

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2008 - Thèse n°008



**TROUBLES DU COMPORTEMENT
AMELIORES PAR LA LEVOTHYROXINE
CHEZ LE CHIEN: ETUDE EXPERIMENTALE**

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON I
(Médecine – Pharmacie)
et soutenue publiquement le 22 janvier 2009
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

Ségolène DONAS (COURTIN)

Née le 10 septembre 1977
à Dijon



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2008 - Thèse n°008



**TROUBLES DU COMPORTEMENT
AMELIORES PAR LA LEVOTHYROXINE
CHEZ LE CHIEN: ETUDE EXPERIMENTALE**

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON I
(Médecine – Pharmacie)
et soutenue publiquement le 22 janvier 2009
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

Ségolène DONAS (COURTIN)

Née le 10 septembre 1977
à Dijon



Je tiens à remercier :

Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES,

De la faculté de médecine de Lyon,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Je garde
un excellent souvenir de l'année passée dans votre service au sein du CEIP.
Sincères remerciements.

Monsieur le Professeur François GARNIER,

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,
Pour sa disponibilité, son soutien et son aide à la rédaction de ce travail.
Sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE,

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,
Qui a accepté de juger ce travail.
De mes quatre années passées à l'Ecole, je garderai le souvenir de votre
gentillesse légendaire. Merci de nous avoir fait partager chaque jour votre
passion pour la médecine vétérinaire.
Sincères remerciements.

Madame le Docteur vétérinaire Valérie DRAMARD,

Sans qui ce travail n'aurait pas été possible.
Merci d'avoir renforcé mon intérêt pour la médecine comportementale tout au
long de cette année et de m'avoir transmis bon nombre de connaissances.
Avec toute mon amitié.

A ma famille : mes parents et grands parents, tata Mimi, tonton Céd et tata Ju, Marjorie et Faustine « la nouvelle venue », et toute ma belle famille. Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes choix professionnels et d'avoir cru en moi. Merci d'être présents quand il le faut. La famille s'agrandit et c'est un pur bonheur...

A mes amis de longue date et ceux rencontrés à l'ENVL. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, tant de souvenirs... J'espère que le futur ne nous éloignera pas.

A mon mari Olivier, merci pour ton soutien durant ces quatre longues années. Tu es un papa formidable et un mari génial : je ne regrette vraiment pas d'avoir fait pharma ! Avec tout mon amour.

A mes deux adorables enfants Maé et Eliott qui rendent ma vie merveilleuse. Vous êtes et serez pour toujours ma plus grande passion.
Aux autres à venir...

A Nyx et Vég, les plus beaux chats du monde...

DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL
Directeur : Stéphane MARTINOT

	PR EX	PR 1	PR 2	ISPV, MC, MC(HC)	Contractuel, Associé, IPAC	Praticiens hospitaliers
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE						
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD	A. KODJO		V. GUERIN-FAUBLEE (HC) D. GREZEL		
Pathologie infectieuse		M. ARTOIS		J. VIALARD (HC)		
Parasitologie et Maladies Parasitaires	MC. CHAUVE	G. BOURDOISEAU		MP. CALLAIT-CARDINAL L. ZENNER		
Qualité et Sécurité des Aliments		P. DEMONT		A. GONTHIER S. COLARDELLE (ISPV) D. SERGENTET (stagiaire)		
Législation et Jurisprudence		C. VERNOZY				
Bio-informatique - Bio-statistique		A. LACHERETZ M. DELIGNETTE		F. SABATIER (HC) K. CHALVET-MONIERAY		
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE						
Anatomie		T. ROGER		S. SAWAYA	C. BOULOCHE	
Chirurgie et Anesthésiologie		D. FAU E. VIGUIER D. REMY		C. CAROZZO K. PORTIER (stagiaire)	S. JUNOT	
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie		C. FLEURY		T. MARCHAL D. PIN	P. BELLI D. WATRELOT-VIRIEUX	
Hématologie		C. FOURNEL				
Médecine interne		J.L. CADORE		F. PONCE M. HUGONNARD C. ESCRIOU	L. BUBLOT M. PASTOR C. POUZOT (siamu) F. RIGOUT-PAULIK	
Imagerie Médicale						
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES						
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER	L. COMMUN	
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER (HC) L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON		
Biologie et Pathologie de Reproduction		F. BADINAND		M. RACHAIL-BRETIN P. GUERIN	A. C. LEFRANC	G. LESOBRE P. DEBARNOT P. OTZ
Pathologie Animaux de Production	P. BEZILLE	T. ALOGNINOUBA		R. FRIKHA M.A. ARANGIOLI D. LE GRAND		
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES						
Physiologie/Thérapeutique				J.M. BONNET-GARIN	J.J. THEBAULT (HC)	
Biophysique/Biochimie		E. BENOT F. GARNIER		T. BURONFOSSE		
Généraliste et Biologie moléculaire		F. GRAIN		V. LAMBERT		
Pharmacologie/Toxicologie Législation du Médicament		G. KECK		P. JUSSERUD P. BERNY	C. PROUILLAC (stagiaire)	
Langues					T. AVISON (IPAC) G. MARTIN (IPAC)	
DEPARTEMENT HIPPIQUE						
Pathologie équine		J.L. CADORE		A. BENAMOU-SMITH		
Clinique équine		O. LEPAGE		A. LEBLOND	M. GANGL	

Sommaire

TABLE DES MATIERES

Liste des illustrations.....	5
Liste des annexes.....	8
Liste des abréviations.....	9
Glossaire des termes et des molécules utilisés en pathologie du comportement.....	10
<u>Introduction.....</u>	14
<hr/>	
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES : TROUBLES COMPORTEMENTAUX EN RELATION AVEC LA THYROÏDE, ASPECTS GÉNÉRAUX ET APPLIQUÉS AU CHIEN	
<hr/>	
<u>I Thyroïde et psychiatrie chez l'Homme.....</u>	16
I.1 <u>Dépression et axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.....</u>	17
<u>I.2 Relation entre altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et neurotransmetteurs.....</u>	18
I.2.1 Catécholamines.....	18
I.2.2 Sérotonine.....	19
<u>I.3 Intérêt d'une supplémentation en lévothyroxine pour le traitement des affections psychiatriques.....</u>	19
I.3.1 Effets sur le système noradrénergique.....	19
I.3.2 Effets sur le système sérotoninergique.....	19
I.3.3 Intérêts chez le patient réfractaire.....	20
I.4 <u>Conclusion.....</u>	20
<u>II La thyroïde et son dysfonctionnement chez le chien.....</u>	21

II.1	Métabolisme thyroïdien.....	21
II.2	Les hypothyroïdies majoritaires chez le chien.....	23
II.2.1	Physiopathologie et épidémiologie.....	24
II.2.2	Les différents stades d'évolution.....	25
II.2.3	Signes cliniques.....	29
II.2.4	Traitements disponibles chez le chien.....	31
III	Les troubles du comportement chez le chien.....	33
III.1	Les principaux syndromes.....	33
III.1.1	Les phobies.....	33
III.1.2	L'anxiété.....	34
III.1.3	La dépression.....	35
III.2	Comportement et thyroïde: données bibliographiques et communications personnelles (Docteur V. Dramard).....	36
III.2.1	Agressivité.....	36
III.2.2	Peur et anxiété.....	37
III.2.3	Hyperactivité, déficit d'autocontrôles, TOC, tristesse et apathie.....	37
III.2.4	Malpropreté.....	38
III.3	Conclusion.....	38
IV	Conclusion de la partie bibliographique	39

ETUDE EXPERIMENTALE

I	Matériels et méthodes.....	41
I.1	Chiens.....	41
I.1.1	Critères d'inclusion.....	41
I.1.2	Déroulement de l'étude.....	44
II	Résultats.....	44
II.1	Tolérance.....	44
II.2	Autre traitement reçu.....	45

II.3	Evolution des paramètres biochimique sanguins.....	45
II.3.1	tT4.....	45
II.3.2	TSH.....	47
II.3.3	Cholestérol.....	48
II.3.4	Conclusion.....	49
II.4	Evolution des signes cliniques.....	50
II.4.1	Troubles du comportement.....	50
II.4.1.1	<i>Agressivité / Peur et anxiété.....</i>	<i>50</i>
II.4.1.2	<i>Tristesse et apathie.....</i>	<i>51</i>
II.4.1.3	<i>Hyperactivité, déficit d'autocontrôles, TOC et malpropreté.....</i>	<i>51</i>
II.4.1.4	<i>Tableau synthétique de l'évolution des troubles du comportement sous traitement par la lévothyroxine.....</i>	<i>52</i>
II.4.2	Troubles métaboliques.....	52
II.4.2.1	<i>Problème de poids et troubles alimentaires.....</i>	<i>52</i>
II.4.2.2	<i>Troubles digestifs (diarrhée) et PUPD</i>	<i>53</i>
II.4.2.3	<i>Fatigabilité élevée, hypersomnie diurne et troubles du sommeil</i>	<i>54</i>
II.4.2.4	<i>Tachypnée.....</i>	<i>55</i>
II.4.2.5	<i>Troubles de la thermorégulation.....</i>	<i>55</i>
II.4.2.6	<i>Tableau synthétique de l'évolution des troubles métaboliques sous traitement par la lévothyroxine.....</i>	<i>56</i>
II.4.3	Troubles dermatologiques.....	57
II.4.3.1	<i>Perte de poils et modification de la texture du pelage</i>	<i>57</i>
II.4.3.2	<i>Dermatoses, EKS et hyperpigmentation cutanée.....</i>	<i>58</i>
II.4.3.3	<i>Myxoedème / Atteinte de la truffe.....</i>	<i>58</i>
II.4.3.4	<i>Blépharite/ conjonctivite.....</i>	<i>59</i>
II.4.3.5	<i>Tableau synthétique de l'évolution des troubles dermatologiques sous traitement par la lévothyroxine.....</i>	<i>59</i>
II.4.4	Conclusion.....	60
III	Discussion.....	61
	Conclusion.....	63
	Annexes.....	64
	Bibliographie.....	85

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Proportion de chiens avec des TgAA sériques en fonction de la race.....	28
Tableau II : Récapitulatif des traitements déjà en place chez certains chiens lors de leur inclusion dans l'étude.....	45
Tableau III : Réponse, des troubles du comportement des chiens, à l'hormonothérapie à base de lévothyroxine.....	52
Tableau IV : Réponse, des troubles métaboliques des chiens, à l'hormonothérapie à base de lévothyroxine.....	56
Tableau V : Réponse, des troubles dermatologiques des chiens, à l'hormonothérapie à base de lévothyroxine.....	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien.....	23
Figure 2 : Physiopathologie de l'hypothyroïdie : cascade hypothalamo-hypophysio-thyroïdienne...	25
Figure 3 : Distribution des différentes catégories de thyroïdite et de leur répercussions cliniques selon l'âge des chiens.....	27
Figure 4 : Principaux symptômes rencontrés dans les troubles thyroïdiens selon leur vitesse de correction sous traitement substitutif.....	31
Figure 5 : Diagramme montrant l'évolution de la concentration en tT4 chez tous les chiens en fonction du nombre de jours dans l'étude.....	45
Figure 6 : Diagramme montrant l'évolution de la concentration en TSH chez tous les chiens en fonction du nombre de jours dans l'étude.....	47
Figure 7 : Diagramme montrant l'évolution de la concentration en cholestérol chez tous les chiens en fonction du nombre de jours dans l'étude.....	48
Figure 8 : Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de l'agressivité en fonction du nombre de jours dans l'étude.....	50
Figure 9 : Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de la peur ou de l'anxiété en fonction du nombre de jours dans l'étude.....	50

- Figure 10:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de la tristesse ou de l'apathie en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 51
- Figure 11:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de la malpropreté en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 51
- Figure 12:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de l'hyperactivité, un déficit d'autocontrôle ou des TOC en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 51
- Figure 13:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant des problèmes de poids (obésité ou maigreur) en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 53
- Figure 14:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant des troubles alimentaires en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 53
- Figure 15:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant des troubles digestifs (diarrhée) en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 53
- Figure 16:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de la PUPD en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 53
- Figure 17:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une fatigabilité élevée ou une hypersomnie diurne en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 54
- Figure 18:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant des troubles du sommeil en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 54
- Figure 19:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de la tachypnée en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 55
- Figure 20:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant des troubles de la thermorégulation (frilosité ou intolérance au chaud) en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 55
- Figure 21:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une perte de poils en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 57
- Figure 22:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une modification dans la texture du poil en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 57
- Figure 23:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une dermatose fréquente ou un EKS en fonction du nombre de jours dans l'étude 58
- Figure 24:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une hyperpigmentation cutanée en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 58
- Figure 25:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant un myxoedème en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 58
- Figure 26:** Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une atteinte de la truffe (dépigmentation ou sécheresse) en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 58

Figure 27: Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une blépharite ou une conjonctivite en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 59

Figures 28 et 29 : Diagrammes montrant l'évolution de l'intensité des troubles du comportement, métaboliques et dermatologiques en fonction du nombre de jours dans l'étude..... 60

LISTE DES PHOTOS

Photo 1 : Berger Allemand avec une fonte musculaire, la posture est très particulière..... 43

Photo 2 : Jack Russel maigre avec une alopécie diffuse des flancs..... 43

Photo 3 : Doberman avec une alopécie localisée au cou..... 43

LISTE DES ANNEXES

Annexe I:

Fiches de suivi des 16 chiens de l'étude expérimentale65

Annexe II:

Résultats des dosages biologiques réalisés lors de l'inclusion des chiens dans l'étude expérimentale 82

LISTE DES ABREVIATIONS

Anti-H1: inhibiteur des récepteurs H1 à l'histamine
ALT: Alanine amino-transférase
BID: deux fois par jour
C_{max}: concentration plasmatique maximale
DA: Dopamine
5-DII: 5-déionidase de type II
EKS: état kérato-séborrhéique
FSH: Follicule Stimulating Hormone
fT4: T4 libre
GABA: acide gamma-aminobutyrique
HHT: axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien
5-HT: sérotonine
HTI: hormones thyroïdiennes iodées
IMAO: inhibiteur de la monoamine oxydase
IRNA: inhibiteur de la recapture de la NA
ISRS: inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LH: Luteinizing hormone
NA: noradrénaline
PUPD: polyuro- polydipsie,
RCP: résumé des caractéristiques du produit
rT3: reverse T3
SID: une fois par jour
SNC: Système Nerveux Central
t_{max}: pic de concentration plasmatique
T3: triiodothyronine
T4: tétraiodothyronine ou thyroxine
TG: thyroglobuline
TgAA: anticorps anti-thyroglobuline
TOC: Trouble Obsessionnel Compulsif
TRH: Thyrotropin Releasing Hormon
TSH:Thyréo-stimulating- hormone
tT4: T4 totale

GLOSSAIRE

DES TERMES ET DES MOLECULES

UTILISES EN PATHOLOGIE DU COMPORTEMENT

(Dramard 2007; Mège et al. 2003)

■ **Termes**

Agression instrumentalisée: l'instrumentalisation est le processus au cours duquel une séquence comportementale se simplifie et s'automatise. Une séquence comportementale normale se décompose en trois phases: phase appétitive - phase consommatoire qui correspond à l'action elle même - et phase d'apaisement qui marque l'arrêt de la séquence. Une agression instrumentalisée est une séquence agressive réduite à la simple morsure, il n'y a ni intimidation, ni apaisement.

Anxiété de séparation: il s'agit d'un trouble anxieux, débutant à la puberté, lié à la persistance du lien d'attachement primaire. Elle se caractérise par la persistance des comportements infantiles (absence de marquage urinaire chez le chien mâle, retard de l'apparition des chaleurs...) et des manifestations d'anxiété en l'absence de la personne d'attachement.

Déficits d'autocontrôles: ils sont dus à un trouble du développement et se manifestent par un chien qui a une mauvaise évaluation de l'espace (se cogne, bouscule...), ne possède pas la morsure inhibée (ne relâche pas la pression) et présente des difficultés à arrêter une séquence comportementale (animal infatigable).

Désocialisation et dyssocialisation primaire: ce sont deux affections caractérisées par la dégradation de la communication sociale. Il s'agit d'animaux qui infligent des blessures, ou qui en reçoivent, par défaut d'expression ou de reconnaissance des postures de soumission. Dans la dyssocialisation primaire, le chiot n'a jamais appris les règles de communication et les agressions sont possibles dès le plus jeune âge; dans la désocialisation le chien a perdu ses capacités de communication et les agressions intraspécifiques surviennent après la puberté.

Hyperattachement secondaire: il se caractérise par l'hyperattachement de l'animal à un être vivant suite à un trouble émotionnel (anxiété, dépression). Le chien recherche le contact permanent avec cette personne afin de s'apaiser.

Syndrome de privation stade I: concerne un animal qui n'a pas été assez stimulé pendant la période de socialisation (jusqu'à trois mois chez le chiot), ce qui le rend peureux. Au premier stade, les stimuli susceptibles de déclencher des réactions de peur sont peu nombreux et identifiables.

Syndrome de privation de stade III: concerne un animal qui n'a pas été assez stimulé pendant la période de socialisation (jusqu'à trois mois chez le chiot), ce qui le rend peureux. Au stade III (dernier stade), le tableau clinique est celui d'une dépression: l'inhibition domine, le chien reste prostré, une malpropreté est présente ainsi que des troubles du sommeil (la prise de nourriture se faisant la nuit à l'abris des regards).

Thérapie de contre-conditionnement: il s'agit d'empêcher une réaction de peur ou d'agression (secondaires à un stimulus identifié) en plaçant l'animal dans un état émotionnel incompatible avec la réaction indésirable. La technique consiste à entraîner l'animal dans une activité qu'il apprécie et à déclencher ce stimulus au moment même où le chien est en pleine activité. L'objectif est d'associer le stimulus sensibilisant à une émotion positive.

Thérapie de désensibilisation: la désensibilisation est une thérapie au cours de laquelle l'animal apprend à ne plus réagir à un stimulus ou un groupe de stimuli auquel il est très sensible. La technique consiste à exposer l'animal à ce stimulus, d'abord à une intensité faible puis quand l'animal s'est habitué, l'intensité est progressivement augmentée par paliers jusqu'à ce qu'il soit capable de supporter le stimulus sans réagir.

Troubles du développement: ils sont la conséquence de mauvaises conditions environnementales durant les deux-trois premiers mois de la vie du chiot (« période sensible »). Parmi les troubles du développement, on distingue le syndrome d'hyperactivité-hypersensibilité, le syndrome de privation, l'anxiété de séparation (ou hyperattachement primaire) et la désocialisation et la dyssocialisation primaire.

Thérapie de régression sociale dirigée: elle a pour but de clarifier l'organisation hiérarchique et de rendre les relations entre les membres du groupe (famille + chien) cohérentes. Le principe est de retirer au chien les prérogatives de dominance qu'il s'est octroyées et de placer les membres de la famille comme les dominants du groupe. Pour cela, le chien doit manger après ses maîtres, seul et en maximum dix à quinze minutes; son lieu de couchage doit être éloigné d'un passage ou d'une porte et ne doit pas se trouver en hauteur; seul les propriétaires doivent prendre l'initiative des contacts.

■ **Molécules**

Béta-bloquants (propranolol): par ses effets sur le système noradrénergiques, le propranolol possède des effets anxiolytiques et antiphobiques. Il est indiqué dans les phobies, les manifestations de stress de type noradrénergique et l'anxiété de séparation (en association avec un ISRS).

Clomipramine: elle possède des effets sérotoninergiques et noradrénergiques par inhibition de la recapture de ces deux neurotransmetteurs (appartient à la classe des antidépresseurs tricycliques). Elle est donc anxiolytique. La clomipramine est indiquée

dans l'anxiété, le syndrome de privation, l'hyperattachement et la dépression chronique.

DAP® ou apaisine canine: il s'agit d'une phéromone (analogue structurale des phéromones apaisantes de la chiennes allaitante) aux propriétés anxiolytiques. Existe en collier ou en diffuseur.

ISRS (fluoxétine, fluvoxamine): ils exercent un effet sérotoninergique par inhibition sélective de la recapture de la sérotonine. Ils sont par conséquent anti-impulsifs, anxiolytiques et antiproductifs. Ils sont indiqués dans les déficits d'autocontrôles et les troubles du sommeil (anxiété, dépression).

Miansérine: cette molécule exerce des effets sérotoninergiques et noradrénergiques par inhibition de la recapture de ces deux neurotransmetteurs. Elle est anxiolytique, antidépresseur et orexigène. Elle est indiquée dans les dépressions aiguës et chroniques pour relancer l'activité, les hyporexies et les anorexies. Attention à son utilisation chez les chiens agressifs du fait du risque de désinhibition et donc de passage à l'acte.

