



HAL
open science

Évaluation de la fonction thyroïdienne en cas de protéinurie chez le chien. Étude de 33 cas

Chrystal Perron

► **To cite this version:**

Chrystal Perron. Évaluation de la fonction thyroïdienne en cas de protéinurie chez le chien. Étude de 33 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03765534

HAL Id: dumas-03765534

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03765534v1>

Submitted on 31 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2022 - Thèse n°17

ÉVALUATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE EN CAS DE PROTÉINURIE CHEZ LE CHIEN. ÉTUDE DE 33 CAS

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 4 Juillet 2022

par

Chrystal, Julie, Isabelle PERRON

Sous la direction de

Madame JAILLARDON

Président du jury : Monsieur LUSTENBERGER
Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

Membres du jury : Madame JAILLARDON
Maître de conférences à Oniris

Madame HERVÉ
Maître de conférences à Oniris

ANNEE 2022 - Thèse n°17

ÉVALUATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE EN CAS DE PROTÉINURIE CHEZ LE CHIEN. ÉTUDE DE 33 CAS

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 4 Juillet 2022

par

Chrystal, Julie, Isabelle PERRON

Sous la direction de

Madame JAILLARDON

Président du jury : Monsieur LUSTENBERGER
Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

Membres du jury : Madame JAILLARDON
Maître de conférences à Oniris

Madame HERVÉ
Maître de conférences à Oniris

Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : **Emmanuel JAFFRES** – Adjointe : **Frédérique NGUYEN**

Nutrition et Endocrinologie		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC) Adélie SALIN (CERC)	
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	Hervé SEBBAG (MC)	
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC) Florence TEXIER (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (CERC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC)	Emmanuel JAFFRES (MC) Mathilde MOSSER (mc) Boris MISERY (CERC) Raouf TAREB (MC)

Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : **Raphaël GUATTEO** – Adjoint : **Jean-Michel CAPPELIER**

Elevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr) Lucile MARTIN (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (CERC) Ségolène CALVEZ (MC) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (CERC) Kenny OBERLE (CERC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Michel FEDERIGHI (Pr) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Eric DROMIGNY (MC HDR) Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR) Sofia STRUBBIA (CERC)

Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : **Catherine IBISCH** – Adjoint : **Olivier GAUTHIER**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (CERC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (MC) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (MC HDR) Lamia BRIAND (MC HDR)

Département **GPA** Génie des procédés alimentaires

Responsable : **Sébastien CURET-PLOQUIN** – Adjointe : **Vanessa JURY**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (MC HDR) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
--	--	---

Département **MSC** Management, statistiques et communication

Responsable : **Samira ROUSSELIERE** – Adjointe : **Evelyne VIGNEAU**

Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr) Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr)	Véronique CARIOU (MC HDR) Philippe COURCOUX (MC) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GOYLER (Ens. Cont.) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel,
Ens. Cont. : Enseignant Contractuel

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	3
TABLE DES ANNEXES.....	7
TABLES DES FIGURES.....	7
TABLE DES TABLEAUX.....	9
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	11
PARTIE I : CONTEXTE SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE.....	12
PRÉAMBULE.....	13
I. FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN ET HYPOTHYROÏDIE FONCTIONNELLE CANINE.....	14
A. Les hormones thyroïdiennes : de leur synthèse à leur élimination.....	14
1. Nature et fonction des hormones thyroïdiennes.....	14
2. Synthèse des hormones thyroïdiennes.....	15
3. Devenir des hormones thyroïdiennes dans l'organisme.....	17
4. Facteurs physiologiques de l'homéostasie thyroïdienne.....	19
B. Importance des protéines de liaison dans le transport hormonal.....	20
1. Une circulation sanguine sous forme libre ou liée.....	20
2. Les multiples rôles joués par les protéines de transport.....	21
II. DÉFINITION ET ENJEUX DIAGNOSTIQUES DE L'HYPOTHYROÏDIE FONCTIONNELLE.....	24
A. Rappels généraux sur l'hypothyroïdie canine.....	24
1. Classification des différents types d'hypothyroïdie.....	24
2. Un tableau clinique variable et peu pathognomonique.....	24
B. L'hypothyroïdie fonctionnelle : une dysendocrinie extra-thyroïdienne.....	26
1. Définition de l'hypothyroïdie fonctionnelle.....	26
2. Mécanismes à l'origine de l'hypothyroïdie fonctionnelle.....	27
Altération du fonctionnement du système hypothalamo-hypophysaire.....	27
Altération de l'utilisation périphérique des hormones thyroïdiennes.....	28
Altération impliquant les protéines de transport.....	29
C. Le profil hormonal complexe de l'hypothyroïdie fonctionnelle.....	30
1. Profil hormonal théorique de l'hypothyroïdie fonctionnelle.....	30
2. Existence de cas d'hyperTSHémie lors d'hypothyroïdie fonctionnelle.....	31
3. Conséquences diagnostiques d'un profil hormonal complexe.....	32
III. HYPOTHYROÏDIE FONCTIONNELLE EN CAS DE PROTÉINURIE : CONSÉQUENCES PRATIQUES.....	34
A. Quelques rappels sur la protéinurie.....	34
1. Physiopathologie de la protéinurie chez le Chien.....	34
2. Méthodes de mise en évidence d'une protéinurie chez le Chien.....	37

B.	La protéinurie, un acteur de l'hypothyroïdie fonctionnelle	39
1.	Élimination urinaire physiologique : formes libres, produits de dégradation ..	39
2.	Élimination urinaire pathologique : formes liés aux protéines de transport ...	40
3.	Hypothyroïdie fonctionnelle et syndrome néphrotique chez l'Homme	41
C.	Enjeux du profil hormonal thyroïdien lors de protéinurie	43
1.	Hypothyroïdie avec hyperTSHémie lors de protéinurie chez l'Homme	43
2.	Conséquences diagnostiques.....	45
3.	Conséquences thérapeutiques.....	47
PARTIE II : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE		49
BILAN DU CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE		50
I.	MATÉRIEL ET MÉTHODES	51
A.	Matériel	51
1.	Constitution des cohortes d'étude.....	51
	• Critères d'inclusion de la cohorte de chiens protéinuriques (groupe P)..	51
	• Critères d'exclusion de la cohorte de chiens protéinuriques (groupe P) .	51
	• Constitution de la cohorte témoin (groupe T)	52
	• Bilan de la constitution de la population d'étude.....	53
2.	Considérations éthiques	53
B.	Méthodes d'interprétation : choix des paramètres étudiés	53
1.	Paramètres sanguins : profil protéique et fonction thyroïdienne	54
2.	Paramètres urinaires : profil protéique et fonction thyroïdienne	54
C.	Méthodes de dosage des paramètres sanguins	54
1.	Nature des prélèvements sanguins	54
2.	Évaluation du profil protéique sanguin	55
3.	Dosage des anticorps anti-thyroglobuline (AATG).....	57
4.	Dosage sanguin des hormones thyroïdiennes	58
	• Dosage de la T4 totale (TT4) sanguine	58
	• Dosage de la T4 libre (FT4) sanguine.....	58
5.	Dosage de la TSH sanguine	59
D.	Méthodes de dosage des paramètres urinaires.....	60
1.	Nature des prélèvements urinaires.....	60
2.	Évaluation du profil protéique urinaire	61
	• Rapport Protéines/ Créatinine urinaires (RPCU).....	61
	• Electrophorèse des protéines urinaires.....	61
3.	Dosage urinaire des hormones thyroïdiennes	62
E.	Traitement des données	62
1.	Constitution de la base de données	62
2.	Méthodes d'analyse statistique	63
3.	Diagnostic d'hypothyroïdie du LabOniris.....	63
II.	RÉSULTATS DE L'ÉTUDE.....	64
A.	Description épidémiologique de la population d'étude.....	64

1.	Race.....	64
2.	Âge	66
3.	Sexe et statut reproducteur	68
B.	Description clinique de la population d'étude	70
1.	Signes cliniques rapportés	70
2.	Affections protéinuriantes et comorbidités	71
3.	Démarches thérapeutiques entreprises	73
C.	Évaluation des profils protéiques sanguin et urinaire.....	75
1.	Profil protéique urinaire : RPCU et électrophorèse des protéines	75
	• Caractérisation du RPCU des chiens de l'étude	75
	• Étude du profil protéique urinaire des chiens protéinuriques	76
	• Ancienneté de la protéinurie	77
2.	Profil protéique sanguin : protidémie, albuminémie et électrophorèse	78
	• Albuminémie et protidémie.....	78
	• Autres fractions protéiques sanguines.....	79
D.	Évaluation des paramètres thyroïdiens	80
1.	T4 total (TT4) sanguine et urinaire	80
2.	T4 libre (FT4) sanguine et urinaire	83
3.	TSH sanguine et urinaire.....	86
4.	Mise en relation des paramètres thyroïdiens.....	88
PARTIE 3 : DISCUSSION.....		90
I.	LIMITES DE L'ÉTUDE	91
A.	Population étudiée	91
1.	Cohorte de chiens « témoins »	91
2.	Taille de la population d'étude	91
B.	Démarche expérimentale.....	92
1.	Prélèvement et conservation des échantillons.....	92
2.	Méthodes d'analyses et significativité des dosages.....	92
3.	Analyses statistiques.....	93
II.	INFLUENCE DES FACTEURS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, ANAMNESTIQUES ET CLINIQUES SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE.....	94
A.	Facteurs épidémiologiques	94
1.	Race et format racial.....	94
2.	Âge	94
3.	Sexe et statut reproducteur	94
B.	Facteurs anamnestiques et cliniques	95
1.	Tableaux cliniques	95
2.	Affections protéinuriantes et comorbidités	95
3.	Traitements concomitants	97
III.	INFLUENCE DE LA PROTÉINURIE SUR LES PROFILS PROTÉIQUES.....	98
IV.	INFLUENCE DE LA PROTÉINURIE SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE	100

A.	Lien entre la protéinurie et la T4 circulante	100
1.	TT4 et protéinurie.....	100
2.	FT4 et protéinurie.....	101
B.	Lien entre la protéinurie et la TSH sanguine	101
1.	TSH sanguine et protéinurie	101
2.	TSH urinaire et protéinurie	102
C.	Profils hormonaux mis en évidence et conséquences diagnostiques	102
CONCLUSION		104
BIBLIOGRAPHIE.....		105
ANNEXES.....		113

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Grille d'évaluation des sources bibliographiques utilisées pour la rédaction

Annexe 2 : Notation des sources bibliographiques utilisées pour la rédaction

Annexe 3 : Fiche de renseignement accompagnant les prélèvements

Annexe 4 : Extrait de la base de données (14 chiens du groupe P)

Annexe 5 : Exemple d'électrophorégramme obtenu pour les protéines sanguines.

Annexe 6 : Exemple d'électrophorégramme obtenu pour les protéines urinaires.

TABLES DES FIGURES

Figure 1 : Coupe histologique d'une glande thyroïde canine. (a) Lumière folliculaire, (b) thyrocyte (Vala et al., 2013).

Figure 2-1 : Représentation schématique de la synthèse des hormones thyroïdiennes et du cycle de l'iode au sein du thyrocyte (Coscia et al., 2020).

Figure 2-2 : Synthèse de la T3 et rT3 respectivement par monodésiodations externe et interne de la T4 catalysées par les iodothyronines désiodases (Araujo et Carvalho 2011)

Figure 3 : Schéma explicatif de la production cellulaire de T3 (A) et de son action régulatrice sur la transcription génique (B). D1/D2/ D3: Désiodases 1/2/3 (Saponaro et al., 2020).

Figure 4-1 : Autoradiographie d'un foie de rat après perfusion via la veine porte d'une solution tampon d' $[^{125}\text{I}]\text{T4}$ ne contenant pas de protéines de liaison. P : veine porte, C : veine centrolobulaire (Mendel et al., 1987).

Figure 4-2 : Quantification du gradient de concentration d' $[^{125}\text{I}]\text{T4}$ (Nombre de ponctuations par case de l'image quadrillée) de la veine portale à la veine centrolobulaire. Triangle : liquide tampon, carré : sérum humain (Mendel et al., 1987).

Figure 5 : Schéma bilan de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien et du devenir des hormones thyroïdiennes. (Crédit C. Perron)

Figure 6 : Chien hypothyroïdien en surpoids (Crédit photographie LabOniris – MP Poudray)

Figure 7 : Chiens hypothyroïdiens présentant des signes dermatologiques : alopecie épargnant la tête et les extrémités, hyperpigmentation (photo libre de droits) (1), alopecie et hyperpigmentation (LabOniris) (2)

Figure 8 : Effet de certains principes actifs sur la liaison de la T4 sérique aux protéines de transport (Daminet et al., 2003).

Figure 9-1 : Représentation schématique de la barrière de filtration glomérulaire (d'après Patrakka et al.2010).

Figure 9-2 : Représentation schématique d'un capillaire glomérulaire (Ettinger et al. 2017)

Figure 10 : Représentation schématique de la filtration glomérulaire des protéines en absence de protéinurie (A) et en cas de protéinurie sélective (B) (D'après D'Amico et al. 2003).

HMW proteins : protéines de haut poids moléculaire ; ALB : Albumine ; LMW proteins : protéine de faible poids moléculaire

Figure 11 : Relation quantitative entre les protéines et la TT4 excrétées dans les urines chez 23 patients protéinuriques (Chandurkar et al., 2008)

Figure 12 : Schéma bilan de la démarche diagnostique et thérapeutique de l'hypothyroïdie fonctionnelle associée à une protéinurie (Crédit C. Perron). Prioriser le traitement de l'atteinte rénale et ne supplémenter en lévothyroxine que les formes cliniques ou associées à une hyperTSHémie marquée. Les autres prises en charges thérapeutiques se font au cas par cas.

Figure 13 : Schéma bilan de la constitution de la cohorte d'étude (Groupe P : cohorte de chiens protéinuriques, Groupe T = cohorte témoin). « AATG NEG » : résultat négatif concernant les anticorps anti-thyroglobuline.

Figure 14 : Electrophorèse des protéines sériques à l'aide de l'automate HYDRASYS2 SCAN FOCUSING de l'entreprise Sebia.

Figure 15 : Schéma explicatif du dosage de la T4 totale (d'après (Assié et al., 2004)

Figure 16 : Schéma explicatif du dosage de la TSH canine (Crédit C. Perron, d'après BD Biosciences)

Figure 17 : Répartition des chiens du groupe P selon la race (n= 24)

Figure 18 : Répartition des chiens du groupe T selon la race (n= 9)

Figure 19 : Répartition des cas selon le format racial dans les groupes P (n= 24) et T (n = 9)

Figure 20 : Répartition des cas selon l'âge dans les groupes P (n= 24) et T (n = 9).

Figure 21 : Distribution de la TT4 sanguine (en nmol/L) selon l'âge au sein des deux groupes de chiens (n=33).

Figure 22 : Distribution de la FT4 sanguine selon l'âge au sein des deux groupes de chiens (n=33).

Figure 23-1 : Répartition des chiens du groupe P selon le sexe et le statut reproducteur (n=24).

Figure 23-2 : Répartition des chiens du groupe T selon le sexe et le statut reproducteur (n=9).

Figure 24 : Comparaison de l'évolution du poids (Groupe P : n= 17 ; Groupe T : n = 5) et de l'appétit (Groupe P : n= 24 ; Groupe T : n= 9) entre les deux groupes de chiens.

Figure 25 : Répartition en effectifs des individus du groupe P selon l'origine suspectée de la protéinurie (n=16). HTAS : Hypertension Artérielle Systémique.

Figure 26 : Répartition de la population selon les traitements préalablement entrepris (n=20). IECA : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine.

Figure 27 : Distribution des chiens du groupe T (hachures orange) et P (uni mauve) selon le RPCU

Figure 28 : Lecture visuelle des différentes fractions protéiques des électrophorèses urinaires obtenues dans le groupe P (exemple d'un cas).

Figure 29 : Répartition des chiens du groupe P selon l'ancienneté de la protéinurie chiffrée en mois (n=11).

Figure 30 : Concentration sanguine en albumine (g/L) en fonction du RPCU (n=32) dans les deux groupes de chiens de l'étude. Marques triangulaires : groupe T, Marques rondes : groupe P.

Figure 31 : Lecture visuelle des différentes fractions protéiques des électrophorèses sanguines obtenues (exemple d'un cas du groupe P).

Figure 32 : Distribution des concentrations sanguines en TT4 (nmol/L) du groupe P (n=24) et

Figure 33-1 : Répartition des concentrations sanguines en TT4 (nmol/L) dans les groupes P (n=24) et T (n=9).

Figure 33-2 : Répartition des concentrations sanguines en TT4 (nmol/L) selon 3 catégories de RPCU : <0,5 (n=9 ; groupe T), [0,5-4[(n=15) et >4 (n=9).

Figure 34 : Concentration sanguine en TT4 (nmol/L) en fonction du RPCU (n=33)

Figure 35 : Distribution des concentrations sanguines en FT4 (pmol/L) du groupe P (n=24) et du groupe T (n=9).

Figure 36-1 : Répartition des concentrations sanguines en FT4 (pmol/L) dans les groupes P (n=24) et T (n=9).

Figure 36-2 : Répartition des concentrations urinaires en FT4 (pmol/L) dans les groupes P (n=21) et T (n=7).

Figure 37 : Concentration sanguine en FT4 (pmol/L) en fonction du RPCU (n=32). Certaines valeurs sont superposées, dans les deux groupes de chiens de l'étude (n=33).

Figure 38 : Distribution des concentrations sanguines en TSH (ng/mL) du groupe P (n=24) et du groupe T (n=9).

Figure 39 : Répartition des concentrations sanguines en TSH (ng/mL) dans les groupes P (n=24) et T (n=9).

