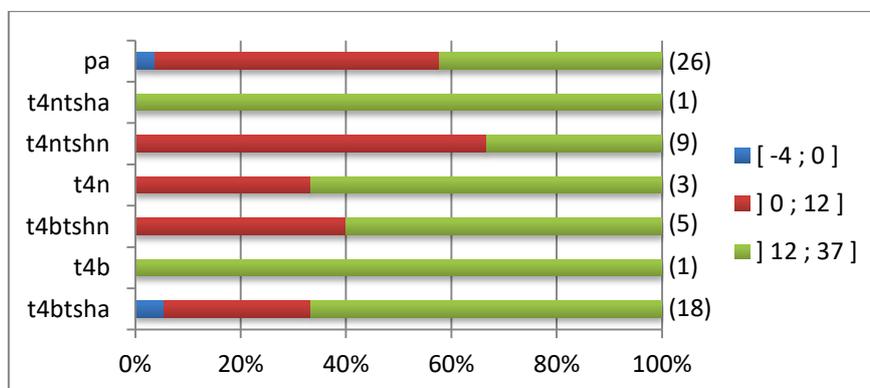
Tous les cas inclus dans l'étude sont classés en trois catégories selon leur réponse au traitement : (1) ceux dont le score a augmenté ou est resté identique entre J-0 et J-suivi ; (2) ceux dont le score a diminué de moins de 12 points entre J-0 et J-suivi ; (3) ceux dont le score a diminué de plus de 12 points entre J-0 et J-suivi et qui répondent donc au critère n°2. Pour chaque catégorie, les effectifs sont reportés dans la table de contingence suivante en fonction des résultats des dosages de T4 totale et de TSH réalisés (cf. Tableau LVI).

	[-4 ; 0]	]0 ; 12]	]12 ; 37]
<b>t4btsha</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>12</b>
t4b	0	0	1
t4btshn	0	2	3
t4n	0	1	2
t4ntshn	0	6	3
t4ntsha	0	0	1
pa	1	14	11

**Tableau LVI : Table de contingence présentant les effectifs dans chaque catégorie en fonction des résultats des dosages de T4 totale et de TSH réalisés**

Groupe 1 (N1 = 18) : t4btsha (T4 basse et TSH haute) ; Groupe 2 (N2 = 45) : t4b (T4 basse), t4btshn (T4 basse et TSH normale), t4n (T4 normale), t4ntshn (T4 normale et TSH normale), t4ntsha (T4 normale et TSH haute), pa (pas d'analyse).

Pour un individu du groupe 1 et un individu du groupe 2, aucune diminution du score n'a été observée entre J-0 et J-suivi. Pour 23 individus du groupe 2, la diminution du score ne dépasse pas 12 points tandis que les 21 individus du groupe 2 restants répondent au critère n°2. Parmi ces 21 cas, il y en a 12 pour lesquels les analyses n'ont pas été réalisées ou de façon incomplète. 3 avaient une T4 basse mais une TSH comprise dans les valeurs usuelles. Il s'agit des mêmes individus qui répondent déjà au critère n°1 : FEVER, FORREST et GOLAN. Enfin, pour 5 individus, les résultats des dosages n'étaient pas en faveur d'une hypothyroïdie. Nous observons de plus qu'un tiers des individus du groupe 1 ne répond pas à ce second critère (cf. Figure 44). Nous avons recherché une correspondance entre la réponse au critère n°1 et la réponse au critère n°2 pour les 12 individus dont les résultats d'analyse étaient défavorables à l'hypothèse d'hypothyroïdie. Parmi ces 12 individus, 4 répondent aux deux critères à la fois : BOOGIE, GYPSIE, KAHINA et SATURNIN (cf. Tableau LVII).



**Figure 44 : Pourcentage d'individus répondant ou ne répondant pas au critère n°2 en fonction des résultats d'analyse disponibles**

Les effectifs pour chaque catégorie sont indiqués entre parenthèse à droite du graphique.

### Tableau LVII : Réponses aux critères n°1 et n°2 pour les individus dont les résultats d'analyse sont défavorables à l'hypothèse d'hypothyroïdie

Dans la 1ère colonne, le nombre entre parenthèses correspond au score à J-0, et dans la 2nde colonne le chiffre entre parenthèses correspond à la différence de scores entre J-0 et J-suivi.

NOM de l'animal	Réponse au critère n°1	Réponse au critère n°2
ADORA	Non (17)	Non (7)
ALF	Non (19)	Non (4)
ALICE	Oui (24)	Non (11)
ASTON	Non (18)	Oui (12)
AUSTIN	Non (15)	Non (9)
BOOGIE	Oui (31)	Oui (13)
CHICO	Oui (21)	Non (4)
COSMO	Oui (25)	Non (11)
GYPSIE	Oui (26)	Oui (21)
KAHINA	Oui (23)	Oui (16)
SATURNIN	Oui (25)	Oui (14)
TATOO	Non (19)	Non (9)

### C. Synthèse des résultats

Sur la base de leurs critères d'inclusion respectifs, le groupe 1 a été constitué de 18 cas et le groupe 2 de 45 cas. L'étude du groupe de référence a permis de montrer que la grille Hypolit®2.0 pouvait être un outil d'évaluation clinique intéressant pour le diagnostic de l'hypothyroïdie canine. À partir de ces résultats, nous avons proposé deux critères : (1) un score total à J-0 d'au moins 20 points et (2) une diminution du score d'au moins 12 points entre J-0 et J-suivi. L'étude du groupe 2 a révélé qu'il était majoritairement composé d'individus appartenant à des races de petit format (<10kg) contrairement au groupe de référence majoritairement composé d'individus de moyennes ou grandes tailles (>10kg). Les chiens du groupe 2 étaient également plus jeunes en moyenne que ceux du groupe de référence ( $p = 2.93 \cdot 10^{-5}$ ). Les doses quotidiennes reçues étaient en moyenne plus élevées dans le groupe 2 que dans le groupe de référence ( $p = 1.83 \cdot 10^{-6}$ ). Pour les deux groupes, les scores totaux à J-suivi étaient significativement plus bas que les scores totaux à J-0 ( $p_1 = 3.5 \cdot 10^{-6}$  pour le groupe 1 et  $p_2 = 2.2 \cdot 10^{-16}$  pour le groupe 2). Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes ni pour les scores totaux à J-0 ni pour les scores totaux à J-suivi. Les scores à J-0 semblent néanmoins moins élevés et la diminution des scores semble moins prononcée dans le groupe 2 par rapport au groupe de référence. Nous avons de plus noté que les scores à J-0 avaient tendance à augmenter avec l'âge au diagnostic jusqu'à la tranche d'âge 6-8 ans au sein du groupe 2. La constitution du groupe 2 étant plus hétérogène, nous avons fait l'hypothèse qu'il regroupait différents types de cas ayant potentiellement des réponses différentes au traitement. Nous avons donc tenté de reclasser les individus des deux groupes en fonction de la réponse aux critères définis sur la base des résultats obtenus pour le groupe de référence et en fonction des types d'analyses réalisées et des résultats des dosages. Nous avons d'abord observé qu'au sein du groupe de référence deux tiers des individus répondent au critère n°1 et deux tiers répondent au critère n°2. Au sein du groupe 2, un peu moins de la moitié des individus répondent au critère n°1 et un peu moins de la moitié des individus répondent au critère n°2. Parmi les 12 individus du groupe 2 dont les résultats d'analyse sont défavorables au diagnostic d'hypothyroïdie : 4 individus ne répondent à aucun des deux critères, 3 répondent uniquement au premier critère (score > 20), un seul répond uniquement au deuxième critère (diminution du score > 12 points entre J-0 et J-suivi), et 4 d'entre eux, soit un tiers de ces cas, répondent aux deux critères à la fois (cf. Tableau LVIII).

**Tableau LVIII : Principaux résultats de l'étude rétrospective**  
(N<sub>1</sub>=18 ; N<sub>2</sub>=45)

	<b>GROUPE 1</b>	<b>GROUPE 2</b>
Nombre de cas	18	45
Composition des groupes en % par format de race		
<i>Petit</i>	16.7	55.6
<i>Moyen</i>	44.4	28.9
<i>Grand et géant</i>	38.9	15.6
Ratio M/F	1 : 1	1.8 : 1
Statut sexuel en % (stérilisé/entier/inconnu)	38.9/50/11.1	40/55.6/4.4
Âge moyen au diagnostic (en années)	7.3	3.3
Score total à J-0 (avec intervalle de confiance à 95%)	25.4 [19.6 ; 31.3]	20.8 [19.1 ; 22.4]
Posologie initiale (en µg/kg/j)	20.8	39.8
Différence de scores totaux : J-0 – J-suivi (avec intervalle de confiance à 95%)	16.4 [11.3 ; 21.6]	11.0 [9.3 ; 12.8]
% d'individus avec un score à J-0 au moins égal à 20 points	67	49
% d'individus avec une diminution du score d'au moins 12 points entre J-0 et J-suivi	67	47
% d'individus répondant aux deux critères à la fois	55	33

## IV. Discussion

### A. Limites méthodologiques de l'étude

#### 1. Méthodes de recueil des données

Pour le groupe 2, toutes les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, papiers et/ou informatiques, tandis que pour le groupe de référence, la majorité des données ont été recueillies par entretien téléphonique avec le propriétaire. Cette dernière méthode n'était pas réalisable pour le groupe 2 car celui-ci est constitué de cas plus anciens, vus pour la première fois en consultation entre 2012 et 2014. Néanmoins, les informations restituées dans les comptes rendus étaient suffisamment complètes, et les critères évalués au cours des consultations suffisamment en concordance avec ceux de la grille Hypolit®2.0, pour que le remplissage de cette dernière ne pose pas de difficulté. Malgré le biais méthodologique inhérent au recueil des données, l'utilisation de la grille de score a permis leur homogénéisation en limitant les données manquantes et a ainsi autorisé les comparaisons entre les deux groupes.

#### 2. Biais de sélection

Les individus du groupe 2 ont tous été recrutés parmi les patients d'une vétérinaire comportementaliste. La probabilité de retrouver des signes comportementaux est donc artificiellement plus élevée pour les individus du groupe 2 que pour ceux du groupe de référence.

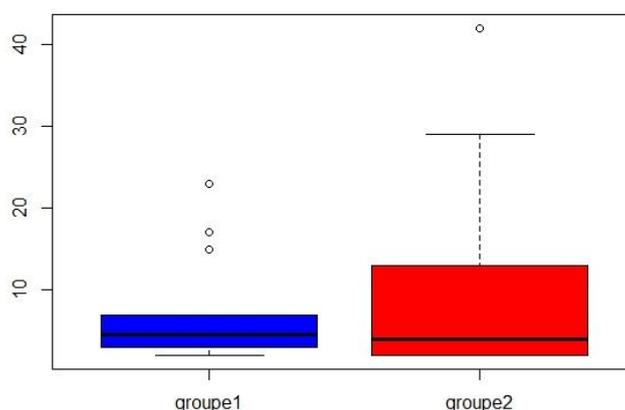
#### 3. Biais de mémoire

Pour le groupe de référence, la possibilité d'un biais de mémoire est envisageable bien que des cas récents aient été spécifiquement sélectionnés dans le but de la limiter. En effet, le délai entre l'apparition des symptômes, leur constatation par le propriétaire et par le vétérinaire traitant et

l'entretien téléphonique ayant permis le recueil des données a peut-être pu entraîner, dans certains cas, une altération des souvenirs du propriétaire et donc des imprécisions dans le remplissage de la grille de score.

#### 4. Durée du suivi

Bien que les deux premiers mois de supplémentation constituent la période d'étude de la réponse au traitement dans les deux groupes, la consultation de suivi n'a pas systématiquement eu lieu deux mois après l'initiation du traitement. Elle n'a jamais eu lieu avant conformément aux critères d'inclusion mais parfois plus tard (cf. Figure 45). Ceci entraîne malheureusement une variabilité supplémentaire mais des contraintes plus strictes sur la date du J-suivi auraient entraîné une diminution drastique des effectifs pour les deux groupes.