Sélégiline: cette molécule appartient à la famille des IMAO, de ce fait elle régule les transmissions dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques. Elle possède des propriétés anxiolytiques (plutôt antidéficitaire). Elle est indiquée dans le traitement des phobies, de l'anxiété et des dépressions.

Trioxazine: elle possède des effets noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques. Elle est utilisée comme anxiolytique antidéficitaire, et est indiquée dans le traitement des phobies et l'anxiété permanente. Attention à son utilisation car il y a risque de désinhibition et donc d'augmentation de l'agressivité avec passage à l'acte.

Introduction

Introduction

De nombreuses études réalisées chez l'Homme ont permis de conclure à une relation entre les hormones thyroïdiennes et les troubles du comportement. Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer le lien existant entre la thyroïde et le cerveau mais aucune n'est réellement établie à l'heure actuelle.

Chez le chien, l'hypothyroïdie est une affection endocrinienne majeure qui est bien souvent diagnostiquée chez des chiens âgés. Pourtant une étude émet l'hypothèse de différents stades dans l'hypothyroïdie canine dont un stade préclinique où le dépistage par les méthodes biologiques classiques serait infructueux. Les troubles cliniques et comportementaux seraient différents entre les stades; Ainsi les jeunes chiens pourraient être atteints de troubles comportementaux et de certains troubles métaboliques mais avoir des dosages hormonaux dans les limites de la normale.

Dans l'idée de cette hypothèse, une étude expérimentale a fait l'objet de ce travail, elle a eu pour but de vérifier si une supplémentation hormonale à base de lévothyroxine pouvait avoir un effet bénéfique sur des troubles comportementaux.

PREMIERE PARTIE:

Rappels bibliographiques: troubles
comportementaux en relation avec la
thyroïde, aspects généraux et appliqués
au chien

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES : TROUBLES COMPORTEMENTAUX EN RELATION AVEC LA THYROÏDE, ASPECTS GÉNÉRAUX ET APPLIQUÉS AU CHIEN

(Benoît et Garnier 1993; Doumith et Messing 1978; Duval 2003; Feldman et al. 2004; Ferguson 1993 et 1998; Garnier et Merveille 2007; Gosselin et al., 1981; Graham et al 2007; Johnson, Nachreiner et al. 1997; Kienle 1997; Lozano 1994; Martin et al. 1987; Milne et al., 1981; Panciera 1996 et 2001; Sintzel et al. 2004; Vlaeminck-Guillem 2003)

I Thyroïde et psychiatrie chez l'Homme

(Bonnaïfous 2000; Duval 2003; Lozano 1994; Martin et al. 1987; Sintzel et al. 2004)

Chez l'Homme, les hormones thyroïdiennes sont couramment prescrites dans le traitement des dépressions, seules ou en association avec un antidépresseur. Les patients réfractaires aux traitements conventionnels (soit environ 30% des malades) présentent une fréquence beaucoup plus importante d'hypothyroïdie subclinique (30 à 70%) que le reste des dépressifs. Ces observations suggèrent qu'un dysfonctionnement thyroïdien, même minime, pourrait être responsable d'une résistance de certains patients aux thérapeutiques habituelles.

La prévalence de l'hypothyroïdie dans la population générale est de 1% chez la femme, 0,1 % chez l'homme alors qu'elle est de 4 à 8 % au sein de la population psychiatrique avec 8-17 % chez les déprimés. Ces chiffres sont éloquentes et montrent bien que la dépression est le symptôme psychiatrique le plus représenté chez les patients souffrant d'une hypothyroïdie (clinique ou subclinique).

Il a été démontré chez l'Homme que la dépression peut être:

- Secondaire à une hypothyroïdie clinique: en effet ces deux maladies présentent des symptômes comportementaux identiques, comme un ralentissement psychomoteur, une baisse des performances affectives et mnésiques, une asthénie, une apathie, une indifférence affective et des troubles du sommeil. Chez l'hypothyroïdien, on aura en plus des troubles somatiques plus ou moins spécifiques. La correction de la dysendocrinie entraînera la résolution des symptômes psychiques et physiques, un traitement antidépresseur pouvant être associé au besoin.
- Associée à une hypothyroïdie subclinique (thyroxine ou T4 et tri-iodothyronine ou T3 dans les valeurs normales, TSH basale augmentée ou normale, TSH post-stimulation augmentée): dans ce cas, les troubles neuropsychiatriques sont le plus souvent isolés. Il s'agit de découverte fortuite après un bilan effectué du fait d'une non réponse au traitement. L'hypothèse est que l'hypothyroïdie est alors facteur déclenchant ou bien facteur d'aggravation de la dépression.

I.1 Dépression et axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien (HHT)

Depuis plus d'un siècle, la survenue de troubles mentaux au cours d'affections endocriniennes est observée et étudiée chez l'Homme. A tel point que ces dernières années, on a pu assister au développement des examens neuroendocrinologiques chez des patients psychiatriques indemnes de toute affection endocrinienne, afin d'évaluer l'activité du système limbo-hypothalamo-hypophysaire. Ceci du fait que l'axe hypothalamo-hypophysaire possède la caractéristique de recevoir des informations du cerveau et de les transmettre à des cellules cibles de l'organisme, via des hormones, qui en retour vont être capables de moduler l'activité cérébrale.

Dès lors, des troubles mentaux peuvent être présents même en cas d'altération minimale de la fonction thyroïdienne (troubles en hypo ou en hyper).

S'ils ne sont pas dans des valeurs normales, les paramètres biologiques sont légèrement modifiés et on se retrouve face à des valeurs de :

- T4 normales à augmentées,
- T3 normales,
- TSH normales à augmentées,
- TRH augmentées.

Les hypothèses principales, concernant le lien entre dépression et déficit thyroïdien, qui ressortent des études humaines menées depuis de nombreuses années sont présentées ci-dessous:

80 % des patients déprimés présentent des concentrations de T4 dans des valeurs normales à augmentées. Cette augmentation étant la conséquence d'une stimulation anormale de la thyroïde lors de dépression. Les hypothèses avancées sont les suivantes:

- * c'est l'hypercorticisme, souvent présent lors de dépression, par son action stimulante des neurones à la TRH qui est responsable d'une hyperactivité thyroïdienne,
- * un phénomène compensatoire, avec augmentation de la libération de T4, est mis en jeu afin de combler le déficit en HTI au niveau cérébral présent lors des dépressions.

Le plus souvent, la hausse de T4 ne concerne que le secteur cérébral et ne peut donc pas être décelée lors de dosages plasmatiques (le métabolisme thyroïdien cérébral étant spécifique et distinct de celui périphérique). C'est le cas, lors d'une baisse d'activité de la 5-déionidase de type II (5-DII) à l'origine d'une diminution du taux de conversion de T4 en T3 au niveau central.

Les concentrations de TSH, tout en restant dans des valeurs normales, peuvent être diminuées par absence de pic de sécrétion nocturne. Ceci est à l'origine d'une baisse des concentrations moyennes en TSH et donc d'une diminution globale des sécrétions d'HTI entraînant une hypothyroïdie centrale.

Mais les concentrations de TSH peuvent également se trouver augmentées (en relation avec une T4 augmentée). Il pourrait s'agir de la conséquence d'une baisse de

concentration en somatostatine dans les dépressions entraînant alors une diminution de l'inhibition de la libération hypophysaire de TSH.

La réponse de TSH à l'administration de TRH est modifiée dans de nombreux cas et ce malgré des concentrations en T4, T3 et TSH normales :

- ✓ elle est diminuée chez 25 % des déprimés avec parallèlement augmentation des concentrations en TRH; les principales hypothèses émises concernant l'hypersécrétion de TRH à l'origine d'une « down regulation » de ses récepteurs hypophysaires sont les suivantes :
 - une activation des neurones à la TRH, du fait de l'augmentation des glucocorticoïdes dans les dépressions.
 - Un déficit en transthyrétine (transporteur de la T4 au niveau cérébral), chez les patients déprimés, ayant pour conséquence une baisse de la biodisponibilité de la T4 cérébrale et donc une transformation en T3 insuffisante à l'origine d'une hypothyroïdie centrale (les concentrations périphériques en HTI restant normales). L'augmentation de production de TRH se fait afin de compenser le déficit en T3 cérébrale.
 - La baisse des niveaux cérébraux de sérotonine chez les patients déprimés est à l'origine d'une augmentation de la TRH cérébrale (la sérotonine étant inhibitrice de la libération de TRH).

Il a été démontré que les patients présentant une réponse de TSH à l'administration de TRH diminuée étaient ceux qui répondaient le moins bien aux antidépresseurs.

- ✓ Dans 10 % des cas, la réponse à la TRH est augmentée: chez plus d'un patient sur deux on retrouve des anticorps antithyroïdiens signant une hypothyroïdie subclinique.

I.2 Relation entre altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et neurotransmetteurs

Plusieurs neurotransmetteurs vont exercer une action (stimulatrice ou inhibitrice) sur l'axe HHT, c'est le cas notamment de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (schéma 1).

I.2.1 Catécholamines

Le mécanisme de la dépression met en jeu un dysfonctionnement noradrénergique: on observe une baisse des concentrations de noradrénaline (NA) dans l'espace intrasynaptique entraînant une hyperactivité des récepteurs bêta-adrénergiques post-synaptiques à l'origine d'une déficience de neurotransmission noradrénergique. La baisse de NA aura pour effet direct une baisse de la libération de TRH par l'hypothalamus et par conséquent une diminution de l'activité thyroïdienne.

L'hypothyroïdie peut également être à l'origine d'une dépression par son action sur le système adrénergique: Elle est, en effet, à l'origine d'une baisse de l'activité et du nombre des récepteurs adrénergiques post-synaptiques.

La relation étroite entre HTI et NA explique pourquoi il est parfois difficile de savoir si c'est la dépression qui est à l'origine de l'hypothyroïdie (même subclinique) ou le contraire.

1.2.2 Sérotonine

L'hypothyroïdie est responsable d'un dysfonctionnement de transmission sérotoninergique du fait d'une diminution de la synthèse et du turnover de la sérotonine, et par conséquent d'une diminution de sa concentration intrasynaptique, et d'une baisse de sensibilité des récepteurs post-synaptiques à la sérotonine.

Les concentrations sériques de sérotonine sont corrélés positivement à celles de T3. On comprend alors pourquoi, chez les patients déprimés, l'inhibition de l'activité de la 5- désiodinase de type II est responsable d'une diminution de concentration en sérotonine (via la diminution de la teneur cérébrale en T3).

Ici encore, on ne sait si c'est le dysfonctionnement sérotoninergique, rencontré lors de dépression, qui est responsable de l'hypothyroïdie ou inversement.

1.3 Intérêt d'une supplémentation en lévothyroxine pour le traitement des affections psychiatriques

L'intérêt d'associer les hormones thyroïdiennes iodées (HTI) aux traitements psychotropes classiques peut s'expliquer par leur relation étroite qu'elles entretiennent avec les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques principalement.

1.3.1 Effets sur le système noradrénergique

Lors de dépression, la mise en place d'une thérapeutique (IMAO, IRNA) aura pour effet d'augmenter la concentration en NA intrasynaptique (par inhibition de sa recapture et de sa dégradation) et ainsi de rétablir, par un phénomène de « down regulation », la sensibilité et le nombre des récepteurs béta-adrénergiques.

On observe une potentialisation des effets de l'antidépresseur par la lévothyroxine. En effet, il y a amplification de l'hyperactivité des récepteurs béta déjà présente et augmentation du pool de NA intrasynaptique.

1.3.2 Effets sur le système sérotoninergique

L'administration d'HTI sera responsable d'une augmentation de sérotonine au

niveau cérébral chez les hypo et les euthyroïdiens ainsi que d'une augmentation de la sensibilité de ses récepteurs.

Des études ont montrées l'influence de la fluoxétine sur l'activité de la 5-déiodinase de type II à l'origine d'une augmentation de la teneur cérébrale en T3 et donc d'une augmentation de celle de sérotonine.

I.3.3 Intérêts chez le patient réfractaire

L'administration de lévothyroxine permet:

- d'éviter une trop grande hypoactivité des récepteurs adrénérgiques qui ne pourrait alors plus être compensée par l'augmentation intrasynaptique de NA provoquée par l'IMAO,
- de limiter l'hypersécrétion de TRH endogène par rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus,
- de saturer la transthyrétine déficitaire par augmentation des concentrations cérébrales de T4.

On comprend alors pourquoi le traitement antidépresseur n'est efficace que si l'hypothyroïdie est corrigée conjointement par l'administration de lévothyroxine. C'est pour cette raison qu'il est indiqué, aujourd'hui chez l'Homme, de pratiquer un bilan thyroïdien en cas de mauvaise réponse à un traitement antidépresseur.

I.4 Conclusion

Alors que la plupart des déprimés ont des concentrations circulantes en T3, T4 et TSH normaux, il y a une altération évidente de l'axe HHT dans certains cas de dépressions, dans lesquels un ou plusieurs paramètres biologiques vont être modifiés, avec :

- augmentation de tT4 et/ou fT4 sans augmentation de T3
- réponse à la TRH augmentée (10 %) ou diminuée (25%)
- augmentation du taux d'anticorps antithyroïde à l'origine d'une hypothyroïdie centrale sans hypothyroïdie systémique
- augmentation de TRH dans le LCR.

Des petites modifications des concentrations en HTI, même si les concentrations sériques restent dans des valeurs normales, peuvent donc avoir des effets significatifs sur la fonction cérébrale. Les altérations de l'axe HHT dans les dépressions pourraient être partiellement expliquées par un dysfonctionnement des transmissions NA et/ou sérotoninergique; l'usage d'HTI exogènes auraient alors un effet bénéfique de part leur relation étroite avec les neurotransmetteurs.

II **La thyroïde et son dysfonctionnement chez le chien**

(Benoit et Garnier 1993; Doumith et Messing 1978; Feldman et al. 2004; Ferguson 1993 et 1998; Garnier et Merveille 2007; Gosselin et al., 1981; Graham et al 2007; Milne et al., 1981; Vlaeminck-Guillem 2003)

II.1 **Métabolisme thyroïdien**

L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien est organisé de façon hiérarchique: la TRH est sécrétée par l'hypothalamus puis gagne l'hypophyse antérieure, par le système porte. Elle va ensuite se lier à des récepteurs de la membrane des cellules thyrotropes (qui constituent 5 à 15% des cellules hypophysaires) et stimuler ainsi la synthèse et la libération de la TSH. Parallèlement, la TRH peut moduler la libération d'autres hormones hypophysaires parmi lesquelles la prolactine.

La TSH libérée dans la circulation générale va agir sur les cellules folliculaires de la thyroïde, en se fixant à des récepteurs spécifiques membranaires, aboutissant à la stimulation de la synthèse de la thyroglobuline (TG) et à la captation des iodures plasmatiques (ceux-ci proviennent essentiellement de l'alimentation mais ils peuvent également être apportés par certains médicaments, des produits de contraste radiologiques ou encore par l'application de produits antiseptiques).

Une fois captés, les iodures vont être oxydés et utilisés pour l'iodation des résidus tyrosines en place au sein d'une protéine à poids moléculaire élevée : la thyroglobuline (TG). Cette oxydation se produit au pôle apical de la cellule thyrotrope, sous l'action de la thyro-peroxydase, aidée de l'oxygène de l'air dissous. Le couplage des éléments mono- et diiodotyrosines de la thyroglobuline ainsi iodée, aboutit à la formation d'éléments précurseurs thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) toujours inclus dans la TG, expulsés par pinocytose et stockés dans la colloïde. Au moment de la synthèse hormonale, la thyroglobuline iodée est recaptée par la cellule thyrotrope, hydrolysée partiellement par les lysosomes afin de libérer T3 et T4 dont une partie va être sécrétée dans la circulation générale, donnant lieu à la production hormonale.

La synthèse thyroïdienne se fait de manière très inégale puisque parmi le pool d'hormones fabriquées, 80% sera de la T4 et seulement 20% de la T3 (forme active). En effet, la grande majorité de T3 provient ultérieurement de la désiodation extrathyroïdienne, par une monodésiodase, de T4 selon les besoins physiologiques (principalement dans le foie, mais également dans les reins, les muscles et le cerveau, à noter que dans ce dernier le métabolisme est géré par une enzyme spécifique, la 5-déiodinase de type II (5-DII) et que, contrairement à ce qui se passe au niveau périphérique, il semble que ce soit les concentrations plasmatiques de T4 qui déterminent la concentration intraneuronale de T3). Au niveau périphérique, la transformation de T4 préférentiellement en T3 ou rT3 se fait selon les besoins physiologiques du moment.

Une fois dans la circulation sanguine, plus de 99% des HTI se fixe à des protéines plasmatiques (seules les fractions libres de T4 et de T3 sont métaboliquement actives car capables de pénétrer dans les cellules). Les HTI exercent un rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et inhibent donc la libération de TRH et de

TSH.

De nombreux facteurs jouent un rôle dans les variations des concentrations des hormones thyroïdiennes, à savoir :

- * Différents neuromédiateurs ont une influence sur la régulation du système hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (figure 1)
- * Les concentrations en hormones thyroïdiennes varient de façon très importante au cours de la journée pour des raisons physiologiques, pathologiques (euthyroid sick syndrom) ou iatrogènes. C'est pour cette raison qu'il est très difficile d'avoir des valeurs de concentrations équivalentes d'un jour à l'autre. Mais il conviendra de toujours doser les HTI à distance de tout traitement médicamenteux pouvant influencer sur les concentrations hormonales.
 - D'un point de vue physiologique, les principales variations en concentrations hormonales sont dues à l'âge (tT4 est beaucoup plus élevée chez l'animal en croissance), à la race (les concentrations sont en générales plus importantes chez les petites races) et au fait que la sécrétion se fasse de manière pulsatile.
 - L'euthyroid sick syndrom représente quant à lui le plus grand piège pour le praticien. Dans ce syndrome, rencontré lors de certaines maladies chez des chiens euthyroïdiens, la concentration en tT4 est abaissée afin de limiter le métabolisme cellulaire (les concentrations en fT4 et en TSH semblent moins touchées); Il ne faut en aucun cas supplémenter ces chiens puisque les concentrations en HTI reviennent à des valeurs usuelles après traitement de la pathologie. L'euthyroid sick syndrom peut être le résultat d'une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, d'une infection ou d'une inflammation chronique, d'un diabète sucré, d'un désordre immunitaire, etc... c'est pour cette raison qu'il a été choisi d'écartier de l'étude expérimentale tous les chiens atteints d'une de ces affections.
 - Enfin de nombreux médicaments sont à l'origine d'une perturbation de la concentration en HTI, parmi lesquels: glucocorticoïdes, phénobarbital, diazépam, sulfamides, carprofène, progestagènes, anti-androgènes, etc... C'est pour cette raison qu'il est important, en clientèle, de réitérer le dosage des HTI si les concentrations trouvées sont basses chez un chien recevant un traitement médicamenteux quel qu'il soit, et ce 4-6 semaines après l'arrêt de ce traitement. Toutes les molécules concernées ont donc été logiquement proscrites durant toute la période de l'étude.

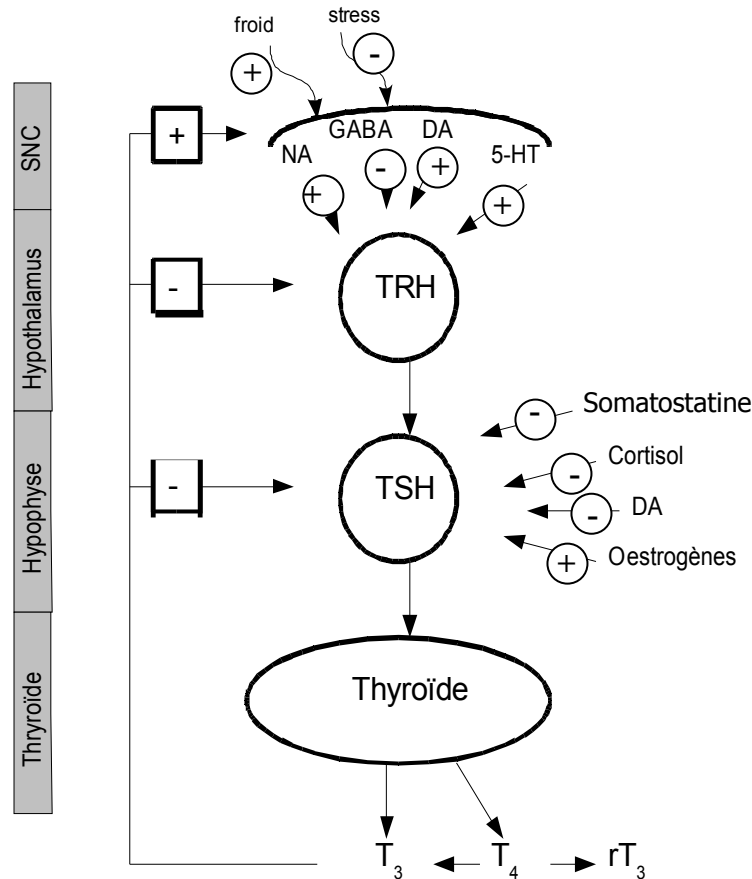


Figure 1: Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien (d'après Duval 2003). Les signes + et - indiquent, respectivement, les voies de stimulation et d'inhibition.