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Signes cliniques associés à l'hypothyroïdie (d'après Ettinger et al., 2017; Dixon et al., 1999)

Tableau 2 : Impact du « Non-Thyroidal Illness Syndrome » sur les concentrations en hormones thyroïdiennes (TT4 et TT3) et en thyrotropine (TSH) (Ettinger et al. 2017).

Tableau 3 : Causes pré-rénales, rénales et post-rénales de la protéinurie (d'après Harley et al. 2012)

Tableau 4-1 : Comparaison des paramètres thyroïdiens lors de syndrome néphrotique (n) et après rémission (r) (Singh et al., 2021)

Tableau 4-2 : Comparaison des paramètres thyroïdiens selon la phase de la maladie néphrotique (Saffari *et al.*, 2020)

Tableau 4-3 : Fonction thyroïdienne selon la phase de la maladie néphrotique (Saffari *et al.*, 2020)

Tableau 5 : Caractéristiques de dosage des protéines totales et de l'albumine.

Tableau 6 : Caractéristiques de l'électrophorèse des protéines urinaires (données du fournisseur)

Tableau 7 : Caractéristiques de dosage des AATG selon le ratio DOe/DOc TSH (données du fournisseur)

Tableau 8 : Caractéristiques de dosage de la TT4, de la FT4 et de la TSH (performances évaluées au LDHvet)

Tableau 9 : Caractéristiques de dosage des Protéines et de la Créatinine urinaires (données du fournisseur)

Tableau 10 : Caractéristiques de l'électrophorèse des protéines sériques (données du fournisseurs)

Tableau 11 : Concentrations sanguines en TT4, FT4 et TSH selon les formats raciaux

Tableau 12 : Lien entre l'âge et les différents paramètres biochimiques, toutes populations confondues (* : coefficients significatifs)

Tableau 13 : Principaux signes cliniques présents dans les deux groupes d'étude

Tableau 14 : Principales comorbidité présentes au sein des groupes P (n= 24) et T (n= 9)

Tableau 15 : Représentativité des fractions protéiques urinaires dans le groupe P (n= 18)

Tableau 16 : Représentativité des fractions protéiques sanguines dans le groupe P (n= 18).
*Résultat significatif

Tableau 17 : Représentativité des différents profils hormonaux thyroïdiens au sein des groupes P (n=24) et T (n=9)

TABLE DES ABRÉVIATIONS

AATG : Anticorps anti-thyroglobuline
AAT4 : Anticorps anti-T4
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Alb/Glob : Rapport Albumine/Globulines
BFG : Barrière de filtration glomérulaire
DIT : Diiodotyrosine
DIO1 : Iodothyronine désiodase de type 1
DIO2 : Iodothyronine désiodase de type 2
DIO3 : Iodothyronine désiodase de type 3
FT3 : *Free T3* (T3 libre)
FT4 : *Free thyroxine* (T4 libre)
HTAS : Hypertension Artérielle Systémique
IECA : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine.
IGF-1 : *Insulin-like growth factor 1*
MIT : Monoiodotyrosine
MRC : Maladie rénale chronique
NTI : *Non- Thyroidal Illness*
NTIS : *Non-thyroidal Illness Syndrome*
p : *p-value* du test statistique
Rho : Coefficient de corrélation de Spearman
RPCU : Rapport protéines/ créatinine urinaires
RXR : *Retinoic X Receptor*
T2 : Diiodothyronine
T2S : Conjugués sulfates de T2
T3 : Triiodothyronine
T2S : Conjugués sulfates de T3
T4 : Tetraiodothyronine / Thyroxine
TCP : Tubule contourné proximal
TBG : Thyroïd hormone Binding Globulin
TPO : *Thyroid peroxydase*
TRE : *Thyroid hormone response element*
TRH : *Thyrotropin Releasing Hormone*
TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*
TT3 : T3 totale
TT4 : T4 totale (Thyroxine totale)

INTRODUCTION

Les **hormones thyroïdiennes** jouent un **rôle essentiel** dans le fonctionnement de l'organisme des mammifères, régulant de nombreuses voies métaboliques. L'**hypothyroïdie** est considérée comme l'une des dysendocrinies **les plus courantes** chez le Chien, néanmoins sa véritable prévalence reste mal connue. En effet, elle était souvent **sur-diagnostiquée** par le passé, en raison d'un tableau clinique non pathognomonique et de tests diagnostiques peu spécifiques.

Il apparaît que la **prévalence** de certains types d'hypothyroïdie, notamment l'**hypothyroïdie primaire**, reste encore **surévaluée**. Il est en effet unanimement admis qu'une **baisse** de la concentration sanguine en **thyroxine (T4)** ne soit pas nécessairement la conséquence d'une pathologie d'origine thyroïdienne, mais est fréquemment secondaire à d'autres maladies. On parle d'**hypothyroïdie fonctionnelle**. Ces hypothyroïdies seraient caractérisées par une **baisse** concomitante de la sécrétion de **T4 et de TSH**, ce qui les distingueraient de l'hypothyroïdie primaire dans les premières phases de la maladie. Cependant, il est apparu en médecine humaine que certains de ces « **NTIS** » (*Non-Thyroidal Illness syndrome*) présentent au contraire une **hausse** de la sécrétion de **TSH**, ce qui rendrait le diagnostic différentiel plus délicat. Un exemple récurrent de la littérature est le cas du **syndrome néphrotique**, où la **protéinurie** pourrait entraîner une fuite de T4 dans les urines et engendrer une hyperTSHémie compensatoire, mimant biologiquement une hypothyroïdie primaire. La pertinence du Chien domestique comme modèle transposable à l'Homme (et réciproquement) étant un fait admis (Hoffman et al., 2018), on en vient à se demander si de telles constatations peuvent être faites lors de protéinurie chez le Chien.

A notre connaissance il **n'existe pas** à l'heure actuelle d'**étude** s'intéressant au lien possible entre **protéinurie et hypothyroïdie fonctionnelle chez le Chien**. Ainsi, pour un chien présentant des symptômes évocateurs et un profil hormonal (T4 basse, TSH élevé) compatible avec une hypothyroïdie primaire, le **risque** d'une confusion avec une origine fonctionnelle n'a **pas été investigué**.

Une hypothyroïdie fonctionnelle peut-elle être associée à une protéinurie chez le Chien ? Si tel est le cas, peut-elle être associée à une hyperTSHémie risquant une confusion avec une hypothyroïdie primaire ? De ce fait, une analyse urinaire systématique chez un chien présentant des signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie est-elle à recommander ?

Afin de répondre à la problématique, cette thèse s'articulera en deux volets majeurs. Le **premier volet** sera consacré au **contexte scientifique** nous ayant amené à évaluer la fonction thyroïdienne en cas de protéinurie chez le Chien. Le **second volet**, expérimental, correspondra à une étude **rétrospective et prospective** de la fonction thyroïdienne de **33 chiens** ayant été présentés à Oniris pour une protéinurie entre 2020 et 2022.

PARTIE I : CONTEXTE SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE

PRÉAMBULE

Les données ayant servi à établir le contexte scientifique sont issues de sources dont la pertinence a été évaluée à l'aide d'une grille d'évaluation reposant sur différents critères :

- La renommée de la revue (nature de la revue et CiteScore)
- Le nombre d'articles publiés par les auteurs
- Le h-index du premier auteur
- L'année de publication
- La pertinence de l'article/ ouvrage pour cette thèse
- Le nombre de cas inclus dans l'étude
- L'exhaustivité de la partie matériel et méthode : reproductibilité et qualité de description de la méthodologie, approche statistique.

Deux outils statistiques ont été utilisés pour évaluer la qualité des sources bibliographiques utilisées : le **h-index** et le **CiteScore**.

Le **h-index** est un indicateur d'impact des publications scientifiques d'un auteur. Il prend en compte le nombre de publications ainsi que le nombre de fois où elles ont été citées. Ainsi, le h-index d'un chercheur est égal au **nombre h** le plus élevé de ses **publications** qui ont au moins reçu **h citations**. Il est néanmoins important de conserver le critère du nombre de publications, car le h-index ne prend pas la même signification en fonction du degré d'expérience de l'auteur. En effet, un h-index de 3 chez un jeune auteur qui n'a publié que 3 articles peut s'avérer beaucoup plus significatif qu'un h index de 12 chez un chercheur expérimenté ayant déjà publié plus de 100 articles.

Le **CiteScore** calcule le rapport entre le nombre de **citations** comptabilisées au cours d'une année par une revue académique et le nombre de **documents publiés** au cours des trois années précédentes. Elle permet notamment de limiter les « journaux prédateurs » qui ne sélectionneraient pas les articles qu'ils publient en fonction de la qualité scientifique.

Ces critères dépendent beaucoup de la base de données utilisée. Afin de limiter ce biais, seule **Scopus** sera utilisée comme source pour les articles présentés.
La grille d'analyse utilisée afin d'attribuer un score de qualité est **présentée en annexe 1**.

Scopus est une des plus grandes bases de données scientifiques, offrant notamment une vue d'ensemble sur l'évolution de la recherche dans le domaine. A l'aide de données statistiques fournies sur chaque auteur et revue (h index, nombre de documents, CiteScore...), elle facilite l'utilisation objective de notre grille d'évaluation. Une fois la source d'intérêt jugée fiable, d'autres bases de données, comme *ScienceDirect* ou *PubMed*, ont été utilisées en parallèle afin d'avoir pleinement accès au contenu de certains articles. *ScienceDirect* donnent également accès à des chapitres de livres de l'édition Elsevier, permettant une diversification d'approche de certains sujets.

I. FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN ET HYPOTHYROÏDIE FONCTIONNELLE CANINE

A. Les hormones thyroïdiennes : de leur synthèse à leur élimination

1. Nature et fonction des hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde, **structure bilobée** hautement vascularisée, a pour fonction première de **capter les ions iodure** circulant dans le sang et de synthétiser, stocker et sécréter les **hormones thyroïdiennes** (Mario et al., 2017).

Ces hormones synthétisées sont principalement de trois types :

- La 3,5,3',5'-L-tétraiodothyronine plus communément nommée **thyroxine** ou **T4**, composée de **65,3% d'iode**. Cette hormone joue essentiellement un rôle de transport et de régulation de la synthèse hormonale.
- La 3,5,3'-L-triiodothyronine, désignée sous le terme de **triiodothyronine** ou **T3**, composée de **58,5% d'iode**. Elle représente la forme biologiquement active au niveau des cellules cibles. Elle est libérée en faible quantité par la glande thyroïde, mais est majoritairement produite dans les tissus périphériques (rein, foie, muscle...) par **désiodation de la T4**.
- La reverse- triiodothyronine ou **rT3**, également issu d'une désiodation de la T4, est à l'inverse une forme inactive qui sera par la suite **dégradée** (Kaneko, 2008).

Les effets des hormones thyroïdiennes sont **multiples**, visibles à court terme (minutes ou heures) ou à moyen terme (semaines ou mois).

Ces hormones jouent tout d'abord un rôle essentiel dans le **développement** et la **croissance**, par stimulation de la multiplication et de la différenciation cellulaire. En effet, elles agissent notamment sur la production des hormones de croissance par le lobe antérieur de l'hypophyse et sur leur action périphérique. Ainsi, elles favorisent l'action mitotique et anabolisante médiée par l'IGF-1 (*Insuline-like growth factor 1*), dont la sécrétion par le foie a lieu en réponse à l'hormone de croissance GH (*Growth Hormone*) (Hulbert, 2000). Ces hormones vont également stimuler la **lymphoprolifération** et la **lymphopoïèse** (Fabris et al., 1995; Klecha et al., 2006). Elles agissent aussi dans la **maturation** de l'**os**, du **cartilage** de conjugaison et du système nerveux central (Hulbert, 2000).

La T3, et dans une moindre mesure la T4, ont également une action métabolique étendue, allant de l'augmentation du **besoin en oxygène** des mitochondries à la **synthèse protéique**. Elles stimulent notamment le **métabolisme intermédiaire**, en augmentant la production et la mobilisation des différents **substrats métaboliques**. Cela se traduit par une activation de la **synthèse protéique** et de la **lipolyse**. En effet, les hormones thyroïdiennes interviendraient de multiples façons sur le métabolisme lipidique, en favorisant notamment l'expression de gènes codant pour des acteurs de la lipogenèse, et la **dégradation** hépatique du **cholestérol** (Sinha et al., 2018).

La **production de glucose** est aussi favorisée par une glycogénolyse, une néoglucogenèse et une absorption intestinale accrues. En parallèle, ces hormones sont responsables d'un effet **calorigénique** caractérisé par une augmentation du **taux métabolique de base**. Elles vont ainsi accentuer la consommation en O₂ des mitochondries par stimulation de l'activité de la pompe Na,K-ATPase (Mullur et al., 2014).

Enfin, une stimulation de l'**activité cardiaque** par une action inotrope et chronotrope positive, et un effet permissif sur l'action d'**autres hormones ou neurotransmetteurs** sont également décrits (Hulbert, 2000). Les hormones thyroïdiennes viendraient notamment réguler le nombre de **récepteurs cardiaques béta-adrénergiques**. La synthèse accrue de ces récepteurs lors d'hyperthyroïdie pourrait ainsi expliquer la sensibilité augmentée du cœur aux catécholamines (Williams et al., 1977).

2. Synthèse des hormones thyroïdiennes

L'unité fonctionnelle de la glande thyroïde est le **follicule thyroïdien**, dont la taille varie en fonction de l'activité (petits et actifs ou grands et quiescents). Il s'agit d'une structure sphérique délimitée par un épithélium unistratifié de cellules folliculaires : les **thyrocytes**. Ces cellules, reposant sur une lame basale, ont un apex constitué de nombreuses microvillosités orienté vers une cavité centrale remplie de la **colloïde** (Figure 1). Cette substance amorphe claire et visqueuse sert de réservoir pour la **thyroglobuline**, une glycoprotéine de haut poids moléculaire, précurseur de synthèse des hormones thyroïdiennes.

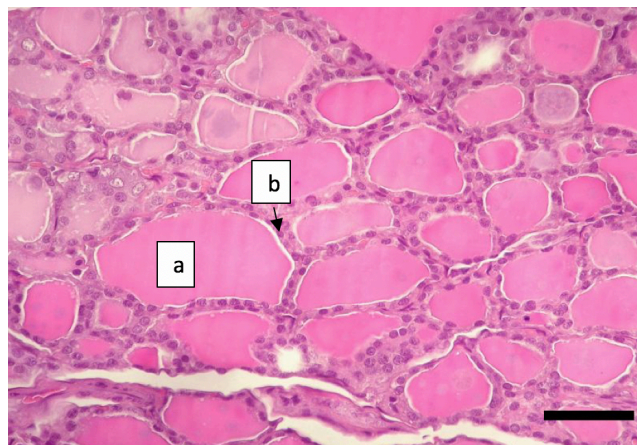


Figure 1 : Coupe histologique d'une glande thyroïde canine. (a) Lumière folliculaire, (b) thyrocyte (Vala et al., 2013).

En réponse à la fixation de la *Thyroid Stimulating Hormone (TSH)* sur son récepteur membranaire (**TSHR**) au niveau du thyrocyte, l'iode sanguin est activement capté par le symporteur transmembranaire Na/I⁻, aussi appelé NIS, dont le bon fonctionnement est permis par le maintien du gradient électrochimique assuré par l'ATPase Na/K. C'est la grande efficacité de ce système de capture qui permet de concentrer l'ensemble de l'iode de l'organisme au niveau de la glande thyroïde (Riesco-Eizaguirre et al., 2006; Sorrenti et al., 2021).

La **thyroglobuline** sert de **précurseur protéique** à la synthèse de T3 et T4 dans la colloïde. Il y a tout d'abord une **iodation** sélective de certains de ses résidus tyrosine aboutissant à la formation de monoiodotyrosines (**MITs**) et de diiodotyrosines (**DITs**). Puis a lieu l'étape de **couplage**, avec une condensation oxydative de deux résidus DITs à l'origine d'un résidu thyroxine (T4), ou une condensation d'un résidu MIT sur un résidu DIT générant un résidu triiodothyronine (T3) (Mario et al., 2017).

La **thyroglobuline iodée** ainsi formée est **stockée** dans la lumière folliculaire et constitue la **colloïde**. Sous l'action de la TSH, elle est internalisée dans le thyrocyte par micro-endocytose, puis hydrolysée dans des lysosomes par des enzymes protéolytiques. Cette **lyse protéique** permet la formation de **T4** (en proportion **80%**) et **T3** (en proportion **20%**) libérées ensuite dans le sang (Ettinger et al., 2017; Sorrenti et al., 2021) (Figure 2-1). Le taux de production quotidien chez le Chien a été estimé à **8 µg/kg/j pour la T4** et à 0,8-1,5 µg/kg/j pour la T3. Ces valeurs sont le double de ce qui est constaté chez l'Homme (Daminet et al., 2003).