**Figure 45 : Boxplot des durées entre les consultations à J-0 et à J-suivi pour les groupes 1 et 2**

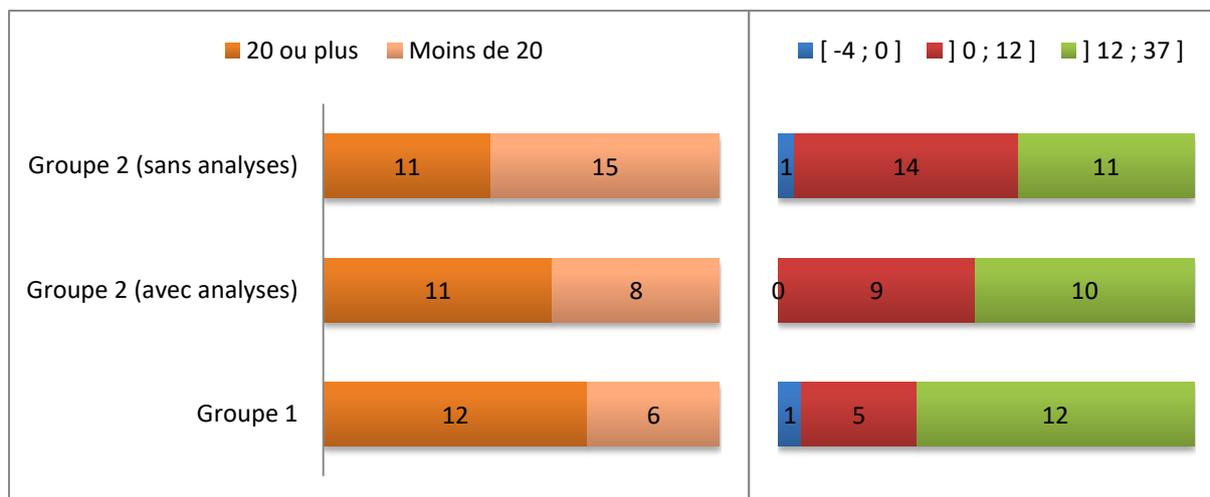
La durée entre les deux consultations est indiquée en ordonnées à gauche en mois. La durée moyenne du suivi pour les deux groupes était de 7.6 mois (N = 63). La durée moyenne du suivi pour le groupe de référence était de 6.4 mois (N<sub>1</sub> = 18) et pour le groupe 2 de 8.2 mois (N<sub>2</sub> = 45). Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre ces deux moyennes (p > 0.1).

#### 5. Hétérogénéité des groupes

Nous avons pu constater une grande hétérogénéité aussi bien entre les groupes qu'au sein du groupe 2. En effet, nous avons observé, d'une part, que les deux groupes étaient très différents en termes d'âge et de poids (ou format de race), et d'autre part, les conséquences que cela impliquait sur le rythme d'administration du traitement. De plus, il existe une certaine hétérogénéité au sein du groupe 2 en lui-même qui réside principalement dans les différents types de résultats d'analyse disponibles ou non. En effet, le groupe 2 comprenait aussi bien des individus pour lesquels aucun résultat d'analyse n'était disponible (58%), que des individus pour lesquels les résultats d'analyse n'étaient pas favorables à l'hypothèse d'hypothyroïdie (27%), ou encore des individus pour lesquels les résultats d'analyse n'étaient pas concluants (15%). Ceci nous amène à notre première hypothèse concernant la réponse du groupe 2 à la supplémentation en hormones thyroïdiennes :

**Hypothèse 1 : Certains cas du groupe 2 étaient-ils simplement de « vrais » hypothyroïdiens (T4 basse et TSH élevée) pour lesquels les dosages n'ont pas été réalisés ?**

Nous avons observé la réponse aux critères définis sur la base des résultats obtenus à partir du groupe de référence, à savoir (1) score au moins égal à 20 points à J-0 et (2) diminution du score d'au moins 12 points entre J-0 et J-suivi, en fonction de la présence de résultats d'analyse (cf. Figure 46).



**Figure 46 : Pourcentages d'individus répondant au critère 1 ou au critère 2 en fonction de la présence de résultats d'analyse par rapport au groupe 1**

Le graphique de gauche présente les pourcentages d'individus de chaque catégorie (Groupe 2 avec analyses / Groupe 2 sans analyses / Groupe 1) répondant au critère n°1 (score au moins égal à 20 à J-0) en orange ou n'y répondant pas (en beige). Le graphique de droite présente les pourcentages d'individus de chaque catégorie (Groupe 2 avec analyses / Groupe 2 sans analyses / Groupe 1) répondant au critère n°2 (diminution du score d'au moins 12 points entre J-0 et J-suivi) en vert, ou n'y répondant pas (en bleu et rouge). Les pourcentages sont représentés graphiquement par les barres horizontales et les effectifs pour chaque catégorie sont indiqués sur les barres.

Les individus du groupe 2 pour lesquels nous ne disposons pas de résultats de dosage ne semblent pas avoir des scores plus élevés à J-0 ou de meilleures réponses au traitement que les autres individus du groupe 2. Ainsi, l'hypothèse n°1 ne permettrait pas d'expliquer entièrement la réponse du groupe 2 à la supplémentation en lévothyroxine. Compte-tenu des très faibles effectifs et de l'absence d'éventuelles tendances divergentes dans les scores pour ces sous-groupes du groupe 2 (cf. Annexe 4), il n'est pas possible de conclure concernant cette hypothèse.

## **6. Choix des valeurs seuils pour l'inclusion des cas du groupe de référence**

Dans la pratique courante, les tests de la fonction thyroïdienne (majoritairement dosages de tT4 et de TSH) peuvent se révéler très variés en termes de méthode et de valeurs de référence associées selon les laboratoires, ce qui peut parfois rendre l'interprétation délicate pour le praticien. De plus, de nombreux facteurs sont susceptibles d'interférer avec ces résultats. Parmi eux, la présence d'autoanticorps antihormones chez le patient peut artificiellement augmenter le résultat du dosage de T4 (T4 totale et T4 libre). D'autres substances, comme les sulfamides par exemple, peuvent artificiellement abaisser le résultat du dosage de T4. Enfin, la TSH reste comprise dans les valeurs usuelles chez 24% à 38% des chiens hypothyroïdiens selon les études (Peterson *et al.*, 1997 ; Ramsey *et al.*, 1997 ; Scott-Moncrieff *et al.*, 1998).

Dans cette étude, pour être inclus dans le groupe de référence, un individu devait présenter à la fois une T4 basse et une TSH élevée. Les valeurs seuils utilisées pour la sélection des cas de ce groupe étaient les valeurs usuelles du laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup (T4 basse si inférieure à 15 nmol/L ; TSH élevée si supérieure à 0.65 ng/mL). Cependant, il est possible d'envisager qu'avec des valeurs seuils différentes certains cas du groupe 2 auraient pu être inclus dans le groupe 1, en particulier des cas pour lesquels les résultats d'analyse ont été jugés non-concluants dans le cadre de cette étude (cf. Tableau LIX).

Ceci nous amène à notre deuxième hypothèse concernant la réponse du groupe 2 à la supplémentation en hormones thyroïdiennes :

**Hypothèse 2** : La catégorisation de certains cas du groupe 2 en tant que cas « non-avérés » est-elle simplement imputable à une variabilité métabolique individuelle et/ou à la technique de dosage employée ainsi qu'aux valeurs usuelles définies ?

**Tableau LIX : Résultats d'analyse pour les individus du groupe 2**

Pour FEVER, GYPSIE et KAHINA, pour qui des analyses spécifiques ont été réalisées (dosage de la T4 libre ou dosage de la T4 totale par une méthode Snap Reader), l'interprétation des résultats se fonde sur les valeurs de référence fournies par le laboratoire d'analyse. Pour les autres cas, les valeurs de référence utilisées pour l'interprétation sont celles du laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup : tT4 basse si < 15 nmol/L et TSH élevée si > 0.65 ng/mL (3<sup>ème</sup> colonne du tableau). \*Dans la 4<sup>ème</sup> colonne du tableau sont indiquées les interprétations des résultats d'analyse que l'on aurait obtenus en utilisant des valeurs de référence différentes : tT4 basse si < 20 nmol/L et TSH élevée si > 0.65 ng/mL. NC : non concluants ; Déf. : défavorables.

ANIMAL	Résultats d'analyse	Interprétation (T4 < 15 nmol/L ; TSH > 0.65 ng/mL)	Interprétation (T4 < 20 nmol/L ; TSH > 0.5 ng/mL)*	Réponse au critère n°1	Réponse au critère n°2
BAMBOO	tT4 = 7 nmol/L ; TSH non dosée	NC	NC	Oui	Oui
BOOGIE	tT4 = 22 nmol/L ; TSH non dosée	Déf.	Déf.	Oui	Oui
FEVER	ft4 = 10.6 pmol/L (CLEIA) TSH = 0.03 ng/mL	NC		Oui	Oui
FORREST	tT4 = 12 nmol/L ; TSH = 0.4 ng/mL	NC	NC	Oui	Oui
GOLAN	tT4 = 4 nmol/L ; TSH = 0.03 ng/mL	NC	NC	Oui	Oui
GYPSIE	tT4 = 45 nmol/L (Snap reader)	Déf.		Oui	Oui
KAHINA	ft4 = 17 pmol/L ; TSH = 0.1 ng/mL	Déf.		Oui	Oui
SATURNIN	tT4 = 30.9 nmol/L ; TSH = 0.56 ng/mL	Déf.	NC	Oui	Oui
ALICE	tT4 = 23 nmol/L ; TSH = 0.6 ng/mL	Déf.	NC	Oui	Non
CHICO	tT4 = 16.3 nmol/L ; TSH = 0.14 ng/mL	Déf.	NC	Oui	Non
COSMO	tT4 = 32.4 nmol/L ; TSH = 0.23 ng/mL	Déf.	Déf.	Oui	Non
ASTON	tT4 = 21 nmol/L ; TSH = 0.12 ng/mL	Déf.	Déf.	Non	Oui
DAELLE	tT4 = 23 nmol/L ; TSH = 0.72 ng/mL	NC	NC	Non	Oui
ADORA	tT4 = 37.6 nmol/L ; TSH = 0.18 ng/mL	Déf.	Déf.	Non	Non
ALF	tT4 = 34 nmol/L ; TSH = 0.05 ng/mL	Déf.	Déf.	Non	Non
AUSTIN	tT4 = 18.1 nmol/L ; TSH = 0.11 ng/mL	Déf.	NC	Non	Non
GRIZLY	tT4 = 12.9 nmol/L ; TSH = 0.37 ng/mL	NC	NC	Non	Non
HAINA	tT4 = 11 nmol/L ; TSH = 0.1 ng/mL	NC	NC	Non	Non
TATOO	tT4 = 40 nmol/L	Déf.	Déf.	Non	Non

Dans la 3<sup>ème</sup> colonne du tableau (valeurs usuelles utilisées dans cette étude), les résultats sont interprétés comme non-concluants pour 7 individus et défavorables pour 12 individus, tandis que dans la quatrième colonne (valeurs usuelles arbitrairement modifiées avec un seuil de 20 nmol/L pour la tT4 et un seuil de 0.5 ng/mL pour la TSH), les résultats sont interprétés comme non-concluants pour 11 individus et défavorables pour 8 individus. Quatre individus sont donc passés de « Défavorables » à « Non concluants ». Cependant, nous observons que l'utilisation des valeurs seuils proposées dans la 4<sup>ème</sup> colonne pour nos critères d'inclusion n'aurait pas modifié la répartition des individus entre le groupe 1 et le groupe 2.

## B. Conformité des résultats avec la littérature

### 1. Âge et race

Conformément à ce que l'on peut retrouver dans la littérature (Beaver and Haug 2003), les chiens du groupe de référence étaient majoritairement des chiens de races moyennes à grandes (15/18 individus), d'âge moyen à âgés au moment du diagnostic (7.3 ans en moyenne). À l'inverse, les individus du groupe 2 appartenaient en grande partie à des races de petit format (25/45 individus) et étaient plus jeunes au moment du diagnostic (3.3 ans en moyenne). Cependant, il est possible ici de s'interroger sur l'influence de la littérature et de l'image classique du chien hypothyroïdien qu'elle véhicule (chien adulte, de race moyenne à grande, apathique et en surpoids) sur la réalisation des examens complémentaires (dosages de T4 et de TSH) et donc sur le diagnostic d'hypothyroïdie.