II.2 Les hypothyroïdies majoritaires chez le chien

(Doumith et Messing 1978; Feldman et al. 2004; Ferguson 1993 et 1998; Garnier et Merveille 2007; Gosselin et al., 1981; Graham et al 2007; Milne et al., 1981)

Ce travail portant sur les éventuels bénéfices d'une supplémentation en lévothyroxine sur certains troubles comportementaux, il convient d'effectuer quelques brefs rappels sur la principale affection thyroïdienne du chien, à savoir l'hypothyroïdie.

Bien qu'il s'agisse d'une des dysendocrinies les plus fréquentes dans le monde vétérinaire, son diagnostic reste encore difficile du fait d'une clinique non spécifique, de paramètres biochimiques fluctuants et de méthodes de dépistage à valeur prédictive faible.

La prévalence de l'hypothyroïdie canine est d'environ 1%. Et bien que tous les chiens soient susceptibles d'être atteints, on observe une plus grande prédisposition chez les individus:

- d'âge moyen à élevé (entre 2 et 10 ans avec un pic vers l'âge de 5 ans). Les symptômes apparaissent que lorsque plus de 75% du tissu thyroïdien est atteint.
- de race moyenne à grande (principalement Golden retriever, Labrador, Doberman,

Setter Irlandais, Schnauzer nain, Danois, Boxer et Caniche).

Aucune prédisposition liée au sexe n'a par contre été mise en évidence (contrairement à ce qui se passe chez l'Homme).

II.2.1 **Physiopathologie et épidémiologie**

L'hypothyroïdie d'origine primaire (atteinte primitive de la glande) est la plus fréquemment rencontrée dans l'espèce canine. Elle peut prendre deux formes (de prévalence identique):

- la thyroïdite auto-immune lymphoplasmocytaire qui se caractérise par l'infiltration lymphoplasmocytaire de la glande avec destruction progressive des follicules thyroïdiens par des auto-anticorps. Elle aboutit, après plusieurs années d'évolution, au remplacement complet de la glande par du tissu non fonctionnel. Le processus inflammatoire déclenché peut être détecté par le dosage sériques de ces autoanticorps, à savoir les anticorps antithyroglobuline (TgAA) .
- L'atrophie folliculaire idiopathique: il s'agit d'une dégénération idiopathique de la glande thyroïde, le parenchyme thyroïdien est progressivement remplacé par un tissu fibreux ou adipeux. L'étiologie de cette forme d'hypothyroïdie reste inconnue mais il pourrait s'agir de l'évolution ultime de la thyroïdite lymphoplasmocytaire.

La perte progressive du tissu glandulaire fonctionnelle va avoir pour conséquence une cascade de modifications:

- diminution de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T3 et T4)
- baisse du rétrocontrôle négatif de ces hormones sur l'axe hypothalamo-hypophysaire
- augmentation compensatoire de la sécrétion de TRH et de TSH.

Au début de la maladie, l'augmentation de synthèse de TRH et TSH permet de maintenir une production en HTI convenable, mais cette concentration chute au fur et à mesure de l'évolution et les signes cliniques deviennent alors de plus en plus évident.

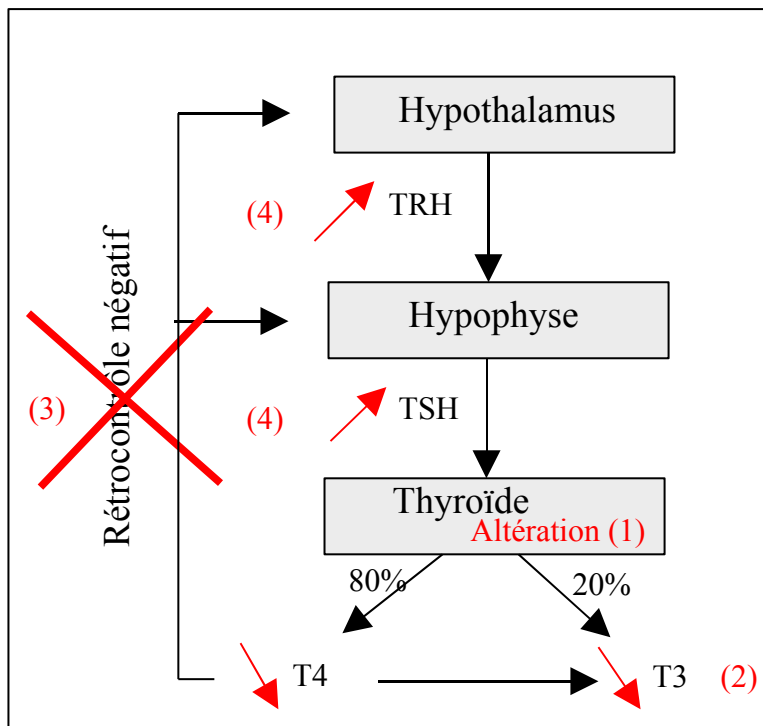


Figure 2: Physiopathologie de l'hypothyroïdie : cascade hypothalamo-hypophysaire-thyroïdienne

Les hypothyroïdies secondaires (origine hypophysaire) ou tertiaire (origine hypothalamique) sont, quant à elles, très rares dans l'espèce canine.

Le mécanisme d'action des HTI réside dans la capacité de la T3 à contrôler, positivement ou négativement, l'expression de gènes cibles dans le noyau cellulaire. Ceci nécessite donc différentes étapes comme la sécrétion des HTI, leur transport plasmatique, leur transport transmembranaire, la désiodation de la T4 en T3 (forme active) dans les tissus cibles, son transport cytosolique vers le noyau et son interaction avec des récepteurs intranucléaires spécifiques. Toutes ces étapes peuvent se trouver perturbées dans l'hypothyroïdie

II.2.2 Les différents stades d'évolution (Graham et al. 2007)

On peut différencier quatre stades d'évolution dans la thyroïdite lymphoplasmocytaire selon le degré d'atteinte de la glande:

1. la thyroïdite subclinique

L'infiltration lymphoplasmocytaire est limitée: elle est focale et concerne uniquement la périphérie de la glande. Le tissu thyroïdien apparaît normal d'un point de vue histologique, seul la présence des TgAA sériques permet d'établir le diagnostic.

2. l'hypothyroïdie subclinique avec TgAA positif

60 à 70% de la glande thyroïde est alors atteinte, il y a sécrétion compensatoire de TSH qui va stimuler la synthèse des HTI. D'un point de vue histologique, les cellules folliculaires apparaissent modifiées. Biologiquement, on a la présence d'anticorps anti-thyroglobuline, les concentrations sériques de TSH sont augmentées alors que celles de T4 et T3 restent dans les valeurs usuelles.

Par la suite, nous avons fait le choix de confondre ces 2 stades car ils sont identiques d'un point de vue biologique (mis à part l'élévation des concentrations de TSH dans le second cas) et clinique (absence de symptômes).

3. l'hypothyroïdie avec TgAA positif

Plus de 75% du tissu thyroïdien a été détruit par l'inflammation. La production de T4 ne peut alors plus être maintenue et il y a apparition des signes cliniques (ils peuvent néanmoins n'apparaître que dans les douze mois qui suivent l'installation de ce stade). Du point de vue biologique, on a donc diminution des concentrations sériques en tT4, augmentation de celles de TSH et présence de TgAA.

4. l'hypothyroïdie atrophique non inflammatoire

Il y a alors remplacement du tissu thyroïdien par du tissu fibreux ou adipeux avec disparition des cellules inflammatoires et donc disparition des TgAA de la circulation sanguine. L'histologie est dominée par un tissu d'apparence non inflammatoire et atrophié.

Cette fin d'évolution de la thyroïdite participe à 50% aux hypothyroïdies canines avec TgAA négatif (hypothyroïdies idiopathiques). L'autre moitié reste de cause inconnue car il n'existe, à l'heure actuelle, aucun test diagnostique permettant de déceler les formes subcliniques. Certaines hypothèses considèrent l'atrophie idiopathique non inflammatoire comme étant la fin d'évolution des thyroïdites auto-immunes inflammatoires et d'autres écoles comme étant des entités cliniques en tant que telles. Discuter ces deux hypothèses n'est pas l'objet de ce travail.

En considérant que l'évolution se fait sur plusieurs années, on comprend aisément pourquoi les symptômes cliniques sont différents selon le stade de la maladie et donc l'âge du chien.

D'après la figure 3, si on veut ne s'intéresser qu'aux chiens qui se situent à des stades précliniques d'hypothyroïdie, il faudra se limiter aux chiens d'âge compris entre 1 an et environ 5 ans (en considérant que les symptômes cliniques peuvent se déclarer jusqu'à un an après les premières modifications biologiques). Nous verrons, par la suite,

que l'analyse du profil des chiens inclus dans notre étude expérimentale va bien dans ce sens du fait qu'il s'agit de chiens dont les symptômes cliniques sont améliorés par la lévothyroxine et donc susceptibles de présenter des dysfonctionnements thyroïdiens malgré des dosages hormonaux dans les valeurs usuelles.

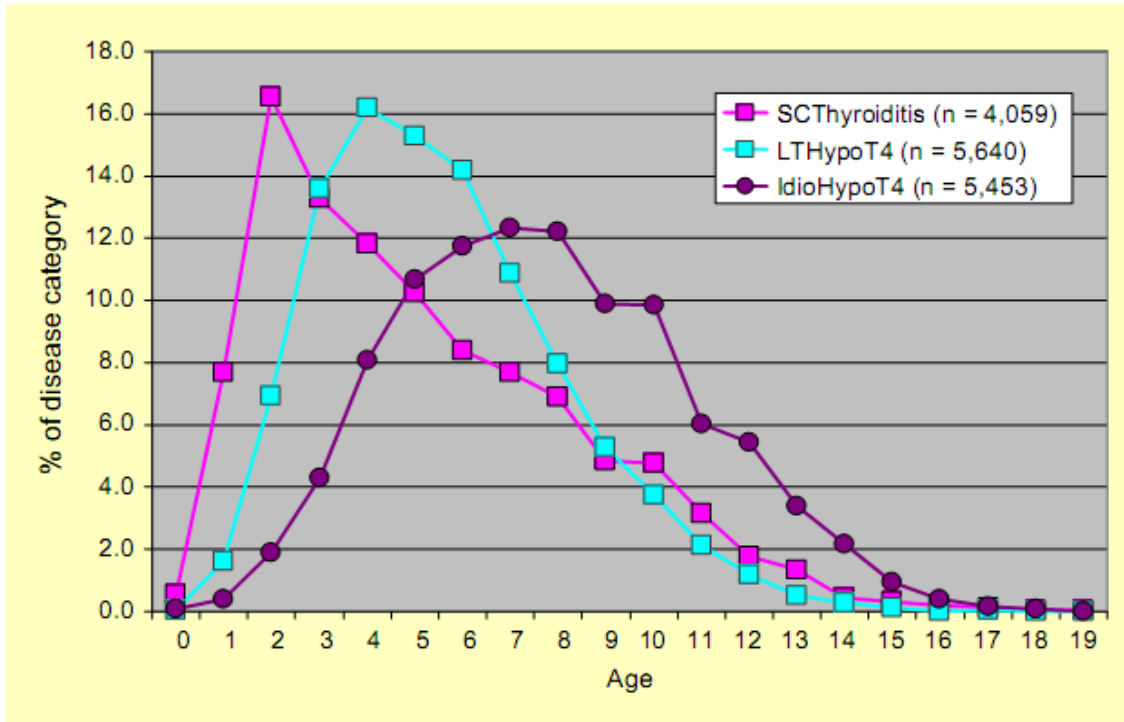


Figure 3 (d'après Graham et al 2007): Distribution des différentes catégories de thyroïdite et de leur répercussions cliniques selon l'âge des chiens. D'après une étude réalisée sur un échantillon de 143 800 sujets. SCThyroiditis correspond aux chiens présentant une thyroïdite subclinique avec TgAA positif (nos stades 1 et 2); LTHypo T4 correspond aux chiens atteints d'une hypothyroïdie avec TgAA positif (notre stade 3) et IdioHypoT4 aux chiens avec une hypothyroïdie idiopathique et des TgAA négatifs (notre stade 4).

D'autres études, comme le montre le tableau ci-après, ont mis en évidence une incidence notable de la race sur la répartition chiens avec TgAA positifs (atteints d'une thyroïdite) / chiens avec TgAA négatifs (atteints d'une atrophie idiopathique). Par exemple, chez le Setter Anglais, 80% des chiens hypothyroïdiens sont TgAA positifs alors qu'ils ne sont que 30% chez le Pinscher Doberman. Ces résultats suggèrent soit une différence de vitesse d'évolution de la thyroïdite lymphoplasmocytaire, soit une prédisposition de certaines races pour une forme plutôt qu'une autre (hypothyroïdie inflammatoire ou non).

Ces hypothèses sont confirmées par d'autres études qui reprennent le même type de courbes que dans la figure 3 mais en distinguant les chiens selon leur race: les courbes sont de même aspect mais déplacées à droite ou à gauche selon la race.

Il pourrait donc exister, selon la race du chien considérée, une différence dans l'âge d'apparition des signes cliniques ainsi que dans les symptômes cliniques à proprement parlés.

Tableau I (d'après Graham et al 2007): Proportion de chiens avec des TgAA sériques en fonction de la race. Etude menée d'après 11 606 sérums de chiens hypothyroïdiens confirmés par dosage hormonal (avec un minimum de 40 sujets par race).

Breed	TgAA-negative hypothyroidism	TgAA-positive hypothyroidism	Total hypothyroidism	Proportion TgAA-positive
English Setter	12	61	73	84%
Chesapeake Bay Retriever	15	36	51	71%
Golden Retriever	475	1050	1525	69%
Rhodesian Ridgeback	15	27	42	64%
Boxer	93	166	259	64%
Siberian Husky	45	74	119	62%
Irish Setter	16	26	42	62%
Cocker Spaniel	451	683	1134	60%
Border Collie	31	44	75	59%
Dalmatian	110	152	262	58%
Maltese Dog	39	52	91	57%
American Pit Bull Terrier	19	25	44	57%
Shetland Sheepdog	303	395	698	57%
Beagle	240	276	516	53%
Australian Shepherd	31	32	63	51%
Mixed breed	1249	1286	2535	51%
Akita	22	22	44	50%
Great Dane	30	29	59	49%
Brittany Spaniel	36	33	69	48%
Scottish Terrier	31	26	57	46%
Malamute	36	30	66	45%
Samoyed	30	23	53	43%
Labrador Retriever	577	376	953	39%
Rotweiler	102	60	162	37%
Chow Chow	53	28	81	35%
Springer Spaniel	75	38	113	34%
German Shepherd Dog	101	50	151	33%
Shih Tzu	31	14	45	31%
Keeshond	34	15	49	31%
Doberman Pinscher	392	135	527	26%
Poodle	68	22	90	24%
Collie	95	26	121	21%
Pomeranian	33	9	42	21%
Dachshund	68	13	81	16%
Grand total	5680	5926	11606	51%

La mise en évidence de TgAA sériques chez des chiens cliniquement sains pourraient donc servir de diagnostic précoce des hypothyroïdies inflammatoires chez le chien. Pourtant, les méthodes actuelles ne sont pas encore suffisamment fiables pour pouvoir être utilisées comme élément de diagnostic préclinique des hypothyroïdies.

II.2.3 Signes cliniques

(Desvergnès 2008; Feldman et al. 2004; Scott- Moncrieff 2007; Vlaeminck-Guillem 2003)

La diversité des actions exercées par les HTI, et le fait qu'il existe différents stades d'évolution dans l'hypothyroïdie rendent le tableau clinique très varié. L'action générale des HTI est d'accroître les métabolismes: elles augmentent en effet la consommation d'oxygène de tous les tissus et la production de chaleur par l'organisme en favorisant la thermogénèse obligatoire. D'autre part, les HTI sont hyperglycémiantes en accélérant l'absorption intestinale de glucose, en accroissant la glycolyse et en réduisant la néoglucogénèse. Dans le métabolisme protidique, les HTI interviennent de façon discordante, avec une stimulation conjointe de la synthèse et du catabolisme protidiques; ce dernier prédominant cependant avec une fonte musculaire. L'action des HTI sur le métabolisme lipidique est également complexe avec une action stimulatrice de la synthèse du cholestérol aux concentrations physiologiques mais inhibitrice à des concentrations supérieures, et une stimulation de la lipogénèse ainsi que de la lipolyse.

Aucun tissu n'échappe à l'action des HTI, leur intervention à tous les niveaux du métabolisme est telle qu'un défaut ou un excès de synthèse se manifeste cliniquement par des symptômes très polymorphes et variables d'un individu à l'autre.

L'appréciation de l'efficacité du traitement substitutif est faite d'après l'évolution des signes physiques et comportementaux. Il est important de noter qu'il existe des différences significatives dans la rapidité de correction de ces troubles (allant de quelques jours à plusieurs mois) mais ils sont pratiquement tous réversibles avec un dosage hormonal adapté. Nous n'allons pas rappeler ici tous les signes cliniques pouvant être rencontrés lors d'hypothyroïdie mais juste classer les principaux symptômes en fonction de leur vitesse de résolution sous supplémentation hormonale, de la plus rapide à la plus lente:

- Les signes généraux (léthargie, intolérance à l'effort, temps de récupération allongé, tachypnée, fatigabilité avec hypersomnie diurne, hypo- ou dysomnie nocturne...) sont très rapides à se résoudre. En effet, les chiens sous traitement retrouvent en seulement quelques jours leur forme physique, ils dorment mieux et ne sont plus essouffés après un léger effort, ils sont également plus vifs et apparaissent donc « rajeunis ». L'alternance diarrhée/constipation provoquée par la diminution de la motilité intestinale disparaît également très rapidement.
- Les premiers signes neurologiques à être corrigés sont les troubles comportementaux (agressivité, malpropreté, anxiété, TOC ...) pour lesquels les propriétaires rapportent une amélioration nette cinq à quinze jours après le début du traitement.
- Les troubles de l'appétit (hyporexie, dysorexie) sont corrigés après environ deux semaines. Il se peut qu'ils soient sous la dépendance de la concentration de leptine circulante, hormone satiétogène dont les taux sont inversement proportionnels à ceux de T3.

- Les paramètres biologiques (lipidémie et cholestérolémie principalement) se normalisent progressivement en une à deux semaines.
- Après environ un mois de traitement, les désordres dermatologiques commencent à régresser (*Scott-Moncrieff 2007; Feldman et al 2004*).
Un début de repousse du poil est visible dès le premier mois de traitement, les hormones thyroïdiennes étant nécessaires à l'initiation de la phase anagène. Mais il peut se passer plusieurs mois avant que le pelage reprenne son aspect normal (de même pour la disparition de l'hyperpigmentation).
Chez certains chiens hypothyroïdiens, du fait d'une hétérogénéité de morphologie des follicules pileux et des cycles pilaires entre les races, on pourra observer une hypertrichose localisée (races à poils courts: Boxer, Pinscher). Par perte des poils primaires, le pelage peut aussi prendre un aspect de poils de chiot. Tous ceci sera résolu plusieurs semaines après l'instauration du traitement par reprise d'une synthèse protéique et d'une activité mitotique correctes, ainsi que par l'augmentation de la consommation d'oxygène cutanée sous l'action des HTI.
- Les désordres cardiaques sont réversibles après un à deux mois de traitement. Par ses effets mimants les actions bêta-adrénergiques des catécholamines (chronotrope, inotrope et dromotrope positifs), la lévothyroxine lutte contre la bradycardie et la légère hypotension artérielle rencontrée dans les hypothyroïdies.
- L'obésité, si elle est présente (par baisse du métabolisme basal et diminution de l'activité physique), et en cas d'association d'un régime hypocalorique, disparaît progressivement à raison de 3 à 5% de perte de poids par mois. Les HTI, hormis leur action sur le métabolisme général, vont permettre une mobilisation accrue des triglycérides stockés dans le tissu adipeux et diminuer la concentration de leptine circulante (hormone intervenant dans la régulation du poids, *Desvergnès 2008*).
- Les désordres neuro-musculaires (ataxie, syndrome vestibulaire, faiblesse musculaire, paralysie du nerf facial, myalgies...), si ils sont présents, mettent le plus souvent un à trois mois avant d'être résolus. Ils peuvent être la conséquence d'une hyperlipidémie centrale, d'une accumulation de mucopolysaccharides ou bien de phénomènes de démyélinisation, d'axonopathies ou d'athérosclérose provoqués par un déficit en HTI.
- Les troubles de la reproduction sont les derniers à se corriger (jusqu'à dix mois après le début du traitement). Par reprise d'une sécrétion normale de LH et FSH sous l'influence des HTI, les troubles de la fertilité, les problèmes de libido, les atrophies testiculaires ou encore les anœstrus prolongés tendent à disparaître. On a également amélioration des cas de galactorrhée par disparition de l'hyperprolactinémie (conséquence directe de l'hypersécrétion endogène de TRH).