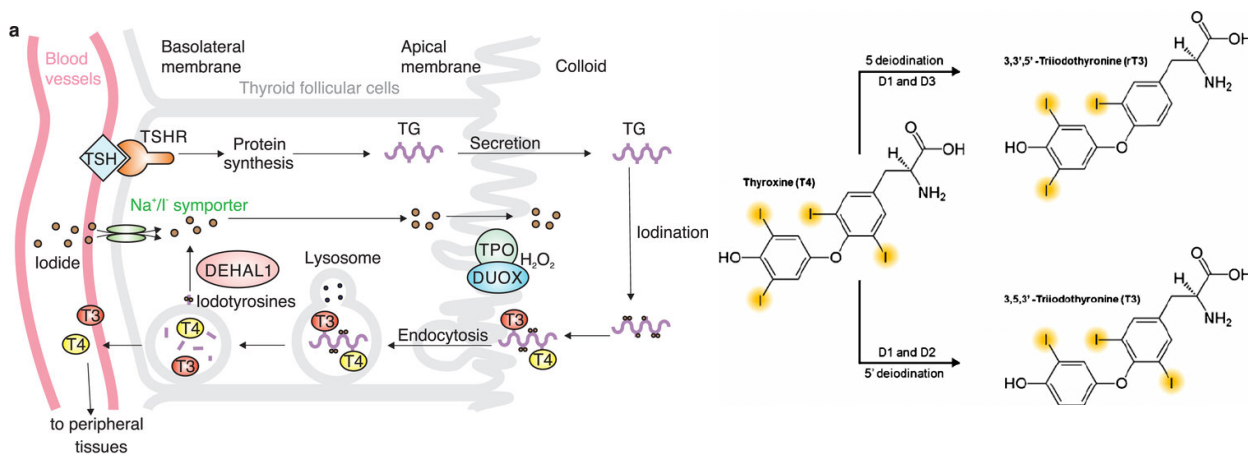


Figure 2-1 : Représentation schématique de la synthèse des hormones thyroïdiennes et du cycle de l'iode au sein du thyrocyte (Coscia et al., 2020).

Figure 2-2 : Synthèse de la T3 et rT3 respectivement par monodésiodations externe et interne de la T4 catalysées par les iodothyronines désiodases (Araujo et Carvalho 2011)

Si toute la T4 est entièrement produite par la glande thyroïde, **40 à 60%** de la T3 sont issus d'une **monodésiodation périphérique** (extra-thyroïdienne) de la T4 au niveau de son groupement **phényle externe** (Janssen et al., 2017). En revanche, lorsque la monodésiodation concerne le cycle interne, c'est-à-dire le groupement tyrosyl, elle aboutit à la synthèse d'une forme métaboliquement inactive, la reverse-triiodothyronine (**rT3**) (Figure 2-2). La synthèse intra-folliculaire de rT3 survient également lors d'une condensation inverse d'un résidu DIT sur un résidu MIT (Mario et al., 2017).

La glande thyroïde est une structure bilobée dont l'unité fonctionnelle est le follicule thyroïdien. Les cellules folliculaires, appelées thyrocytes, entourent une cavité centrale remplie par la colloïde, substance réservoir pour la thyroglobuline, précurseur de synthèse. Ces hormones synthétisées sont principalement de trois types : la thyroxine ou T4, la triiodothyronine ou T3, et la reverse- triiodothyronine ou rT3. La T3 correspond à la forme

biologiquement active, mais est libérée en faible quantité par la glande thyroïde. Elle est essentiellement produite dans les tissus périphériques par désiodation de la T4.

En réponse à la fixation de la TSH sur son récepteur membranaire, l'iode circulant dans le sang est activement capté par le thyrocyte et transporté dans la lumière colloïdale. Il est ensuite oxydé en I₂, susceptible de réagir avec la thyroglobuline. La thyroglobuline iodée ainsi formée est stockée et constitue la colloïde. Sous l'action de la TSH, elle est internalisée puis hydrolysée. Cette lyse protéique permet la libération de T4 (80%) et T3 (20%) dans le plasma.

A l'échelle cellulaire, les hormones thyroïdiennes régulent de nombreuses voies métaboliques, allant de l'augmentation du besoin en oxygène des mitochondries à la synthèse de divers substrats.

3. Devenir des hormones thyroïdiennes dans l'organisme

Ainsi, après avoir été synthétisées et **stockées** dans la lumière folliculaire, les hormones thyroïdiennes sont **libérées par exocytose dans le sang**. Elles **circulent** alors en quasi-totalité **liées à des protéines de transport sanguines** (principalement la *Thyroid hormone Binding Globulin* ou **TBG**, la **transthyrétine** et l'**albumine**). Une faible fraction circule sous **forme libre** (Janssen et al., 2017).

En parallèle, le **foie** et les **reins** peuvent **concentrer** les hormones thyroïdiennes et assurer une **redistribution** hormonale rapide vers le compartiment sanguin en fonction des besoins. Chez l'Homme, 60% de la T4 intracellulaire est ainsi localisée dans ces **organes**, pour seulement 6% de la T3. Par conséquent, la majorité de la T4 se trouve dans les compartiments sanguins et interstitiels, le foie et les reins, alors que la T3 est essentiellement stockée dans les muscles et la peau, et sous forme conjuguée dans le tractus intestinal (Daminet et al., 2003).

Une fois le transport plasmatique assuré, les hormones thyroïdiennes entrent dans les **cellules cibles** par le biais de transporteurs membranaires ATP-dépendants. Ces derniers diffèrent par leur affinité et leur distribution tissulaire (Warner et al., 2010). Dans le milieu intracellulaire, les hormones sont ensuite soumises à diverses réactions de **désiodation**, de **conjugaison** et d'**oxydation**.

L'**utilisation périphérique** des hormones thyroïdiennes est ainsi rendue possible par la **désiodation intracellulaire**. En fonction de la désiodase spécifiquement impliquée, la T4 est soit **désiodée** en rT3, forme inactive par la suite dégradée, soit en **T3**, forme active qui va pouvoir interagir avec les divers récepteurs cellulaires. En effet, bien que la thyroxine ait une activité métabolique intrinsèque, elle est souvent désignée dans la littérature comme une « **pro-hormone** » (Rosychuk, 1982; Saponaro et al., 2020).

L'**action cellulaire de T3** repose sur son interaction avec des récepteurs membranaires, mitochondriaux et nucléaires pour régir respectivement le transport **transmembranaire**, le transport d'**énergie** et la synthèse protéique. Sa fonction la plus souvent décrite est d'intervenir comme **facteur de régulation de la transcription** de gènes codant pour une grande variété de protéines, ce qui explique l'**effet anabolique** attribué aux hormones thyroïdiennes. Pour cela, la T3 se fixe à un **récepteur nucléaire spécifique (TR Thyroid**

Receptor) et interagit ensuite sous forme d'hétérodimère (souvent formé avec le récepteur **RXR Récepteur X des Rétinoïdes**) avec un site spécifique de l'ADN (**TRE Thyroid Responsive Element**) situé en amont du **promoteur**. S'ensuit un recrutement de **corépresseurs** ou de **coactivateurs** inhibant ou activant la transcription (Figure 3). A titre d'exemple, l'hormone va stimuler la production cellulaire et la distribution d'ATP, en augmentant l'expression génique de protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale et en accentuant l'activité de l'ATPase Na-K (Rosychuk, 1982; Pillar et al., 1997; Saponaro et al., 2020).

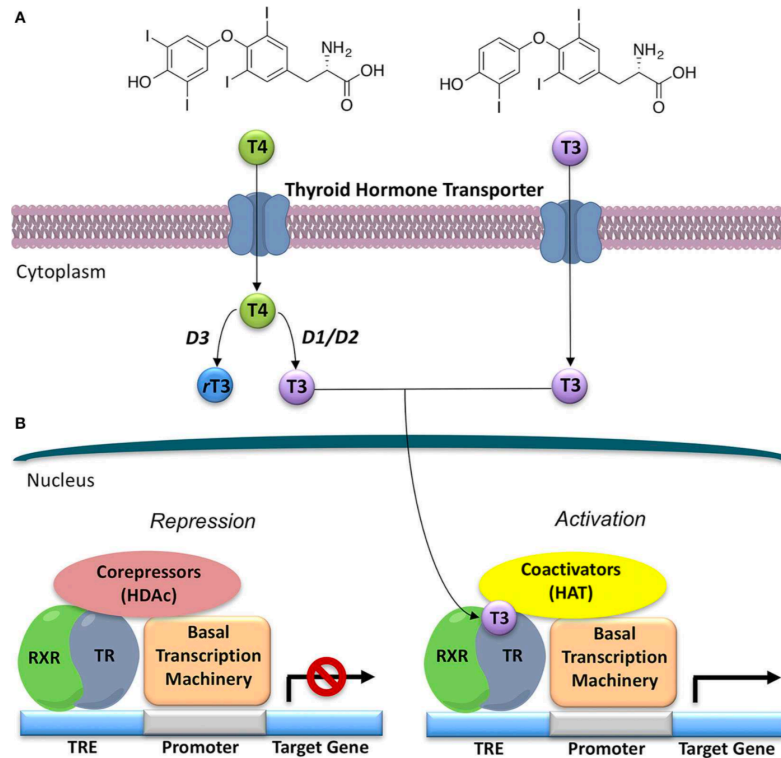


Figure 3 : Schéma explicatif de la production cellulaire de T3 (A) et de son action régulatrice sur la transcription génique (B). D1/D2/ D3: Désiodases 1/2/3 (Saponaro et al., 2020).

La **désiodation** joue également un rôle important dans la **dégradation** des hormones thyroïdiennes. Un métabolite supplémentaire peut en effet résulter de la désiodation séquentielle des hormones thyroïdiennes : la **diiodothyronine (T2)**, produit par désiodation du cycle interne de T3 ou du cycle externe de rT3. Bien que la conversion en T2 ne soit qu'une possibilité parmi d'autres dans le devenir de T3, elle représente le chemin principal pour l'élimination de rT3 (Hulbert, 2000; Luongo et al., 2019).

La **conjugaison** est une seconde voie métabolique essentielle, permettant la transformation de ces composés endogènes lipophiles en des dérivés **hydrosolubles** pouvant être facilement excrétés dans l'**urine** et la **bile** (Köhrle, 2019). Cette réaction aboutit à la formation de glucuronides (glucuroconjugaison) ou de sulfates (sulfoconjugaison), et a lieu majoritairement dans le réticulum endoplasmique des cellules du **foie** (Visser, 1988; Köhrle, 2019).

Il a été montré expérimentalement qu'une plus **grande proportion** de T3 administrée est excrétée dans la bile sous forme de **conjugués sulfates de T3 (T3S) et de T2 (T2S) chez le Chien** par rapport à d'autres espèces comme le rat. Les conjugués sulfates sont **rapidement**

dégradés par désiodation enzymatique, alors que les conjugués glucuronides sont particulièrement stables. De ce fait, la **glucuroconjugaison** n'est pas une étape irréversible dans l'élimination de T3 et T4, mais participe aussi activement au **cycle entéro-hépatique** de ces composés. Ce cycle serait beaucoup **moins efficace** chez le Chien que chez l'Homme, justifiant un **besoin accru en iode** dans l'espèce canine (Visser, 1988).

Enfin, les hormones thyroïdiennes étant formées à partir d'un acide aminé, le foie intervient également dans leur catabolisme par **désamination** et **décarboxylation**. Le rein assure l'élimination des **produits de dégradation** issus de ces réactions, ainsi que celle d'une partie des **formes hormonales libres** présentes dans le sang (Köhrle, 2019).

Les hormones thyroïdiennes circulent dans le sang en majorité liées à des protéines de transport. La T3, issue en grande partie (40-60%) de la monodésiodation intracellulaire périphérique de la T4, est la forme bioactive majeure. Il est admis que T3 interagit avec des récepteurs membranaires, mitochondriaux et nucléaires pour régir respectivement le transport transmembranaire, le transport d'énergie et la synthèse protéique. Les hormones thyroïdiennes sont essentiellement catabolisées par le foie, à l'origine de produits de dégradation éliminés dans la bile et les urines. L'élimination rénale concerne aussi les formes libres circulantes dans le sang.

4. Facteurs physiologiques de l'homéostasie thyroïdienne

La régulation des concentrations en hormones thyroïdiennes fait intervenir **le système hypothalamo-hypophysio-thyroïdien**.

La *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH), tripeptide synthétisé par des neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, diffuse par circulation portale, et se fixe à des Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) situés sur la membrane plasmique des **cellules thyrotropes** du lobe antérieur de l'hypophyse. Cette liaison aux récepteurs membranaires active alors la synthèse et la sécrétion de la TSH ou thyrotropine (Landek et al., 2009; Mario et al., 2017).

La **TSH**, glycoprotéine constituée de deux sous-unités α et β , agit au niveau de la glande thyroïde en favorisant d'une part **le piégeage de l'iode** et son oxydation, et d'autre part en stimulant la **libération de T4**, et dans une moindre mesure de T3, à partir de la thyroglobuline iodée stockée dans la lumière folliculaire (Mooney et al., 2012; Sorrenti et al., 2021).

Les cellules thyrotropes produisant la TSH constituent **moins de 5%** de la population cellulaire adénohypophysaire, et ne peuvent être identifiées avec certitude que par **immunohistochimie** utilisant des anticorps dirigés spécifiquement contre la sous-unité β de la TSH. Ainsi, lors d'hyperthyroïdie (TSH effondrée), ces cellules sont de taille réduite et ont une immunoréactivité β -TSH fortement diminuée voire absente. A l'inverse, lors d'une **hypothyroïdie persistante** (TSH élevée), les cellules thyrotropes sont sujettes à des phénomènes d'**hypertrophie et d'hyperplasie**, et envahissent d'autres territoires du lobe antérieur de l'hypophyse (Landek et al., 2009).

La production des hormones thyroïdiennes est contrôlée majoritairement par une **boucle de rétrocontrôle négatif**. L'un des principaux mécanismes de ce rétrocontrôle réside dans la **conversion intra-hypothalamique et intra-hypophysaire** de la **T4 en T3** par monodésiodation, entraînant une diminution de la synthèse et de la sécrétion de TSH. Il s'agit ainsi d'un déterminant majeur de la concentration de TSH. C'est la suppression de ce rétrocontrôle négatif en cas d'hypothyroïdie qui est à l'origine de l'hyperplasie et de l'hypertrophie des cellules thyroïdiennes.

Par ailleurs, un excès de **circulation de T4 libre (FT4)** exerce un double rétrocontrôle négatif sur la production de TRH et de TSH, évitant un emballement du système endocrinien. A l'inverse, une faible concentration de FT4 dans le sang stimule la production de TRH qui à son tour augmente la sécrétion de TSH. En conséquence, ce mécanisme régulateur, sensible à la fois aux faibles et hautes concentrations de FT4, assure l'homéostasie.

Enfin, **d'autres hormones** modulent les **sécrétions hormonales du système thyroïdien**. En effet, la dopamine, la somatostatine, la sérotonine et les glucocorticoïdes ont une action inhibitrice sur la sécrétion de TSH, alors que les prostaglandines et les agonistes alpha-adrénergiques la stimule (Ettinger et al., 2017). En parallèle, la leptine induit une augmentation de la synthèse de TRH (Landek et al., 2009).

La régulation des concentrations en hormones thyroïdiennes fait intervenir le système hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien. La TRH, synthétisée par l'hypothalamus, active la production et la sécrétion de TSH par le lobe antérieur de l'hypophyse. La TSH agit sur la glande thyroïde en favorisant le piégeage de l'iode et son oxydation par la TPO, et en stimulant la libération de T4 et de T3.

La production des hormones thyroïdiennes est contrôlée majoritairement par une boucle de rétrocontrôle négatif. L'un des principaux mécanismes réside dans la conversion intra-hypothalamique et intra-hypophysaire de la T4 en T3, inhibant la sécrétion de TSH. Par ailleurs, la concentration sanguine de FT4, plus ou moins élevée, module la production de TRH et de TSH. De nombreuses autres hormones interviennent également dans la régulation des concentrations hormonales du système thyroïdien.

B. Importance des protéines de liaison dans le transport hormonal

1. Une circulation sanguine sous forme libre ou liée

La thyroxine et la T3 sont des composés hydrophobes chargés, et leur capacité à circuler dans le sang dépend donc très majoritairement (**à 99%**) de leur transport par des protéines de liaison (Janssen *et al.*, 2017; Shiel *et al.*, 2021). On distingue parmi ces protéines :
- La **TBG (Thyroid hormone Binding Globulin)**, **75 kDa** chez le Chien (54 kDa chez l'Homme). Cette protéine a la plus forte affinité et transporte **12 à 60%** de la T4 chez le Chien. La concentration plasmatique en TBG équivaldrait cependant à seulement 15% de celle retrouvée chez l'Homme, chez qui elle est estimée à 16 mg/L (Daminet et al., 2003; Janssen et al., 2017; Shiel et al., 2021).

- La **transthyrétine** ou **TBPA** (*Thyroxine Binding Prealbumin*), **56 kDa** chez le Chien (55 kDa chez l'Homme). Cette protéine transporte **12 à 39 %** de la T4 chez le Chien (Piechotta *et al.*, 2012; Shiel *et al.*, 2021).
 - L'**albumine**, protéine de **66 kDa** transportant **16 à 40 %** de la T4 chez le Chien (Shiel *et al.*, 2021).
 - Divers **lipoprotéines** (les **alpha-globulines**) transportant selon une étude environ **11%** de la T4 chez le Chien (Larsson, 1984).
- La répartition du transport de T3 adopte un profil similaire (Janssen *et al.*, 2017).

La grande variation dans les pourcentages de liaison obtenue entre les différentes études serait le reflet de différentes méthodologies expérimentales (Shiel *et al.*, 2021). Il reste cependant admis que l'**affinité** de ces hormones pour les protéines de transport est **plus faible** chez le Chien que chez l'Homme, expliquant une fraction circulante sous forme libre plus importante dans l'espèce canine, estimée à **0,1-0,3% pour la T4** (versus 0,03% chez l'Homme) et à **1% pour la T3** (versus 0,3% chez l'Homme) (Janssen *et al.*, 2017; Shiel *et al.*, 2021). Il en résulte aussi une demi-vie sanguine plus courte des hormones thyroïdiennes canines (10-16h pour la T4, 5-6h pour la T3) avec une **élimination plus rapide** (Daminet *et al.*, 2003; Mario *et al.*, 2017). Cette affinité plus faible de la T3 pour les protéines de liaison entraîne une diffusion plus rapide hors du compartiment vasculaire et par la suite une métabolisation plus rapide, ce qui explique que la **demi-vie de la T3 soit plus courte que celle de la T4** (Rosychuk, 1982).