Par ailleurs, nous savons qu'au moins la moitié des cas d'hypothyroïdie primaire sont causés par un processus auto-immun dont l'évolution est lente et dont les stades précoces sont subcliniques. De plus, à ces stades, les dosages plasmatiques ne révèlent pas encore une carence en hormones thyroïdiennes. De façon logique, la thyroïdite lymphocytaire débute en moyenne plus tôt dans la vie de l'animal (entre 2 et 4 ans) que l'hypothyroïdie clinique (entre 4 et 6 ans). Ceci nous amène à notre troisième hypothèse concernant la réponse du groupe 2 à la supplémentation en hormones thyroïdiennes :

**Hypothèse 3 :** *Certains cas du groupe 2 étaient-ils des cas de thyroïdite auto-immune à un stade précoce ou subclinique ?*

En effet, bien que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative entre les scores des deux groupes à J-0, les scores du groupe 2 semblent moins élevés que ceux du groupe 1. De plus, nous avons pu observer que les scores à J-0 avaient tendance à augmenter avec l'âge jusqu'à 6-8 ans au sein du groupe 2. Ce résultat est donc cohérent avec notre hypothèse. À ceci s'ajoute le fait que plusieurs items de la grille, en particulier dans la catégorie des items locomoteurs, reproducteurs, ophtalmologiques et neurologiques, sont associés à l'anamnèse. Ainsi, au plus l'individu avance en âge, au plus la probabilité qu'il ait présenté ce type de signes augmente. Enfin, les individus du groupe 2 sont présentés à l'origine pour troubles du comportement. Or, sachant que les manifestations comportementales sont les premières à répondre à la supplémentation hormonale (Scott-Moncrieff, 2015), il est possible de se demander si elles ne sont pas également les premières à apparaître (Donas, 2008). Dans cette hypothèse, les individus du groupe 2 pourraient constituer des cas de pathologie thyroïdienne plus précoce que ceux du groupe 1, la voie d'entrée étant les troubles comportementaux.

### 2. Symptômes observés

Concernant les symptômes observés, nous avons retrouvé au sein du groupe de référence une prédominance de signes classiquement décrits dans la littérature tels que des affections dermatologiques, du surpoids, de l'apathie et de la fatigabilité (cf. Tableau LX). Mais l'étude du groupe 1 a également révélé une certaine diversité dans les profils des individus hypothyroïdiens, avec des signes tels que de la maigreur, des stéréotypies associées ou non à de la dysomnie, de l'hyperactivité, des manifestations de peur, d'anxiété, de l'intolérance au contact liée à de l'allodynie et de l'agressivité.

**Tableau LX : Comparaison des prévalences des signes cliniques entre les résultats obtenus dans l'étude de Panciera *et al.* menée chez 162 chiens adultes atteints d'hypothyroïdie, les résultats obtenus pour le groupe de référence et pour le groupe 2 dans cette étude**

(d'après Scott Moncrieff, adapté de Panciera DL: Conditions associated with canine hypothyroidism, Vet Clin.)

Pour les résultats de notre étude, un chien a été considéré comme présentant de l'obésité s'il avait un score de 3 à l'item « surcroît pondéral », présentant du surpoids s'il répondait à l'item « surcroît pondéral », présentant de la léthargie s'il répondait à l'item « Tristesse, apathie, dépression », et présentant de la faiblesse s'il répondait l'item « fatigabilité » (N<sub>1</sub> = 18 ; N<sub>2</sub> = 45).

Signes cliniques	Pourcentage de chiens atteints – Panciera (163)	Pourcentage de chiens atteints - Groupe 1 (18)	Pourcentage de chiens atteints - Groupe 2 (45)
Signes dermatologiques	88	83	82
Obésité (Surpoids)	49 (NA)	28 (61)	0 (11)
Léthargie	48	72	29
Faiblesse	12	67	49
Signes neurologiques	9	6	0
Signes reproducteurs	<2	11	4

Au sein du groupe 2, des signes classiques sont également observés, en particulier des signes dermatologiques et de la fatigabilité. Mais des signes atypiques sont aussi retrouvés et ce plus fréquemment qu'au sein du groupe 1. En effet, l'item « Maigreur/Amyotrophie » est retrouvé chez 12/45 individus soit 27% des individus du groupe 2 contre 3/18 soit 17% des individus du groupe 1. Une association entre l'item « Maigreur/Amyotrophie » et des signes digestifs (items « Malassimilation/ Diarrhées/ Flatulences/ Quantité de selles élevée » et « Dysphagie/ Vomissements/ Éructation/ Régurgitation/ Gastrite ») est retrouvée chez 5 individus du groupe 2 et chez un individu du groupe 1. L'hyperactivité est également plus fréquente au sein du groupe 2 (35/45 soit 78%) qu'au sein du groupe 1 (6/18 soit 33%). De plus, nous avons constaté que l'association des items « Maigreur/Amyotrophie » et « Hyperactivité/ Déficit d'autocontrôle/ Stéréotypie/ Trouble obsessionnel compulsif » se retrouvait plus fréquemment chez de jeunes individus (de moins de 4 ans). Ceci nous amène à notre quatrième hypothèse concernant la réponse du groupe 2 à la supplémentation en hormones thyroïdiennes :

**Hypothèse 4 :** *Certains cas du groupe 2 étaient-ils des cas d'hypothyroïdie atypiques qui se développeraient chez le jeune chien avec pour signes principaux de la maigreur et de l'hyperactivité ?*

Il convient cependant de rester prudent sur l'interprétation de ces données en raison des faibles effectifs et de la grande proportion de jeunes individus au sein du groupe 2 (28/45 soit 62% d'individus de moins de 4 ans au sein du groupe 2). Toutefois, 7/45 individus du groupe 2, soit 16% donc une proportion non négligeable du groupe, sont des individus de moins de 4 ans qui présentent à la fois de la maigreur et de l'hyperactivité, c'est-à-dire l'exact opposé de ce qui est classiquement rapporté dans la littérature. Les scores de ces individus sont donnés dans le tableau LXI.

**Tableau LXI : Scores des individus du groupe 2 de moins de 4 ans présentant à la fois de la maigreur et de l'hyperactivité**

ANIMAL	Score à J-0	Score à J-suivi	Différence J-0 – J-suivi
AARON	19	16	3
ADORA	17	10	7
GALICE	18	8	10
GOLAN	28	8	20
HAINA	13	4	9
MAURICE	28	13	15
YOUPI	13	5	8
<i>Moyenne</i>	<i>19</i>	<i>9</i>	<i>10</i>

### C. Pertinence de la grille Hypolit®2.0

Un des avantages majeurs de la grille Hypolit®2.0 est qu'elle permet de passer en revue de façon exhaustive, systématique et répétable tous les symptômes d'hypothyroïdie directement observables par le praticien ou décelables dans l'anamnèse, que ces signes soient classiquement associés à l'hypothyroïdie (surpoids, apathie, troubles dermatologiques...) ou plus controversés (allodynie, malassimilation, maigreur). Elle a de plus un intérêt pédagogique puisqu'elle permet au praticien d'illustrer sa démarche clinique et de la rendre plus concrète pour le propriétaire en la synthétisant sous la forme d'un score chiffré, ce qui peut parfois être un argument de poids pour motiver ce dernier à réaliser des examens complémentaires.

Par ailleurs, le barème permet de pondérer la présence des signes en fonction de leur degré d'intensité et d'être plus fidèle aux observations cliniques. En effet, dans la version originale de la grille Hypolit® (cf. Annexe 1), les items ne pouvaient avoir qu'un score de 0 ou de 1. Dans certains cas, par exemple lorsque peu d'items étaient présents mais que les signes associés étaient très sévères, le score final pouvait donc s'avérer peu représentatif. Cependant, si le barème 0123 a permis d'atténuer cette difficulté, il en a également amené de nouvelles. Pour certains items (tachypnée, mue permanente, modification de la couleur et/ou de la texture du pelage et/ou hypertrichose, myxœdème, hyperpigmentation cutanée, truffe croûteuse/sèche, coussinets tendres/sensibles, douleur appareil locomoteur, troubles de la reproduction, troubles ophtalmologiques, troubles nerveux), il n'était pas possible de définir une gradation et nous avons donc décidé de ne leur attribuer que les scores 0 ou 3. Lorsque ces items sont présents, ils se voient ainsi attribuer d'emblée un score élevé et donc un poids plus important par rapport aux autres items ainsi que dans le score en général. Or, 6/11 de ces items appartiennent à la catégorie des signes dermatologiques et, d'après Ferguson *et al.* (2007), des améliorations dermatologiques peuvent intervenir sous traitement à la lévothyroxine chez des chiens euthyroïdiens<sup>2</sup> grâce à un renouvellement plus rapide des acides gras de la peau. De même, d'après Radosta *et al.* (2012), en ce qui concerne les symptômes comportementaux, une amélioration sous traitement à la lévothyroxine peut être observée chez des chiens euthyroïdiens<sup>2</sup> en raison des connexions entre les hormones thyroïdiennes et les systèmes dopaminergique et sérotoninergique du cerveau. Ces derniers facteurs pourraient donc amoindrir la pertinence de la grille Hypolit®2.0 si seuls des signes dermatologiques et/ou comportementaux étaient présents.

<sup>2</sup> Nous entendons ici par « euthyroïdien » un individu qui présente des valeurs de T4 et de TSH comprises dans les valeurs usuelles.

Ceci nous amène à notre sixième hypothèse concernant la réponse du groupe 2 à la supplémentation en hormones thyroïdiennes :

**Hypothèse 5** : La réponse de certains individus du groupe 2 peut-elle être due uniquement aux effets anabolisants des hormones thyroïdiennes ?

Cependant, parmi tous les cas du groupe 2, seul un individu (INDIVA, femelle chihuahua de 5 mois) ne présentait pas de signes métaboliques associés aux signes dermatologiques et comportementaux. De plus, cet individu ne fait pas partie de ceux qui répondent aux deux critères définis sur la base des résultats obtenus pour le groupe de référence. Les résultats de cette étude ne semblent donc pas confirmer cette hypothèse.

Enfin, des interactions sont présentes entre certains items de différentes catégories, comme la fatigabilité et la perte de motivation par exemple, ou encore l'agressivité et l'allodynie, ce qui pourrait potentiellement représenter une difficulté d'interprétation. Chez l'homme, on estime que la prise en compte des facteurs émotionnels constitue une part essentielle de la bonne prise en charge des troubles dermatologiques chez environ un patient sur trois. Pour certains auteurs, il est raisonnable de faire l'hypothèse d'une prévalence similaire chez nos animaux de compagnie (Virga, 2004). Ainsi, il y aurait également des interconnexions entre les signes comportementaux et les signes dermatologiques. De plus, des types d'interrelations différents peuvent être observés si l'animal reçoit d'autres traitements en dehors de la supplémentation en hormones thyroïdiennes. En effet, chez l'homme, il est établi que certains types de supplémentation en hormones thyroïdiennes peuvent avoir une action synergique avec celle de certains psychotropes. Cela a été clairement montré pour la T3 et les antidépresseurs tricycliques chez l'homme, tandis que les résultats des études sont plus équivoques pour d'autres associations (de Sousa *et al.*, 2015). Il est donc raisonnable d'envisager qu'une synergie de ce type puisse exister chez le chien également.

Pour conclure sur le principal objectif secondaire de cette étude, à savoir l'évaluation de la pertinence de la grille Hypolit®2.0, nous avons constaté qu'à l'échelle de l'étude, elle s'est révélée être un outil précieux pour l'homogénéisation et la synthèse des données, ainsi qu'un outil indispensable pour la comparaison du groupe 2 au groupe de référence. À l'échelle du patient, bien qu'il soit important de garder à l'esprit que la synthèse d'un tableau clinique complexe en un score numérique s'accompagne inévitablement d'une grande perte d'information, nous retiendrons que cette grille peut être très utile en tant qu'outil de diagnostic clinique, ou encore en tant qu'outil informatif et pédagogique.

## D. Intérêt de la supplémentation en hormones thyroïdiennes

Les résultats de cette étude ont montré une diminution significative du score entre J-0 et J-suivi pour le groupe 1 comme pour le groupe 2 ( $p < 0.05$ ). La différence de score entre J-0 et J-suivi était en moyenne de 16.4 points pour le groupe 1 [11.3 ; 21.6] et de 11.0 points pour le groupe 2 [9.3 ; 12.8]. Pour le groupe de référence, les résultats sont donc globalement conformes à ce qui était attendu, à savoir une forte réponse à la supplémentation en lévothyroxine. Un seul des cas du groupe 1 n'a pas montré de réponse au traitement décelable à l'aide de la grille Hypolit®2.0 (TOPLESS). De plus, nous avons pu observer que chez certains individus du groupe 2, la réponse à la supplémentation hormonale était au moins aussi satisfaisante que la réponse moyenne du groupe de référence, malgré des résultats d'analyse défavorables à l'hypothèse d'hypothyroïdie. Les grilles de score de ces 4 cas sont présentées en Annexe 5.