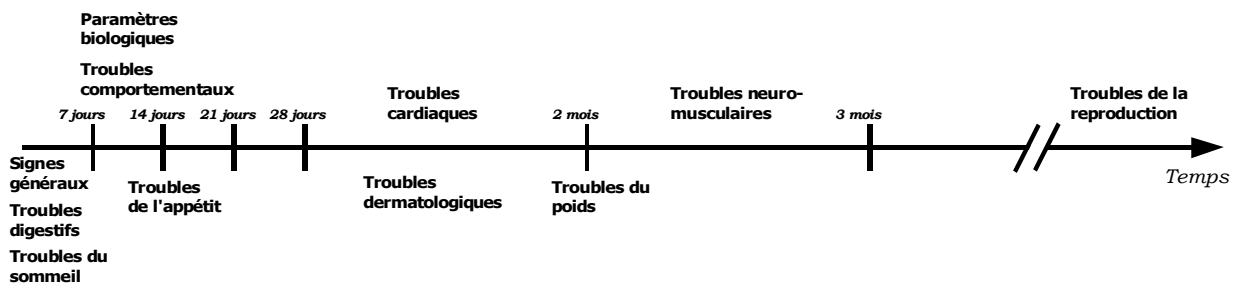


Figure 4 : Principaux symptômes rencontrés dans les troubles thyroïdiens selon leur vitesse de correction sous traitement substitutif.

Sous traitement hormonal substitutif, les symptômes cliniques et comportementaux de l'hypothyroïdie que nous avons cités ci-dessus sont donc tous améliorés mais selon des temps très variables.

Alors pourquoi ne pas penser que les symptômes qui tendent à disparaître les premiers (dont les troubles comportementaux) soient également les premiers à apparaître. Si cela est le cas et d'après la figure 3, on pourrait alors différencier trois groupes de chiens « malades » :

- ✓ des jeunes chiens sans signes cliniques mais avec des TgAA circulants. On pourrait alors supposer que ces chiens présentent des troubles comportementaux uniquement.
- ✓ des chiens d'âge jeune à moyen avec des TgAA et des signes cliniques débutants (principalement métaboliques).
- ✓ des chiens d'âge avancés sans TgAA mais avec des signes cliniques, et notamment dermatologiques, typiques de l'hypothyroïdie.

C'est principalement ce point qui a motivée l'étude expérimentale: savoir s'il était possible que des chiens jeunes, avec des troubles comportementaux réfractaires aux traitements psychotropes classiques, puissent en fait être des chiens souffrant d'hypothyroïdie préclinique. Dans ce cas, même en l'absence de dosage biologique en faveur d'une hypothyroïdie, une supplémentation en lévothyroxine pourrait être favorable et les symptômes comportementaux tendraient à s'améliorer en quelques jours.

II.2.4 Traitements disponibles chez le chien

(Feldman et al. 2004; Garnier et Merveille, 2007; Le traon et al. 2008)

La seule molécule disponible en médecine vétérinaire est la lévothyroxine sodique, il s'agit du traitement initial de choix des hypothyroïdies chez l'Homme. Depuis peu, deux produits se partagent le marché :

- Le Forthyron[®] (AMM depuis mars 2006) : disponible en comprimé sécable de 200 µg ou 400 µg.
- Le Leventa[®] (commercialisé depuis le 15 septembre 2008) : solution buvable dosée à 1

mg/ml, disponible en flacon de 30ml, à conserver entre 4 et 9° C.

Il est conseillé d'instaurer le traitement à la dose de 40 µg/kg/jour. Il s'agit de la dose nécessaire pour avoir une T4 sérique dans les valeurs usuelles chez un chien thyroïdectomisé. Cette posologie est environ dix à quinze fois supérieure à celle utilisée chez l'Homme du fait d'une absorption beaucoup plus faible de la lévothyroxine dans l'espèce canine (40 à 80% chez l'Homme contre 22 +/- 5 % chez le chien) et d'une demi-vie plus courte (1 semaine contre 12 à 24 heures selon la forme galénique).

D'après les RCP des deux spécialités, il est recommandé d'administrer le traitement en deux prises pour le Forthyron® et une seule prise pour le Leventa®. De plus, la durée d'action (temps durant lequel les paramètres biologiques thyroïdiens se situent dans des valeurs usuelles), évaluée à 12 heures pour le Forthyron® et 24 heures pour le Leventa®, et la biodisponibilité, double pour la forme liquide versus comprimés, impliquent une différence dans le rythme d'administration de ces deux médicaments.

Pourtant, la mode actuelle est à une seule prise journalière quelle que soit la forme galénique utilisée. Ceci afin de mimer la sécrétion hormonale physiologique et d'éviter une inhibition trop longue de l'axe hypothalamo-hypophysaire (du fait d'une concentration hormonale « en plateau »), la TRH étant indispensable à la sécrétion de nombreuses hormones dont la mélatonine et la prolactine.

Il est recommandé d'administrer le médicament sur un animal à jeun (l'absorption étant significativement plus faible et sa vitesse ralentie dans le cas contraire, avec une C_{max} diminuée d'environ 45 % et un t_{max} doublé) et de préférence le matin (t_{max}= 3 heures) pour avoir un effet thérapeutique pendant la période d'activité de l'animal.

Du fait d'une importante variabilité individuelle en ce qui concerne l'absorption et le métabolisme de la T4 exogène, il est possible, dans un deuxième temps, d'ajuster la dose et la fréquence d'administration afin d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. En effet, l'absorption intestinale (prédominante au niveau de l'iléon et du colon) est influencée par la forme galénique et certains composés intraluminaux (protéines plasmatiques, facteurs alimentaires solubles et flore intestinale). Tous ces composés sont susceptibles de transporter la lévothyroxine et donc de modifier son absorption; de ce fait, plus la fixation sera importante et plus la réponse clinique sera faible. De plus, chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, l'élimination de la molécule sera diminuée et les risques de thyrotoxicose en conséquence plus élevés.

Une administration journalière unique devra être préconisée chez les sujets avec un métabolisme ralenti, la durée d'action étant alors prolongée .

L'ajustement de la dose ne devra se faire qu'après un certain délai et toujours progressivement: 2 semaines après l'instauration du traitement selon les dosages hormonaux et 6-8 semaines après par l'appréciation de la réponse clinique. Si la concentration en tT4 est inférieure à 35 nmol/L, et en cas d'absence de correction clinique, la posologie pourra être augmentée de 50 %.

Il est important de noter qu'il n'y a jamais d'accumulation de lévothyroxine sodique dans l'organisme, même après plusieurs semaines de traitement à fortes doses, et qu'il n'y a pas d'inhibition de la T4 endogène aux doses habituelles. Les dosages de la tT4 affichent, en effet, des valeurs basales 34 heures après la prise médicamenteuse.

III Les troubles du comportement chez le chien

(Dramard 2007; Dramard et Benoit 2004; Mège et al. 2003)

Afin de mieux comprendre les troubles dont souffrent les chiens inclus dans l'étude expérimentale, il est important de passer en revue les principaux syndromes rencontrés en pathologie du comportement dans l'espèce canine. Pour plus de clarté, il a été choisi de les présenter, non pas selon leur diagnostic nosographique, mais en tenant compte de l'état émotionnel. Tous les termes spécifiques employés (notés d'une *), ainsi que les molécules disponibles pour le traitement sont définis dans le glossaire de la thèse.

III.1 Les principaux syndromes

Il n'est pas question ici de présenter un document complet sur l'état de la science en matière de troubles du comportement dans l'espèce canine, mais uniquement de poser quelques éléments, forcément simplifiés, qui nous permettront de comprendre la démarche qui a été mise en place pour l'étude expérimentale, objet de la deuxième partie.

Dans un deuxième temps, seront évoqués les relations que peuvent entretenir certains troubles du comportement avec un désordre thyroïdien d'après des données bibliographiques et des communications personnelles d'un vétérinaire comportementaliste.

III.1.1 Les phobies

Il s'agit de trouble émotionnel caractérisé par des manifestations de peur ou de crainte en présence d'un stimulus déclencheur qui appartient à son environnement habituel (par exemple: phobie de l'orage).

On distingue deux types de phobies selon leurs origines: les phobies post-traumatiques (la notion de traumatisme étant relative à l'intensité du stimulus ainsi qu'à l'état réactionnel de l'animal) et les phobies ontogéniques qui résultent des conditions de développement (syndrome de privation stade I*).

Trois stades peuvent être différenciés:

- la phobie simple : le chien présente des réactions phobiques suite à un stimulus déclencheur bien identifié. Ces réactions sont brèves et s'apaisent rapidement à la disparition du stimulus. L'évolution se fait vers la guérison spontanée ou l'aggravation du fait d'une anticipation (qui conduit le plus souvent au stade II de l'état phobique).
- La phobie complexe ou stade II: il n'y a plus un seul élément déclencheur mais il s'agit ici d'un groupe de stimuli. L'animal réagit à son environnement par de nombreuses réponses d'évitement. L'évolution se fait vers l'anxiété.
- Stade III ou stade pré-anxieux: le chien est dans un état de peur quasi-permanente qu'il est difficile de distinguer d'un état anxieux.

L'animal présente des manifestations neurovégétatives, déficitaires et/ou productives. Trois neurotransmetteurs entrent en jeu successivement:

- * stade I: c'est une réaction de peur typiquement adrénergique caractérisée par des tremblements, des mictions émotionnelles, une tachypnée, une mydriase, des réactions de fuite ou d'agression (par peur ou par irritation)...
- * stade II: aux réactions de peur s'ajoute le phénomène d'anticipation qui est sous dépendance dopaminergique.
- * Stade pré-anxieux: le chien présente simultanément des réponses de fuite et d'inhibition, l'apparition d'activités substitutives est fréquente. Il existe une forte perturbation du système sérotoninergique.

Les phobies, en se généralisant, peuvent évoluer vers un état d'anxiété intermittente, parfois associée à un hyperattachement secondaire*.

Classiquement, le traitement des phobies fait appel à une thérapie comportementale (désensibilisation*, contre-conditionnement*) associée ou non à un produit psychotrope. Différentes molécules peuvent être employées :

- un diffuseur d'hormones d'apaisement (collier ou diffuseur DAP®),
- un nutraceutique (Anxitane®, Zylkène®),
- un anti-hypertenseur (propranolol, clonidine),
- la trioxazine (Relazine®),
- la sélégiline (Selgian®) si les comportements évoquent un trouble dopaminergique (hypervigilance, dyspepsie),
- un régulateur sérotoninergique (clomipramine ou ISRS) si les réactions de peur sont dominées par de l'impulsivité.

III.1.2 L'anxiété

Il s'agit d'un trouble émotionnel caractérisé par un état réactionnel où l'apparition de manifestations neurovégétatives analogues à celles de la peur sont fréquentes et les activités substitutives exacerbées. Le stimulus déclencheur reste inconnu, c'est pourquoi l'anxiété peut être défini comme une peur sans objet. Il existe certainement une sensibilité individuelle au déclenchement d'un état anxieux même si celui-ci peut être la conséquence de troubles du développement*, de troubles de la communication entre chiens d'un même groupe, ou de troubles organiques (dysendocrinie, douleur chronique, état de sénescence).

L'animal ressent de la peur :

- par accès soudain : **anxiété paroxystique**. Elle est caractérisée par une augmentation de l'activité des systèmes noradrénergiques à l'origine de manifestations neurovégétatives (telles qu'une tachycardie, un ptialisme, de la diarrhée, des mictions émotionnelles...) et comportementales (crise de panique). Elle est stable dans le temps.
- par périodes plus ou moins longues : **anxiété intermittente**. Les dérégulations des

systèmes noradrénergiques et dopaminergiques génèrent une hypervigilance, l'augmentation des comportements moteurs, de l'agressivité. Dans ce type d'anxiété, les agressions par peur ou par irritation sont fréquentes. L'anxiété intermittente peut évoluer vers une anxiété permanente, une dysthymie, avec désorganisation progressive des autocontrôles ou une instrumentalisation des agressions*.

- de manière quasi-ininterrompue : **anxiété permanente**. Les manifestations neurovégétatives sont souvent moins intenses et le comportement est dominé par de l'inhibition (forte diminution du comportement exploratoire, absence de comportements agressifs, présence d'activités substitutives comme de la boulimie, du léchage ou de la potomanie). L'évolution de ce type d'anxiété se fait vers la stabilité ou la dépression.

Dans la plupart des cas, l'utilisation de psychotropes est indispensable pour traiter une anxiété: le propranolol va être intéressant dans l'anxiété paroxystique; dans l'anxiété intermittente ou permanente, le choix de la molécule sera fonction des symptômes dominants, on pourra employer par exemple un ISRS, la clomipramine ou encore la sélégiline. Le traitement pharmacologique doit être accompagné d'une thérapie comportementale qui devra comporter: une thérapie anxiolytique par le jeu, la restauration d'une bonne communication avec l'animal, une thérapie de régression sociale dirigée (produisant un cadre hiérarchique rassurant pour le chien) et l'acquisition ou la réacquisition de ses autocontrôles.

III.1.3 La dépression

Il s'agit d'un trouble de l'humeur caractérisé par un état d'inhibition générale, une apathie, une grande tristesse, des troubles du sommeil et des troubles de l'appétit. Elle est spontanément irréversible.

On distingue deux types de dépression:

- * la dépression aiguë: elle survient le plus souvent une dizaine de jours après un traumatisme (punition ou douleur violente, perte d'un être d'attachement, changement brutal du mode de vie). L'animal présente une apathie extrême, une anorexie et une hypersomnie. Elle peut être spontanément réversible en une quinzaine de jours.
- * la dépression chronique: elle fait suite à une anxiété non traitée ou une dépression aiguë, mais elle peut aussi être provoquée par un syndrome de privation de stade III* (dépression du chiot), une dysendocrinie ou une affection cérébrale (tumeur, infection virale...). L'animal est beaucoup moins apathique et présente parfois de violentes réactions émotionnelles (crises d'agitation d'apparition brutale). On note des insomnies voire des dysomnies. L'appétit fluctue, passant de l'anorexie à la boulimie.

Le traitement médical de la dépression aiguë fait appel à la miansérine éventuellement en association ou en relais avec la sélégiline ou la trioxazine. Ces molécules ayant pour propriétés de relancer l'activité et, surtout pour la première,

l'appétit.

Dans le cadre d'une dépression chronique, plusieurs molécules peuvent être utilisées: clomipramine, ISRS, sélégiline. La clomipramine et la sélégiline sont très intéressantes chez le chien âgé car elles augmentent les capacités cognitives par leur action respective sur le système cholinergique et dopaminergique. Le Novifit® (SAME) est un nutraceutique très intéressant chez le chien ou le chat âgé souffrant de dépression, son effet antidépresseur apparaissant dès les premiers jours sans les effets secondaires souvent gênants des antidépresseurs classiques.

Une thérapie par le jeu devra être entreprise parallèlement ainsi que l'isolement du lieu de couchage pour avoir un sommeil réparateur.

III.2 Comportement et thyroïde: données bibliographiques et communications personnelles (Docteur V. Dramard)

(Aronson 1998; Beaver 1999 et 2003; Bonnafous L. 2000; Dramard V. 2004; Fatjo et al. 2002; Houpt 2003; Lozano F. 1994; Marion M. 2007; Martin et al. 1987; Pageat 1998; Sintzel et al. 2004)

Les hormones participent aux réponses émotionnelles de l'individu, il est donc logique que les endocrinopathies se traduisent par des modifications de l'état émotionnel et de l'humeur. Aussi, toute apparition brutale d'un trouble du comportement chez un chien doit-elle faire suspecter une dysendocrinie et plus particulièrement un désordre thyroïdien (rappelons qu'un déficit cérébral mineur en T₃ n'est pas forcément détectable par les dosages plasmatiques).

L'influence indéniable des hormones thyroïdiennes sur le fonctionnement du SNC semble directement liée à leur action sur les systèmes noradrénergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques et gabaergiques.

III.2.1 Agressivité *(Aronson 1998; Beaver B.V. 1999 et 2003; Fatjo J. et al, 2002; Houpt K.A. 2003; Marion M. 2007)*

Certains chiens souffrant d'hypothyroïdie se montrent, paradoxalement, très excités et agressifs. Ces manifestations sont possibles même en l'absence d'autres signes typiques d'hypothyroïdie. Selon une étude, l'hypothyroïdie serait impliquée dans 1 à 7% des cas d'agression chez le chien (Beaver 1999). Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'influence qu'on les HTI sur le *turnover* de la sérotonine ainsi que sur l'augmentation de la sensibilité des récepteurs à la dopamine (ces deux neurotransmetteurs ayant un rôle important dans le contrôle des agressions). Un déficit thyroïdien serait, en effet, responsable d'une baisse de la concentration cérébrale en sérotonine, qui pourrait conduire à des agressions par augmentation de l'impulsivité, et d'un dérèglement dopaminergique à l'origine d'une augmentation des phénomènes d'anticipation.

Les types d'agressivité les plus souvent rencontrés lors de ces états d'hypothyroïdie subclinique sont les « agressions par irritation » et les « agressions par peur ». Elles sont assez caractéristiques puisqu'il s'agit de chiens jusqu'alors sans

problème et qui deviennent agressifs brutalement ou dont l'agressivité s'accroît brusquement. Contrairement aux agressions par irritation où la morsure est plus ou moins contrôlée, les agressions par peur donnent souvent lieu à des attaques non contrôlées donc plus dangereuses.

Une étude a permis de montrer une diminution significative de ce type d'agression avec la mise en place d'un traitement à base de lévothyroxine (Aronson 1998).

III.2.2 **Peur et anxiété** (Dardalhon S. 2005, Houpt K.A. 2003)

Une étude rétrospective a montré qu'une hyperprolactinémie était associée à la manifestation de troubles anxieux chez le chien. Or on sait que la synthèse de prolactine est freinée par les hormones thyroïdiennes; il est donc possible qu'une hypersécrétion de prolactine puisse être la conséquence d'un déficit thyroïdien. La peur et l'anxiété seraient aussi liées au dérèglement des systèmes sérotoninergique (impulsivité) et noradrénergique (hypervigilance).

III.2.3 **Hyperactivité, déficit d'autocontrôles, TOC, tristesse et apathie**

Les systèmes monoaminergiques semblent être en cause dans ces désordres. En effet, un déficit en HTI tendrait :

- à augmenter, dans un premier temps, le nombre de récepteurs β -adrénergiques ce qui se manifesterait, chez les chiens suspectés de dérèglement thyroïdien, par une hypervigilance précoce. Les réactions cliniques de ces animaux évoquant alors fortement une phobie.
- Puis, dans un second temps, la désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques aboutirait à une attitude d'indifférence et d'apathie (symptômes classiques dans les hypothyroïdies cliniques).

Un dérèglement des systèmes dopaminergique et sérotoninergique expliquerait l'hyperactivité « paradoxale » constatée et l'existence de TOC. La diminution des concentrations cérébrales de sérotonine a pour conséquence, plus spécifique, un déficit des autocontrôles et l'évolution d'une anxiété.

III.2.4 **Malpropreté**

Elle est souvent la conséquence d'une perte des autocontrôles d'une part et de l'existence d'une PUPD modérée d'autre part. Mais il peut également s'agir d'une malpropreté d'origine émotionnelle dans le cadre d'une anxiété (miction émotionnelle) et, par exemple, lors d'hyperattachement secondaire associé à une anxiété (cf plus haut).