Seules les **formes libres** sont capables de traverser la membrane plasmique des cellules cibles et d'interagir avec les récepteurs intra-cellulaires spécifiques. Les FT4 et FT3 sont ainsi physiologiquement responsables du maintien de l'**état euthyroïdien**, et leurs concentrations sont a priori mieux **corrélées** à l'**activité thyroïdienne** que les concentrations totales (fraction libre + fraction liée) (Rosychuk, 1982; Daminet *et al.*, 2003).

2. Les multiples rôles joués par les protéines de transport

La liaison aux protéines assure plusieurs fonctions. Elle permet avant tout une **solubilisation** de ces hormones hydrophobes, rendant possible leur transport dans le plasma.

Par ailleurs, comme vu précédemment, la part d'hormones sous forme libre correspond à la **fraction biologiquement active**, disponible pour l'utilisation tissulaire. De ce fait, le complexe hormone-protéine de transport joue le rôle de **réservoir régulateur**, constituant une **source continuellement disponible** d'hormones thyroïdiennes pour les tissus cibles (Janssen *et al.*, 2017; Shiel *et al.*, 2021). Les protéines de liaison aux hormones thyroïdiennes permettraient par ailleurs que la **distribution** de la T4 aux cellules d'un tissu donné soit **uniforme** (Janssen *et al.*, 2017). En effet, il a été montré dans des études antérieures que la T4 aurait une très forte tendance à agir sur les premières cellules rencontrées. Sur ce postulat, une étude menée par marquage radioactif de la T4 sur un foie de rat perfusé a montré qu'en l'absence de protéines de liaison, la répartition hormonale dans les cellules des lobules hépatiques étaient inégale, avec presque la totalité de la T4 marquée internalisée dans les cellules péri-portales proches du liquide tampon entrant (Figures 4-1 et 4-2). A l'inverse, lors d'une perfusion avec du plasma humain, la distribution cellulaire de la T4 marquée s'est avérée équivalente sur l'ensemble de l'aire perfusée (Mendel *et al.*, 1987). En plus de l'**uniformité de distribution**, les protéines de transport spécifiques (TBG,

transthyréline) assureraient une **distribution dirigée**. Cela a été montré chez l'Homme pour la TBG, qui serait clivée par l'élastase de leucocytes aux sites inflammatoires, ce qui réduirait son affinité pour la T4 (Janssen et al., 2017).

Les protéines de transport spécifiques (TBG, transthyréline) assureraient en même temps le maintien à l'équilibre de la **concentration en formes libres** dans le plasma, malgré les variations de sécrétion ou de métabolisation de la T3 et de la T4 (Mendel et al., 1987; Daminet et al., 2003; Janssen et al., 2017)

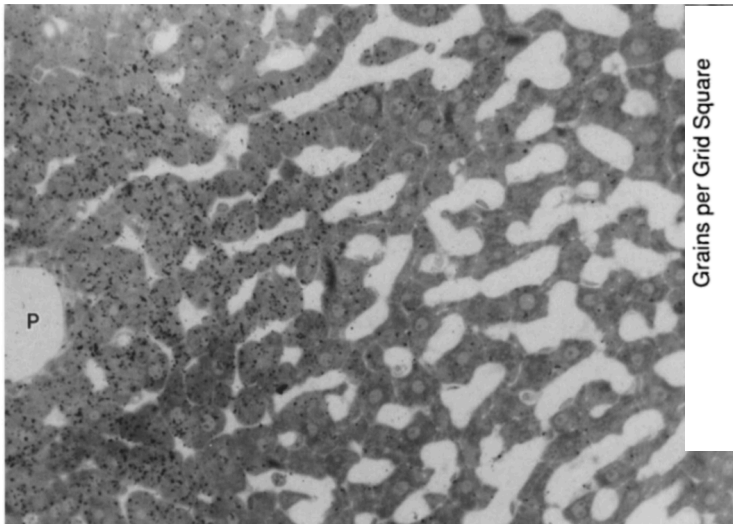


Figure 4-1: Autoradiographie d'un foie de rat après perfusion via la veine porte d'une solution tampon d' $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ ne contenant pas de protéines de liaison. P : veine porte, C : veine centrolobulaire (Mendel et al., 1987).

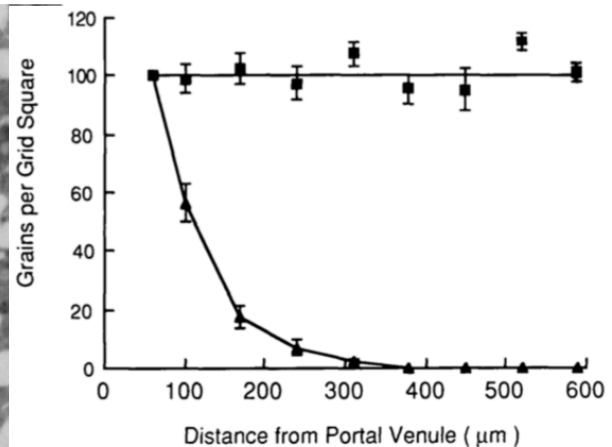


Figure 4-2 : Quantification du gradient de concentration d' $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ (nombre de ponctuations par case de l'image quadrillée) de la veine portale à la veine centrolobulaire. Triangle : liquide tampon, carré : sérum humain (Mendel et al., 1987).

Enfin, les protéines de transports confèrent aux hormones thyroïdiennes des propriétés **macromoléculaires**. Par conséquent, les **formes liées ne passent pas** aisément la barrière de **filtration glomérulaire intègre**, ce qui limite la fuite hormonale urinaire, à l'inverse des formes libres qui sont en partie filtrées par les reins et excrétées dans les urines (Janssen et al., 2017; Shiel et al., 2021).

Les hormones thyroïdiennes circulent dans le sang en quasi-totalité associées à des protéines de liaison : la TBG, la transthyréline, et dans une moindre mesure l'albumine et diverses lipoprotéines. Une faible fraction circule sous forme libre. Les protéines de liaison jouent un rôle de solubilisation, de réservoir et assurent une distribution hormonale uniforme, voire dirigée, dans l'organisme. Les protéines spécifiques (TBG, transthyréline) interviendraient aussi dans le maintien plasmatique de l'équilibre formes libres-formes liées. Enfin, le statut macromoléculaire conféré aux hormones thyroïdiennes par les protéines de transport limite leur fuite glomérulaire.

Le schéma bilan suivant (Figure 5), réalisé spécifiquement pour cette thèse, résume les grands principes du devenir des hormones thyroïdiennes dans l'organisme.

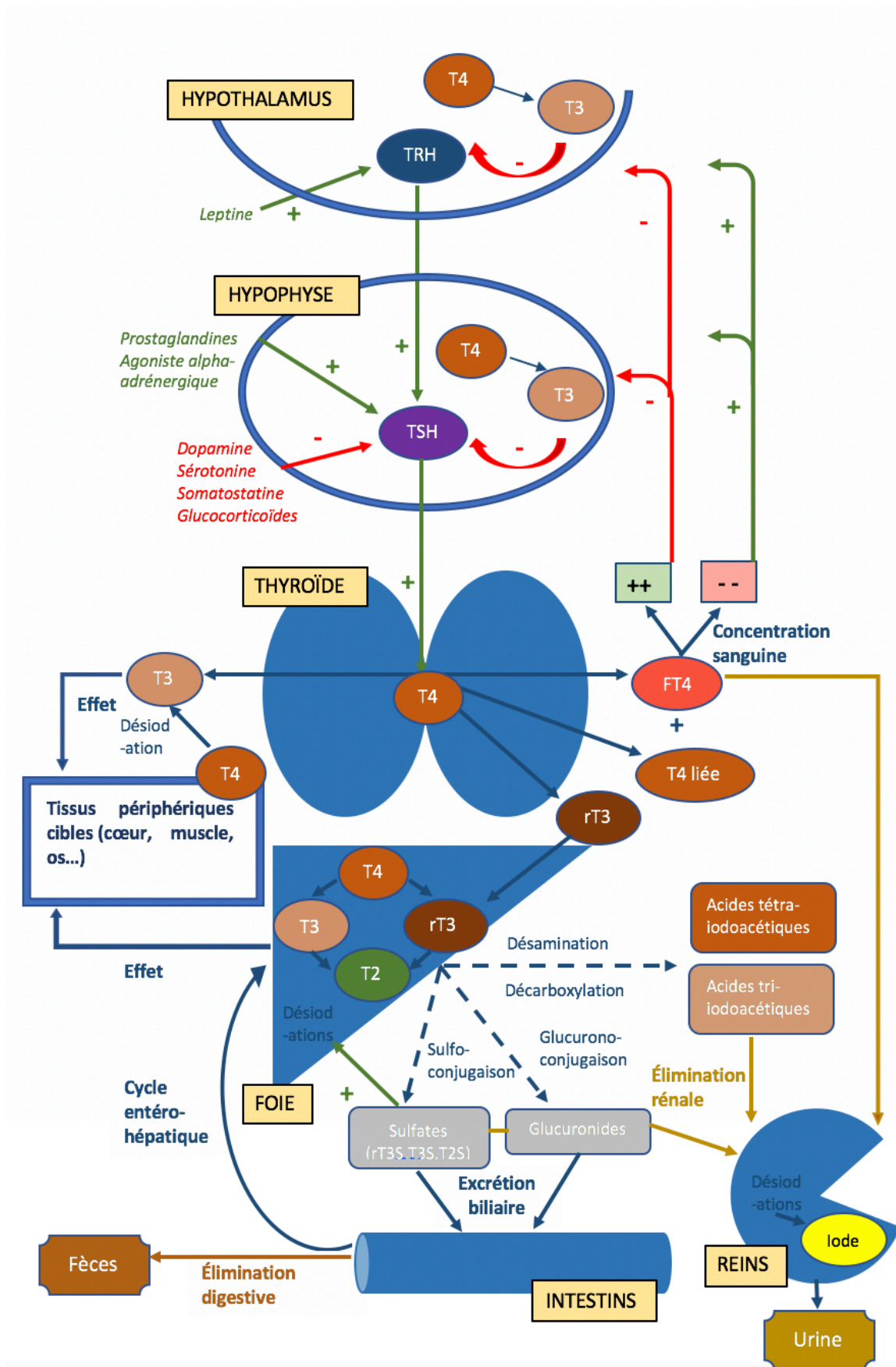


Figure 5 : Schéma bilan de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien et du devenir des hormones thyroïdiennes. (Crédit C. Perron)

II. DÉFINITION ET ENJEUX DIAGNOSTIQUES DE L'HYPOTHYROÏDIE FONCTIONNELLE

A. Rappels généraux sur l'hypothyroïdie canine

1. Classification des différents types d'hypothyroïdie

L'**hypothyroïdie** est l'une des dysendocrinies les plus rencontrées chez le Chien. Elle correspond par définition à une **diminution** de la concentration sanguine en hormones thyroïdiennes iodées circulantes, **T3 et T4**. Elle se déclare le plus souvent chez les chiens adultes, avec un **âge moyen de 7 ans**, mais peut être d'apparition plus précoce en cas d'origine auto-immune (Ettinger et al., 2017). On distingue l'hypothyroïdie primaire, l'hypothyroïdie centrale et l'hypothyroïdie fonctionnelle.

L'**hypothyroïdie primaire** est une dysendocrinie acquise en dehors de rares formes congénitales dues à une agénésie ou hypoplasie de la thyroïde (décrites chez le Schnauzer, le Boxer, le Berger allemand). Elle résulte d'une **atrophie ou destruction irréversible** du tissu thyroïdien fonctionnel, et représente **95% des cas** d'hypothyroïdie acquises chez l'adulte. Cette altération du tissu thyroïdien résulte en une **augmentation** de la concentration sérique en **TSH** en raison d'une réduction du rétrocontrôle négatif habituellement exercé par la T4 (Greco et al., 2017; Ettinger et al., 2017). Cette atrophie tissulaire présente plusieurs causes dont la plus fréquente est la thyroïdite auto-immune lymphoplasmocytaire.

L'**hypothyroïdie centrale**, rarissime (5% des causes d'hypothyroïdies acquises), est due à une perturbation des sécrétions du **système hypothalamo-hypophysaire**. On distingue deux types d'hypothyroïdie centrale : l'hypothyroïdie **secondaire**, lors d'une atteinte de l'**hypophyse** entraînant un **déficit en TSH**, et l'hypothyroïdie **tertiaire**, lors d'une anomalie de l'**hypothalamus** conduisant à un **défaut de sécrétion en TRH** (Mooney et al., 2012).

Un troisième type d'hypothyroïdie classé à part, l'**hypothyroïdie fonctionnelle**, peut survenir indépendamment de la glande thyroïde, et fera l'objet d'une présentation plus approfondie dans la suite de cette étude.

2. Un tableau clinique variable et peu pathognomonique

Les signes cliniques majoritairement rencontrés sont liés à la baisse de l'**activité métabolique** cellulaire dans tous les tissus, ainsi qu'à de nombreuses perturbations d'ordre **dermatologique**. Cependant, l'expression clinique de la dysendocrinie est très **individuo-dépendante** : alors que certains chiens ne vont exprimer qu'une seule anomalie clinique, d'autres vont présenter un tableau clinique **pluri-systémique**. L'hypothyroïdie entre donc dans le diagnostic différentiel de nombreuses maladies (Dixon et al., 1999; Ettinger et al., 2017).

Les **signes cliniques d'ordre métabolique**, rencontrés chez environ **80%** des chiens hypothyroïdiens de l'étude de Dixon et al. et **93%** de ceux de la thèse de C. Gauthier menée à Oniris, sont généralement d'apparition discrète, et passent souvent inaperçus aux yeux des propriétaires. La manifestation métabolique la plus courante est la **léthargie** et l'**intolérance**

à l'effort. Par ailleurs, une **intolérance au froid** (environ 10% des cas de l'étude de Dixon et al.) peut aussi être constatée. Enfin, une **prise de poids** (environ 40% des cas de l'étude de Dixon et al., 59% des cas de la thèse de C. Gauthier) apparaît souvent durant les quelques mois qui précèdent la consultation initiale, et ce malgré un appétit normal voire diminué, et peut être accentuée par une réticence à l'exercice (Dixon *et al.*, 1999; Gauthier, 2016).



Figure 6 : Chien hypothyroïdien en surpoids (Crédit photographie LabOniris – MP Poudray)

Les **signes cliniques d'ordre dermatologique**, rapportés dans plusieurs études chez environ **80%** des cas, constituent habituellement le premier motif de consultation (Dixon et al., 1999; Gauthier, 2016). Ces désordres dermatologiques varient en fonction des individus et de la race. Impliquées dans l'initiation de la phase anagène du cycle pileaire, une diminution de la présence des hormones thyroïdiennes entraîne une persistance de la phase télogène et une fragilité du poil. Ainsi, une **alopécie symétrique non prurigineuse** épargnant généralement la tête et les extrémités est un des signes dermatologiques majeurs. L'hyperkératose parfois associée entraîne souvent une **desquamation** et une altération de la qualité du pelage (37% des cas de l'étude de C. Gauthier) (Dixon et al., 1999; Gauthier, 2016).



Figure 7: Chiens hypothyroïdiens présentant des signes dermatologiques : alopécie épargnant la tête et les extrémités, hyperpigmentation (photo libre de droits) (1), alopécie et hyperpigmentation (LabOniris) (2)

D'autres signes cliniques, moins couramment rencontrés lors d'hypothyroïdie sont présentés ci-dessous (Tableau 1). Leur variété s'explique par le **large domaine d'action** des hormones thyroïdiennes dans l'organisme.

*Tableau 1 : Signes cliniques associés à l'hypothyroïdie
(d'après Ettinger et al., 2017; Dixon et al., 1999; Gauthier, 2016)*

Nature des signes cliniques	Signes cliniques possibles
SIGNES MÉTABOLIQUES	Léthargie* , surpoids* , intolérance à l'effort* et au froid
SIGNES DERMATOLOGIQUES	Alopécie* , qualité de pelage amoindrie* Hyperpigmentation* , séborrhées* Infections cutanées secondaires Myxœdème facial
AUTRES	Neuropathies centrales (désorientation, amaurose, syndrome vestibulaire* , coma ...) et périphériques* (atteinte nerfs faciaux voire généralisée) Myopathies subcliniques Bradycardie* (+/- hypocontractilité ventriculaire) Nanisme disproportionné Fertilité diminuée, troubles de parturition, galactorrhée Production lacrymale amoindrie, dystrophie lipidique cornéenne

* **Signes cliniques rencontrés** chez les 96 chiens positifs aux anticorps anti-thyroglobuline (AATG) de la thèse de C. Gauthier menée à Oniris. Les signes neuro-musculaires (7 cas) et cardiaques (5 cas) sont cependant très faiblement représentés.

Du fait de l'influence des hormones thyroïdiennes sur le fonctionnement de la quasi-totalité des organes et des tissus, le tableau clinique est non pathognomonique et attribuable à de nombreuses autres maladies. Il se caractérise surtout par des signes métaboliques et dermatologiques, mais de nombreux autres signes peuvent être rencontrés. De plus, les lésions inflammatoires peuvent également masquer les manifestations dermatologiques pouvant orienter vers l'hypothyroïdie.

B. L'hypothyroïdie fonctionnelle : une dysendocrinie extra-thyroïdienne

1. Définition de l'hypothyroïdie fonctionnelle

Peu de temps après le développement des techniques de dosage radio-immunologique pour la T3, la T4 et la TSH dans les années 70, une chute dans les concentrations sériques des hormones thyroïdiennes a été rapportée à la fois dans des cas de privation alimentaire et d'atteinte pathologique extra-thyroïdienne chez l'Homme (Trouillier et al., 2008; Fliers et al., 2021). Ce phénomène d'**altération du métabolisme** des hormones thyroïdiennes chez des animaux **euthyroïdiens** a été en premier lieu décrit par les anglophones sous le terme de « **NTI** » (*Non-thyroidal illness*). Les signes cliniques qui en ont

découlé ont ainsi été regroupés sous la désignation de « **NTIS** » (*Non-thyroidal illness syndrome*), ou plus anciennement « *euthyroid sick syndrome* » (Warner et al., 2010).