Enfin, lors de notre étude bibliographique, nous avons vu que certaines substances médicamenteuses pouvaient altérer la fonction thyroïdienne chez le chien. Par ailleurs, nous savons que de telles altérations pourraient également se produire chez l'homme à cause d'autres substances ayant pour caractéristique de persister très longtemps dans l'environnement telles que les dioxines, les PCB (polychlorobiphényles) utilisés dans l'industrie électrique en tant que solvant, les retardateurs de flamme bromés dont le tetrabromobisphénol A, les composés perfluorés utilisés comme anti-adhésif de poêle ou d'emballage, les phtalates (plastifiant), le percholate (agent propulsant retrouvé dans les airbags), les engrais à base de nitrate et de thiocyanate (Demeneix, 2016) et certains pesticides comme le fipronil, dont l'action en tant que perturbateur thyroïdien a été prouvée chez le rat (Leghait *et al.*, 2009). Aujourd'hui, en France, la pollution environnementale générée par ce type de composés est un enjeu sanitaire et de santé publique important. Il est donc possible d'envisager que ce type de molécules puisse de la même façon avoir des effets délétères chez le chien. Une étude a été réalisée sur 7 chiens de traineau femelles âgées de 6 à 18 mois ainsi que sur leurs 8 chiots âgés de 3 à 12 mois. La moitié des individus ont reçu dans leur ration alimentaire de la graisse de baleine contenant une quantité de composés organo-halogénés correspondant à 128 µg PCB/jour, tandis que l'autre moitié, les individus « contrôle », recevaient à la place de la graisse de porc non contaminée. Les chiots étaient nourris de la même manière que leur mère. Pour les sujets de plus de 10 mois, la fT3, la tT3, la fT4 et la tT4 étaient significativement plus faibles chez les chiennes exposées que les chiennes « contrôle ». La tT3 était également significativement plus faible chez les chiots exposés que chez les chiots non exposés. Cette étude a donc mis en évidence les effets délétères de ce type de composés sur la fonction thyroïdienne chez le chien après 10 mois d'exposition quotidienne (Kirkegaard *et al.*, 2011). Qu'en est-il de l'exposition des chiens de compagnie en France à ce jour ? Certains troubles thyroïdiens rencontrés dans l'espèce canine pourraient-ils être imputables à la présence d'organo-halogénés ? Ceci nous amène à soulever une dernière hypothèse concernant la réponse du groupe 2 à la supplémentation en hormones thyroïdiennes :

**Hypothèse 6 : Certains cas du groupe 2 étaient-ils des cas de dysthyroïdie liés à l'action de perturbateurs thyroïdiens ?**

Cependant, cette hypothèse dépasse le cadre de notre étude et la littérature scientifique ne fournit, à notre connaissance, que peu d'informations concernant l'espèce canine. Il convient donc de rester prudent vis-à-vis de cette dernière hypothèse.

En définitive, nous n'avons pas réussi à trouver une hypothèse unique et satisfaisante qui permettrait d'expliquer la réponse à la supplémentation en lévothyroxine au sein du groupe 2 mise en évidence par cette étude. Cependant, 15/45 soit un tiers des individus du groupe 2 répondent bien aux deux critères définis sur la base des résultats obtenus pour le groupe de référence (contre 10/18 soit 55% des individus du groupe 1). Les résultats de cette étude rétrospective soulignent donc l'importance d'associer les résultats d'analyse à la clinique et nous permettent de conclure que la supplémentation en hormones thyroïdiennes peut parfois avoir un intérêt même en l'absence de résultats d'analyse favorables. De même, la réalisation des dosages de T4 et de TSH peut parfois se révéler intéressante, voire indispensable, même en l'absence des signes « surpoids-faiblesse-apathie » classiquement associés à l'hypothyroïdie canine.



## CONCLUSION

D'après nos connaissances, les hormones thyroïdiennes agissent non seulement sur le métabolisme énergétique en général mais également en relation avec des systèmes de neurotransmission mis en jeu dans la régulation de la vigilance, la réceptivité aux variations de l'environnement, la régulation des cycles du sommeil, les manifestations de peur, les autocontrôles, les processus de mémorisation et d'apprentissage ou encore la sensibilité à la douleur. Ces caractéristiques physiologiques sont autant d'arguments en faveur de l'existence d'un impact de l'hypothyroïdie sur certains types de manifestations comportementales. Ce type de corrélation a par ailleurs pu être clairement mis en évidence chez l'homme.

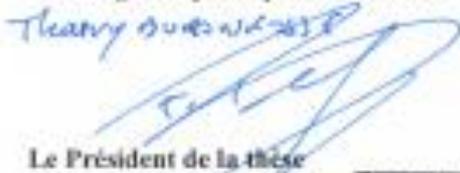
L'objectif de ce travail était d'évaluer l'intérêt de la supplémentation en hormones thyroïdiennes chez des individus présentant un syndrome Hypolit®, c'est-à-dire présentant des signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie mais en l'absence de résultats d'analyses biologiques concluants. Cette évaluation a été réalisée à l'aide d'une grille de score appelée grille Hypolit®2.0. L'étude rétrospective a donc été menée sur deux groupes d'individus : un groupe de référence ou groupe 1 ( $N_1 = 18$ ) constitué de chiens atteints d'hypothyroïdie de façon avérée grâce aux résultats d'analyses biologiques obtenus au laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup, et un groupe 2 ( $N_2 = 45$ ) constitué d'individus présentés pour troubles comportementaux, chez lesquels une hypothyroïdie a été suspectée mais pour lesquels il n'y avait pas de résultats d'analyse concluants. Tous les individus des deux groupes recevaient un traitement à base de lévothyroxine.

L'étude du groupe de référence a permis d'illustrer les données retrouvées dans la littérature concernant l'impact majeur d'un déficit en hormones thyroïdiennes sur le métabolisme énergétique, l'apparition de troubles dermatologiques chroniques ainsi que de troubles comportementaux. Malgré la prédominance de signes classiquement décrits tels que du surpoids, des affections dermatologiques, de la fatigabilité et de l'apathie, l'étude de ce groupe a également révélé une certaine diversité dans les profils des individus hypothyroïdiens, avec des signes tels que de la maigreur, des stéréotypies associées ou non à de la dysomnie, de l'hyperactivité, des manifestations de peur, d'anxiété, de l'intolérance au contact liée à de l'allodynie et de l'agressivité. Le score à J-0 était en moyenne de 25.4 points pour le groupe 1 [19.6 ; 31.3] et de 20.8 points pour le groupe 2 [19.1 ; 22.4]. Une diminution significative du score entre J-0 et J-suivi a pu être mise en évidence pour le groupe 1 comme pour le groupe 2 ( $p < 0.05$ ). La différence de score entre J-0 et J-suivi était en moyenne de 16.4 points pour le groupe 1 [11.3 ; 21.6] et de 11.0 points pour le groupe 2 [9.3 ; 12.8]. Les individus du groupe 2 étaient globalement plus jeunes et de plus petit format que ceux du groupe de référence, avec un âge moyen au diagnostic de 3.3 ans pour le groupe 2 contre 7.6 ans pour le groupe 1 ( $p < 0.05$ ), et 55.6% de chiens de moins de 10 kg pour le groupe 2 contre 16.7% pour le groupe 1. Concernant les cas du groupe 2, il est possible de faire plusieurs hypothèses : certains d'entre eux étaient-ils des cas d'hypothyroïdie subclinique, des cas de thyroïdite auto-immune à un stade précoce, des cas d'hypothyroïdie atypique qui se développeraient chez le jeune chien avec pour signes principaux de la maigreur et de l'hyperactivité, ou encore des cas de dysthyroïdie liés à l'action de perturbateurs thyroïdiens ?

La difficulté majeure dans l'interprétation des résultats réside dans le manque d'homogénéité entre les deux groupes en termes d'âge et de format de race. Néanmoins, cette étude a permis d'objectiver l'existence d'individus répondant à la supplémentation hormonale malgré l'absence de résultats d'analyse favorables à l'hypothèse d'hypothyroïdie, et de montrer que la grille Hypolit®2.0 pouvait être un outil d'évaluation intéressant pour le diagnostic clinique de l'hypothyroïdie canine. Enfin, il convient ici de souligner encore une fois la primauté de l'évaluation clinique, de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique, et de l'amélioration du bien-être de l'animal sur la justification théorique de ces dernières.

Thèse de M<sup>me</sup> ANNE-Cécile LESLAND

Le Professeur responsable  
VetAgro Sup campus vétérinaire



Le Président de la thèse

Vu et permis d'imprimer

**GROUPEMENT HOSPITALIER EST**  
Hôpital Louis Pradel  
Fédération d'Endocrinologie du Pôle Est  
Professeur Gérard RAVEROT  
N° RPPS 10003128427  
N° Finess 930 784 186

Lyon, le **06 DEC. 2018**

Pour Le Président de l'Université,  
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales  
Professeur Pierre COCHAT



Le Directeur général  
VetAgro Sup

  
Hélène GUESSE  
Directrice générale  
VetAgro Sup

## BIBLIOGRAPHIE

- Ahmed, O.M., El-Gareib, A.W., El-bakry, A.M., Abd El-Tawab, S.M., and Ahmed, R.G. (2008). Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int. J. Dev. Neurosci.* *26*, 147–209.
- Amores-Fuster, I., Cripps, P., and Blackwood, L. (2017). Post-radiotherapy hypothyroidism in dogs treated for thyroid carcinomas: Radiation-induced hypothyroidism. *Vet. Comp. Oncol.* *15*, 247–251.
- Bassett, J.H.D., Harvey, C.B., and Williams, G.R. (2003). Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol. Cell. Endocrinol.* *213*, 1–11.
- Barber, L.G. (2007). Thyroid Tumors in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* *37*, 755–773.
- Beaver, B.V., and Haug, L.I. (2003). Canine behaviors associated with hypothyroidism. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* *39*, 431–434.
- Beier, P., Reese, S., Holler, P.J., Simak, J., Tater, G., and Wess, G. (2015). The Role of Hypothyroidism in the Etiology and Progression of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J. Vet. Intern. Med.* *29*, 141–149.
- Berent, D., Zboralski, K., Orzechowska, A., and Gałeczki, P. (2014). Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Mol. Biol. Rep.* *41*, 2419–2425.
- Bianco, A.C., SALVATORE, D., GEREBEN, B.Z., BERRY, M.J., and LARSEN, P.R. (2002). Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *52*.
- Blois, S.L., Poma, R., Stalker, M.J., and Allen, D.G. (2008). A case of primary hypothyroidism causing central nervous system atherosclerosis in a dog. *Can. Vet. J.* *49*, 789–792.
- Blois, S.L., Dickie, E., Kruth, S.A., and Allen, D.G. (2011). Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996–2009). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* *238*, 1616–1621.
- Boretta, F.S., Sieber-Ruckstuhl, N.S., Favrot, C., Lutz, H., Hofmann-Lehmann, R., and Reusch, C.E. (2006). Evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone to test thyroid function in dogs suspected of having hypothyroidism. *Am. J. Vet. Res.* *67*, 2012–2016.
- Boretta, F.S., and Reusch, C.E. (2004). Endogenous TSH in the diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Schweiz. Arch. Für Tierheilkd.* *146*, 183–188.
- Bossens, K., Daminet, S., Duchateau, L., Rick, M., Van Ham, L., and Bhatti, S. (2016). The effect of imepitoin, a recently developed antiepileptic drug, on thyroid parameters and fat metabolism in healthy Beagle dogs. *Vet. J.* *213*, 48–52.
- Brömel, C., Pollard, R.E., Kass, P.H., Samii, V.F., Davidson, A.P., and Nelson, R.W. (2005). Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland in healthy, hypothyroid, and euthyroid Golden Retrievers with nonthyroidal illness. *J. Vet. Intern. Med.* *19*, 499–506.
- Bruchim, Y., Kushnir, A., and Shamir, M.H. (2005). L-thyroxine responsive cricopharyngeal achalasia associated with hypothyroidism in a dog. *J. Small Anim. Pract.* *46*, 553–554.
- Carter, G.R., Scott-Moncrieff, J.C., Luescher, A.U., and Moore, G. (2009). Serum total thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations in dogs with behavior problems. *J. Vet. Behav. Clin. Appl. Res.* *4*, 230–236.