De même une étude menée par Pageat sur 20 chiens euthyroïdiens souffrant de

dépression d'involution a montré une amélioration de la qualité du sommeil plus rapide chez les chiens traités avec l'association clomipramine- lévothyroxine que chez ceux traités uniquement par l'antidépresseur.

Par ailleurs, dans son mémoire de vétérinaire comportementaliste, L. Bonnafous présente trois cas (deux dépressions chroniques et un syndrome de privation au stade d'anxiété permanente) où les symptômes comportementaux ont rétrocedés à l'administration de lévothyroxine.

III.3 **Conclusion**

De nombreux désordres comportementaux trouvent leur origine dans des dysfonctionnements des systèmes noradrénergique, sérotoninergique ou dopaminergique. La relation étroite entre neurotransmetteurs et HTI peut suffir à expliquer pourquoi un déficit thyroïdien, même mineur, est susceptible d'entraîner des troubles du comportement, ceux-ci rétrocedant lors d'une supplémentation hormonale.

En ce qui concerne l'étude expérimentale, nous avons surtout été confrontées à des chiens souffrant d'anxiété intermittente ou de phobie. Ces deux types de symptômes pouvant être à l'origine d'agression par peur ou par irritation. La dépression a volontairement été laissée de côté dans la suite de ce travail car il s'agit d'un syndrome rencontré essentiellement chez le vieux chien ou suite à un traumatisme, hormis la dépression survenant de façon brutale et associée à une dysendocrinie.

IV Conclusion de la partie bibliographique

De nombreuses études menées chez l'Homme ont permis de montrer l'existence d'une relation entre HTI et dépression. Toutefois le mécanisme reste complexe et il est souvent difficile de savoir si les troubles comportementaux sont une conséquence d'une dysendocrinie ou s'ils en sont la cause. De petites modifications dans les concentrations en HTI, même si celles-ci restent dans des valeurs normales, peuvent avoir des effets significatifs sur la fonction cérébrale. On évoque, aujourd'hui, la possibilité que les altérations de l'axe HHT dans les dépressions pourraient être partiellement expliquées par un dysfonctionnement des transmissions NA et/ou sérotoninergique; l'usage d'HTI exogènes auraient alors un effet bénéfique sur les troubles comportementaux.

On sait que sous traitement substitutif (à base de lévothyroxine sodique) les symptômes régressent selon un ordre bien défini à savoir les troubles généraux et les troubles du comportement en premier (après seulement quelques jours de traitement), les désordres dermatologiques après environ un mois ou deux de traitement et les troubles de la reproduction après environ dix mois d'une supplémentation quotidienne.

Par ailleurs, une étude réalisée sur près de 150 000 chiens fait l'hypothèse de l'existence de 3 stades d'évolution dans la thyroïdite lymphoplasmocytaire (cause principale d'hypothyroïdie canine):

- un stade préclinique où les chiens seraient indemnes de symptômes cliniques mais dont le dépistage des TgAA serait positif. Ce stade concernerait des animaux jeunes susceptibles de présenter certains troubles comportementaux,
- un stade clinique avec présence de symptômes cliniques classiquement rencontrés dans la maladie et de TgAA (mais avec des taux plus faibles que dans le stade précédent),
- un stade tardif regroupant des animaux âgés présentant des troubles dermatologiques caractéristiques sans TgAA.

On peut donc logiquement se demander si les premiers troubles à répondre au traitement substitutif sont également les premiers à apparaître. Dans ce cas, il y aurait bien un stade préclinique des hypothyroïdies regroupant des chiens jeunes présentant uniquement des troubles du comportement accompagnés de quelques troubles généraux (intolérance à l'effort, tachypnée, troubles du sommeil...). L'étude expérimentale mise en place a eu pour objectif d'essayer de répondre à cette hypothèse par l'intermédiaire du suivi de 16 chiens traités par de la lévothyroxine. Tous les sujets présentaient un certain nombre de troubles du comportement associés à un trouble clinique, au minimum.

DEUXIEME PARTIE:

Etude expérimentale

ETUDE EXPERIMENTALE

Une étude prospective a été mise en place afin d'évaluer l'efficacité de la lévothyroxine chez des chiens présentant des troubles comportementaux associés à certains troubles cliniques.

En médecine comportementale, certains chiens ne répondent pas ou très partiellement aux traitements psychotropes classiques, d'autres présentent des signes cliniques évoquant une hypothyroïdie mais dont le diagnostic biologique n'est pas toujours établi. Ces deux éléments justifient parfois l'administration de lévothyroxine, seule ou associée aux psychotropes déjà en place, pour améliorer le comportement de l'animal et corriger éventuellement les signes cliniques évocateurs d'un déficit thyroïdien.

I **Matériels et méthodes**

La durée de l'étude est de 35 jours à partir de la date d'inclusion des chiens. Une première prise de sang est réalisée à j0 puis les sujets sont placés sous lévothyroxine à la dose de 20 µg/kg une fois par jour (de préférence le matin à jeun, 4h avant le repas suivant). La dose est ensuite réajustée à 30 µg/kg (une fois par jour), à J14.

I.1. **Chiens**

I.1.1 **Critères d'inclusion**

L'inclusion se fait uniquement dans un groupe de chien venant consulter pour des troubles comportementaux chez des vétérinaires spécialisés.

L'étude a porté sur 16 chiens: 6 femelles stérilisées, 10 mâles dont 3 castrés. L'âge des chiens était compris entre 11 mois et 9 ans avec une moyenne de 3,6 ans et il s'agissait de chiens pesant entre 6,5 et 47 kg (avec une moyenne de 21,1 kg; 6 chiens pesaient moins de 16 kg et 5 plus de 30 kg). Parmi ces 16 chiens, 10 étaient des chiens de pure race, 6 des croisés et 7 ont été trouvés ou adoptés dans un refuge.

Les animaux inclus dans l'étude devaient présenter un ou plusieurs signes cliniques appartenant à une des 2 catégories décrites précédemment dans la partie bibliographique (signes comportementaux, signes cliniques d'hypothyroïdie). Pour rappel, ces signes sont les suivants :

- **Signes comportementaux**

- Agressivité
 - envers une ou plusieurs personnes de l'entourage
 - envers des congénères ou autres animaux
 - envers des personnes inconnues

- quand on touche le chien (caresses, brossage, sur son lieu de couchage)
- en fin de journée ou après un effort.

- Peur et anxiété
 - peurs de certains objets ou de certains contextes (rue par exemple)
 - peurs ou craintes vis-à-vis de personnes de l'entourage
 - peurs ou craintes face à des personnes inconnues
 - peurs ou craintes face à des congénères
 - crise d'angoisse sans objet
 - crise d'angoisse quand le chien reste seul (avec vocalises, destruction et/ou malpropreté, fugue)

- Tristesse et apathie
 - survenue d'un état de tristesse, d'apathie, comme si le chien avait pris « un coup de vieux »
 - perte d'intérêt pour toute activité (promenade)
 - le chien reste toujours couché

- Malpropreté
- Hyperactivité, déficit d'autocontrôles, TOC

- **Signes cliniques**
 - Peau
 - mue permanente
 - alopecie diffuse ou localisée (flanc, chanfrein)
 - modification de la texture du pelage
 - dermatoses fréquentes, EKS
 - peau épaisse (ou myxoedème)
 - hyperpigmentation de la peau
 - truffe dépigmentée/ sèche
 - blépharite/ conjonctivite

 - Métabolisme
 - obésité
 - maigreur
 - troubles digestifs (diarrhée)
 - PUPD
 - boulimie
 - hyporexie, dysorexie
 - fatigabilité élevée, hypersomnie diurne
 - tachypnée
 - frilosité
 - intolérance à la chaleur
 - hyposomnie/ dysomnie nocturne

Voici des photos de chien inclus dans l'étude (d'après V. Dramard) : la première montre un chien avec une fonte musculaire importante et une posture très particulière (que l'on a retrouvée chez plusieurs de ces chiens), la deuxième représente un chien maigre avec une peau épaisse, une alopecie diffuse sur les flancs (on voit les tâches par transparence) et une hyperpigmentation et le dernier cliché montre un chien avec une alopecie localisée au cou.



Photo 1 : Berger Allemand avec une fonte musculaire, la posture est très particulière



Photo 2 : Jack Russel maigre avec une alopecie diffuse des flancs



Photo 3 : Doberman avec une alopecie localisée au cou

Ne seront pas inclus dans l'essai:

- les femelles en gestation
- les chiens ayant reçu un traitement contre l'hypothyroïdie dans le mois précédent
- les chiens présentant une insuffisance myocardique aiguë ou toute autre affection cardiaque

- les chiens présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique basée sur les résultats du dosage de l'urée et des ALT effectué à J0 selon le protocole du laboratoire de référence (annexe II).

I.1.2 **Déroulement de l'étude**

- **à j0**

Il s'agit de la première visite qui tiendra lieu de visite d'inclusion si toutes les conditions sont remplies. Le scoring des différents critères cliniques et comportementaux (0 ou 1 en fonction de l'absence ou de la présence du symptôme) est établi et servira de référence pour l'évaluation du traitement prescrit (cf fiche d'évaluation en annexe).

Un prélèvement sanguin est effectué et envoyé au laboratoire référence (laboratoire de biochimie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon) afin de doser tT4, TSH, le cholestérol, l'urée et les ALT. Lors de cette prise de sang, l'animal devra être à jeun depuis au moins 12 heures de façon à éviter la lipémie post-prandiale.

Les motifs de consultation ainsi que les critères cliniques ayant motivé l'inclusion dans l'étude sont récapitulés dans une fiche propre à chaque patient.

Le traitement est initié à la posologie de 20 µg/kg SID.

- **à j14**

La fiche de suivi avec scoring des symptômes (1 si le symptôme est toujours présent et 0 s'il a disparu ou régressé de façon significative) est remplie après entretien téléphonique avec le propriétaire. Une nouvelle prise de sang est réalisée 4 à 6 heures après l'administration du traitement et sur un animal à jeun depuis au moins 12 heures pour le contrôle de T4, TSH et du cholestérol.

La dose de lévothyroxine est augmentée à 30 µg/kg/jour.

- **à j28**

Idem qu'à j14. Le traitement à base de lévothyroxine est arrêté.

- **à j35**

Visite de contrôle chez le vétérinaire ayant investi l'étude, scoring et nouvelle prise de sang. Fin de l'étude.

II **Résultats**

II.1. **Tolérance**

La tolérance au produit a été jugée excellente par les investigateurs dans tous les cas. Aucun problème d'administration ou d'intolérance n'a été rapporté par les propriétaires.

II.2. Autres traitements reçus

Sur les 16 chiens inclus, dix recevaient déjà un traitement psychotrope (seul ou en association) pour traiter leurs troubles comportementaux. Malgré l'absence d'efficacité clinique, ce traitement a été poursuivi durant toute l'étude, en association avec de la lévothyroxine.

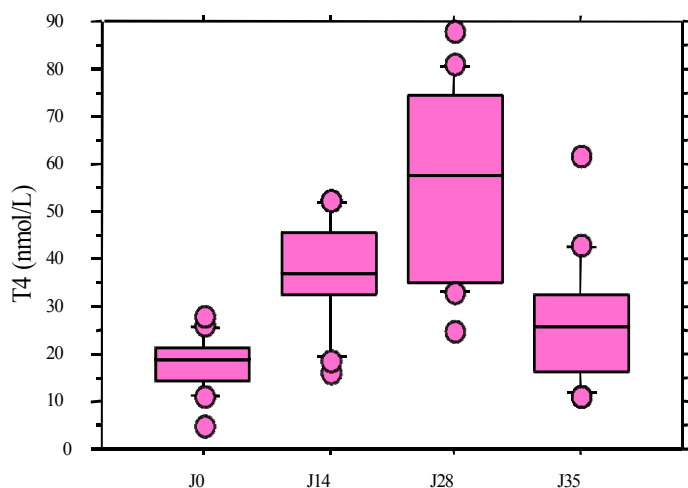
	Molécules	Nombre de chiens
Aucun traitement		6
Antidépresseur tricyclique	clomipramine	2
ISRS	fluvoxamine	2
	citalopram	3
	fluoxétine + clonidine	1
IMAO	sélégiline	1
Anti-H1 sédatif	hydroxyzine	1

Tableau II : Récapitulatif des traitements déjà en place chez certains chiens lors de leur inclusion dans l'étude.

II.3. Evolution des paramètres biochimique sanguins

II.3.1 **tT4**

Figure 5 : Diagramme montrant l'évolution de la concentration en tT4 chez tous les chiens en fonction du nombre de jours dans l'étude.



ANOVA Table for T4 (nmol/L)

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
Jours	3	12397,070	4132,357	21,8	<0,0001
Residual	60	11364,422	189,407		

Means Table for T4 (nmol/L)

Effect: Jours

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
J0	16	17,7	5,715	1,429
J14	16	37,1	11,223	2,806
J28	16	55,1	20,768	5,192
J35	16	26,7	12,950	3,238

Fisher's PLSD for T4 (nmol/L)

Effect: Jours

Significance Level: 5 %

	Mean Diff.	Crit. Diff	P-Value	
J0, J14	-19,381	9,733	,0002	S
J0, J28	-37,431	9,733	<,0001	S
J0, J35	-9,006	9,733	,0691	
J14, J28	-18,050	9,733	,0005	S
J14, J35	10,375	9,733	,0371	S
J28, J35	28,425	9,733	<,0001	S

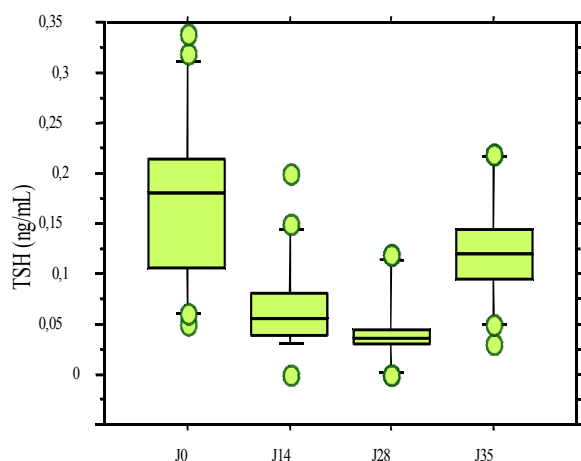
L'analyse de variance à 1 facteur contrôlé (jours) dont les résultats sont présentés ci-dessus révèle des concentrations moyennes très significativement différentes ($p < 0,0001$) entre les différentes échéances (J0 : 17,7 nmol/L ; J14 : 37,1 nmol/L; J28 : 55,1 nmol/L; J35 (réversibilité) : 26,7 nmol/L).

Le test de Fisher protégé au seuil de signification 5% présenté dans les deuxième et troisième tableaux indique que la concentration moyenne :

- est significativement plus élevée à l'échéance J14 (37,1 nmol/L) par rapport au début de traitement J0 (17,7 nmol/L);
- et à l'échéance J28 (55,1 nmol/L) par rapport à l'échéance intermédiaire J14 (37,1 nmol/L) ;
- mais n'est pas différente entre le début de traitement J0 (17,7 nmol/L) et l'échéance J35 (réversibilité) : 26,7 nmol/L.

II.3.2 TSH

Figure 6 : Diagramme montrant l'évolution de la concentration en TSH chez tous les chiens en fonction du nombre de jours dans l'étude.



ANOVA Table for TSH (ng/mL)

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
Jours	3	,158	,053	15,3	<0,0001
Residual	60	,207	,003		

Means Table for TSH (ng/mL)

Effect: Jours

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
J0	16	0,17	,085	,021
J14	16	0,07	,049	,012
J28	16	0,04	,033	,008
J35	16	0,12	,056	,014

Fisher's PLSD for TSH (ng/mL)

Effect: Jours

Significance Level: 5 %

	Mean Diff.	Crit. Diff	P-Value	
J0, J14	,104	,042	<,0001	S
J0, J28	,128	,042	<,0001	S
J0, J35	,049	,042	,0522	
J14, J28	,024	,042	,2451	
J14, J35	-,055	,042	,0103	S
J28, J35	-,079	,042	,0003	S

L'analyse de variance à 1 facteur contrôlé (jours) dont les résultats sont

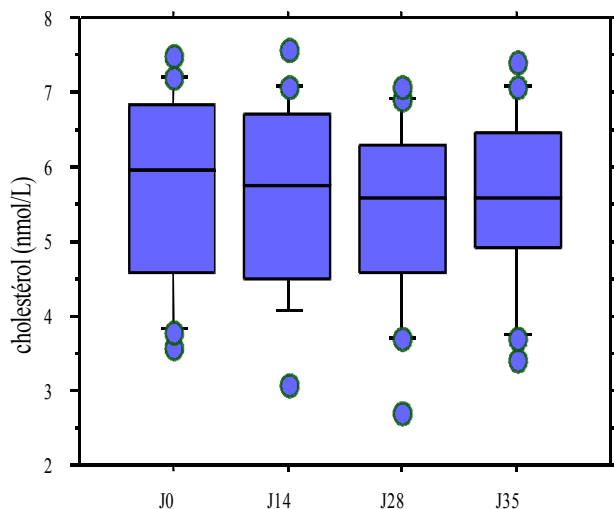
présentés ci-dessus révèle des concentrations moyennes très significativement différentes ($p < 0,0001$) entre les différentes échéances (J0 : 0,17 ng/ml ; J14 : 0,07 ng/ml; J28 : 0,04 ng/ml; J35 (réversibilité) : 0,12 ng/ml).

Le test de Fisher protégé au seuil de signification 5% présenté dans les deuxième et troisième tableaux indique que la concentration moyenne :

- est significativement plus basse à l'échéance J14 (0,07 ng/ml) par rapport au début de traitement J0 (0,17 ng/ml);
- et à l'échéance J28 (0,04 ng/ml) par rapport au début de traitement à J0 (0,17 ng/ml) ;
- mais n'est pas différente entre le début de traitement J0 (0,17 ng/ml) et l'échéance J35 (réversibilité) : 0,12 ng/ml, ni entre l'échéance intermédiaire J14 (0,07 ng/ml) et J35 (0,12 ng/ml).

II.3.3 Cholestérol

Figure 7 : Diagramme montrant l'évolution de la concentration en cholestérol chez tous les chiens en fonction du nombre de jours dans l'étude.



ANOVA Table for cholestérol (nmol/L)

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value
Jours	3	1,121	,374	,232	0,8737
Residual	60	96,656	1,611		

Means Table for cholestérol (nmol/L)

Effect: Jours

	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.
J0	16	5,68	1,304	,326
J14	16	5,58	1,297	,324
J28	16	5,33	1,276	,319
J35	16	5,59	1,198	,299

Fisher's PLSD for cholestérol (nmol/L)

Effect: Jours

Significance Level: 5 %

	Mean Diff.	Crit. Diff	P-Value
J0, J14	,100	,898	,8244
J0, J28	,356	,898	,4304
J0, J35	,094	,898	,8352
J14, J28	,256	,898	,5701
J14, J35	-,006	,898	,9889
J28, J35	-,262	,898	,5608

L'analyse de variance à 1 facteur contrôlé (jours) dont les résultats sont présentés ci-dessus révèle des concentrations moyennes peu différentes ($p=0,8244$) entre les différentes échéances (J0 : 5,68 nmol/L ; J14 : 5,58 nmol/L; J28 : 5,33 nmol/L; J35 (réversibilité) : 5,59 nmol/L).

Le test de Fisher protégé au seuil de signification 5% présenté dans les deuxième et troisième tableaux indique que la concentration moyenne n'est pas significativement différente entre J0 (5,68 nmol/L), J14 (5,58 nmol/L) et J28 (5,33 nmol/L) et J35 (5,59 nmol/L).

II.3.4 Conclusion

La valeur de T4 varie significativement lors des premières semaines de supplémentation; après une semaine d'arrêt de traitement, la valeur de T4 n'est pas significativement différente de celle de J0.

La TSH varie significativement entre J0 et J28. Après une semaine d'arrêt de supplémentation, la valeur de TSH n'est pas significativement différente de celle de J0.