Les principaux équivalents utilisés en français sont « **hypothyroïdie fonctionnelle** » ou « hypothyroïdisme réactionnel », et la traduction clinique est appelée « **syndrome euthyroïdien** » ou encore « maladie non thyroïdienne ».

L'existence d'une possible perturbation des concentrations sériques en hormones thyroïdiennes lors d'une atteinte extra-thyroïdienne est désormais bien admise, tant en médecine humaine que vétérinaire. Un exemple d'actualité chez l'Homme serait le possible dysfonctionnement thyroïdien induit par le SARS-CoV-2 de la **Covid 19**, bien que le principal mécanisme suspecté soit davantage une action directe du virus sur la glande thyroïdienne (Lui et al., 2021).

Cette perturbation métabolique reste cependant peu documentée dans l'espèce canine. Un « **syndrome T3 basse - T4 basse** » a néanmoins été constaté chez de nombreux chiens présentant une **maladie systémique non thyroïdienne** aiguë ou chronique, sujets à un jeûne, une anesthésie ou encore à un **traitement** médicamenteux (ex. des AINS ou des glucocorticoïdes) (Mooney et al., 2007; Nishii et al., 2019). Les **facteurs de risque** de développement d'un NTIS ont donc été analysés dans plusieurs études (Wartofsky et al., 1982; Nishii et al., 2019).

La **physiopathologie** de l'hypothyroïdie fonctionnelle reste encore sujette à débats. La baisse de T3 lors d'atteinte systémique serait pour certains un mécanisme d'adaptation conservateur limitant la sollicitation énergétique dans un organisme déjà soumis à un stress important, pour d'autres elle correspondrait à une **perturbation métabolique** inadaptée nécessitant une supplémentation (Warner et al., 2010).

2. Mécanismes à l'origine de l'hypothyroïdie fonctionnelle

A l'heure actuelle, de **nombreux mécanismes** sont considérés comme pouvant simultanément intervenir dans la pathogénèse de l'hypothyroïdie fonctionnelle.

Altération du fonctionnement du système hypothalamo-hypophysaire

L'altération du fonctionnement du **système thyroïdienne** peut avoir de multiples origines, et explique l'**absence de réponse** du système hypothalamo-hypophysaire à la chute des concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes.

L'absence de réponse centrale peut s'expliquer par une altération du « point de consigne » (« *set point* » en anglais) reconnue comme physiologique au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (Warner et al., 2010).

Cependant, l'une des causes les plus avancées de cette dérégulation centrale reste néanmoins l'instauration d'un **pseudo-état euthyroïdien central**, malgré un état **hypothyroïdien** dans le reste de l'organisme. Une indication forte de l'implication hypothalamique dans ce mécanisme est la mise en évidence d'une **perturbation du cycle nyctéméral de la TSH**, notamment dans une étude portant sur la variation circadienne de cette hormone lors d'une maladie grave chez l'Homme (Arem et al., 1990; Warner et al., 2010). Le rythme circadien endocrinien est en effet principalement contrôlé par

l'hypothalamus, d'autant plus que cette disparition du pic nocturne de TSH est aussi présent lors d'hypothyroïdie centrale (Luca et al., 2010; Warner et al., 2010).

Un des éléments clé serait le rôle joué par certaines **cytokines pro-inflammatoires**, comme l'**interleukine 6 (IL-6)**, le **TNF α** et l'**IL-1 β** , qui ont été montrées comme corrélées négativement aux concentrations sériques en T3 et T4, à la fois chez l'Homme et sur des modèles animaux comme le rat (Boelen et al., 1993; Fliers et al., 2021). L'**inflammation** induirait une **diminution** de la **présence hypothalamique** de désiodase de type 3 (**DIO3**), qui inactive la T4 en rT3, et une augmentation de celle de la désiodase de type 2 (**DIO2**), qui convertit la T4 en T3. Ainsi, la modification d'expression des **isoformes** induirait une augmentation de la **conversion intra-hypothalamique de T4 en T3** et expliquerait que l'expression de la **TRH** soit **inhibée** (Fliers et al., 2021).

Ces perturbations du fonctionnement du système thyroïdien peuvent aussi être d'**origine iatrogène**. En effet, les **glucocorticoïdes** ou la **dopamine** supprimeraient la réponse hypophysaire à la TRH (Daminet et al., 1999; Fliers et al., 2021).

Enfin, des **anomalies de la sialylation** de la TSH pouvant modifier son activité biologique ont aussi été décrites, avec un premier cas humain identifié en 1997 (Magner et al., 1997; Luca et al., 2010).

Altération de l'utilisation périphérique des hormones thyroïdiennes

D'autres mécanismes pathogéniques sont évoqués dans la genèse des hypothyroïdies fonctionnelles, comme une diminution de la conversion périphérique de la **T4 en T3**. En effet, dans certaines circonstances, la désiodation de T4 conduit à la **production préférentielle** dans les tissus périphériques de la forme inactive **rT3**. Cette voie d'inactivation serait encore une fois la conséquence d'une perturbation de l'activité des différentes isoformes des désiodases. Il y aurait ainsi une activité augmentée des 5-désiodases, au détriment de l'activité des 5'-désiodases. Certains principes actifs (**glucocorticoïdes, phénobarbital**) seraient des acteurs reconnus de cette perturbation métabolique. En effet, il a été montré chez le rat que le phénobarbital entraîne une augmentation de la désiodation hépatique, de l'élimination biliaire et donc de l'**excrétion fécale** des hormones thyroïdiennes (Daminet et al., 1999).

Une autre hypothèse serait que l'augmentation de la concentration sérique en rT3 résulte uniquement de la diminution de l'activité des 5'-désiodases qui catalysent également la dégradation de rT3 en T2. Ce serait le cas notamment du jeûne ou de certaines maladies comme l'hypercorticisme (Wartofsky et al., 1982; Tibaldi et al., 1985).

L'hypothyroïdie fonctionnelle peut également être due à un **défaut d'internalisation** et de **métabolisation intracellulaire** des hormones thyroïdiennes dans les cellules, une fois le transport sanguin effectué. Il a notamment été montré que les **cytokines** pro-inflammatoires régulent à la baisse divers acteurs de la synthèse et de la métabolisation des hormones thyroïdiennes dans les thyrocytes et dans les hépatocytes (Fliers et al., 2021).

Le défaut d'entrée dans les cellules peut quant à lui traduire :

- une modification d'**expression** des gènes codant pour les récepteurs membranaires (**THR**) (Tibaldi et al., 1985), avec une surexpression en phase chronique et une diminution de l'expression en phase aiguë (Luca et al., 2010).

- une modification du **fonctionnement** des **THR**. Certains **facteurs sériques** comme les acides gras non estérifiés ou la bilirubine, peuvent notamment altérer la **captation de la T4** dans certains types cellulaires comme les hépatocytes (Luca *et al.*, 2010).

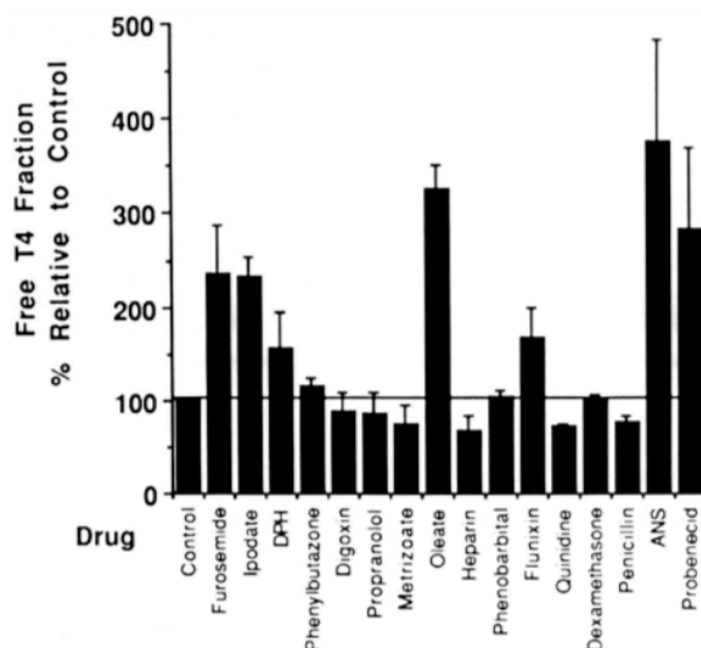
Altération impliquant les protéines de transport

L'importance triple chez le Chien de la TBG, de l'albumine, et de la transthyréline, suppose que toute variation dans leur concentration aura un impact majeur sur la fonction thyroïdienne.

La transthyréline et la TBG peuvent avoir une **concentration** sérique **diminuée** dans un grand nombre de maladies systémiques, plus spécifiquement en **phase aiguë**. Chez les rongeurs, l'**inflammation** et le **jeûne** sont ainsi responsables d'une diminution marquée de la transthyréline, protéine principale du transport thyroïdien chez ces espèces (Warner *et al.*, 2010). Il en est de même pour l'**albumine**, protéine **négative** majeure **de l'inflammation**, avec une prévalence d'hypoalbuminémie significativement plus élevée chez les chiens ayant une réaction inflammatoire systémique (Giunti *et al.*, 2017; Sheinenzon *et al.*, 2021).

L'origine serait **triple** : une perturbation de la **synthèse**, une **dégradation** métabolique accélérée et une **sortie** hors du compartiment sanguin des protéines de liaison. La présence sérique diminuée de ces transporteurs protéiques pourrait ainsi rendre compte de la plupart des variations de la TT3 et de la TT4 sanguines constatées dans la **phase aiguë de diverses maladies** (Luca *et al.*, 2010; Warner *et al.*, 2010).

En phase **chronique** de maladies systémiques, une **diminution de l'affinité** de liaison aux différents **transporteurs** protéiques est davantage rapportée. En effet, si la variation de la fraction libre est faible en conditions physiologiques, allant de 0,05 à 0,15%, l'intensité de liaison avec les protéines de transport peut être modifiée en réponse à une **maladie sous-jacente** directement, ou indirectement par l'administration **d'agents médicamenteux** (Figure 8) (Daminet *et al.*, 2003).



*Figure 8 : Effet de certains principes actifs sur la liaison de la T4 sérique aux protéines de transport (Daminet *et al.*, 2003)*

En parallèle, la présence de **TBG anormales** en raison d'une désialylation, ayant une affinité de liaison moindre par rapport à la TBG normale (1/10^{ème} environ), deviendrait **prépondérante** dans les phases chroniques de certaines affections et augmenterait la proportion circulante de FT4 (Luca *et al.*, 2010). Par ailleurs, l'existence d'**inhibiteurs** plasmatiques de liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines de transport, notamment de la T4 à la TBG, a été postulée puis confirmée par de nombreuses études (Reilly *et al.*, 1983).

Enfin, l'hypothyroïdie fonctionnelle pourrait être la simple conséquence d'une **fuite non compensée** des hormones thyroïdiennes, et plus particulièrement de leurs **transporteurs** plasmatiques, dans certains **fluides biologiques**.

En effet, par définition, l'augmentation de la perméabilité intestinale lors d'entérite exsudative entraîne une perte non sélective en protéines dans les **fèces**. Une thèse soutenue en 2021 à Oniris met en avant les conséquences particulières de la fuite protéique dans la genèse de l'hypothyroïdie fonctionnelle, avec une **chute marquée en TT4** (médiane à 12,0 nmol/L) et **FT4** (médiane à 10 pmol/L) des chiens souffrant d'**entéropathie exsudative**, comparativement aux chiens sans hypoalbuminémie (médiane de la TT4 à 25,5 nmol/L, médiane de la FT4 à 15,0 pmol/L) (Baudry, 2021).

Le cas de la **perte urinaire** sera développé dans la suite de cette étude.

Le fait qu'une baisse des concentrations sanguines en T3 et T4 ne soit pas nécessairement la conséquence d'une pathologie d'origine thyroïdienne est bien connu aujourd'hui en médecine vétérinaire. L'hypothyroïdie fonctionnelle peut ainsi être causée par diverses maladies systémiques en phase aiguë ou chronique, par des traitements, par un état de malnutrition ou encore par une anesthésie.

Divers mécanismes ont été identifiés, comme un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, ou encore un défaut d'internalisation et de métabolisation des hormones thyroïdiennes dans les cellules cibles. Les protéines de transport peuvent aussi jouer un rôle dans la genèse de cette dysendocrinie extra-thyroïdienne. Cela s'explique par une diminution de leur affinité de liaison, ou bien par une baisse de leur concentration sanguine en raison d'un défaut de production ou d'une fuite pathologique dans les liquides biologiques.

En raison de la physiopathologie complexe de l'hypothyroïdie fonctionnelle, à l'origine d'un tableau clinique varié, la détermination d'un profil hormonal caractéristique apparaît comme un enjeu diagnostique majeur.

C. Le profil hormonal complexe de l'hypothyroïdie fonctionnelle

1. Profil hormonal théorique de l'hypothyroïdie fonctionnelle

En médecine humaine, les premières analyses détaillées des paramètres thyroïdiens chez des patients hospitalisés pour une maladie extra-thyroïdienne ont été réalisées par Oppenheimer et al. en 1963. Dans cette étude, il a notamment été mis en évidence une diminution de la teneur en **transthyréline plasmatique** chez ces patients. Ces découvertes ont

ensuite été approfondies et amplifiées par le développement des **dosages hormonaux**, dont ceux de la **TT4**, de la **FT4** et de la **TSH**. Il est alors rapidement apparu que de nombreuses affections pouvaient influencer l'équilibre des hormones thyroïdiennes (Tibaldi et al., 1985).

L'anomalie la plus souvent associée au **NTIS chez l'Homme** est une **diminution** de la concentration sanguine de T3 totale (**TT3**) sans altération de la T4 totale (TT4). Oppenheimer et al. ont été parmi les premiers à identifier une chute de la concentration sérique en **TT4**, chez 50% des patients de l'étude ayant une maladie non thyroïdienne. De nombreux groupes expérimentaux ont par la suite conforté ces résultats, plus particulièrement dans les cas d'atteinte critique ou de maladie hépatique chronique (Tibaldi et al., 1985).

A la différence de l'Homme, une diminution de la concentration en TT3 seule est peu courante chez le **Chien**. Une **chute** concomitante de la **TT3 et de la TT4**, ou bien de la **TT4 seule**, est au contraire plus couramment rencontrée (Mooney et al., 2007). Les concentrations en **FT4 et TSH sont souvent peu affectées**, mais lors d'atteinte marquée, une **chute de la FT4 et de la TSH** peut être constatée (Mooney et al., 2007; Oikonomidis et al., 2021). Ce fait est appuyé par une étude menée en 2007 à l'École Vétérinaire de l'Université de Glasgow. Sur les 195 chiens inclus et présentant une maladie extra-thyroïdienne, une diminution de la TT3, de la TT4 et de la FT4 a respectivement été recensée dans 75,9%, 34,7% et 4,5% des cas. Les chiens **euthanasiés** avaient des valeurs **significativement plus basses** de **TT3, TT4 et FT4** que les chiens ayant eu une rémission totale ou partielle, alors que la **TSH** restait globalement **dans les normes** de l'espèce (Mooney et al. 2007)

Tableau 2 : Impact du « Non-Thyroidal Illness Syndrome » sur les concentrations en hormones thyroïdiennes (TT4 et TT3) et en thyrotropine (TSH) (Ettinger et al. 2017).

SEVERITY OF ILLNESS	HORMONE			
	TOTAL T ₃	TOTAL T ₄	FREE T ₄	TSH
Mild	↓	↔	↔	↔
Moderate	↓↓	↓	↔↓↑	↔↓
Severe	↓↓↓	↓↓	↔↓	↓↓
Recovery	↓↔	↓↔	↔↓	↑↔

T₃, Triiodothyronine; T₄, thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone (thyrotropin); ↓, concentrations decrease; ↔, concentrations remain the same; ↑, concentrations increase.

Ces effets décrits sont largement démontrés concernant la T4 et la T3. Pour ce qui est de la **TSH, les données** sont essentiellement **extrapolées** à partir de valeurs de la **médecine humaine**, peu de recherches ayant été effectuées chez le Chien.

2. Existence de cas d'hyperTSHémie lors d'hypothyroïdie fonctionnelle

Comme vu précédemment, les hypothyroïdies fonctionnelles font référence à une baisse de la concentration sanguine en **thyroxine (T4)** survenant dans certains contextes physiologiques ou pathologiques (traitements médicaux, affections extra-thyroïdiennes). Ces

hypothyroïdies sont habituellement caractérisées par une **baisse de la sécrétion de T4 due à une baisse de TSH**, ce qui les distingue de l'hypothyroïdie primaire dans les premières phases de la maladie. Le maintien de la TSH dans des valeurs usuelles peut s'expliquer par les mécanismes d'altération du fonctionnement hypothalamo-hypophysaire présentés précédemment (Warner *et al.*, 2010).