- Castillo, V. (2011). Hypothyroïdie canine. Royal Canin, Veterinary Focus 21, 2-8.
- Cheng, S. (2005). Isoform-dependent actions of thyroid hormone nuclear receptors: Lessons from knockin mutant mice. *Steroids* 70, 450–454.
- Chow, B., and French, A. (2014). Conversion of atrial fibrillation after levothyroxine in a dog with hypothyroidism and arterial thromboembolism. *J. Small Anim. Pract.* 55, 278–282.
- Daminet, S., and Ferguson, D.C. (2003). Influence of Drugs on Thyroid Function in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 463–472.
- Daminet, S., and Paradis, M. (2000). Evaluation of thyroid function in dogs suffering from recurrent flank alopecia. *Can. Vet. J.* 41, 699–703.
- Daniel, G.B., and Neelis, D.A. (2014). Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine. *Semin. Nucl. Med.* 44, 24–34.
- Davis, P.J., Leonard, J.L., and Davis, F.B. (2008). Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front. Neuroendocrinol.* 29, 211–218.
- Davis, P.J., Zhou, M., Davis, F.B., Lansing, L., Mousa, S.A., and Lin, H.-Y. (2010). Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells. *Physiol. Behav.* 99, 237–239.
- Demeneix, B.A. (2016). *Le cerveau endommagé*. Paris : Éditions Odile Jacob, 411 p.
- Demeneix, B.A., Fini, J.-B., Leemans, M., Mughal, B., LeMevel, S., and Spirhanslova, P. (2018). Importance of fetal thyroid hormone signaling to brain development: a window of vulnerability for endocrine disruption. *Toxicol. Lett.* 295, S52–S53.
- Diaz-Espiñeira, M.M., Galac, S., Mol, J.A., Rijnberk, A., and Kooistra, H.S. (2008a). Thyrotropin-releasing hormone-induced growth hormone secretion in dogs with primary hypothyroidism. *Domest. Anim. Endocrinol.* 34, 176–181.
- Diaz-Espiñeira, M.M., Mol, J.A., van den Ingh, T.S.G.A.M., van der Vlugt-Meijer, R.H., Rijnberk, A., and Kooistra, H.S. (2008b). Functional and morphological changes in the adenohipophysis of dogs with induced primary hypothyroidism: Loss of TSH hypersecretion, hypersomatotropism, hypoprolactinemia, and pituitary enlargement with transdifferentiation. *Domest. Anim. Endocrinol.* 35, 98–111.
- van Dijk, I.C., Le Traon, G., van de Meulengraaf, B.D.A.M., Burgaud, S., Horspool, L.J.I., and Kooistra, H.S. (2014). Pharmacokinetics of Total Thyroxine after Repeated Oral Administration of Levothyroxine Solution and its Clinical Efficacy in Hypothyroid Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 1229–1234.
- Dixon, R., and Mooney, C. (1999). Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non-thyroidal illness. *Res. Vet. Sci.* 66, 243–246.
- Dodman, N.H., Aronson, L., Cottam, N., and Dodds, J.W. (2013). The effect of thyroid replacement in dogs with suboptimal thyroid function on owner-directed aggression: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Vet. Behav. Clin. Appl. Res.* 8, 225–230.
- Donas, S. (2008). Troubles du comportement améliorés par la lévothyroxine chez le chien: étude expérimentale. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 88 p.

- Dramard, V. (2016). *Vademecum de pathologie du comportement du chien et du chat*. 3<sup>ème</sup> Édition. Med'Com, 208 p.
- Earle, B.V. (2006). Thyroid hormone and tricyclic antidepressants in resistant depressions. *The American Journal of Psychiatry* 126, 1667-1669.
- Espineira, M.M.D., Mol, J.A., Peeters, M.E., Pollak, Y.W.E.A., Iversen, L., Dijk, J.E., Rijnberk, A., and Kooistra, H.S. (2007). Assessment of Thyroid Function in Dogs with Low Plasma Thyroxine Concentration. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 25–32.
- Ferguson, D.C. (2007). Testing for Hypothyroidism in Dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 37, 647–669.
- Ferm, K., Björnerfeldt, S., Karlsson, Å., Andersson, G., Nachreiner, R., and Hedhammar, Å. (2009). Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant schnauzer and hovawart dogs. *J. Small Anim. Pract.* 50, 176–179.
- Flamant, F., and Samarut, J. (2003). Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice. *Trends Endocrinol. Metab.* 14, 85–90.
- Flood, J.A., and Hoover, J.P. (2009). Improvement in myocardial dysfunction in a hypothyroid dog. *Can. Vet. J.* 50, 828–834.
- Fracassi, F., and Tamborini, A. (2011). Reversible megaesophagus associated with primary hypothyroidism in a dog. *Vet. Rec.* 168, 329–329.
- Frank, L.A. (2006). Comparative dermatology—canine endocrine dermatoses. *Clin. Dermatol.* 24, 317–325.
- Gołyński, M., Lutnicki, K., Krumrych, W., Szczepanik, M., Gołyńska, M., Wilkołek, P., Adamek, Ł., Sitkowski, Ł., and Kurek, Ł. (2017). Relationship between Total Homocysteine, Folic Acid, and Thyroid Hormones in Hypothyroid Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 1403–1405.
- Gommeren, K., Van Hoek, I., Lefebvre, H. p., Benckroun, G., Smets, P., and Daminet, S. (2009). Effect of Thyroxine Supplementation on Glomerular Filtration Rate in Hypothyroid Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 844–849.
- Gord, A. (2012). Modifications comportementales associées à l'hypothyroïdie chez le chien : étude rétrospective à partir de 115 cas diagnostiqués comme hypothyroïdiens au laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 210 p.
- Gothié, J.-D., Demeneix, B., and Remaud, S. (2017). Comparative approaches to understanding thyroid hormone regulation of neurogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 459, 104–115.
- Graham, P.A., Refsal, K.R., and Nachreiner, R.F. (2007). Etiopathologic Findings of Canine Hypothyroidism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 37, 617–631.
- Greco, D.S., Rosychuk, R.A., Ogilvie, G.K., Harpold, L.M., and Liew, C.H. (1998). The effect of levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 12, 7–10.
- Gulikers, K.P., and Panciera, D.L. (2003). Evaluation of the Effects of Clomipramine on Canine Thyroid Function Tests. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 44–49.
- Hoh, W.-P., and Oh, T.-H. (2006). Circadian variations of serum thyroxine, free thyroxine and 3,5,3'triiodothyronine concentrations in healthy dogs. *J. Vet. Sci.* 7, 25–29.

- Iemura, R., Toyota, M., and Micallef, M.J. (2013). Effects of type of diet on pharmacokinetics of levothyroxine sodium oral solution. *Res. Vet. Sci.* *94*, 695–697.
- de Jesus, L.A., Carvalho, S.D., Ribeiro, M.O., Schneider, M., Kim, S.-W., Harney, J.W., Larsen, P.R., and Bianco, A.C. (2001). The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *J. Clin. Invest.* *108*, 1379–1385.
- Kabadi, U.M. (2006). Role of thyrotropin in metabolism of thyroid hormones in nonthyroidal tissues. *Metabolism* *55*, 748–750.
- Kaneko, J.J. Thyroid Function. In: Kaneko, J.J., Harvey, J.W., and Bruss M.L. (2008). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6<sup>th</sup> Edition. Elsevier, p. 623-634.
- Kirkegaard, M., Sonne, C., Dietz, R., Letcher, R.J., Jensen A.L., Hansen, S.S., Jenssen, B.M., Grandjean, P. (2011). Alterations in thyroid hormone status in Greenland sledge dogs exposed to whale blubber contaminated with organohalogen compounds. *Ecotoxicol. and Env. Safety* *74*, 157-163.
- Kooistra, H.S., Diaz-Espineira, M., Mol, J.A., Van Den Brom, W.E., and Rijnberk, A. (2000). Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism. *Domest. Anim. Endocrinol.* *18*, 19–29.
- Larsen, P.R., and Zavacki, A.M. (2012). Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *Eur. Thyroid J.* *1*, 232–242.
- Lavergne, S.N., Fosset, F.T.J., Kennedy, P., and Refsal, K.R. (2016). Potential cutaneous hypersensitivity reaction to an inactive ingredient of thyroid hormone supplements in a dog. *Vet. Dermatol.* *27*, 53-56.
- Lecointre, C., Travert, G., and Berani, L. (2007). Hypothyroïdie congénitale : devenir adulte Congenital hypothyroidism: adult outcome. *Arch. Pédiatrie* *14*, 1119-1122.
- Lee, J.-Y., Uzuka, Y., Tanabe, S., and Sarashina, T. (2004). Prevalence of thyroglobulin autoantibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum in hypothyroid, obese and healthy dogs in Japan. *Res. Vet. Sci.* *76*, 129–132.
- Levine, J.M., Bergman, R.L., Coates, J.R., and Shelton, G.D. (2005). Myasthenia gravis and hypothyroidism in a dog with meningomyelitis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* *41*, 247–251.
- Lobetti, R.G. (2011). Hypercalcaemia in a dog with primary hypothyroidism. *J. S. Afr. Vet. Ass.* *82*, 242–243.
- Mazaki-Tovi, M., Abood, S.K., Kol, A., Farkas, A., and Schenck, P.A. (2015). Increased serum concentrations of adiponectin in canine hypothyroidism. *Vet. J.* *203*, 253–255.
- Pageat, P. (1995). *Pathologie du comportement du chien*. 1<sup>ère</sup> Édition. Maisons-Alfort : Éditions du Point Vétérinaire, 367 p.
- Palha, J., Nissanov, J., Fernandes, R., Sousa, J., Bertrand, L., Dratman, M., Morreale de Escobar, G., Gottesman, M., and Saraiva, M. (2002). Thyroid hormone distribution in the mouse brain: the role of transthyretin. *Neuroscience* *113*, 837–847.
- Panciera, D. (2001). Conditions Associated with Canine Hypothyroidism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* *31*, 935–950.
- Panciera, D.L., and Lefebvre, H.P. (2009). Effect of Experimental Hypothyroidism on Glomerular Filtration Rate and Plasma Creatinine Concentration in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* *23*, 1045–1050.

- Pancier, D.L., Purswell, B.J., and Kolster, K.A. (2007). Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch. *Theriogenology* 68, 316–321.
- Pancotto, T., Rossmeisl, J.H., Panciera, D.L., and Zimmerman, K.L. (2010). Blood-brain-barrier disruption in chronic canine hypothyroidism: BBB disruption in hypothyroidism. *Vet. Clin. Pathol.* 39, 485–493.
- Pancotto, T.E., Rossmeisl, J.H., Huckle, W.R., Inzana, K.D., and Zimmerman, K.L. (2016). Evaluation of endothelin-1 and MMPs-2, -9, -14 in cerebrospinal fluid as indirect indicators of blood–brain barrier dysfunction in chronic canine hypothyroidism. *Res. Vet. Sci.* 105, 115–120.
- Pantazis, K., Roupas, N.D., Panagopoulos, A., Theodoraki, S., Tsintoni, A., and Kyriazopoulou, V. (2016). Spontaneous rupture of the long head of the biceps tendon in a woman with hypothyroidism: a case report. *J. Med. Case Reports* 10, 1-4.
- Paradis, M., Pagé, N., Larivière, N., and Fontaine, M. (1996). Serum-free thyroxine concentrations, measured by chemiluminescence assay before and after thyrotropin administration in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with dermatopathies. *Can. Vet. J.* 37, 289–294.
- Patzl, M., and Mostl, E. (2003). Determination of Autoantibodies to Thyroglobulin, Thyroxine and Triiodothyronine in Canine Serum. *J. Vet. Med. Ser. A* 50, 72–78.
- Peterson, M.E., Melián, C., Nichols, R. (1997). Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *J. of the American Vet. Med. Ass.* 211, 1396-1402.
- Piechotta, M., Arndt, M., and Hoppen, H.-O. (2010). Autoantibodies against thyroid hormones and their influence on thyroxine determination with chemiluminescence immunoassay in dogs. *J. Vet. Sci.* 11, 191–196.
- Prange, A.J., Wilson, I.C., Rabon, A.M., and Lipton, M.A. (2006). Enhancement of Imipramine Antidepressant Activity by Thyroid Hormone. *The American Journal of Psychiatry* 126, 457-469.
- Radosta, L. (2012). Anxiolytic Supplements. *Adv. Small Anim. Med. Surg.* 25, 1–3.
- Radosta, L.A., Shofer, F.S., and Reisner, I.R. (2012). Comparison of thyroid analytes in dogs aggressive to familiar people and in non-aggressive dogs. *Vet. J.* 192, 472–475.
- Randolph, J.F., Lamb, S.V., Cheraskin, J.L., Schanbacher, B.J., Salerno, V.J., Mack, K.M., Scarlett, J.M., and Place, N.J. (2015). Free Thyroxine Concentrations by Equilibrium Dialysis and Chemiluminescent Immunoassays in 13 Hypothyroid Dogs Positive for Thyroglobulin Antibody. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 877–881.
- Rasmussen, S.H., Andersen, H.H., and Kjelgaard-Hansen, M. (2014). Combined assessment of serum free and total T4 in a general clinical setting seemingly has limited potential in improving diagnostic accuracy of thyroid dysfunction in dogs and cats. *Vet. Clin. Pathol.* 43, 1–3.
- Reese, S., Breyer, U., Deeg, C., Kraft, W., and Kaspers, B. (2005). Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 491–498.
- Reiwald, D., Pillonel, C., Villars, A.M., and Cadoré, J.L. (2013). Anxiété et entéropathies inflammatoires chroniques idiopathiques chez le chien. *Rev. Méd. Vét.* 164, 145-149.
- Rushton, J.O., Leschnik, M., and Nell, B. (2013). Suspected hypothyroid-associated neuropathy in a female rottweiler dog. *Can. Vet. J.* 54, 368–372.