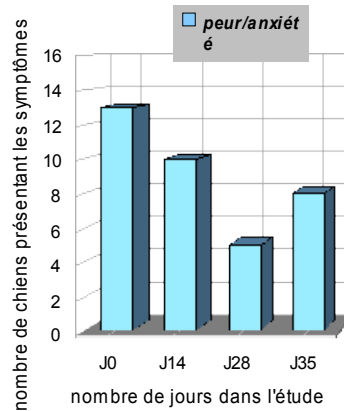
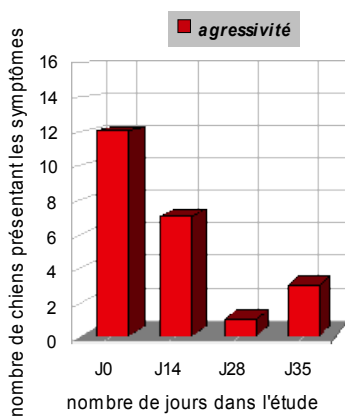
Sur une période de quatre semaines de supplémentation, la valeur du cholestérol n'est pas significativement différente.

II.4. **Evolution des signes cliniques**

II.4.1 **Troubles du comportement**

II.4.1.1 **Agressivité / Peur et anxiété**

Figures 8 et 9: Diagrammes montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de l'agressivité ou de la peur/ anxiété en fonction du nombre de jours dans l'étude.



L'agressivité représente un des motifs de consultation pour douze chiens sur seize. Après deux semaines de traitement, ce trouble a disparu (ou diminué de façon significative) chez près de 50% des chiens. A j28, seulement un chien présentait encore de l'agressivité (chez lequel on ne l'a plus notée à j35), soit une disparition de ce trouble chez neuf chiens sur dix en quatre semaines de traitement par la lévothyroxine.

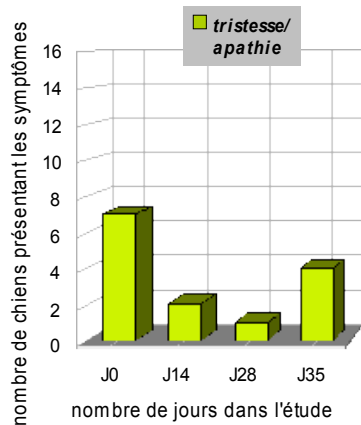
A l'arrêt du traitement, un effet rebond est constaté puisque trois chiens (sur les douze concernés) sont redevenus agressifs en moins de sept jours.

Lors de leur admission, treize chiens présentaient des troubles anxieux ou des manifestations de peur. Une disparition de ces troubles chez certains chiens a été possible dès les deux premières semaines de traitement. A j28, il ne restait plus que cinq chiens anxieux ou peureux (soit une baisse de 62%).

On remarque également une réapparition des symptômes dans trois cas après une semaine d'arrêt de traitement.

II.4.1.2 Tristesse et apathie

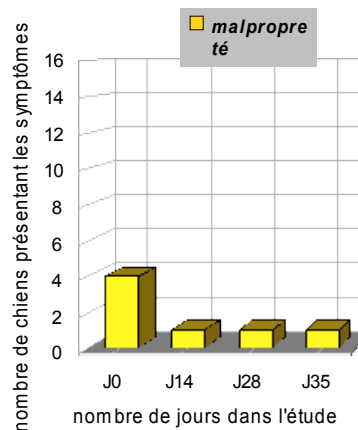
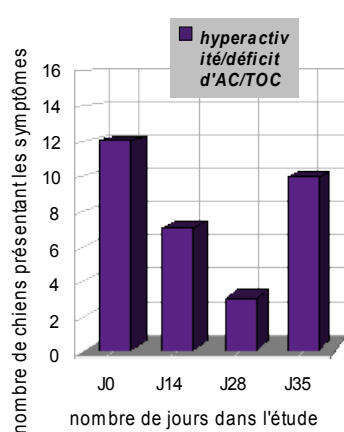
Figure 10 : Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de la tristesse ou de l'apathie en fonction du nombre de jours dans l'étude.



Sur les sept chiens inclus avec des symptômes de type tristesse ou apathie, il n'en reste plus que deux après deux semaines de traitement et un seul au bout de quatre semaines, soit une baisse de 86% de ce trouble en un mois de traitement. Après une semaine d'arrêt de supplémentation, une réapparition des conduites agressives est notée chez trois chiens.

II.4.1.3 Hyperactivité, déficit d'autocontrôles, TOC, malpropreté

Figures 11 et 12 : Diagrammes montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de l'hyperactivité, un déficit d'autocontrôle, des TOC ou de la malpropreté en fonction du nombre de jours dans l'étude.



L'hyperactivité, les déficits d'autocontrôles ou les TOC représentent des troubles fréquemment rencontrés lors de la visite initiale (douze chiens sur seize). L'effet de la lévothyroxine est visible rapidement puisqu'à j28, seulement un chien sur quatre présente encore ces symptômes. À l'arrêt du traitement, près de 78% des chiens « guéris » rechutent en seulement quelques jours.

Seulement quatre chiens ont été inclus pour, entre autre, de la malpropreté. Deux de ces chiens n'ont plus présentés de malpropreté en seulement quelques jours de traitement; pour un autre, la malpropreté a disparu après quatre semaines de traitement mais est réapparu à l'arrêt; enfin pour le dernier chien, les troubles ont été plus variables car on n'a plus noté de malpropreté à j14, elle est réapparue à j28 pour disparaître à j35. On peut donc dire que la malpropreté a disparue chez 75% des chiens après un mois de traitement.

II.4.1.4 Tableau synthétique de l'évolution des troubles du comportement sous traitement par la lévothyroxine

	<i>agressivité</i>	<i>peur/anxiété</i>	<i>tristesse/apathie</i>	<i>HA, déficit AC, TOC</i>	<i>malpropreté</i>
<i>À j14</i>	- 42%	- 23%	- 71%	- 42%	- 75%
<i>À j28</i>	- 92%	- 62%	- 86%	- 75%	- 75%
<i>Effet rebond 7 jours après l'arrêt du traitement</i>	+ 17%	+ 38%	+ 50%	+ 78%	+ 25%

Tableau III : Réponse, des troubles du comportement des chiens, à l'hormonothérapie à base de lévothyroxine.

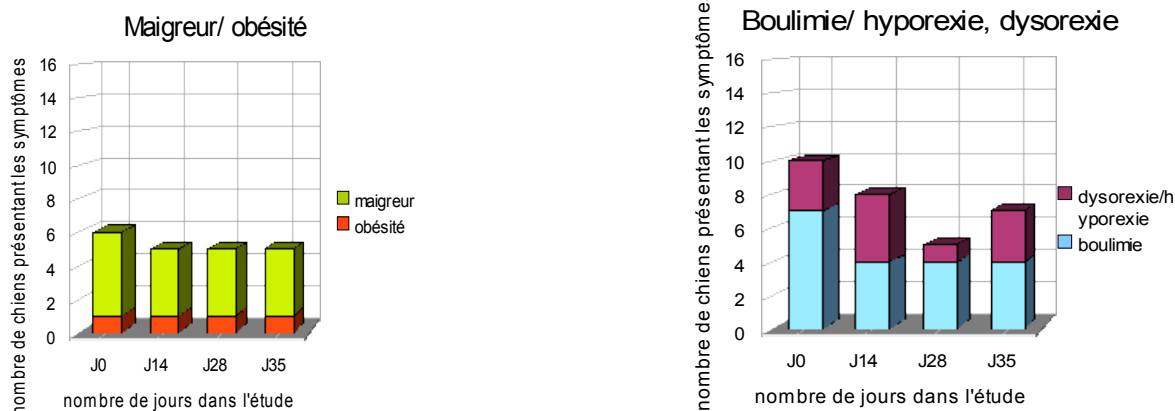
L'amélioration du comportement des chiens de l'étude recevant de la lévothyroxine est spectaculaire. En effet, les troubles du comportement disparaissent chez plus de 3/4 des chiens et un effet rebond est noté, le plus souvent, dès les premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement.

II.4.2 Troubles métaboliques

II.4.2.1 Problème de poids et troubles alimentaires

Les chiens présentés en consultation étaient plus souvent maigres que obèses (cinq pour un), ce qui va à l'encontre de l'image du chien hypothyroïdien classiquement observé. Ce sont des troubles qui varient peu sur un mois, puisque seulement un chien considéré comme maigre a pris du poids de façon significative au cours des deux premières semaines de traitement.

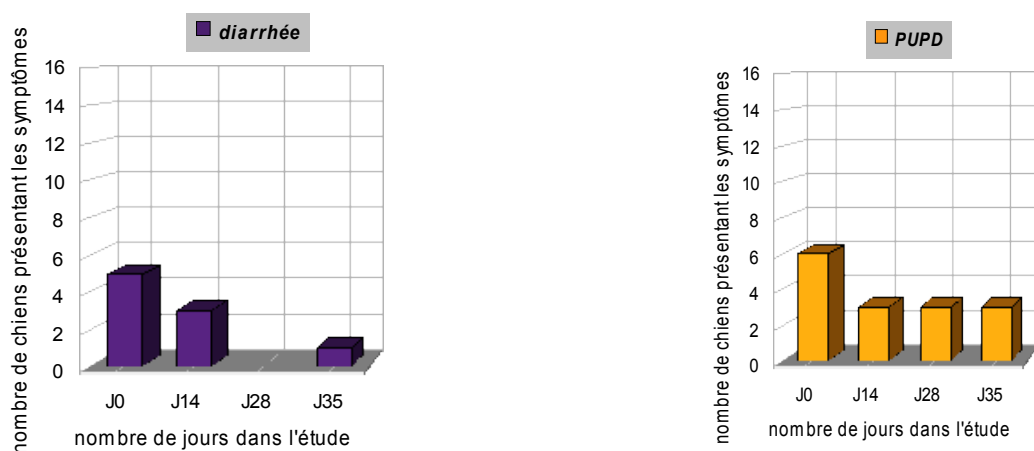
Figures 13 et 14 : Diagrammes montrant l'évolution du nombre de chiens présentant des problèmes de poids (obésité ou maigreur) ou des troubles alimentaires en fonction du nombre de jours dans l'étude.



Sur les seize chiens inclus dans l'étude, dix présentaient des troubles alimentaires (sept étaient boulimiques et trois dysorexiques ou anorexiques). Ce qui va encore à l'encontre de l'image du « chien hypothyroïdien » qu'on imagine souvent hyporexique. La lévothyroxine a eu un effet bénéfique chez 57% des chiens atteints de boulimie dès la deuxième semaine de traitement et l'arrêt du traitement n'a provoqué aucune rechute. La dysorexie ou l'anorexie ont disparues chez 2/3 des chiens atteints après un mois de traitement mais sont réapparues chez 100% de ces chiens à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, un chien a présenté un épisode très ponctuel de dysorexie ou d'anorexie à j14 uniquement.

II.4.2.2 Troubles digestifs (diarrhée) et PUPD

Figures 15 et 16 : Diagrammes montrant l'évolution du nombre de chiens présentant des troubles digestifs (diarrhée) ou une PUPD en fonction du nombre de jours dans l'étude.

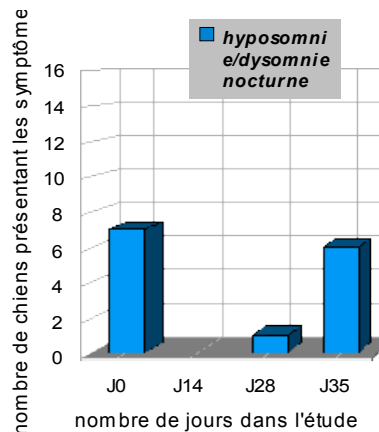
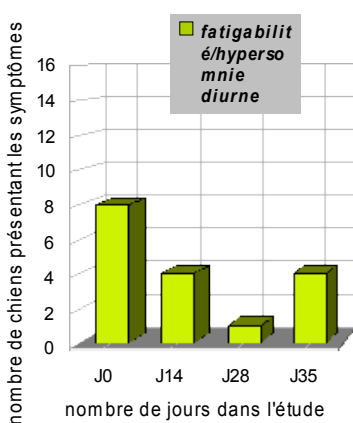


Sur les cinq chiens présentant de la diarrhée lors de leur inclusion, ils n'étaient plus que trois à j14 et zéro après quatre semaines de traitement (soit une disparition chez 100% des chiens). Un seul a représenté des épisodes de diarrhée à l'arrêt du traitement (soit 20% de réapparition).

La PUPD fait partie des troubles retrouvés à l'admission chez six chiens. Dans 50% des cas, elle a complètement disparu après deux semaines de traitement et n'est pas réapparue à l'arrêt de l'hormonothérapie.

II.4.2.3 **Fatigabilité élevée, hypersomnie diurne et troubles du sommeil**

Figures 17 et 18 : Diagrammes montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une fatigabilité élevée, une hypersomnie diurne ou des troubles du sommeil en fonction du nombre de jours dans l'étude.

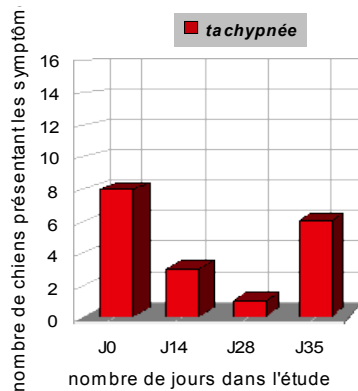


Une fatigabilité ou une hypersomnie étaient présentes chez 50% des chiens à l'inclusion. Après traitement, ces troubles ont bien régressé puisqu'on note une baisse de 50% à j14 et 87,5% à j28 (plus qu'un seul chien touché). Ces symptômes sont réapparus à l'arrêt du traitement chez trois chiens (sur les huit atteints au départ).

Sur les sept chiens souffrants de troubles du sommeil, 100% d'entre eux n'ont plus présenté aucun symptôme après deux semaines de traitement. Dans un cas, on retrouve des épisodes d'hyposomnie ou de dysomnie après 28j de traitement. Après l'arrêt de la lévothyroxine, 86% des chiens présentent à nouveau des troubles du sommeil.

II.4.2.4 Tachypnée

Figure 19: Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant de la tachypnée en fonction du nombre de jours dans l'étude.

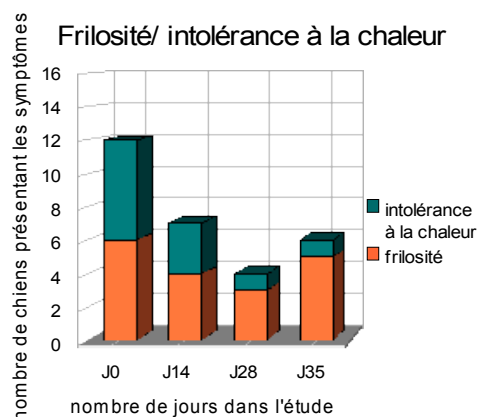


La tachypnée est un trouble assez caractéristique des chiens inclus dans cette étude puisque la moitié d'entre eux, lorsqu'ils rentrent dans la salle de consultation présentent un halètement qui perdure pendant toute la durée de la consultation, et ce malgré l'absence de chaleur ou d'effort de leur part.

Cette tachypnée disparaît dans 62,5% des cas après deux semaines et dans 87,5% des cas après quatre semaines de traitement. Mais sur les sept chiens dont les symptômes avaient cessés avec le traitement, cinq présentent de nouveau une tachypnée quelques jours seulement après l'arrêt de celui-ci.

II.4.2.5 Troubles de la thermorégulation

Figure 20 : Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant des troubles de la thermorégulation (frilosité ou intolérance au chaud) en fonction du nombre de jours dans l'étude.



Douze chiens sur les seize inclus dans l'étude présentent des troubles de thermorégulation (six sont frileux et six ont une intolérance au chaud). On observe une diminution de ces symptômes d'environ 42% après deux semaines de traitement. Seulement 1/3 des chiens sont encore atteints après un mois de traitement. Cette baisse est plus importante pour les chiens souffrant d'intolérance au chaud: 16,6% restent sensibles au bout d'un mois de traitement contre 50% pour les chiens frileux. À l'arrêt du traitement, on ne note aucun effet rebond pour l'intolérance au chaud alors que deux chiens redeviennent sensibles au froid.

On peut également noter la particularité d'un chien qui présente une double intolérance au chaud et au froid à j0. Dans son cas, seul l'intolérance au froid sera résolue après quelques jours d'administration de lévothyroxine.

Remarque : l'étude a été réalisée pendant cinq mois environ, de septembre 2007 à février 2008, donc pendant les mois d'hiver. Il a donc été plus facile d'apprécier la sensibilité au froid et ses variations que la sensibilité à la chaleur. Les résultats concernant l'intolérance à la chaleur obtenus dans cette étude sont donc peu fiables, les propriétaires ne pouvant pas bien évaluer ce critère.

II.4.2.6 Tableau synthétique de l'évolution des troubles métaboliques sous traitement par la lévothyroxine

	<i>maigreur</i>	<i>obésité</i>	<i>boulimie</i>	<i>Dysorexie/ hyporexie</i>	<i>Troubles digestifs</i>	<i>PUPD</i>	<i>Fatigabilité/ hypersomnie diurne</i>	<i>Hyposomnie/ dysomnie nocturne</i>
<i>j14</i>	- 20%	0	- 57%	0	- 40%	- 50%	-50 %	- 100%
<i>j28</i>	- 20%	0	- 57%	- 67%	- 100%	- 50%	- 88%	- 86%
<i>Effet rebond 7 jours après l'arrêt du traitement</i>	0	0	0	+ 100%	+ 20%	0	+ 43%	+ 83%

	<i>tachypnée</i>	<i>frilosité</i>	<i>Intolérance au chaud</i>
<i>j14</i>	- 63%	- 33%	- 50%
<i>j28</i>	- 88%	- 50%	- 83%
<i>Effet rebond 7 jours après l'arrêt du traitement</i>	+ 71%	+ 67%	0

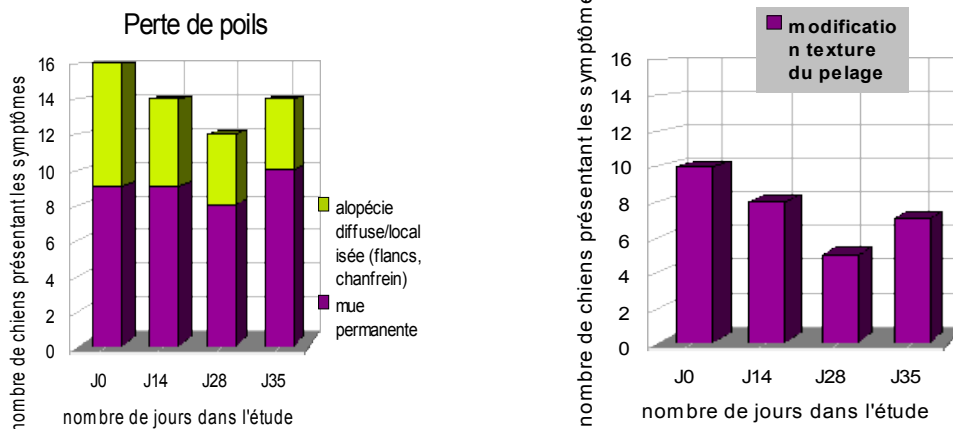
Tableau IV : Réponse, des troubles métaboliques des chiens, à l'hormonothérapie à base de lévothyroxine.

Bien que les troubles métaboliques répondent de façon très inégale à la supplémentation hormonale (- 100% pour les troubles du sommeil nocturne à j14 / absence d'efficacité sur l'obésité après un mois de traitement), les bénéfices de la lévothyroxine se font ressentir dès les deux premières semaines de traitement (notamment pour les troubles digestifs et les troubles du sommeil). Un effet rebond est également présent une semaine après l'arrêt du traitement pour la moitié des troubles.

II.4.3 Troubles dermatologiques

II.4.3.1 Perte de poils et modification de la texture du pelage

Figures 21 et 22 : Diagrammes montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une perte de poils ou une modification dans la texture du pelage en fonction du nombre de jours dans l'étude.



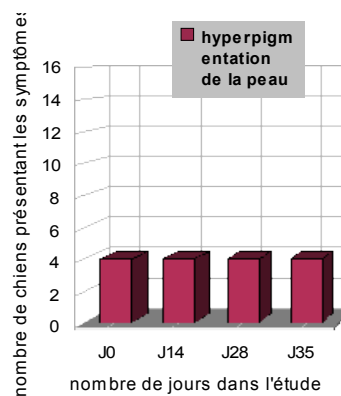
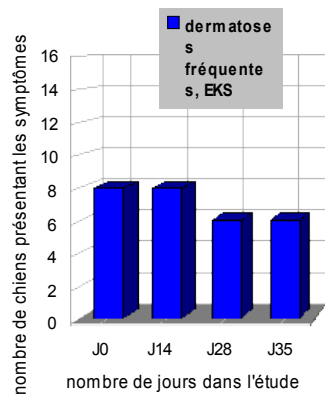
Sur les seize chiens inclus dans l'étude, onze présentent une perte de poils excessive se caractérisant par une mue permanente ou une alopécie (diffuse ou localisée). La mue permanente varie très peu avec l'instauration du traitement. Alors que sur les sept chiens présentant une alopécie à j0, on n'en retrouve plus que cinq à j14 (soit une diminution de 28,5%) et seulement quatre à j28 (soit - 42,8%). Ce chiffre reste le même à l'arrêt du traitement.