Cependant, il est apparu que **certains NTIS** pouvaient aussi présenter une **hausse de la TSH**. Une étude américaine a ainsi noté que la valeur médiane de la **TSH** sanguine d'un groupe de 223 chiens atteints d'une maladie non thyroïdienne (0,23 ng/mL) était **significativement plus élevée** (p-value = 0,018) que celle du groupe témoin de 150 chiens sains (0,19 ng/mL). Parmi les 18 chiens avec hyperTSHémie, 33,3% présentaient également une valeur de T4 basse. Le biais d'une hypothyroïdie primaire sous-jacente subsiste néanmoins dans cette étude, mais est fortement minimisé selon les expérimentateurs par l'absence de signes cliniques évocateurs ou d'éléments en faveur dans l'historique médical des animaux. De plus, aucun des chiens entièrement remis de leur NTIS ne se sont révélés par la suite hypothyroïdiens (Kantrowitz *et al.*, 2001). Le groupe d'étude de cette expérience est rapporté comme représentatif d'une grande diversité de maladies thyroïdiennes différentes, il est donc possible d'envisager que certaines sont plus propices que d'autres à engendrer une hausse de la TSH sanguine.

Plusieurs hypothèses sont mises en avant pour expliquer cette hyperTSHémie, comme le fait que les animaux seraient en **phase de récupération** du NTIS (Mooney *et al.*, 2007; Nishii *et al.*, 2019).

Le profil hormonal des hypothyroïdies fonctionnelles apparaît variable, dépendant de facteurs encore peu décrits par la littérature. La mise en évidence dans certains cas d'une hyperTSHémie vient complexifier les conclusions diagnostiques existantes.

3. Conséquences diagnostiques d'un profil hormonal complexe

L'existence de ces maladies extra-thyroïdiennes au profil hormonal variable a des **répercussions** importantes sur le **diagnostic** des hypothyroïdies.

Jusqu'à ce jour, le profil hormonal communément associé aux hypothyroïdies fonctionnelles est « **TT3 basse - TT4 basse - FT4 normale à basse - TSH normale à basse** ». Cette combinaison est considérée comme une base acquise pour différencier une atteinte thyroïdienne d'une atteinte extra-thyroïdienne.

En effet, le profil hormonal attendu lors d'hypothyroïdie primaire est « **TT4 basse - FT4 basse - TSH élevée** », comme le soutiennent de nombreuses études menées chez l'Homme (Tibaldi *et al.* 1985). Il a ainsi été montré dans une thèse réalisée en 2016 à Oniris que des chiens positifs au dosage des AATG ont significativement plus souvent des valeurs de TSH supérieure et de FT4 inférieure à celles d'un chien sain (Gauthier, 2016).

Ce profil hormonal peut s'expliquer par l'origine **auto-immune** des lésions thyroïdiennes, entraînant une absence de réponse aux stimuli de la TSH et conduisant à une baisse de la sécrétion de la T3 et de la T4. En conséquence, la chute de T4 entraîne une diminution du rétrocontrôle négatif responsable d'une augmentation de la sécrétion hypophysaire de la TSH (Greco *et al.*, 2017).

Sur le simple fondement des hormones thyroïdiennes, le critère majeur de différenciation entre hypothyroïdie primaire et hypothyroïdie fonctionnelle serait ainsi la **concentration sanguine en TSH**.

Ce paramètre est majoritairement considéré comme **non affecté** par les **maladies non thyroïdiennes** ou substances médicamenteuses (à l'exception des sulfamides) (Mooney et al. 2007). L'absence d'élévation de TSH en cas d'hypothyroïdie fonctionnelle ferait écho à une **dérégulation du système hypothalamo-hypophysio-thyroïdien**. En effet, comme vu précédemment, une **diminution de l'expression de la TRH** et de la teneur en **TSH hypophysaire** a été mise en évidence à la fois chez l'Homme et chez l'animal lors de NTIS (Fliers et al., 2021).

Pourtant, comme vu précédemment, des études récentes remettent en cause ce **profil hormonal à TSH normale à basse** de l'hypothyroïdie **fonctionnelle**. L'existence de cas d'hypothyroïdie fonctionnelle avec **hyperTSHémie** fait douter des discriminations diagnostiques actuelles, et justifie la possibilité d'une **confusion** entre hypothyroïdie fonctionnelle et hypothyroïdie primaire sur la simple base de **dosages hormonaux** (Nishii et al., 2019). A titre d'exemple, face à une TSH maintenue élevée chez des patients traités pour une hypothyroïdie primaire, il est recommandé aux cliniciens en médecine humaine de vérifier la bonne **observance du traitement** avant d'augmenter la dose de thyroxine délivrée, et non le diagnostic. Pourtant, une étude de 2006 fait remarquer que certains **médicaments** (ex. carbamazépine) accélérant la métabolisation de la thyroxine, et certaines maladies affectant l'absorption des hormones thyroïdiennes (ex. la **maladie cœliaque**) peuvent engendrer la **même élévation de TSH** (Junglee et al., 2006).

Les cas de TSH augmentée lors de NTIS chez le Chien, lorsqu'ils sont mis en évidence, sont généralement attribués à la **phase de rémission** ou à des **facteurs de risques physiologiques** (Mooney et al., 2007; Nishii et al., 2019).

Ces conclusions peuvent s'expliquer par une **analyse souvent généralisée du NTIS**, sans distinction entre les différentes maladies extra-thyroïdiennes. Cette séparation des données est effectuée dans l'étude de Mooney et al. de 2007, mais ne s'intéresse qu'au cas des maladies gastro-intestinales, des néoplasies et des atteintes orthopédiques, n'ayant pas d'effectifs suffisants pour les autres affections (Mooney et al. 2007).

Pourtant, parmi ces autres pathologies, le **syndrome néphrotique** serait la possible source d'un syndrome « T4 basse- TSH élevé » secondaire à une **protéinurie chronique** (Chadha et al. 1999).

Le diagnostic de certitude de l'hypothyroïdie fonctionnelle est très difficile à établir, à la fois en raison du tableau clinique non pathognomonique de l'hypothyroïdie en général, mais aussi en raison de son profil hormonal complexe.

Une hyperTSHémie lors d'hypothyroïdie fonctionnelle n'a été observée dans plusieurs études que pour certaines pathologies extra-thyroïdiennes. Parmi celles-ci, un des exemples récurrents dans la littérature scientifique chez l'Homme est le syndrome néphrotique. Il s'agit donc ici de s'intéresser plus précisément aux conséquences d'une protéinurie sur le profil hormonal thyroïdien.

III. HYPOTHYROÏDIE FONCTIONNELLE EN CAS DE PROTÉINURIE : CONSÉQUENCES PRATIQUES

A. Quelques rappels sur la protéinurie

1. Physiopathologie de la protéinurie chez le Chien

La **protéinurie** désigne la présence de **protéines en quantité augmentée** dans les urines, et peut avoir trois origines possibles : pré-rénale, post-rénale ou rénale (cf. Tableau 3).

La protéinurie dite « **pré-rénale** », souvent initialement de faible intensité, peut être de deux types. La protéinurie pré-rénale correspond à une **protéinurie de surcharge**, causée par une filtration glomérulaire excessive de protéines de faible poids moléculaire, dépassant les capacités de réabsorption des tubules proximaux. Les protéines de petite taille concernées sont notamment l'hémoglobine, la myoglobine, ou encore les chaînes légères libres d'immunoglobulines lors de gammopathies monoclonales (protéinurie de Bence Jones).

La protéinurie pré-rénale est qualifiée d'**hémodynamique** lorsqu'elle est due à un excès de débit de filtration glomérulaire (**hypertension artérielle**). La protéinurie pré-rénale hémodynamique peut être **pathologique ou physiologique**.

Lorsqu'elle est **fonctionnelle**, elle est généralement la conséquence de la chaleur, d'un stress ou encore d'un exercice intense. Très peu d'études traitent des causes de cette protéinurie fonctionnelle, mais elles montrent toutes une non-persistance de la protéinurie une fois la cause résolue (Harley et al. 2012). L'**hypertension systémique pathologique** est quant à elle le plus souvent secondaire à des troubles cardio-vasculaires, une **hypoalbuminémie** ou une **déshydratation**, mais peut aussi être primitivement causée par d'autres acteurs comme une dysendocrinie (hyperadrénocorticisme, hyperaldostéronisme), un phéochromocytome ou des substances médicamenteuses (Harley et al. 2012; Littman et al. 2013).

La protéinurie **post-rénale** est due aux protéines intégrées dans les urines au niveau de toute la partie du tractus urinaire située distalement aux reins. Elle peut notamment être causée par une infection ou **inflammation du bas de l'appareil urinaire**, ou par une hémorragie. Des infections ou inflammations d'origine **génitale** peuvent aussi initier une protéinurie post-rénale alors qualifiée d'extra-urinaire, et être plus ou moins écartées par la réalisation d'une cystocentèse. Bien que les cellules des lignées rouge et blanche contiennent des protéines, leur présence en grande nombre est nécessaire pour entraîner la survenue d'une protéinurie. De ce fait, les faibles quantités de sang urinaire induites par la réalisation d'une cystocentèse ne devraient pas causer de protéinurie significative. La protéinurie post-rénale n'est jamais persistante lorsque la cause sous-jacente est éliminée (Harley et al., 2012; Vientós-Plotts et al., 2018).

Tableau 3 : Causes pré-rénales, rénales et post-rénales de la protéinurie
(d'après Harley et al. 2012)

ORIGINE DE LA PROTÉINURIE	ETIOLOGIES POSSIBLES CHEZ LE CHIEN
PRÉ-RÉNALE	Protéinurie hémodynamique : Hypertension artérielle systémique (origine cardiovasculaire, obésité, diabète sucré) Protéinurie de surcharge : Gammopathie monoclonale
RÉNALE	Glomérulopathie (dépôts d'immuns complexes secondaires à de nombreuses maladies inflammatoires dont infectieuses et à médiation immune) Tubulopathie (pigments endogènes ou substances iatrogènes, infectieux e.g. PIF, leptospirose, FeLV/FIV) Diabète sucré
POST-RÉNALE	Affection du bas de l'appareil urinaire Affection de l'appareil reproducteur

A condition que les causes pré-rénales et post-rénales possibles aient été écartées, une origine rénale de la protéinurie peut être considérée.

Le terme de **protéinurie rénale** regroupe toutes les formes de protéinuries rénales d'origine pathologique et fonctionnelle. En conditions physiologiques, la **barrière de filtration glomérulaire** (BFG), composée des cellules endothéliales glomérulaires, de la membrane basale glomérulaire et des podocytes, limite le passage des molécules de moyen à haut poids moléculaire (PM > 60 kDa). En effet, le mécanisme de filtration glomérulaire permet un tri des protéines fondé sur leur **taille**, leur **configuration stérique** mais aussi leur **charge électrique** en raison de la charge négative de la membrane basale. Ainsi, les molécules de grande taille et chargées négativement sont moins filtrées que celles de petite taille et de charge neutre ou positive. C'est le cas notamment de l'albumine (66 kDa) et des protéines de plus grande taille qui ne passent pas la barrière glomérulaire (D'Amico et al., 2003; Ettinger et al., 2017).

Les protéines sanguines plus petites sont filtrées mais sont réabsorbées **activement** dans le **tubule contourné proximal** (TCP), ce qui se traduit par un taux protéique dans les urines maintenu physiologiquement bas. Cette réabsorption se fait par un processus d'**endocytose** médié par la mégaline et la cubiline, récepteurs situés entre les microvillosités du pôle apical des cellules tubulaires proximales. Le seuil de réabsorption tubulaire est faible (10 mg/L) (Ettinger et al., 2017).

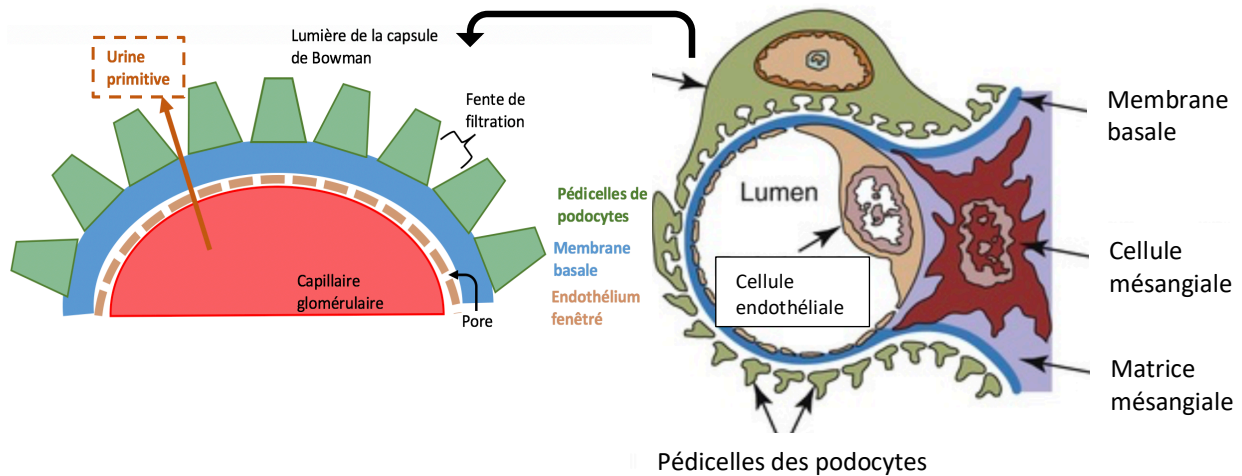


Figure 9-1 : Représentation schématique de la barrière de filtration glomérulaire (d'après Patrakka et al.2010)

Figure 9-2 : Représentation schématique d'un capillaire glomérulaire (Ettinger et al. 2017)

La **protéinurie d'origine rénale** peut ainsi être due à une modification structurale ou fonctionnelle de la BFG : il s'agit alors de **protéinurie glomérulaire**. Elle peut également être secondaire à une réduction de la capacité de réabsorption du TCP : il s'agit alors de **protéinurie tubulaire**. Elle peut enfin s'observer lors d'atteinte interstitielle (Harley et al. 2012). Ces mécanismes sont souvent liés : la filtration augmentée des protéines sature le mécanisme de réabsorption tubulaire, et dans les stades les plus sévères ou chroniques, entraîne des dommages toxiques au niveau des cellules tubulaires. Cela accentue l'excrétion urinaire de tous les types de protéines, y compris les protéines de faible poids moléculaire, normalement entièrement réabsorbées (D'Amico et al., 2003). Parmi les diverses causes possibles (Tableau 3), de nombreux agents infectieux peuvent être à l'origine d'une protéinurie rénale chez le chien, **bactérien** (comme *Anaplasma spp.*, *Borrelia spp.*, *Ehrlichia spp.*, *Leptospira spp.*, *Mycoplasma spp.*), **parasitaire** (*Babesia spp.*, *Leishmania spp.*) ou encore **viral** (*Adénovirus canin de type 1*) (Littman et al. 2013).

Il s'agit souvent du type de protéinurie **le plus persistant**, et les **valeurs les plus élevées** de protéines dans les urines sont souvent secondaires à une atteinte glomérulaire. Pour qu'une atteinte interstitielle ou parenchymateuse résulte en une protéinurie rénale, la présence d'une **inflammation** secondaire est nécessaire, comme c'est le cas lors de **pyélonéphrite**, de **leptospirose** ou encore de **néoplasie** rénale (Ettinger et al. 2017; Harley et al. 2012).

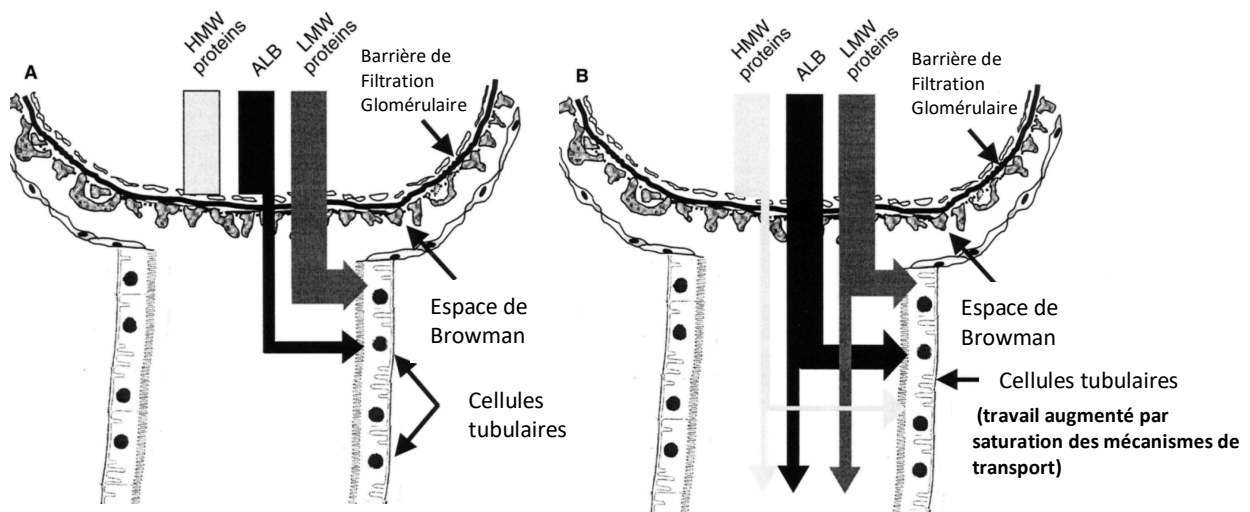


Figure 10: Représentation schématique de la filtration glomérulaire des protéines en absence de protéinurie (A) et en cas de protéinurie sélective (B) (D'après D'Amico et al. 2003). HMW protéins : protéines de haut poids moléculaire ; ALB : Albumine ; LMW protéins : protéine de faible poids moléculaire.

La protéinurie désigne la présence de protéines en quantité augmentée dans les urines et peut avoir trois origines possibles : pré-rénale, rénale ou post-rénale. La protéinurie rénale peut être due à une modification de la barrière de filtration glomérulaire (on parle alors de protéinurie glomérulaire), à une réduction de la capacité de réabsorption tubulaire proximale (on parle alors de protéinurie tubulaire), ou encore à une atteinte interstitielle. Il s'agit souvent du type de protéinurie le plus persistant, et les valeurs les plus élevées de protéines dans les urines sont souvent secondaire à une atteinte glomérulaire.