- Samuels, M.H. (2014). Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* *21*, 377–383.
- Seckerdieck, F., and Mueller, R.S. (2018). Recurrent pyoderma and its underlying primary diseases: a retrospective evaluation of 157 dogs. *Vet. Rec.* *182*, 434–434.
- Schenck, P.A. (2007). Calcium Homeostasis in Thyroid Disease in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* *37*, 693–708.
- Scott-Moncrieff, J.C. (2007). Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* *37*, 709–722.
- Scott-Moncrieff, J.C., Hypothyroidism. In : Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C.E., Scott-Moncrieff, J.C. (2015). *Canine and Feline Endocrinology*. Elsevier, p. 77–135.
- Shadwick, S.R., Ridgway, M.D., and Kubier, A. (2013). Thyrotoxicosis in a dog induced by the consumption of feces from a levothyroxine-supplemented housemate. *Can. Vet. J.* *54*, 987.
- Shiel, R.E., Acke, E., Puggioni, A., Cassidy, J.P., and Mooney, C.T. (2007). Tertiary hypothyroidism in a dog. *Ir. Vet. J.* *60*, 88–93.
- Shiel, R.E., Pinilla, M., McAllister, H., and Mooney, C.T. (2012). Assessment of the value of quantitative thyroid scintigraphy for determination of thyroid function in dogs. *J. Small Anim. Pract.* *53*, 278–285.
- Singh, G., Brien, S., and Taylor, E. (2016). A double conundrum: concurrent presentation of Hashimoto's thyroiditis and ulcerative colitis. *BMJ Case Rep.*, 1-6.
- Skopek, E., Patzl, M., and Nachreiner, R.F. (2006). Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *Am. J. Vet. Res.* *67*, 809–814.
- Smith, J.W., Evans, A.T., Costall, B., and Smythe, J.W. (2002). Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *26*, 45–60.
- de Sousa, R.T., Zanetti, M.V., Brunoni, A.R., Machado-Viera, R. (2015). Challenging Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Roadmap for Improved Therapeutics. *Current Neuropharmacology* *13*, 616-635.
- Taeymans, O., Peremans, K., and Saunders, J.H. (2008). Thyroid Imaging in the Dog: Current Status and Future Directions. *J. Vet. Intern. Med.* *21*, 673–684.
- Taeymans, O., Daminet, S., Duchateau, L., and Saunders, J.H. (2007). Pre- and post-treatment ultrasonography in hypothyroid dogs: Ultrasound in Hypothyroid Dogs including Follow-Up. *Vet. Radiol. Ultrasound* *48*, 262–269.
- Tvarijonavičiute, A., Jaillardon, L., Cerón, J.J., and Siliart, B. (2013). Effects of thyroxin therapy on different analytes related to obesity and inflammation in dogs with hypothyroidism. *Vet. J.* *196*, 71–75.
- Utsugi, S., Saito, M., and Shelton, G.D. (2014). Resolution of polyneuropathy in a hypothyroid dog following thyroid supplementation. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* *50*, 345–349.
- Vanderpump, M.P.J., and Tunbridge, W.M.G. (2002). Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* *12*, 839–847.
- Virga, V. (2004). Behavioral dermatology. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* *19*, 240–249.

- Vitale, C.L., and Olby, N.J. (2007). Neurologic Dysfunction in Hypothyroid, Hyperlipidemic Labrador Retrievers. *J. Vet. Intern. Med.* *21*, 1316–1322.
- Voorbij, A.M.W.Y., Leegwater, P.A.J., Buijtels, J.J.C.W.M., Daminet, S., and Kooistra, H.S. (2016). Central Hypothyroidism in Miniature Schnauzers. *J. Vet. Intern. Med.* *30*, 85–91.
- Walshaw, P.D., Gyulai, L., Bauer, M., Bauer, M.S., Calimlim, B., Sugar, C.A., and Whybrow, P.C. (2018). Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T<sub>4</sub>) and triiodothyronine (T<sub>3</sub>). *Bipolar Disord.*, 1-10.
- Williams, D.L., Pierce, V., Mellor, P., and Heath, M.F. (2007). Reduced tear production in three canine endocrinopathies. *J. Small Anim. Pract.* *48*, 252–256.
- Yen, P.M. (2001). Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol. Rev.* *81*, 1097–1142.
- Yen, P.M., Ando, S., Feng, X., Liu, Y., Maruvada, P., and Xia, X. (2006). Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Mol. Cell. Endocrinol.* *246*, 121–127.
- Yi, J., Zheng, J.-Y., Zhang, W., Wang, S., Yang, Z.-F., and Dou, K.-F. (2014). Decreased Pain Threshold and Enhanced Synaptic Transmission in the Anterior Cingulate Cortex of Experimental Hypothyroidism Mice. *Mol. Pain* *10*, 1-8.
- Ziglioli, V., Panciera, D.L., Troy, G.C., Monroe, W.E., Boes, K.M., and Refsal, K.R. (2017). Effects of Levothyroxine Administration and Withdrawal on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Euthyroid Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* *31*, 705–710.



## **ANNEXES**



## ANNEXE 1 : ORIGINES DE LA GRILLE HYPOLIT®2.0

Le terme « Hypolit® » est la contraction de « Hypothyroid-like trouble ». La grille Hypolit® a été développée dans la thèse du Dr Vet. Ségolène Donas-Courtin pour l'inclusion des cas dans cette étude expérimentale (Donas, 2008). La grille de score comportait alors 24 items auxquels étaient attribués le score de 0 si l'item était absent, ou le score de 1 si l'item était présent (*cf.* Figure ci-après). Les cas étaient inclus dans l'étude si le score total était supérieur à 10. Les items étaient regroupés en 3 catégories seulement : items comportementaux / métaboliques / dermatologiques.

À la suite de ce travail, les items « frilosité et intolérance à la chaleur » ont été regroupés ensemble et 7 items ont été ajoutés :

- Dysphagie, vomissements, éructation, régurgitation, gastrite ;
- Coussinets tendre, sensibles ;
- Douleur appareil locomoteur, boiterie, crampe ;
- Intolérance au contact, hyperesthésie, allodynie, chien douillet ;
- Chevauchements sexuels, érection avec ou sans éjaculation ;
- Troubles reproducteurs ;
- Troubles nerveux.

Le barème de cette grille à 30 items a été modifié pour la présente étude avec non plus l'attribution d'un score de 0 ou 1 basée sur la présence ou l'absence de chaque item, mais l'attribution d'un score de 0, 1, 2 ou 3 basée sur les critères exposés dans ce travail. Cette modification du barème avait pour objectif d'obtenir un score total plus fidèle aux observations cliniques.

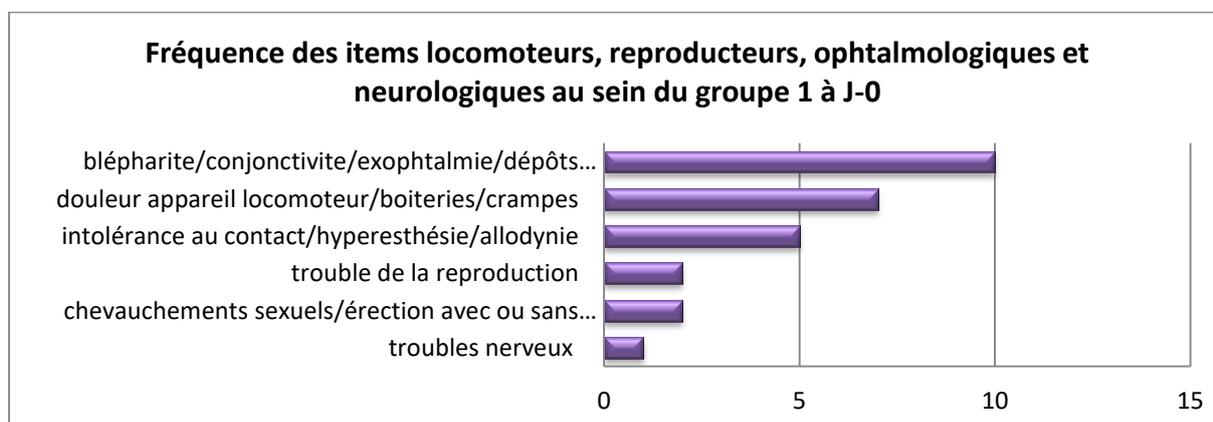
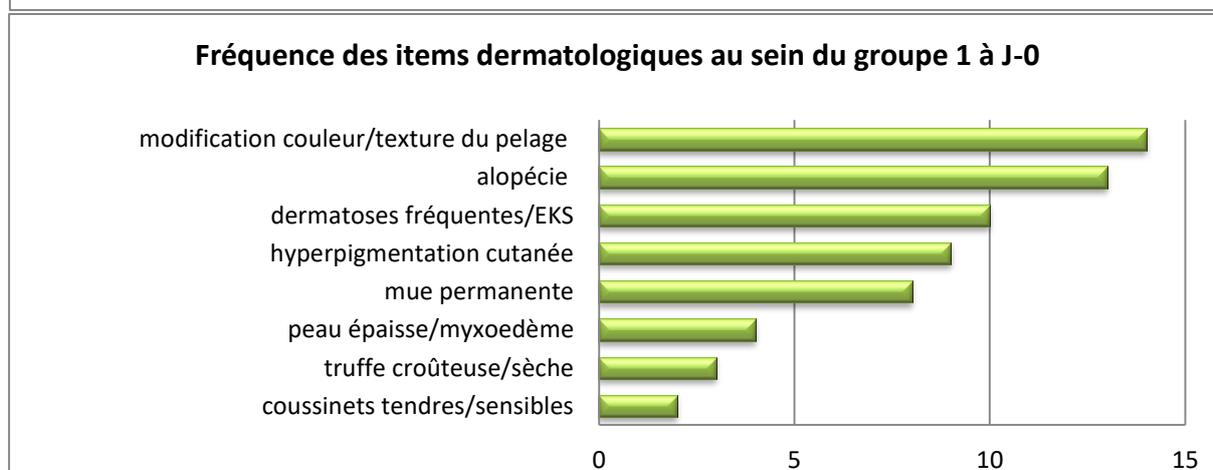
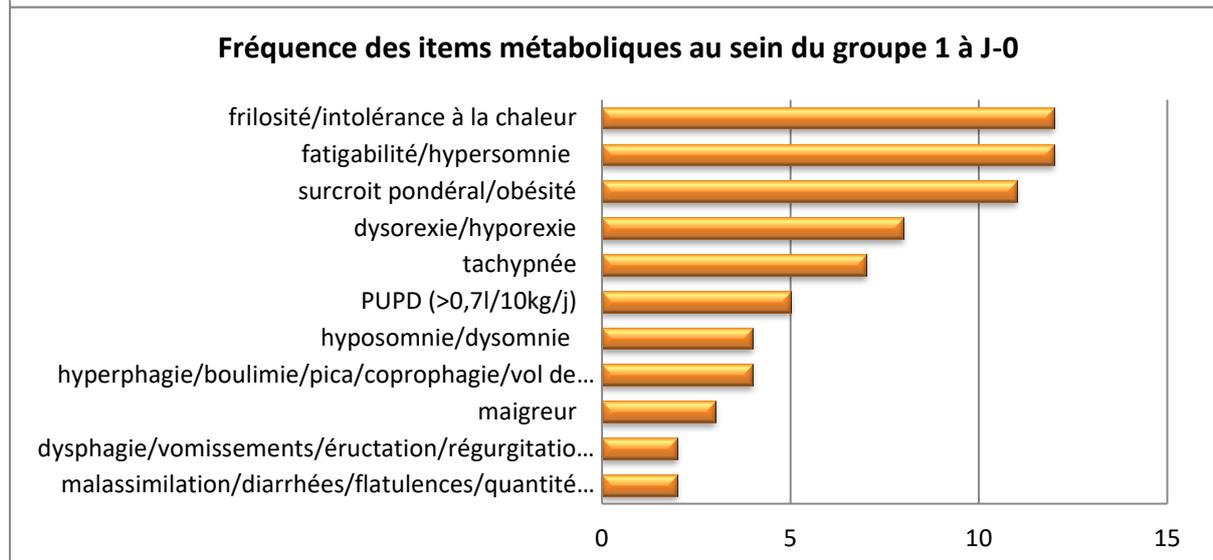
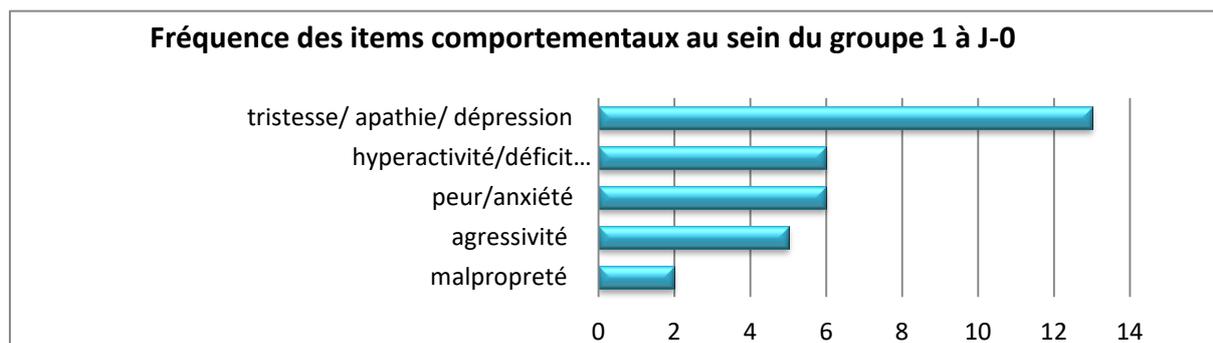
## Fiche 1 :