Une altération de la texture du poil (le plus souvent il s'agit d'un poil fin et cotonneux type poil de chiot mais on retrouve également des poils secs, ternes et cassants) est présent chez dix chiens au moment de l'inclusion. On note une amélioration de ce trouble après 14 jours de traitement dans 20% des cas et, après 28 jours dans 50% des cas. Seulement deux chiens dont l'atteinte avait diminuée ont rechuté à l'arrêt du traitement.

Remarque : concernant la texture du poil, les propriétaires rapportaient que le pelage de leur chien était plus doux lorsqu'il le caressait.

II.4.3.2 Dermatoses, EKS et hyperpigmentation cutanée

Figures 23 et 24 : Diagrammes montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une dermatose fréquente, un EKS ou une hyperpigmentation cutanée en fonction du nombre de jours dans l'étude.

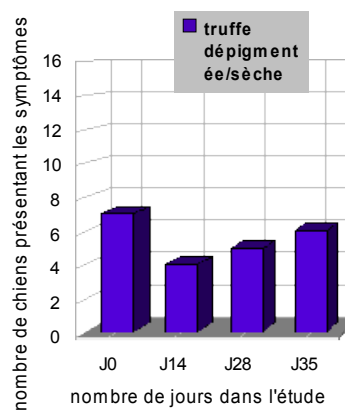
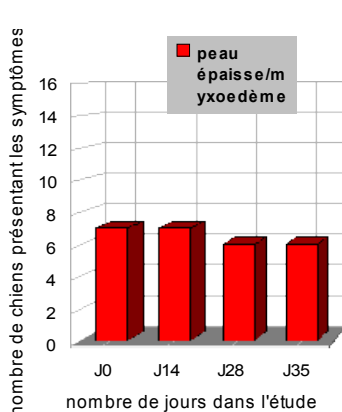


Sur les huit chiens présentant des troubles dermatologiques fréquents ou un état kérato-séborrhéique, seulement 25% ont vu leurs troubles réduits après un mois de traitement sans réapparition de ceux-ci à l'arrêt de la supplémentation hormonale.

En revanche, pour les 25% des chiens inclus qui présentaient une hyperpigmentation cutanée (généralement au niveau des zones alopeciques, en région axillaire et de l'aîne), aucune modification n'a été visible pendant les 35 jours qu'a duré l'étude.

II.4.3.3 Myxoedème / Atteinte de la truffe

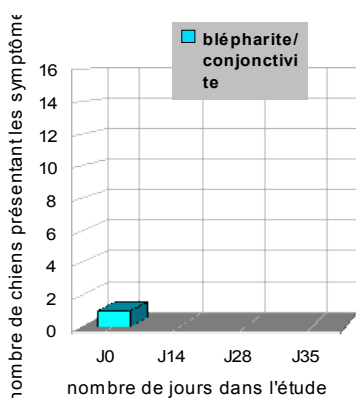
Figures 25 et 26 : Diagrammes montrant l'évolution du nombre de chiens présentant un myxoedème ou une atteinte de la truffe (dépigmentation ou sécheresse) en fonction du nombre de jours dans l'étude.



Sept chiens sur les 16 inclus dans l'étude présentaient une atteinte de la truffe (dépigmentation ou sécheresse) ou un myxoedème, soit un peu moins de 44%. Concernant les atteintes de la truffe, on note une régression dans 43% des cas après 14 jours de traitement, puis une rechute à l'arrêt du traitement (+ 25% à j28 et de nouveau 86% des chiens à j35). Pour les sept chiens présentant un myxoedème à j0, un seul voit ce trouble diminuer ou disparaître à j28, sans réapparaître à l'arrêt du traitement.

II.4.3.4 Blépharite/ conjonctivite

Figure 27: Diagramme montrant l'évolution du nombre de chiens présentant une blépharite ou une conjonctivite en fonction du nombre de jours dans l'étude.



Seul un chien présentait une atteinte oculaire de type blépharite ou conjonctivite lors de son inclusion, ce trouble ayant cessé dès les premières semaines de supplémentation en lévothyroxine.

II.4.3.5 Tableau synthétique de l'évolution des troubles dermatologiques sous traitement par la lévothyroxine

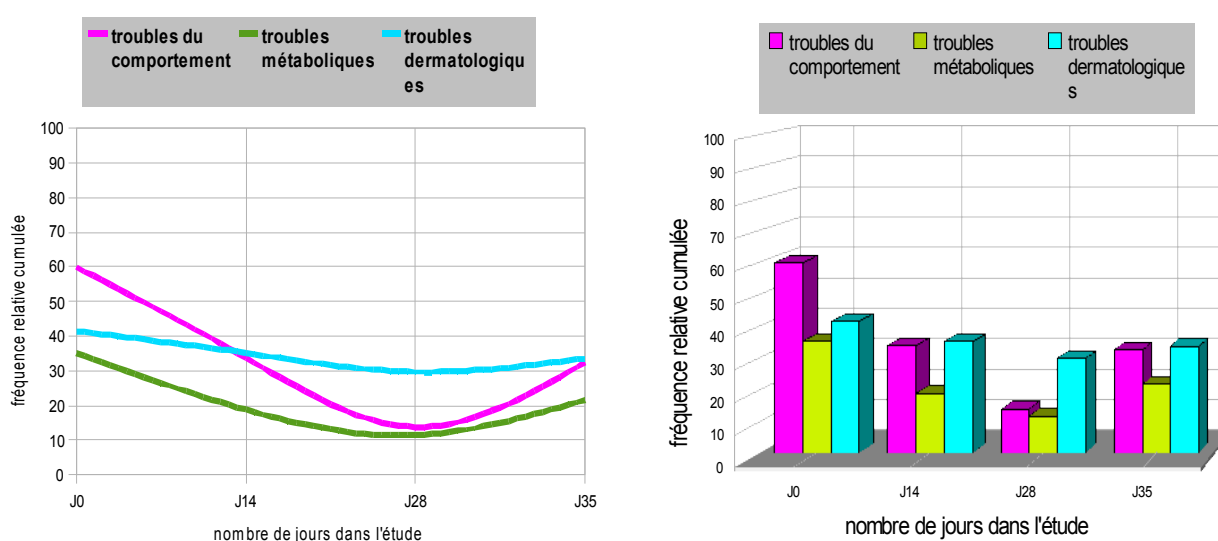
	<i>Perte de poils</i>	<i>Modification texture du pelage</i>	<i>Dermatose / EKS</i>	<i>Hyperpigmentation cutanée</i>	<i>myxoedème</i>	<i>Atteinte de la truffe</i>	<i>Blépharite/ conjonctivite</i>
<i>j14</i>	- 12%	- 20%	0	0	0	- 43%	- 100%
<i>j28</i>	- 25%	- 50%	- 25%	0	- 14%	+ 33%	- 100%
<i>Effet rebond 7 jours après l'arrêt du traitement</i>	+ 50%	+ 40%	0	0	0	+ 66%	0

Tableau V: Réponse, des troubles dermatologiques des chiens, à l'hormonothérapie à base de lévothyroxine.

Comme on pouvait s'y attendre, les troubles dermatologiques ont peu varié au cours du mois de traitement par la lévothyroxine. En effet, comme cela a été expliqué dans la partie bibliographique, les désordres dermatologiques mettent plusieurs mois à se résoudre, il aurait donc été nécessaire de poursuivre l'étude sur une durée beaucoup plus longue pour espérer constater des changements significatifs.

II.4.4 Conclusion

Figures 28 et 29 : Diagrammes montrant l'évolution de l'intensité des troubles du comportement, métaboliques et dermatologiques en fonction du nombre de jours dans l'étude.



D'après les deux diagrammes ci-dessus, on peut conclure que ce sont les troubles du comportement qui sont les plus importants au moment de l'inclusion et qu'ils diminuent nettement dès les premières semaines de supplémentation par la lévothyroxine : la fréquence relative passant de 60% à j0 à 33,8% à j14 et plus que 13,8% à j28. **La diminution des troubles du comportement est donc évaluée à - 77% après un mois de traitement.** De même, à l'arrêt de la supplémentation, on note un **effet rebond sensible des troubles comportementaux (+ 131% par rapport à j28).**

En ce qui concerne les troubles métaboliques, la courbe d'évolution est également éloquent bien que moins marquée : - 67,6% de troubles à j28 et + 89,5% entre j28 et j35 (après une semaine d'arrêt de supplémentation).

Les troubles dermatologiques évoluent de façon beaucoup plus progressive, on ne note une baisse que de - 28,3% à j28 et la hausse à l'arrêt du traitement n'est que de + 13,1%.

Pour conclure, on peut donc dire que, d'après l'étude expérimentale réalisée sur seize chiens souffrant de troubles comportementaux associés à un trouble clinique au minimum, **les troubles du comportement :**

- **sont les plus marqués à l'inclusion**
- **répondent le mieux à la supplémentation hormonale**
- **disparaissent en premier sous supplémentation hormonale.**

III **Discussion**

D'après l'étude de Graham de 2007 (cf. partie bibliographique), les troubles comportementaux pourraient apparaître dès le stade de l'hypothyroïdie subclinique chez les jeunes chiens. Dans l'étude expérimentale menée, la moyenne d'âge des chiens était de 3,6 ans, ils présentaient tous des signes comportementaux et, d'après les analyses biologiques, n'étaient pas atteints d'hypothyroïdie.

En se basant sur les résultats de l'étude, on peut dire que:

- les symptômes les plus rapides à disparaître sous lévothyroxine sont les troubles du comportement, les troubles digestifs, les troubles du sommeil et la tachypnée,
- on note une rechute quasi-systématique moins d'une semaine après l'arrêt de la supplémentation hormonale.

Il semble donc y avoir une influence rapide et non négligeable de la lévothyroxine sur les troubles du comportement et sur certains troubles métaboliques. Reste à savoir s'il s'agit d'un effet pharmacologique de la lévothyroxine sur des chiens souffrant d'hypothyroïdie subclinique ou bien d'un effet anabolique de cette hormone.

Suite à cette étude, le docteur V. Dramard a proposé de nommer l'affection dont souffrent ces chiens de **syndrome Hypolith®** (traduction de « **hypothyroidism like troubles** »). En effet, en toute rigueur, ces chiens ne peuvent pas être considérés comme des hypothyroïdiens (d'après les dosages plasmatiques) pourtant les signes cliniques et comportementaux dont ils souffrent sont améliorés par la lévothyroxine.

L'étude a été menée sur seize chiens et bien que la rapidité de résolution des troubles comportementaux sous lévothyroxine soit spectaculaire, il conviendrait de réitérer cette étude sur un nombre de chiens bien plus conséquent afin d'avoir une vision plus précise sur l'ensemble de la population. Pour cette étude, être la durée de supplémentation pourrait être augmentée ainsi que le suivi post-traitement pour mieux objectiver l'effet rebond.

Il serait également intéressant de suivre les chiens répondant sur plusieurs années afin de voir s'ils déclarent une hypothyroïdie clinique avec l'âge. Le cas échéant, l'hypothèse d'une hypothyroïdie subclinique avec seulement quelques symptômes, dont des troubles comportementaux précoces, pourrait se vérifier.

Enfin, les résultats d'une étude rétrospective actuellement en cours concernant des chiens souffrant de troubles du comportement et supplémentés en lévothyroxine depuis plus de six mois devraient permettre de préciser le « profil » comportemental et clinique des chiens atteints du syndrome Hypolith®.

Conclusion

Conclusion

De nombreuses études menées chez l'Homme et des constatations multiples chez les animaux ont mis en évidence une relation existant entre les hormones thyroïdiennes et les neurotransmetteurs. Bien que celle-ci soit probable à l'heure actuelle, elle reste complexe et n'est que partiellement élucidée.

L'existence d'un métabolisme spécifique de la thyroxine dans le système nerveux central (SNC), distinct de celui observé dans les tissus périphériques, pourrait expliquer pourquoi un dysfonctionnement métabolique de cette hormone dans le SNC aurait des répercussions sur le comportement sans toutefois être décelé par les dépistages biologiques plasmatiques.

Dans le cadre de cette hypothèse, ce travail a eu pour objectif de démontrer l'intérêt d'une supplémentation en lévothyroxine dans le traitement de certains troubles du comportement chez des chiens euthyroïdiens ou atteints d'une hypothyroïdie sub-clinique. Pour cela, une étude expérimentale a été conduite sur 16 chiens présentant des troubles comportementaux parmi lesquels : agressivité, peur/anxiété, tristesse/apathie, malpropreté ou encore déficit d'autocontrôles voire hyperactivité, associés à un ou plusieurs signes cliniques d'hypothyroïdie.

L'étude montre :

- que les troubles du comportement sont améliorés de façon précoce, corrélée à la durée du traitement et réversible : la fréquence relative cumulée, selon la grille d'évaluation de l'étude, évoluant de 60% à J0 à 34% à J14, puis à 14% à J28 pour remonter à 33% huit jours après la fin du traitement.
- que la brièveté de la durée de l'essai ne permet pas de mettre en évidence de réelle correction des signes métaboliques et dermatologiques.

Pour cet ensemble de signes cliniques et comportementaux répondant à une supplémentation en lévothyroxine, le docteur Valérie Dramard a proposé le nom de syndrome Hypolit[®], traduction de «Hypothyroidism like troubles». En effet, ces chiens ne peuvent pas être assimilés à des hypothyroïdiens car les résultats biologiques ne sont pas en faveur de la maladie.

De ce fait, la correction observée sous hormonothérapie substitutive dans cette étude clinique, peut aussi bien être rattachée à un effet pharmacologique de la molécule qu'à la résolution d'un dysfonctionnement des systèmes de neurotransmission dans le cerveau.

Le Professeur responsable
de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon
François GARNIER

Vu : Le Directeur
de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon

Le Président de la thèse

J. Descotes

LE DIRECTEUR

Stéphane MARTINOT

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le

15 DEC. 2008
Pour le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N. GILLY





Annexes

ANNEXE I :

Fiches de suivi des 16 chiens
de l'étude expérimentale

Fiche 1 :

race	bouledogue fra	adoption refuge/trouvé	0
âge	2 ans		
poids	10,9 kg		
sexe	FC		
traitements en cours à J0	rien		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	21	16,3	75	31
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,21	0,2	0,12	0,2
	cholestérol (nmol/l)	6,7	7,6	5,8	6,6
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
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
troubles métaboliques					
	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
troubles dermatologiques					
	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
	TOTAL (/24)	10	6	2	3

Fiche 2

race	border collie	adoption refuge/trouvé	0
âge	5 ans		
poids	22 kg		
sexe	M		
traitements en cours à J0	clomipramine		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	28	36	74	
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,18	0,15	0,03	
	cholestérol (nmol/l)	3,8	3,1	2,7	
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	2 ans				
	agressivité	1	0	0	0
	peur/anxiété	1	0	0	0
	tristesse apathie	1	0	0	0
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	1	1	1
	total (/5)	4	1	1	1
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	1	1	0	0
	PUPD	0	0	1	0
	boulimie	1	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	1	1	1	1
	tachypnée	1	1	1	1
	fatigabilité/hypersomnie diurne	1	1	1	1
	frilosité	0	0	0	0
	intolérance à la chaleur	1	1	1	1
	hyposomnie/dysomnie nocturne	0	0	0	0
	total (/11)	6	5	5	4
troubles dermatologiques					
	mue permanente	0	1	1	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	0	0	0	0
	modification texture du pelage	1	1	1	1
	dermatoses fréquentes, EKS	1	1	1	1
	peau épaisse/myxoedème	0	0	0	0
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	1	1	1	1
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	3	4	4	4
	TOTAL (/24)	13	10	10	9

Fiche 3 :

race	terre neuve	adoption refuge/trouvé
âge	9 ans	
poids	39 kg	
sexe	FC	
traitements en cours à J0	rien	

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	19	45	81	62
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,32	0,08	0,04	0,06
	cholestérol (nmol/l)	7,1	6,5	6	6
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	20	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)					
	agressivité	1	1	0	1
	peur/anxiété	0	0	0	0
	tristesse apathie	0	0	0	0
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	1	0	1
	total (/5)	2	2	0	2
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	0	0	0	0
	boulimie	0	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	1	1	0	1
	fatigabilité/hypersomnie diurne	1	0	0	1
	frilosité	1	1	1	1
	intolérance à la chaleur	0	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	1	0	0	1
	total (/11)	4	2	1	4
troubles dermatologiques					
	mue permanente	1	1	1	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	0	0	0	0
	modification texture du pelage	1	1	0	1
	dermatoses fréquentes, EKS	0	0	0	0
	peau épaisse/myxoedème	0	0	0	0
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	0	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	2	2	1	2
	TOTAL (/24)	8	6	2	8

Fiche 4 :

race	cocker	adoption refuge/trouvé	0
âge	4 ans		
poids	18,5 kg		
sexe	M		
traitements en cours à J0	rien		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	12,2	33,7	34,5	11,2
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,22	0,04	0	0,1
	cholestérol (nmol/l)	4,9	5	4,7	4,9
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	2,5				
	agressivité	1	1	0	0
	peur/anxiété	1	1	1	1
	tristesse apathie	1	1	1	1
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	1	1	1
	total (/5)	4	4	3	3
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	0	0	0	0
	boulimie	1	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	0	0	0	0
	fatigabilité/hypersomnie diurne	1	1	0	0
	frilosité	0	0	0	0
	intolérance à la chaleur	0	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	0	0	0	0
	total (/11)	2	1	0	0
troubles dermatologiques					
	mue permanente	1	1	0	0
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	1	1	0	0
	modification texture du pelage	1	1	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	1	1	1	1
	peau épaisse/myxoedème	1	1	1	1
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	1	0	0	1
	blépharite/conjonctivite	1	0	0	0
	total (/8)	7	5	2	3
	TOTAL (/24)	13	10	5	6

Fiche 5 :

race	x doberman	adoption refuge/trouvé	1
âge	2 ans		
poids	30 kg		
sexe	FC		
traitements en cours à J0	fluvoxamine		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	16	41	79	25
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,18	0,07	0,03	0,22
	cholestérol (nmol/l)	6,9	6,9	6,9	7,1
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	1,5				
	agressivité	0	0	0	0
	peur/anxiété	1	1	0	1
	tristesse apathie	0	0	0	0
	malpropreté	1	1	0	1
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	0	0	0	0
	total (/5)	2	2	0	2
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	1	0	0	0
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	1	0	0	0
	boulimie	0	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	1	1	0	1
	tachypnée	0	0	0	0
	fatigabilité/hypersomnie diurne	1	0	0	0
	frilosité	1	0	0	1
	intolérance à la chaleur	0	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	0	0	0	1
	total (/11)	5	1	0	3
troubles dermatologiques					
	mue permanente	1	1	1	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	0	0	0	0
	modification texture du pelage	0	0	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	1	1	1	1
	peau épaisse/myxoedème	0	0	0	0
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	0	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	2	2	2	2
	TOTAL (/24)	9	5	2	7

Fiche 6 :

race	welsh terrier	adoption refuge/trouvé	0
âge	4 ans		
poids	13,8 kg		
sexe	M		
traitements en cours à J0	citalopram		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	17	43	59	15
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,11	0,09	0,04	0,13
	cholestérol (nmol/l)	6,8	6,9	7,1	7,4
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	2				
	agressivité	1	1	1	0
	peur/anxiété	1	1	0	0
	tristesse apathie	1	1	0	0
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	0	0	0
	total (/5)	4	3	1	0
troubles métaboliques					
	obésité	1	1	1	1
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	1	0	0	0
	boulimie	0	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	1	0	0	1
	fatigabilité/hypersomnie diurne	1	0	0	1
	frilosité	0	0	0	0
	intolérance à la chaleur	1	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	0	0	0	0
	total (/11)	5	1	1	3
troubles dermatologiques					
	mue permanente	0	0	0	0
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	0	0	0	0
	modification texture du pelage	1	1	1	1
	dermatoses fréquentes, EKS	0	0	0	0
	peau épaisse/myxoedème	0	0	0	0
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	0	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	1	1	1	1
	TOTAL (/24)	10	5	3	4