2. Méthodes de mise en évidence d'une protéinurie chez le Chien

La concentration urinaire en protéines physiologiques chez le chien ne dépasse pas 0,01 g/L. La protéinurie est une manifestation connue des lésions glomérulaires chez le Chien, mais ce n'est pas un processus toujours attribuable à une atteinte rénale, encore moins glomérulaire. De ce fait, une protéinurie nouvellement détectée doit être correctement évaluée afin de pouvoir déterminer sa potentielle signification clinique. Cela requiert l'étude de trois des caractéristiques clés de la protéinurie : **l'origine, l'intensité et la persistance**. C'est donc souvent la mise en évidence d'une **protéinurie rénale marquée et persistante** qui conduit à considérer l'apparition d'une maladie **glomérulaire**, bien qu'elle n'en soit pas un marqueur spécifique (Littman et al. 2013).

Cependant, la détection d'une protéinurie doit toujours être prise en considération car elle signifie que les cellules tubulaires sont soit non fonctionnelles, soit dépassées et se détruisent. Ainsi, une protéinurie doit être investiguée pour tout résultat positif sur une **analyse d'urine**, ou lors d'une suspicion clinique de **syndrome néphrotique**, d'**hypoalbuminémie**, ou de toute pathologie compatible avec une protéinurie (Ettinger et al. 2017).

Il existe plusieurs **méthodes diagnostiques majeures actuellement utilisées** chez le Chien pour mettre en évidence une protéinurie.

L'**analyse urinaire par bandelettes**, reposant sur une évaluation colorimétrique de réactions d'oxydo-réductions, est le test le plus majoritairement utilisé pour détecter une protéinurie. La sensibilité de ce test est généralement supérieure en cas d'**albuminurie** comparativement aux autres protéines urinaires, avec une limite inférieure de détection de **30 mg/dL**. Lorsque l'échelle colorimétrique du test indique « 0+ », il a été montré que la valeur prédictive négative du test est élevée. Des faux négatifs peuvent néanmoins survenir notamment en cas de protéinurie de Bence Jones, d'urines acides ou diluées (Zatelli et al., 2010). Si ce test de dépistage a une relativement **bonne sensibilité**, il se caractérise par une **faible spécificité**. Les résultats peuvent ainsi être faussement positifs (bien que rarement supérieurs à 1+) pour des urines alcalines, très concentrées ou pigmentées, car les bandelettes ont été conçues pour l'Homme, dont les urines sont rarement aussi concentrées que celles du chien (Zatelli et al., 2010; Ettinger et al. 2017).

En raison des limites de cette analyse urinaire **semi-quantitative**, pour tout patient chez qui il existe des doutes concernant l'éventuelle présence d'une protéinurie, une évaluation quantitative par établissement du Rapport Protéines/ Créatinine urinaires (RPCU) doit être effectuée (Harley et al. 2012, Littman, 2011). Selon une étude de 2010 menée sur 507 échantillons urinaires de chien, une protéinurie doit être **explorée quantitativement** lorsqu'un résultat « 1+ » de bandelette (correspondant à **30mg/dL**) est associé à une **densité urinaire au réfractomètre inférieure à 1,012**. De ce fait, l'analyse semi-quantitative d'une protéinurie par bandelette urinaire doit à minima être accompagnée d'une évaluation de la densité urinaire par **réfractométrie** (Zatelli et al., 2010).

Le **Rapport Protéine/Créatinine urinaires (RPCU)** est ainsi la méthode la plus couramment utilisée pour quantifier une protéinurie.

- Un **RPCU > 0,2** aurait une forte spécificité (99,7 %) mais faible sensibilité (28,7 %) concernant la détection d'une microalbuminurie, selon une étude américaine, ce qui ne permet **pas** d'en faire un **examen de détection fiable** (Lyon et al., 2010). Par définition, une microalbuminurie désigne l'élimination urinaire persistante d'une quantité d'albumine **comprise entre 0,01g/L** (valeur seuil physiologique admise) **et 0,3g/L** (Harley et al., 2012).

- Un **RPCU > 0,5** chez le Chien fait référence à une concentration urinaire d'**albumine > 0,03 g/L**, et est considéré comme **anormal s'il persiste** (plus de 3 mesures de RPCU > 0,5 chacune à deux semaines d'intervalles minimum) (Lees et al., 2005; Littman, 2011; Harley et al., 2012).

- Un **RPCU > 2** suggère fortement une glomérulopathie (comme une glomérulonéphrite), bien que d'autres causes ne peuvent être exclues sans biopsie rénale associée, et qu'une atteinte glomérulaire peut se manifester par un RPCU plus faible (Lees et al., 2005; Harley et al., 2012).

Certains **types de protéinurie** peuvent être identifiés par des analyses supplémentaires.

C'est le cas notamment de l'**albuminurie** qui peut être évaluée par des **tests semi-quantitatifs** de type ELISA, ou encore par la réalisation d'une **électrophorèse** des protéines urinaires. Ces tests sont cependant peut fiables lors qu'il s'agit d'une **microalbuminurie** (Murgier et al., 2009).

Par ailleurs, les **protéinuries glomérulaires** et **tubulaires** sont différenciables à l'aide d'une **électrophorèse SDS- PAGE** (migration des protéines sur un gel sous l'influence d'un

champ électrique). Les protéines de haut poids moléculaire (> 66 kDa) sont attribuables à une maladie glomérulaire, et les protéines de plus petite taille à une affection tubulaire. Bien que ce test n'était jusqu'à récemment pas disponible en pratique (Harley et al. 2012), sa commercialisation récente ouvre de **nouvelles perspectives diagnostiques**.

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques de mise en évidence d'une protéinurie. Utilisée en premier lieu, l'analyse urinaire colorimétrique par bandelettes a une sensibilité raisonnable (> 80%) mais une spécificité très faible. En raison des limites des analyses urinaires semi-quantitatives, pour tout patient chez qui il existe des doutes, une évaluation quantitative par établissement du RPCU doit être effectuée. Un RPCU > 0,5 chez le chien est considéré comme anormal s'il persiste. Un RPCU > 2 suggère fortement une maladie glomérulaire sous-jacente. Une atteinte glomérulaire peut néanmoins se manifester par des RPCU plus bas, notamment en fonction de la phase d'évolution de la maladie.

B. La protéinurie, un acteur de l'hypothyroïdie fonctionnelle

1. Élimination urinaire physiologique : formes libres, produits de dégradation

Comme vu précédemment, l'élimination des hormones thyroïdiennes se fait par deux voies : **urinaire et fécale** via l'excrétion biliaire.

Concernant l'**élimination rénale**, elle se fait majoritairement sous forme de **produits de dégradation**, issus en grande partie du catabolisme hépatique.

Par traitement au propylthiouracile (anti-thyroïdien) et radio-immunomarquage, plusieurs études ont montré, chez le rat puis chez l'Homme, une activité enzymatique de la **désiodase de type 1 (DIO1)** localisée essentiellement dans la glande thyroïde, le foie et les reins (Boye, 1986; Hardy et al., 1986). Le substrat préférentiel de la DIO1 est la **rT3**, dégradée en **T2**. En parallèle, cette enzyme assure également la désiodation de **T4 en T3** et de **T4 en rT3**, bien que cette dernière réaction soit difficile à visualiser en raison d'une **conversion rapide de la rT3 en T2**. Selon une étude de 2006, l'absence de DIO1 chez des souris entraîne une diminution prononcée du marquage radioactif des urines et une augmentation réciproque de celui des fèces. La **DIO1** joue donc un rôle important dans la **dégradation** des hormones thyroïdiennes, et son activité aboutit à la libération de l'**iode**, en partie **recyclé** et en partie **filtré** par les **reins** (Schneider et al., 2006; Luongo et al., 2019).

Une sulfoconjugaison vient faciliter cette dégradation par **désiodation hépatique et rénale** en orientant l'activité enzymatique de la DIO1 vers une inactivation irréversible en **rT3S** (Moreno et al., 1994). En parallèle, une partie des **dérivés conjugués** est aussi directement **excrétée** dans les urines, comme le montre une étude de 1981 à l'aide d'une digestion enzymatique des urines par des glucuronidases et sulfatases. Il ne s'agit que d'une très faible fraction de la production totale de conjugués (1% pour T4, T3 et rT3, et 5% pour T2 chez l'Homme) (Faber et al., 1981).

De même, les **acides tri-iodoacétiques** et **tétra-iodoacétiques**, respectivement issus des réactions de désamination et décarboxylation hépatiques de T3 et T4, sont aussi des produits de dégradation éliminés par les **reins** (Köhrle, 2019).

En parallèle de ces catabolites, l'élimination rénale concerne aussi les **formes libres** des hormones thyroïdiennes. Selon l'étude de Faber et al., l'élimination rénale des formes **libres** et des dérivés **conjugués** de T3 et de T4 chez l'Homme seraient **quantitativement similaires** (Faber *et al.*, 1981).

Avec le développement des méthodes de **dosage radio-immunologique** dans les années 70, de nombreuses études se sont intéressées aux **concentrations urinaires** de T3 et de T4. En effet, en partant du postulat que seules les hormones non liées sont filtrées par le glomérule rénal, le dosage urinaire est apparu comme ayant une forte **représentativité** des **fractions libres métaboliquement actives** circulant dans le sang. Ainsi, quelques études observationnelles en médecine humaine se sont intéressées à la métabolisation rénale de la FT3 et de la FT4. La **FT4** serait partiellement **réabsorbée** au niveau tubulaire, dans une proportion estimée à **65%**, alors que la **FT3** serait **définitivement éliminée** voire même aussi excrétée par les cellules tubulaires (Burke et al., 1976; Mario et al., 2017). Ces études menées chez l'Homme, en confortant le passage physiologique des formes libres dans l'urine, ont aussi montré que ces quantités urinaires pouvaient être modulées par divers facteurs **pathologiques** et **iatrogènes** (Chan, 1974; Burke et al., 1976). A titre d'exemple, l'administration d'anti-convulsivants comme la phénytoïne, à des patients accentuerait le catabolisme thyroïdien et l'élimination rénale des formes libres (Yeo et al., 1978).

2. Elimination urinaire pathologique : formes liés aux protéines de transport

Lors de l'**altération** d'un ou de plusieurs **éléments de la barrière de filtration glomérulaire** (endothélium fenêtré, membrane basale, podocytes), un passage accru de protéines de faible, mais aussi de moyen et haut poids moléculaire a lieu dans les urines (Politano et al. 2020). Il y a donc initiation d'une **fuite urinaire** pathologique des formes liées aux protéines de transport, comme la **TBG**, la **transthyréline** et l'**albumine**.

Comme vu précédemment, le développement des dosages radio-immunologiques a mené aux premières quantifications des hormones thyroïdiennes dans les urines chez l'Homme (Chan, 1974). L'**excrétion urinaire de TT4** a par la suite été montrée comme significativement **plus élevée** chez les patients présentant une protéinurie. De plus, il existerait une **corrélation positive** significative entre la **perte protéique urinaire** quotidienne et l'**élimination urinaire de TT4** (Figure 11). Selon cette même étude datant de 2008, il est très probable qu'un patient avec une protéinurie sévère présente une perte urinaire des **3 types de protéines de transport des hormones thyroïdiennes** (Chandurkar et al., 2008).

A cela s'ajoute une **filtration** physiologique **accentuée** des **formes libres** qui seraient aussi **moins réabsorbées** par les cellules tubulaires. L'étude de Burke et al. a en effet supposé que la T4 est réabsorbée en plus faible quantité en raison d'une **liaison aux protéines urinaires** qui gênerait la réabsorption tubulaire (Burke et al., 1976).

De ce fait, sachant que le **syndrome néphrotique** désigne l'ensemble des signes cliniques et biologiques résultant d'une protéinurie glomérulaire, l'hypothèse de l'existence d'une **hypothyroïdie subclinique voire déclarée** chez des patients présentant un tel syndrome est tout à fait plausible (Saffari *et al.*, 2020). Plus encore, la perte protéique pourrait venir **exacerber une hypothyroïdie** déjà présente, comme le montre une étude récente menée chez 4 patients humains ayant un approvisionnement réduit en hormone thyroïdiennes (thyroïdectomie, thyroïdite auto-immune), (Fukata *et al.*, 2022).

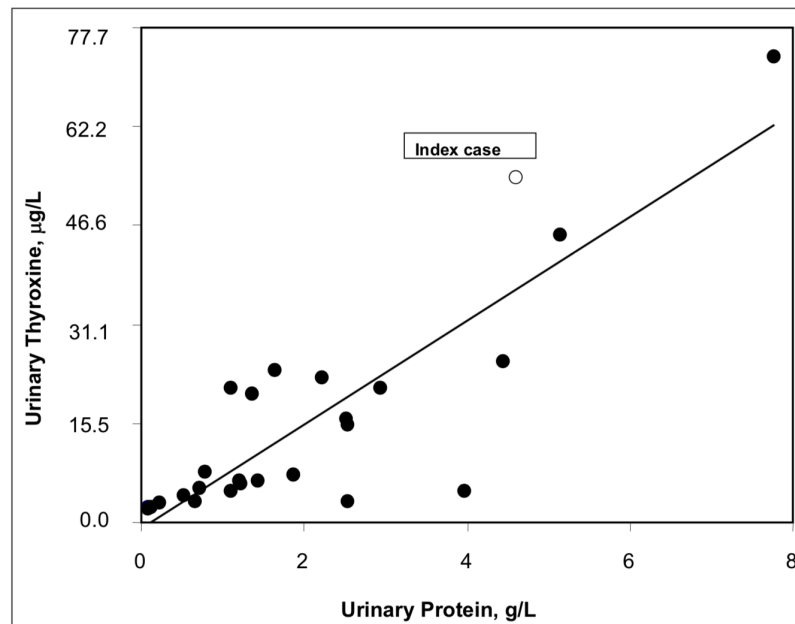


Fig. 3. Relationship between urinary protein and urinary thyroxine (T_4) levels in the study patient (open circle) and in 22 patients with proteinuria (filled circles). We found a significant correlation between daily urinary protein excretion and urinary total T_4 levels in 22 patients with proteinuria. Linear regression analysis gave a R^2 value of 0.705, which was strongly significant ($F = 47.7$ and $P < .001$).

*Figure 11: Relation quantitative entre les protéines et la TT4 excrétées dans les urines chez 23 patients protéinuriques (Chandurkar *et al.*, 2008)*

3. Hypothyroïdie fonctionnelle et syndrome néphrotique chez l'Homme

Lors de syndrome néphrotique, il peut donc y avoir une **perte urinaire d'hormones** thyroïdiennes conjuguées aux protéines de transport. S'est donc ensuite posée la question d'une **éventuelle répercussion sur le fonctionnement thyroïdien**. Il s'est avéré qu'une perturbation de la fonction thyroïdienne n'est pas une complication rare des maladies rénales. Elle a été envisagée pour la première fois en **1917** par Epstein chez des patients ayant une atteinte néphrotique, et certains auteurs ont commencé à proposer une substitution hormonale aux patients. En 1926, ce dernier a postulé l'existence d'une étiologie commune à l'hypothyroïdie et au syndrome néphrotique (Trouillier *et al.*, 2008; Mario *et al.*, 2017). Cependant, les **perturbations hormonales** lors de syndrome néphrotique n'ont pu être décrites qu'à partir des **années 70**, lors du développement des nouvelles techniques de dosage (Trouillier *et al.*, 2008). Depuis, **en médecine humaine**, le fait que les hormones

thyroïdiennes puissent **fuir excessivement** par les urines lors de **protéinurie** et entraîner une **hypothyroïdie fonctionnelle** a été démontré par de nombreux travaux.

Ainsi, une étude menée par V. Fonseca et al. en 1991 s'est intéressée au **lien de causalité** entre **fuite urinaire** des hormones thyroïdiennes et **hypothyroïdie fonctionnelle**.

Dans un 1^{er} volet, quatre patients présentant un syndrome néphrotique associé à une hypothyroïdie **non auto-immune** (absence de AATG) sont observés. Leur suivi a montré une corrélation positive entre l'évolution de l'hypothyroïdie et celle du syndrome néphrotique, avec des **améliorations et des rechutes** concomitantes. De plus, l'**échec thérapeutique** d'une supplémentation en T4 en l'absence de stabilisation du syndrome néphrotique est aussi constaté.

Dans un 2^e volet **expérimental**, l'excrétion urinaire de T4 chez dix autres patients sujets à un syndrome néphrotique, et ne possédant pas d'anticorps thyroïdiens, a été analysée. Dans le groupe témoin constitué de 10 patients euthyroïdiens sans protéinurie, aucune présence urinaire de T4 n'a été mise en évidence. A l'inverse, de la **T4 urinaire** a été détectée chez **5 patients parmi les 10** du groupe d'étude, avec une corrélation négative significative entre les concentrations sérique et urinaire. En effet, les **FT4 et FT3 sanguines moyennes** étaient **significativement plus basses** chez ces 5 patients comparativement aux patients ne présentant pas de **T4 dans les urines**. Une différence de 5,4 pmol/L est ainsi constatée entre les moyennes de FT4 sanguine des deux cohortes (8,5 [5,8-11,2] pmol/L en présence de T4 urinaire et 13,9 [11,1 -16,7] pmol/L en l'absence de T4 urinaire). Les 4 patients préalablement observés et les 5 autres du groupes d'étude présentant de la T4 dans les urines ont tous en commun une **protéinurie massive** (Fonseca *et al.*, 1991).