race	boule dogue fra adoption refuge/trouvé	0
âge	2 ans	
poids	10,9 kg	
sexe	FC	
traitements en cours à J0	rien	

		J0	J14j	J28j	J35j
<i>dosages</i>	<i>T4 totale (nmol/l)</i>	21	16,3	75	31
	<i>T4 libre (pmol/l)</i>				
	<i>TSH (ng/ml)</i>	0,21	0,2	0,12	0,2
	<i>cholestérol (nmol/l)</i>	6,7	7,6	5,8	6,6
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
<b>troubles du comportement</b>					
âge d'apparition des troubles (an)	0,2				
	agressivité	1	0	0	0
	peur/anxiété	1	1	0	0
	tristesse apathie	0	0	0	0
	malpropreté	1	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	1	0	0
	total (/5)	4	2	0	0
<b>troubles métaboliques</b>					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	1	1	1	1
	boulimie	0	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	0	0	0	0
	fatigabilité/hypersomnie diurne	0	0	0	0
	frilosité	0	0	0	0
	intolérance à la chaleur	0	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	1	0	0	0
	total (/11)	2	1	1	1
<b>troubles dermatologiques</b>					
	mue permanente	1	1	0	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	1	1	0	0
	modification texture du pelage	0	0	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	0	0	0	0
	peau épaisse/myxoedème	1	1	0	0
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	1	0	1	1
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	4	3	1	2
	<b>TOTAL (/24)</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

Modèle de grille Hypolit® originelle  
(d'après Donas, 2008)

## ANNEXE 2 : FRÉQUENCE DES ITEMS PAR CATÉGORIE DANS LE GROUPE 1 A J-0





### ANNEXE 3 : ILLUSTRATION DE LA RÉPONSE À LA SUPPLÉMENTATION EN HORMONES THYROÏDIENNES D'UN DES CAS DU GROUPE 1



#### Disparition des rougeurs et des papules accompagnée d'une repousse du poil sur la face ventrale du thorax et de l'abdomen chez GROSEILLE

À gauche : photo prise à J-0 ; Au centre : après 2 mois de supplémentation en L-T4 ; À droite : après 4 mois de supplémentation en L-T4. Au cours du premier mois de traitement, l'érythème s'est fortement exacerbé avant de régresser (application de crème Weleda® à la mauve blanche). \*Les photographies ont été fournies par le propriétaire de l'animal.



#### Disparition des rougeurs et repousse du poil sur la face ventrale du cou chez GROSEILLE

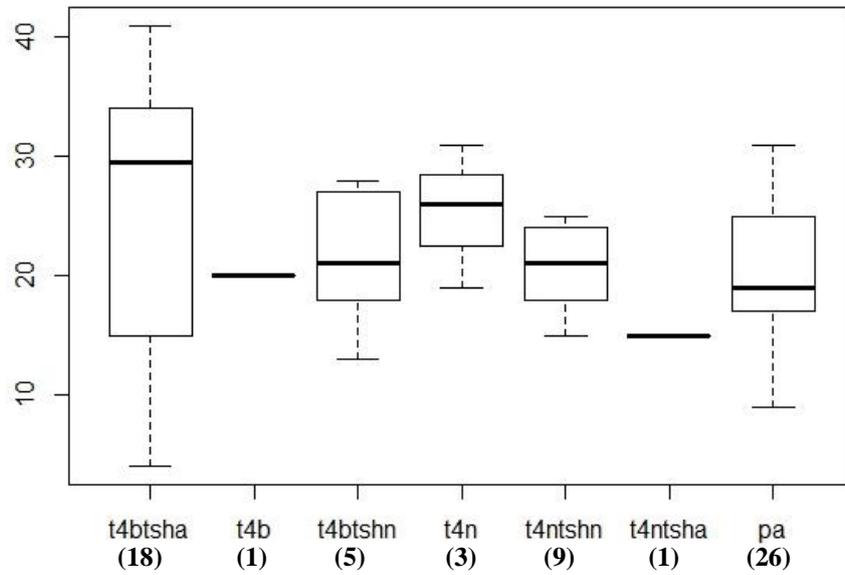
À gauche : photo prise à J-0 ; Au centre : après 2 mois de supplémentation en L-T4 ; À droite : après 4 mois de supplémentation en L-T4. \*Les photographies ont été fournies par le propriétaire de l'animal.



#### **Repousse du poil sur la queue chez GROSEILLE**

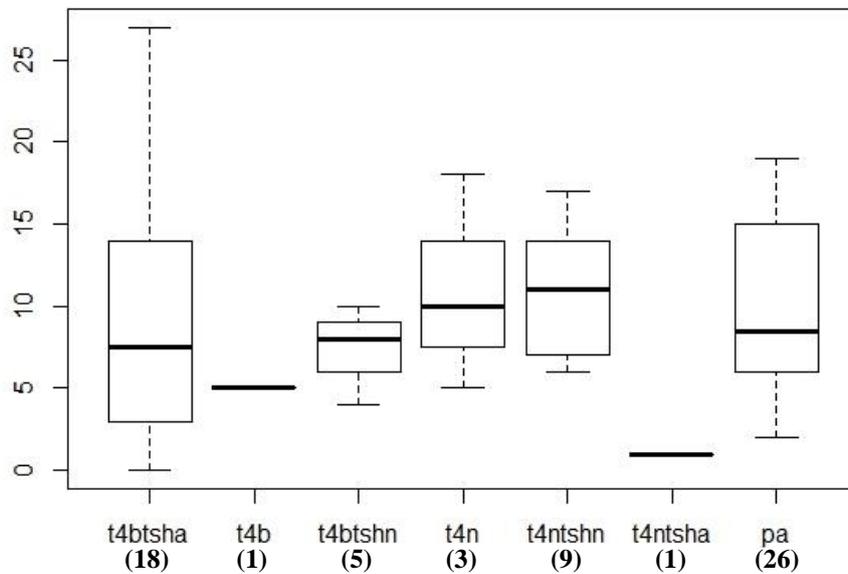
À gauche : photo prise à J-0 ; Au centre : après 2 mois de supplémentation en L-T4 ; À droite : après 4 mois de supplémentation en L-T4. \*Les photographies ont été fournies par le propriétaire de l'animal.

## ANNEXE 4 : SCORES À J-0 ET À J-SUIVI EN FONCTION DES RÉSULTATS DES DOSAGES DE T4 ET DE TSH DISPONIBLES



### Scores à J-0 en fonction des résultats des dosages de T4 et de TSH disponibles

La catégorie t4btsha correspond au groupe 1 ( $N_1=18$ ), les autres catégories appartiennent au groupe 2 ( $N_2=45$ ). Les effectifs pour chaque catégorie sont rappelés entre parenthèses au-dessous de chaque classe en abscisse.



### Scores à J-suivi en fonction des résultats des dosages de T4 et de TSH disponibles

La catégorie t4btsha correspond au groupe 1 ( $N_1=18$ ), les autres catégories appartiennent au groupe 2 ( $N_2=45$ ). Les effectifs pour chaque catégorie sont rappelés entre parenthèses au-dessous de chaque classe en abscisse.



**ANNEXE 5 : GRILLES HYPOLIT® DES 4 INDIVIDUS AVEC UN SCORE À J-0 D'AU MOINS 20 POINTS ET UNE DIMINUTION DU SCORE D'AU MOINS 12 POINTS ENTRE J-0 ET J-SUIVI MALGRÉ DES RESULTATS D'ANALYSE DÉFAVORABLES A L'HYPOTHÈSE D'HYPOTHYROIDIE**

Nom du chien	BOOGIE		
Nom du propriétaire	XXXXXX		
Date de naissance	sept-06		
Genre	mâle		
Type d'habitation	maison		
Type d'alimentation	industrielle sèche		
Race	bouvier bernois		
Provenance	élevage		
Age à l'acquisition	2,5 mois		
Age à l'apparition des 1ers symptômes	NA		
		<b>03/01/2012</b>	<b>06/03/2012</b>
<b>Commémoratifs</b>	stérilisation	non	non
	poids	39	40,2
	traitement T4 (µg/prise)	1000	1000
	fréquence (sid/bid)	sid	sid
	traitement T3 (nb cp)	1/2	1/2
	fréquence (sid/bid)	bid	bid
	psychotrope(s)	non	non
<b>Dosages</b>	T4 totale (nmol/l)	22	NA
	T4l	NA	NA
	TSH (ng/ml)	NA	NA
	cholestérol (nmol/l)	NA	NA
<b>Troubles du comportement</b>	agressivité (tout types)	2	0
	peur / anxiété	0	0
	tristesse / apathie / dépression	2	0
	malpropreté (urine / selles)	0	0
	hyperactivité / déficit d'autocontrôle / stéréotypie / TOC	1	1
	<b>total (/15)</b>	<b>5</b>	<b>1</b>
<b>Troubles métaboliques</b>	surcroit pondéral / obésité	0	0
	maigreur / amyotrophie	0	0
	malassimilation, diarrhées, flatulences, quantité de selles élevée	0	0
	dysphagie, vomissements, éructation, régurgitation, gastrite	0	0
	PUPD (>0,7l/10kg/j)	1	1
	hyperphagie / boulimie / pica / coprophagie / vol de nourriture	0	0
	dysorexie / hyporexie / refuse de manger des croquettes	1	0
	tachypnée	3	3
	fatigabilité / hypersomnie	2	2
	frilosité et/ou intolérance à la chaleur	2	2
	hyposomnie / dysomnie	0	0
<b>total (/33)</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	
<b>Troubles dermatologiques</b>	mue permanente	3	0
	alopécie (diffuse / localisée)	0	0
	modification texture, couleur du pelage et/ou hypertrichose	3	0
	dermatoses fréquentes, EKS	0	1
	peau épaisse / myxoedème / piloérection fréquente	3	0
	hyperpigmentation cutanée (peau noire, tâches nombreuses)	0	0
	truffe crouteuse / sèche	0	0
	coussinets tendres / sensibles	0	0
	<b>total (/24)</b>	<b>9</b>	<b>1</b>
<b>Autres troubles</b>	douleur appareil locomoteur / boiteries / crampes	0	0
	intolérance au contact (hyperesthésie, allodynie) / chien douillet	2	2
	chevauchements sexuels / érection avec ou sans éjaculation	3	3
	trouble de la reproduction	0	0
	blépharite / conjonctivite / exophtalmie	3	3
	troubles nerveux (syncopé, épilepsie, parésie...)	0	0
	<b>total (/18)</b>	<b>8</b>	<b>8</b>
<b>TOTAL (/90)</b>	<b>31</b>	<b>18</b>	