Fiche 7 :

race	x labrador	adoption refuge/trouvé	1
âge	1,5 ans		
poids	20,8 kg		
sexe	FC		
traitements en cours à J0	Fluoxétine, clonidine		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	12,2	33,7	34,5	11,2
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,22	0,04	0	0,1
	cholestérol (nmol/l)	4,9	5	4,7	4,9
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	0,5				
	agressivité	0	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	0	1	1
	total (/5)	3	1	1	1
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	1	1	1	1
	diarrhée	1	0	0	0
	PUPD	1	1	1	1
	boulimie	1	1	1	1
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	0	0	0	0
	fatigabilité/hypersomnie diurne	1	1	0	0
	frilosité	0	0	0	0
	intolérance à la chaleur	1	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	0	0	0	0
	total (/11)	6	4	3	3
troubles dermatologiques					
	mue permanente	0	0	1	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	0	0	0	0
	modification texture du pelage	0	0	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	0	0	0	0
	peau épaisse/myxoedème	0	0	0	0
	hyperpigmentation de la peau	1	1	1	1
	truffe dépigmentée/sèche	1	1	1	1
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	2	2	3	3
	TOTAL (/24)	11	7	7	7

Fiche 8 :

race	jack russel	adoption refuge/trouvé	0
âge	5,5 ans		
poids	6,6 kg		
sexe	M		
traitements en cours à J0	sélégiline		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	21,2	37,8	56,2	28,1
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,07	0,04	0,04	0,09
	cholestérol (nmol/l)	3,6	4,1	3,7	3,7
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	3				
	agressivité	1	0	0	1
	peur/anxiété	1	0	0	1
	tristesse apathie	1	0	0	1
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	0	0	0	0
	total (/5)	3	0	0	3
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	1	1	1	1
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	0	0	0	0
	boulimie	0	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	0	0	0	0
	fatigabilité/hypersomnie diurne	0	0	0	0
	frilosité	1	1	0	1
	intolérance à la chaleur	0	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	0	0	0	0
	total (/11)	2	2	1	2
troubles dermatologiques					
	mue permanente	1	1	1	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	0	0	0	0
	modification texture du pelage	1	1	1	1
	dermatoses fréquentes, EKS	0	0	0	0
	peau épaisse/myxoedème	1	1	1	1
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	0	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	3	3	3	3
	TOTAL (/24)	8	5	4	8

Fiche 9 :

race	bichon maltais	adoption refuge/trouvé	0
âge	3,5 ans		
poids	10,8 kg		
sexe	MC		
traitements en cours à J0	citalopram		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	26,4	52,4	41	33,5
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,05	0	0,03	0,03
	cholestérol (nmol/l)	7,5	5,7	6,6	6,3
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	1,5				
	agressivité	1	0	0	0
	peur/anxiété	1	0	0	0
	tristesse apathie	1	0	0	0
	malpropreté	1	0	1	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	0	0	1
	total (/5)	5	0	1	1
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	0	0	0	0
	boulimie	1	0	0	1
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	1	1	0	1
	fatigabilité/hypersomnie diurne	1	1	0	1
	frilosité	0	0	0	0
	intolérance à la chaleur	1	1	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	1	0	0	1
	total (/11)	5	3	0	4
troubles dermatologiques					
	mue permanente	0	0	0	0
	alopécie diffuse/localisée (flancs, char	0	0	0	0
	modification texture du pelage	1	1	1	1
	dermatoses fréquentes, EKS	1	1	0	0
	peau épaisse/myxoedème	1	1	1	1
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	1	1	1	1
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	4	4	3	3
	TOTAL (/24)	14	7	4	8

Fiche 10 :

race	x labrador	adoption refuge/trouvé	1
âge	1,5 ans		
poids	16 kg		
sexe	M		
traitements en cours à J0	clomipramine		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	16	46	38	35
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,18	0,07	0,12	0,12
	cholestérol (nmol/l)	4,2	4,1	4,5	4
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	0,5				
	agressivité	1	1	0	0
	peur/anxiété	1	1	0	1
	tristesse apathie	1	0	0	1
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	1	0	1
	total (/5)	4	3	0	3
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	1	1	1	1
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	0	0	0	0
	boulimie	0	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	1	1	0	1
	tachypnée	1	0	0	1
	fatigabilité/hypersomnie diurne	0	0	0	0
	frilosité	1	1	1	1
	intolérance à la chaleur	1	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	1	0	0	0
	total (/11)	6	3	2	4
troubles dermatologiques					
	mue permanente	1	1	0	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	0	0	0	0
	modification texture du pelage	1	1	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	0	0	0	0
	peau épaisse/myxoedème	1	1	1	1
	hyperpigmentation de la peau	1	1	1	1
	truffe dépigmentée/sèche	0	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	4	4	2	3
	TOTAL (/24)	14	10	4	10

Fiche 11 :

race	x griffon	adoption refuge/trouvé	1
âge	6 ans		
poids	11 kg		
sexe	MC		
traitements en cours à J0	fluvoxamine		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	18	50	88	21
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,34	0,08	0,04	0,22
	cholestérol (nmol/l)	5,8	6,3	5,8	5,9
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	3				
	agressivité	1	1	0	0
	peur/anxiété	1	1	1	1
	tristesse apathie	0	0	0	0
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	0	0	1
	total (/5)	3	2	1	2
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	1	0	0	0
	boulimie	1	1	1	1
	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	1
	total (/11)	3	1	1	2
troubles dermatologiques					
	mue permanente	0	0	0	0
	alopécie diffuse/localisée (flancs, char	1	1	1	1
	modification texture du pelage	1	1	1	1
	dermatoses fréquentes, EKS	0	0	0	0
	peau épaisse/myxoedème	0	0	0	0
	hyperpigmentation de la peau	1	1	1	1
	truffe dépigmentée/sèche	1	1	1	1
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	4	4	4	4
	TOTAL (/24)	10	7	6	8

Fiche 12 : yvert

race	parson	adoption refuge/trouvé...	1
âge	1 ans		
poids	6,5 kg		
sexe	M		
traitements en cours à J0	rien		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	20	31	59	43
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,2	0,06	0,05	0,14
	cholestérol (nmol/l)	4,5	4,5	3,8	3,4
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	1				
	agressivité	1	1	0	1
	peur/anxiété	1	1	1	1
	tristesse apathie	0	0	0	0
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	0	0	1
	total (/5)	3	2	1	3
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	0	0	0	0
	boulimie	1	1	1	1
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	1	0	0	0
	fatigabilité/hypersomnie diurne	1	0	0	0
	frilosité	1	1	1	1
	intolérance à la chaleur	0	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	0	0	0	0
	total (/11)	4	2	2	2
troubles dermatologiques					
	mue permanente	0	0	0	0
	alopécie diffuse/localisée (flancs, char	1	0	0	0
	modification texture du pelage	1	0	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	1	1	0	0
	peau épaisse/myxoedème	0	0	0	0
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	1	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	4	1	0	0
	TOTAL (/24)	11	5	3	5

Fiche 13 :

race	x border collie	adoption refuge/trouvé...	1
âge	1,5 ans		
poids	15,8 kg		
sexe	FC		
traitements en cours à J0	citalopram		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	21	52,5	33	25
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,06	0,05	0,03	0,1
	cholestérol (nmol/l)	6,1	5,8	6,9	7,1
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	20	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	0,5				
	agressivité	1	0	0	0
	peur/anxiété	1	1	1	1
	tristesse apathie	0	0	0	0
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	0	0	0	0
	total (/5)	2	1	1	1
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	1	1	0	0
	PUPD	0	0	0	0
	boulimie	1	1	1	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	0	0	0	0
	total (/11)	2	2	1	0
troubles dermatologiques					
	mue permanente	0	0	0	0
	alopécie diffuse/localisée (flancs, char	0	0	0	0
	modification texture du pelage	0	0	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	0	1	0	0
	peau épaisse/myxoedème	0	0	0	0
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	0	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	0	1	0	0
	TOTAL (/24)	4	4	2	1

Fiche 14 :

race	rottweiler	adoption refuge/trouvé...	0
âge	11 mois		
poids	47 kg		
sexe	MC		
traitements en cours à J0	atarax		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	5,3	22	35	15
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,11	0,04	0,03	0,05
	cholestérol (nmol/l)	7,2	7,1	5,5	5,4
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	8 mois				
	agressivité	0	0	0	0
	peur/anxiété	0	0	0	0
	tristesse apathie	0	0	0	0
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	1	0	1
	total (/5)	1	1	0	1
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	1	1	1	1
	diarrhée	1	1	0	1
	PUPD	1	1	0	1
	boulimie	0	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	1	0	0	1
	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	1	1
	total (/11)	5	3	2	5
troubles dermatologiques					
	mue permanente	1	0	1	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	1	0	1	1
	modification texture du pelage	1	0	0	1
	dermatoses fréquentes, EKS	1	0	1	1
	peau épaisse/myxoedème	0	0	0	0
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	0	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	4	0	3	4
	TOTAL (/24)	10	4	5	10

Fiche 15 :

race	x rottweiler	adoption refuge/trouvé...	1
âge	7 ans		
poids	36 kg		
sexe	FC		
traitements en cours à J0	rien		

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages					
	T4 totale (nmol/l)	19	34	70	
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,1	0,03	0,05	
	cholestérol (nmol/l)	6,2	6,2	5,7	
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	30	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)	6,5 ans				
	agressivité	0	0	0	0
	peur/anxiété	1	1	1	1
	tristesse apathie	1	0	0	1
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	1	1	0	1
	total (/5)	3	2	1	3
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	1	0	0	0
	PUPD	0	0	0	0
	boulimie	0	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	0	0	0	0
	tachypnée	1	0	0	0
	fatigabilité/hypersomnie diurne	0	0	0	0
	frilosité	1	0	0	0
	intolérance à la chaleur	0	0	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	1	0	0	1
	total (/11)	4	0	0	1
troubles dermatologiques					
	mue permanente	1	1	1	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	1	1	1	1
	modification texture du pelage	0	0	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	1	1	1	1
	peau épaisse/myxoedème	1	1	1	1
	hyperpigmentation de la peau	0	0	0	0
	truffe dépigmentée/sèche	0	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	4	4	4	4
	TOTAL (/24)	11	6	5	8

Fiche 16 :

race	golden retriever	adoption refuge/trouvé...
âge	3 ans	
poids	33 kg	
sexe	M	
traitements en cours à J0	rien	

		J0	J14j	J28j	J35j
dosages	T4 totale (nmol/l)	11	19	25	18
	T4 libre (pmol/l)				
	TSH (ng/ml)	0,18	0,03	0,03	0,15
	cholestérol (nmol/l)	4,7	4,5	4,8	5,5
dose de levothyroxine (mcg/prise)		20	20	20	0
fréquence (SID/BID)		SID	SID	SID	SID
troubles du comportement					
âge d'apparition des troubles (an)					
	agressivité	1	1	0	0
	peur/anxiété	0	0	0	0
	tristesse apathie	0	0	0	0
	malpropreté	0	0	0	0
	hyperactivité/déficit d'AC/TOC	0	0	0	0
	total (/5)	1	1	0	0
troubles métaboliques					
	obésité	0	0	0	0
	maigreur	0	0	0	0
	diarrhée	0	0	0	0
	PUPD	0	0	0	0
	boulimie	0	0	0	0
	dysorexie/hyporexie	0	1	0	0
	tachypnée	0	0	0	0
	fatigabilité/hypersomnie diurne	0	0	0	0
	frilosité	0	0	0	0
	intolérance à la chaleur	1	1	0	0
	hyposomnie/dysomnie nocturne	0	0	0	0
	total (/11)	1	2	0	0
troubles dermatologiques					
	mue permanente	1	1	1	1
	alopécie diffuse/localisée (flancs, cha	1	1	1	1
	modification texture du pelage	0	0	0	0
	dermatoses fréquentes, EKS	1	1	1	1
	peau épaisse/myxoedème	1	1	1	1
	hyperpigmentation de la peau	1	1	1	1
	truffe dépigmentée/sèche	0	0	0	0
	blépharite/conjonctivite	0	0	0	0
	total (/8)	5	5	5	5
	TOTAL (/24)	7	8	5	5

ANNEXE II :

Résultats des dosages biologiques
réalisés lors de l'inclusion des chiens
dans l'étude expérimentale

	urée mmol/L	ALT U/L	Trigly	T4 nmol/L	TSH (ng/mL)
1	13,5	98	0,60	20	0,20
2	6,2	71	0,50	17	0,11
3	4,2	26	0,95	12	0,22
4	5,3	35	0,43	16	0,18
5	7,3	29	0,63	21	0,21
6	6,7	108	0,40	16	0,18
7	6,8	34	0,50	11	0,18
8	4,7	28	0,60	19	0,32
9	6,5	32	0,98	19	0,10
10	5,5	27	2,50	26	0,05
11	3,6	47	0,35	28	0,18
12	7,0	190	0,37	21	0,07
13	6,6	53	1,89	18	0,34
14	13,9	14	1,96	20	0,31
15	7,4	35	1,24	5,3	0,11
16	5,0	37	0,64	21	0,06



Bibliographie

Bibliographie

ARONSON L. (1998)

Systemic causes of aggression and their treatment.
Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders.
Ed. N.H. Dodmann, L.Shuster. Oxford, Blackwell Science; 88-92.

BEAVER B.V. (1999)

Canine social behavior.
Canine Behavior: a guide for veterinarians.
Philadelphia, W.B. Saunders; 137-199.

BEAVER B.V. (2003)

Canine Behaviors associated with hypothyroidism.
Journal of the American Animal Hospital Association, sept/oct. 2003, vol. 39,
431-434.

BENOIT E. ; GARNIER F. (1993)

Exploration fonctionnelle de l'hypothyroïdie du chien.
Encyclopédie vétérinaire. Biologie clinique (Elsevier, Paris) 1400, 6p.

BONNAFOUS L. (2000)

Hypothyroïdie et troubles du comportement
Thèse de doctorat vétérinaire, Alfort, 2000.

DARDALHON S. (2005)

Contribution à l'étude du rôle de la prolactine dans les troubles du
comportement du chien: étude clinique sur 190 cas cliniques.
Thèse de doctorat vétérinaire, Nantes, 2005.

DESVERGNES A. (2008)

Hypothyroïdie et obésité du chien: étude bibliographique et expérimentale.
Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, 2008.

DOUMITH R.; MESSING B. (1978)

Physiologie tome I: Physiologie endocrinienne et métabolique ; physiologie
digestive, Baillière J.B., Paris, 65-78, 1978.

DRAMARD V., BENOIT E. (2004)

Endocrinologie canine et féline. Comportement: une approche des dysendocrinies
Point Vét., 2004, vol.35, n°spécial: les traitements en comportement du chien et
du chat, 40-43.

DRAMARD V. (2007)

Pathologie du comportement du chien et du chat
Vade Mecum. Ed. Med'Com, 2ème édition.

DUVAL F. (2003)

Endocrinologie et psychiatrie

Encycl. Med. Chir., Psychiatrie, 37-640-A-10, 2003, 28p.

FATJO J., STUB C., MANTECA X. (2002)

Four cases of aggression and hypothyroidism in dogs.

The Veterinary Record, 2 nov. 2002; 151, 547-548.

FELDMAN E.C.; NELSON R.W. (1997)

Canine hypothyroidism.

Internal medicine 1997; 149-162.

FELDMAN E.C. et al. (2004)

Canine and Feline endocrinology and reproduction.

3rd edition, ed. Saunders

FERGUSON D.C. (1993)

Hypothyroidism: internal medical perspectives

Jones Medical Industries.

FERGUSON D.C. (1998)

The dog as a model of thyroid physiology.

Proceedings ACVIM 1998.

GARNIER F., MERVEILLE A.C. (2007)

Hypothyroïdie chez le chien: quand la suspecter et comment la diagnostiquer?

La dépêche vétérinaire, supplément technique, n°106.

GOSSELIN S.J. et al (1981)

Histologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs.

Vet Pathol 18 : p 299-309.

GRAHAM P.A., REFSAL K.R, NACHREINER R.F. (2007)

Etiopathologic findings of canine hypothyroidism

Vet. Clin. Small Anim. 37 (2007) 617-631.

HOUP T.K.A. (2003)

Animal behavior case of the month.

JAVMA, vol 223, No.5, sept. 2003: 623-626.

JOHNSON C.A.; NACHREIMER R.F.; MULLANEY T.P.; OLIVIER N.B. (1997)

Reproductive manifestations of hypothyroidism.

Canine Practice Jan/Feb 1997. Vol 22, (1) : p 29-30.

KIENLE R.D. (1997)

The effects of hypothyroidism on the cardiovascular system.
Canine Practice. Vol 22, No 1. Jan/Feb 1997: p 33-34.

LE TRAON G., BURGAUD S., HORSPOOL L.J.I. (2008)

Pharmacokinetics of total thyroxine in dogs after administration of an oral solution of levothyroxine sodium
J. Vet. Pharmacol. Therap.(2008) 31, 95-101.

LOZANO F. (1994)

Fonction thyroïdienne et dépression.
Thèse de doctorat de médecine, Besançon, 1994.

MARION M. (2007)

Comportement et endocrinologie chez le chien et le chat
Le Nouveau Praticien Vétérinaire, hors série endocrinologie: 68-72.

MARTIN P., MASSOL J., BELON JP *et al.* (1987)

Thyroid function and reversal by antidepressant drugs of depressive-like behavior (escape deficits) in rats.
Neuropsychobiol., 18, 21-26.

MEGE C., BEAUMONT-GRAFF E., BEATA C. *et al.* (2003)

Pathologie comportementale du chien
Abrégés, ed. Masson. Paris, 2003.

MILNE K.A. *et al* (1981)

Epidemiologic features of canine hypothyroidism.
Cornell Vet 71: 3-14, 1981.

PAGEAT P. (1998)

Pathologie du comportement du chien.
2ème ed., ed. du Point Vétérinaire.

PANCIERA D.L. (1996)

Does abnormal hemostasis occur in canine hypothyroidism?
Proceedings, International symposium on canine hypothyroidism, Davis, CA, 1996, pp. 32-34.

PANCIERA D.L. (2001)

Conditions associated with canine hypothyroidism.
Vet. Clin. North Am.: small anim. Pract, Sep. 2001, Vol. 31: p 935-951.

SCOTT-MONCRIEFF J.C. (2007)

Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism en dogs and cats
Vet. Clin. North Am.: small anim. Pract, 37 (2007), 709-722.

SINTZEL F., MALLARET M., BOUGEROL T. (2004)

Potentializing of tricyclics and serotoninergics by thyroid hormones in resistant depressive disorders.

Encephale. 2004 May-Jun; 30(3): 267-75.

VLAEMINCK-GUILLEM V. (2003)

Structure et physiologie thyroïdiennes

Encycl. Med. Chir., Endocrinologie- nutrition, 10-002-B-10, 2003, 13p.

NOM PRENOM : DONAS (COURTIN) Ségolène

TITRE : Troubles du comportement améliorés par la lévothyroxine chez le chien : étude expérimentale.

Thèse vétérinaire : Lyon, le 22 janvier 2009

RESUME : L'existence d'un métabolisme spécifique de la thyroxine dans le système nerveux central (SNC), distinct de celui observé dans les tissus périphériques, pourrait expliquer pourquoi un dysfonctionnement métabolique de cette hormone dans le SNC aurait des répercussions sur le comportement sans toutefois être décelé par les dépistages biologiques plasmatiques.

Une étude expérimentale a été menée sur 16 chiens, euthyroïdiens ou atteints d'une hypothyroïdie sub-clinique, afin de démontrer l'intérêt d'une supplémentation en lévothyroxine dans le traitement de certains troubles du comportement. Les résultats mettent en évidence une amélioration précoce des troubles du comportement (corrélée à la durée du traitement et réversible).

Pour cet ensemble de signes cliniques et comportementaux répondant à une supplémentation en lévothyroxine, le docteur Valérie Dramard a proposé le nom de syndrome Hypolit[®], traduction de « Hypothyroidism like troubles ». En effet, ces chiens ne peuvent être assimilés à des hypothyroïdiens car les résultats biologiques ne sont pas en faveur de la maladie.

MOTS CLES :

- comportement
- chien
- thyroïde

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur J. DESCOTES
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur F. GARNIER
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur J.L. CADORE
Membre invité :	Madame le Docteur V. DRAMARD

DATE DE SOUTENANCE : le 22 janvier 2009

ADRESSE DE L'AUTEUR :

6, rue Marcel Achard
69110 Sainte-Foy-lès-Lyon