Grille Hypolit® 2.0 de BOOGIE

Nom du chien	GYPSIE		
Nom du propriétaire	XXXXXX		
Date de naissance	juil-11		
Genre	mâle		
Type d'habitation	appartement		
Type d'alimentation	industrielle sèche		
Race	bichon frisé		
Provenance	NA		
Age à l'acquisition	18 mois		
Age à l'apparition des 1ers symptômes	18 mois		
		<b>28/05/2013</b>	<b>23/05/2014</b>
<b>Commémoratifs</b>	stérilisation	non	oui
	poids	6	6,9
	traitement T4 (µg/prise)	175	200
	fréquence (sid/bid)	bid	bid
	traitement T3 (nb cp)	1/4	1/4
	fréquence (sid/bid)	bid	bid
	psychotrope(s)	non	non
<b>Dosages</b>	T4 totale (nmol/l)	> 45	NA
	T4l	NA	NA
	TSH (ng/ml)	NA	NA
	cholestérol (nmol/l)	NA	NA
<b>Troubles du comportement</b>	agressivité (tout types)	3	1
	peur / anxiété	2	0
	tristesse / apathie / dépression	2	0
	malpropreté (urine / selles)	0	0
	hyperactivité / déficit d'autocontrôle / stéréotypie / TOC	0	0
	total (/15)	7	1
<b>Troubles métaboliques</b>	surcroît pondéral / obésité	0	0
	maigreur / amyotrophie	0	0
	malassimilation, diarrhées, flatulences, quantité de selles élevée	1	0
	dysphagie, vomissements, éructation, régurgitation, gastrite	0	0
	PUPD (>0,7l/10kg/j)	1	0
	hyperphagie / boulimie / pica / coprophagie / vol de nourriture	1	0
	dysorexie / hyporexie / refuse de manger des croquettes	2	0
	tachypnée	0	0
	fatigabilité / hypersomnie	1	0
	frilosité et/ou intolérance à la chaleur	1	0
	hyposomnie / dysomnie	2	0
total (/33)	9	0	
<b>Troubles dermatologiques</b>	mue permanente	0	0
	alopécie (diffuse / localisée)	0	0
	modification texture, couleur du pelage et/ou hypertrichose	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	0	0
	peau épaisse / myxoedème / piloérection fréquente	0	0
	hyperpigmentation cutanée (peau noire, tâches nombreuses)	3	0
	truffe croûteuse / sèche	0	0
	coussinets tendres / sensibles	0	0
	total (/24)	3	0
<b>Autres troubles</b>	douleur appareil locomoteur / boiteries / crampes	0	0
	intolérance au contact (hyperesthésie, allodynie) / chien douillet	3	0
	chevauchements sexuels / érection avec ou sans éjaculation	1	1
	trouble de la reproduction	0	0
	blépharite / conjonctivite / exophtalmie	3	3
	troubles nerveux (syncope, épilepsie, parésie...)	0	0
	total (/18)	7	4
<b>TOTAL (/90)</b>	<b>26</b>	<b>5</b>	

### Grille Hypolit® 2.0 de GYPSIE

Nom du chien	KAHINA		
Nom du propriétaire	XXXXXX		
Date de naissance	mai-08		
Genre	femelle		
Type d'habitation	appartement		
Type d'alimentation	industrielle sèche		
Race	croisé berger		
Provenance	association		
Age à l'acquisition	NA		
Age à l'apparition des 1ers symptômes	2 ans		
		<b>01/02/2013</b>	<b>28/02/2014</b>
<b>Commémoratifs</b>	stérilisation	non	oui (août 2013)
	poids	33,5	36,4
	traitement T4 (µg/prise)	800	1000
	fréquence (sid/bid)	sid	sid
	traitement T3 (nb cp)	1/2	1 (matin) + 3/4 (soir)
	fréquence (sid/bid)	sid	bid
	psychotrope(s)	non	non
<b>Dosages</b>	T4 totale (nmol/l)	NA	NA
	T4l	17 pmol/L	NA
	TSH (ng/ml)	0,1	NA
	cholestérol (nmol/l)	2,5	NA
<b>Troubles du comportement</b>	agressivité (tout types)	0	0
	peur / anxiété	3	1
	tristesse / apathie / dépression	1	0
	malpropreté (urine / selles)	0	0
	hyperactivité / déficit d'autocontrôle / stéréotypie / TOC	2	2
	<b>total (/15)</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
<b>Troubles métaboliques</b>	surcroît pondéral / obésité	0	0
	maigreur / amyotrophie	0	0
	malassimilation, diarrhées, flatulences, quantité de selles élevée	0	0
	dysphagie, vomissements, éructation, régurgitation, gastrite	0	0
	PUPD (>0,7l/10kg/j)	0	0
	hyperphagie / boulimie / pica / coprophagie / vol de nourriture	3	1
	dysorexie / hyporexie / refuse de manger des croquettes	0	0
	tachypnée	0	0
	fatigabilité / hypersomnie	1	0
	frilosité et/ou intolérance à la chaleur	0	0
	hyposomnie / dysomnie	0	0
<b>total (/33)</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	
<b>Troubles dermatologiques</b>	mue permanente	0	0
	alopécie (diffuse / localisée)	0	0
	modification texture, couleur du pelage et/ou hypertrichose	3	0
	dermatoses fréquentes, EKS	3	3
	peau épaisse / myxoedème / piloérection fréquente	3	0
	hyperpigmentation cutanée (peau noire, tâches nombreuses)	0	0
	truffe croûteuse / sèche	0	0
	coussinets tendres / sensibles	0	0
	<b>total (/24)</b>	<b>9</b>	<b>3</b>
<b>Autres troubles</b>	douleur appareil locomoteur / boiteries / crampes	0	0
	intolérance au contact (hyperesthésie, allodynie) / chien douillet	1	0
	chevauchements sexuels / érection avec ou sans éjaculation	0	0
	trouble de la reproduction	0	0
	blépharite / conjonctivite / exophtalmie	3	0
	troubles nerveux (syncope, épilepsie, parésie...)	0	0
	<b>total (/18)</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL (/90)</b>	<b>23</b>	<b>7</b>	

Grille Hypolit® 2.0 de KAHINA

Nom du chien	SATURNIN		
Nom du propriétaire	XXXXXX		
Date de naissance	juil-03		
Genre	mâle		
Type d'habitation	appartement		
Type d'alimentation	industrielle sèche		
Race	yorkshire		
Provenance	NA		
Age à l'acquisition	2 mois		
Age à l'apparition des 1ers symptômes	10,5 ans		
	<b>26/11/2013</b>	<b>20/03/2014</b>	
<b>Commémoratifs</b>	stérilisation	non	non
	poids	6	7
	traitement T4 (µg/prise)	150	175
	fréquence (sid/bid)	bid	bid
	traitement T3 (nb cp)	/	1/4
	fréquence (sid/bid)	/	bid
	psychotrope(s)	oui (fluoxétine)	oui (fluoxétine)
<b>Dosages</b>	T4 totale (nmol/l)	30,9	NA
	T4l	NA	NA
	TSH (ng/ml)	0,56	NA
	cholestérol (nmol/l)	4,69	NA
<b>Troubles du comportement</b>	agressivité (tout types)	3	3
	peur / anxiété	0	0
	tristesse / apathie / dépression	0	0
	malpropreté (urine / selles)	2	2
	hyperactivité / déficit d'autocontrôle / stéréotypie / TOC	2	0
	total (/15)	7	5
<b>Troubles métaboliques</b>	surcroît pondéral / obésité	0	1
	maigreur / amyotrophie	0	0
	malassimilation, diarrhées, flatulences, quantité de selles élevée	0	0
	dysphagie, vomissements, éructation, régurgitation, gastrite	0	0
	PUPD (>0,7/10kg/j)	2	2
	hyperphagie / boulimie / pica / coprophagie / vol de nourriture	0	0
	dysorexie / hyporexie / refuse de manger des croquettes	0	1
	tachypnée	3	0
	fatigabilité / hypersomnie	0	0
	frilosité et/ou intolérance à la chaleur	0	1
	hyposomnie / dysomnie	3	0
	total (/33)	8	5
<b>Troubles dermatologiques</b>	mue permanente	0	0
	alopécie (diffuse / localisée)	0	0
	modification texture, couleur du pelage et/ou hypertrichose	3	3
	dermatoses fréquentes, EKS	1	0
	peau épaisse / myxoedème / piloérection fréquente	0	0
	hyperpigmentation cutanée (peau noire, tâches nombreuses)	3	0
	truffe croûteuse / sèche	0	0
	coussinets tendres / sensibles	0	0
	total (/24)	7	3
<b>Autres troubles</b>	douleur appareil locomoteur / boiteries / crampes	0	0
	intolérance au contact (hyperesthésie, allodynie) / chien douillet	0	0
	chevauchements sexuels / érection avec ou sans éjaculation	0	0
	trouble de la reproduction	0	0
	blépharite / conjonctivite / exophtalmie	3	0
	troubles nerveux (syncope, épilepsie, parésie...)	0	0
	total (/18)	3	0
<b>TOTAL (/90)</b>		<b>25</b>	<b>13</b>

### Grille Hypolit® 2.0 de SATURNIN



**LEGRAND Aurore**

**EVALUATION DES EFFETS DE LA COMPLEMENTATION EN LEVOTHYROXINE SUR DES TROUBLES CLINIQUES ET DU COMPORTEMENT SUR DES CAS AVERES OU SUSPECTES D'HYPOTHYROIDIE CHEZ LE CHIEN**

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 20 décembre 2018

**RESUME:**

Bien qu'étant la dysendocrinie la plus fréquemment rencontrée dans l'espèce canine, l'hypothyroïdie soulève encore à ce jour de nombreuses questions, notamment quant à son diagnostic. Par ailleurs, il demeure délicat de trouver un consensus concernant l'intérêt de la supplémentation en hormones thyroïdiennes en médecine comportementale chez le chien.

L'objectif de ce travail était donc d'évaluer l'intérêt de cette supplémentation dans un contexte de troubles comportementaux chez des individus présentant des signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie mais en l'absence de résultats d'analyses biologiques concluants, à l'aide d'une grille de score, la grille Hypolit® 2.0. Une étude rétrospective a été menée sur deux groupes d'individus : un groupe de référence ou groupe 1 constitué de 18 chiens atteints d'hypothyroïdie de façon avérée, diagnostiqués par le laboratoire de biochimie de Vetagro-Sup, et un groupe de 45 individus présentés pour troubles comportementaux chez lesquels une hypothyroïdie a été suspectée, tous recevant un traitement à base de lévothyroxine.

Le score à  $J_0$  était en moyenne de 25.4 points pour le groupe 1 [19.6 ; 31.3] et de 20.8 points pour le groupe 2 [19.1 ; 22.4]. Une diminution significative du score entre  $J_0$  et  $J_{\text{suité}}$  a pu être mise en évidence pour le groupe 1 ( $p < 0.05$ ) comme pour le groupe 2 ( $p < 0.05$ ). La différence de score entre  $J_0$  et  $J_{\text{suité}}$  était en moyenne de 16.4 points pour le groupe 1 [11.3 ; 21.6] et de 11.0 points pour le groupe 2 [9.3 ; 12.8]. Enfin, les individus du groupe 2 étaient en moyenne plus jeunes (3.3 ans) que ceux du groupe de référence (7.6 ans) ( $p < 0.05$ ). Cette étude a donc permis d'objectiver l'existence d'individus répondants à la supplémentation hormonale malgré l'absence de résultats d'analyse favorables à l'hypothèse d'hypothyroïdie et de montrer que la grille Hypolit® 2.0 pouvait être un outil d'évaluation intéressant pour le diagnostic clinique de l'hypothyroïdie canine.

**MOTS CLES :**

- Chien
- Animaux--Psychopathologie
- Hypothyroïdie
- Biochimie clinique vétérinaire
- Comportement
- Hormones thyroïdiennes

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Gérald RAVEROT  
1er Assesseur : Monsieur le Professeur Thierry BURONFOSSE  
2ème Assesseur : Monsieur le Professeur Étienne BENOIT  
Membre invité : Madame le Docteur Vétérinaire Valérie DRAMARD

**DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 20 décembre 2018**

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

15, rue de l'île  
21 000 DIJON