Quelques années plus tard, une étude américaine menée au service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital de Kansas City conforte ces résultats en s'intéressant aux effets d'une néphrectomie bilatérale sur une hypothyroïdie fonctionnelle associée à un syndrome néphrotique congénital. Le fait que la **T4 et la FT4 reviennent dans les normes après l'ablation** des deux reins confortent l'idée que **l'hypothyroïdie associée au syndrome néphrotique congénital** est secondaire à la **protéinurie chronique marquée** et non à une anomalie primaire de la glande thyroïdienne (Chadha *et al.*, 1999). De façon similaire, une étude s'est intéressée aux risques de développer une hypothyroïdie subclinique en cas de syndrome néphrotique cortico-résistant chez l'enfant. Ces risques se sont avérés être moins marqués qu'en cas de syndrome néphrotique congénital, mais tout de même significatifs (Kwong *et al.*, 2021).

Le **mécanisme pathogénique** expliquant le **lien entre protéinurie et hypothyroïdie fonctionnelle** reste **néanmoins** à élucider. Les avis actuels soutiennent une **incapacité** de la glande thyroïde à sécréter une quantité hormonale suffisante pour **compenser les pertes** urinaires marquées d'hormones thyroïdiennes. Comme ces dernières sont en effet transportées en grande partie **sous forme liée** (99%) à des **protéines sanguines**, elles se retrouvent anormalement **filtrées** par la barrière glomérulaire, et réabsorbées seulement partiellement au niveau du tube contourné proximal (Fonseca *et al.*, 1991; Mario *et al.*, 2017). Une **corrélation positive** a été mise en évidence entre la **sévérité** de la **protéinurie** et l'élimination urinaire quotidienne de **TBG**, ainsi qu'entre les concentrations sériques de TT4 et TT3 et celle de l'**albumine** (Gavin *et al.*, 1978; Feinstein *et al.*, 1982). En revanche, la quantité sérique de TBG ne serait diminuée que dans les cas de protéinurie marquée, ce qui pourrait s'expliquer par un passage plus difficile de la BFG en raison de poids

moléculaire plus important que celui de l'albumine (**75 kDa versus 66 kDa, respectivement**) (Larsson et al. 1987; Shiel et al., 2021). Avec une perte urinaire estimée à environ **20% de la production**, des mécanismes compensatoires se mettraient en place pour maintenir stable la concentration sérique en TBG, lorsque la fuite urinaire n'est pas excessive (Gavin et al., 1978). De plus, la diminution progressive de la **capacité de réabsorption** tubulaire, secondaire à l'insuffisance glomérulaire chronique, **exacerbe** ces pertes hormonales. En effet, les tubules assurent une réabsorption importante de la FT4, et un **dysfonctionnement tubulaire** perturbe aussi le métabolisme des **formes libres** (Fonseca et al., 1991; Mario et al., 2017).

En condition physiologique, les reins participent à l'élimination des hormones thyroïdiennes via l'excrétion de certains de leurs produits de dégradation et la filtration glomérulaire des formes libres circulantes.

Lors d'une altération de la barrière de filtration glomérulaire, une fuite urinaire pathologique des hormones thyroïdiennes sous forme liée aux protéines de transport et une filtration accrue des formes libres peuvent survenir. La possibilité d'une hypothyroïdie secondaire à une protéinurie massive est un phénomène largement étudié en médecine humaine sur des patients présentant un syndrome néphrotique.

L'existence d'une hypothyroïdie subclinique voire déclarée chez des patients présentant un tel syndrome est en effet à rechercher. Ce dépistage doit passer par une étude du profil hormonal thyroïdien.

C. Enjeux du profil hormonal thyroïdien lors de protéinurie

1. Hypothyroïdie avec hyperTSHémie lors de protéinurie chez l'Homme

L'existence d'un dysfonctionnement thyroïdien lors de syndrome néphrotique est depuis longtemps reconnu chez l'Homme, mais la mise en évidence d'une potentielle **hyperTSHémie** associée est **plus récente**. Plusieurs recherches ont montré qu'une dysendocrinie thyroïdienne pouvait être liée à une perte urinaire augmentée de T3, T4 et de TBG (*thyroid binding globulin*), et être corrélée positivement à la sévérité de la protéinurie. En revanche, la concentration sanguine basale de TSH et le pic de TSH en réponse à une stimulation à la TRH semblaient rester dans les normes (Feinstein *et al.*, 1982).

Pourtant, d'autres études **contredisent** cette absence de variation de la **TSH**, comme celle de Chadha et al. menée à l'hôpital de Kansas City en 1999. Cette étude a rapporté, chez 5 patients présentant un **syndrome néphrotique congénital**, une **TSH** initialement **élevée**, et une concentration sérique en T4 basse chez 4 patients sur 5. Cette élévation de TSH peut s'expliquer par une **protéinurie** déjà **sévère in utero**, entraînant des pertes urinaires si étendues de FT4 que le système hypothalamo-hypophysaire est **stimulé**, résultant en une hausse de la concentration en TSH (Chadha et al., 1999). D'autres études sont par la suite venues conforter l'existence de cette **hyperTSHémie**. A titre d'exemple, une étude menée en Iran en 2020 a montré que les valeurs élevées de TSH étaient significativement **plus fréquentes** dans le groupe d'étude composé de 73 enfants avec un **syndrome néphrotique**

(34,2%), que dans le groupe témoin composé de 74 enfants en bonne santé (10,8%) (Saffari et al., 2020).

Dans l'étude de Chadha et al., durant la période thérapeutique de supplémentation à la **lévothyroxine** précédant la **néphrectomie bilatérale**, la TSH est revenue à des valeurs usuelles. Avant la réalisation de cette étude, le devenir de la fonction thyroïdienne après néphrectomie, dialyse et transplantation n'avait pas encore été évalué. Immédiatement après la néphrectomie bilatérale, les concentrations sériques en **T4 et FT4** se sont **normalisées**. La **TSH** a augmenté de façon transitoire puis s'est normalisée en quelques semaines à quelques mois, ce qui peut s'expliquer par un temps d'adaptation nécessaire à la glande thyroïdienne pour retrouver pleinement ses fonctions, n'ayant pas été stimulée lors de l'administration de lévothyroxine (Chadha et al., 1999).

Cette tendance à la **normalisation de la TSH post-syndrome néphrotique** a été corroborée par diverses autres recherches. Ainsi, une étude récente menée en Inde de fin 2017 à mi-2019 a comparé les paramètres thyroïdiens (T4, T3, TSH) avant et après rémission d'un syndrome néphrotique. Cette analyse a révélé des différences significatives, avec notamment une concentration en TSH sérique revenant dans les **valeurs usuelles après rémission** (Tableaux 4-1 et 4-2) (Singh et al., 2021). Il en est de même pour l'étude de Saffari et al., avec en phase active 9,5% des enfants présentant une TT4 anormale et 14% une TSH sérique augmentée, contre aucune anomalie en phase de rémission (Saffari et al., 2020).

Selon ces deux dernières études, l'hypothyroïdie liée aux syndromes néphrotiques est le plus **souvent subclinique** (Tableau 4-3). Dans l'étude de Singh et al. sur **100 patients** avec un syndrome néphrotique dépourvus d'anticorps anti-TPO (thyroïde peroxydase), une hypothyroïdie a été détectée dans **21%** des cas, et seuls **3%** d'entre eux avaient une **expression clinique** de la dysendocrinie (Singh et al., 2021).

Cette hypothyroïdie subclinique peut même présenter une TSH élevée associée à des concentrations de **FT4 et FT3 dans les normes** lorsque la protéinurie est **suffisamment modérée** pour être **compensée** (Mario et al., 2017). La stimulation exercée par la TSH en réponse aux pertes protéiques augmenterait la production des hormones thyroïdiennes (Gilles et al., 2008). Les **baisses** de concentration sanguine en **hormones thyroïdiennes** sont généralement constatées lors de **protéinurie sévère**, notamment lors d'évolution **chronique** longue ou lors d'une origine **congénitale**.

Tableau 4-1 : Comparaison des paramètres thyroïdiens lors de syndrome néphrotique (n) et après rémission (r) (Singh et al., 2021)

Characteristics	Children (mean ± SD)		P value	Adult (mean ± SD)		P value
	n	r		n	r	
Serum T3	110.19 ± 12.86	129.76 ± 19.31	<0.01	104.97 ± 16.26	129.31 ± 20.67	<0.01
Serum T4	5.60 ± 1.01	6.62 ± 1.01	<0.01	6.12 ± .68	6.98 ± 1.07	<0.01
Serum TSH	3.83 ± 2.52	1.79 ± 1.18	<0.01	3.76 ± 2.37	1.55 ± .80	<0.01

Tableau 4-2 : Comparaison des paramètres thyroïdiens selon la phase de la maladie néphrotique (Saffari et al. 2020)

Hormone	Mean level ± SD		P value*
	Active phase (n = 49)	Remission phase (n = 24)	
Total T3 in ng/mL [†]	1.82 ± 0.53	2.41 ± 0.53	0.009
Total T4 in µg/dL [‡]	4.83 ± 1.70	7.93 ± 1.80	<0.001
Free T3 in pg/mL [§]	3.91 ± 1.10	3.70 ± 0.85	0.557
Free T4 in ng/dL [¶]	9.60 ± 2.54	12.30 ± 2.80	0.002
TSH in mIU/L ^{//}	7.12 ± 7.90	2.70 ± 1.71	<0.001

Tableau 4-3 : Fonction thyroïdienne selon la phase de la maladie néphrotique (Saffari et al. 2020)

Category	n (%)		P value*
	Active phase (n = 49)	Remission phase (n = 24)	
Euthyroidism [†]	25 (51)	23 (95.8)	0.001
Hypothyroidism [‡]	7 (14.3)	0 (0)	0.001
Subclinical hypothyroidism [§]	17 (34.7)	1 (4.2)	0.001

En raison de la faible quantité de données disponibles relatives aux **patients adultes** sur ce sujet, une étude s’est concentrée sur la **prévalence de l’hypothyroïdie** sur une large cohorte d’adultes atteints de protéinurie (RPCU > 0,2), et au lien entre cette hypothyroïdie et la **sévérité de la protéinurie** associée. Parmi les **2136 patients** ainsi étudiés, 296 cas présentaient une TSH sérique > 5mUI/L, (13,9%) et 91 une TSH sérique supérieure à 10mUI/L (4,3%). Une **corrélation** significative entre **l’excrétion protéique et la TSH** a été mise en évidence, chaque augmentation de 10% de la protéinurie s’accompagnant d’une incrémentation de 1,1 % de la concentration sérique en **TSH**. Pour une meilleure visualisation de cette relation statistique, les échantillons ont été répartis en **tertiles** en fonction du **degré croissant** de la protéinurie. La TSH s’est ainsi révélée significativement **plus augmentée** dans le **tertile supérieur** (protéinuries les **plus sévères**), avec 17,2% des cas présentant une élévation moyenne (**> 5mUI/L**). Par ailleurs, le **risque** d’une forte élévation de la TSH sérique (**> 10 mUI/L**) **augmente de 72%** pour les patients du plus haut tertile ayant une **protéinurie sévère** (Kwong et al., 2021).

Cette étude a donc montré que le risque d’hypothyroïdie fonctionnelle associée à une hyperTSHémie est **directement corrélé** à la **sévérité de la perte protéique**.

2. Conséquences diagnostiques

En médecine humaine, l’exacte prévalence de l’hypothyroïdie fonctionnelle chez des patients adultes protéinuriques reste incertaine, en raison du profil hormonal associé très variable.

Comme vu précédemment, ce **profil hormonal** est influencé par la **sévérité** de la protéinurie. Grâce à une compensation de la glande thyroïde, les pertes urinaires ne seraient responsables d’une stimulation du système thyroïdien et donc d’une hausse de la TSH, seulement si elle sont **massives** (Trouillier *et al.*, 2008). De plus, la **TSH** étant une protéine de **faible poids moléculaire** (28,5 kDa chez l’Homme), elle se trouverait elle-même impactée par la protéinurie, compliquant davantage le profil hormonal de l’hypothyroïdie associée. Ainsi, la TSH pourrait être un **marqueur précoce de protéinurie sévère**, puisqu’elle se manifeste en théorie dès le stade **subclinique**, mais n’est pas toujours décelable (Mario *et al.*, 2017).

Il en découle que ce profil hormonal peut aussi s'avérer très **similaire** à celui de l'hypothyroïdie primaire. En effet, l'hypothyroïdie **fonctionnelle avec hyperTSHémie** dans un contexte de protéinurie peut aisément être **confondue** avec une atteinte de la glande thyroïde, surtout lorsque la **protéinurie** est **sévère** mais **non diagnostiquée**.

Étonnamment, les directives de pratique clinique de 2012 concernant les glomérulonéphrites **ne citent pas** l'hypothyroïdie comme une **complication** possible de maladie glomérulaire, conduisant à un sérieux risque de **sous-diagnostic** (Mario et al., 2017). L'absence de prise en compte d'une association possible de la protéinurie et de l'hypothyroïdie hyperTSHémique peut pourtant avoir de vraies **conséquences diagnostiques**.

C'est ce que révèle par exemple un cas clinique analysé par Junglee et al. Le patient en question est une femme de 62 ans traitée pour une hypothyroïdie primaire diagnostiquée sur la base d'une **FT4 sérique basse** (1,8 pmol/L, pour des valeurs usuelles comprises entre 9,8 et 23,1 pmol/L) et d'une **TSH sérique élevée** (53 mU/L, pour des valeurs usuelles comprises entre 0,35 et 5,5mU/L). Un traitement de **supplémentation** en thyroxine a été mis en place et les signes cliniques se sont résolus. Dix ans plus tard, la patiente a montré une **augmentation progressive** des valeurs de **TSH sérique**, malgré une **bonne observance** du traitement et une FT4 sérique dans les normes. Ce n'est qu'après avoir été **référé** à une clinique spécialisée en endocrinologie qu'une **analyse urinaire** a été effectuée. La **bandelette** urinaire a révélé une protéinurie à **3+**, confirmée par un dosage des protéines urinaires sur 24h. Une analyse urinaire par électrophorèse et une biopsie rénale ont orienté vers un diagnostic d'**amyloïdose rénale dans un contexte de myélome multiple**. La présentation de ce cas clinique visait à souligner l'**importance** d'une **simple analyse urinaire** lors d'un échec thérapeutique d'hypothyroïdie primaire (Junglee et al., 2006).

Cette étude supporte l'idée que le syndrome néphrotique est une cause potentielle d'échec de supplémentation lorsqu'il vient compliquer une hypothyroïdie primaire. Pourtant, dans le cas de Junglee et al., le diagnostic initial n'était ici fondé que sur l'association FT4 basse - TSH élevée, alors que les anticorps anti-TPO, de même que les AATG dosés 10 ans plus tard, étaient dans les **valeurs usuelles**. Pour aller plus loin, il est donc possible de remettre en cause le premier diagnostic, et de supposer que l'**installation progressive d'une protéinurie** ait engendrée une hypothyroïdie fonctionnelle de plus en plus **difficile à compenser** par une supplémentation en LT4.

La **recherche d'une protéinurie** lorsqu'une **hypothyroïdie** est suspectée apparait ainsi comme essentielle, mais l'inverse est aussi vrai. En effet, la **détection d'une hypothyroïdie fonctionnelle lors d'une protéinurie** est aussi primordiale. Dans un contexte d'atteinte rénale, l'hypothyroïdie fonctionnelle peut être responsable d'une augmentation du risque de **mortalité** et de **comorbidités**, notamment d'ordre cardio-vasculaires. En effet, les patients avec un syndrome néphrotique sont sujets à une **dyslipidémie** et à un risque significativement augmenté d'infarctus myocardique et de mort subite d'origine **cardiaque**. De ce fait, les découvertes précédentes peuvent amener à considérer que l'**hypothyroïdie exacerbe** voire joue un **rôle causal** dans l'apparition de ces **complications** du syndrome néphrotique. Ainsi, la prise en compte de la prévalence significative de l'hypothyroïdie lors de protéinurie pourrait faciliter une détection plus précoce et limiter ces complications (Mario et al., 2017; Kwong et al., 2021).

3. Conséquences thérapeutiques

De ces conséquences diagnostiques découlent des **conséquences thérapeutiques** non négligeables. La **lévothyroxine** serait le **traitement de choix** en médecine humaine pour les patients ayant un **stade clinique** d'hypothyroïdie. Les consensus cliniques récents soutiennent que dans le cas des hypothyroïdies **subcliniques**, la décision dépendrait du niveau d'élévation de la **TSH sérique**. Ainsi, le traitement ferait consensus pour les patients dont la **TSH > 10 mUI/L**, et devrait être évalué au cas par cas pour les valeurs intermédiaires (Mario et al., 2017; Singh et al., 2021).

Selon l'étude de cas de Junglee et al. de 2006, le syndrome néphrotique peut être une cause d'**augmentation de la supplémentation** nécessaire en thyroxine dans un contexte de dysfonctionnement primitivement thyroïdien (Junglee et al., 2006). Dans la continuité, les dernières recommandations pratiques américaines de 2012 ont en effet insisté sur l'impact d'une perte protéique massive sur l'augmentation des besoins thérapeutiques en **lévothyroxine** (Mario et al., 2017). Cependant, le cas clinique présenté pouvait aussi correspondre à une hypothyroïdie fonctionnelle compensée avec succès pendant 10 ans, jusqu'à ce que la protéinurie devienne prépondérante. La supplémentation en thyroxine pourrait donc avoir un intérêt lors d'une hypothyroïdie fonctionnelle secondaire à une protéinurie, mais n'aurait une **efficacité que transitoire** si l'atteinte **rénale** n'est **pas prise en charge**. En cas de syndrome néphrotique congénital, bien que les bénéfices d'une supplémentation en T4 chez les patients nouvellement diagnostiqués aient bien été démontrés par le passé, l'étude de Chadha et al. a révélé qu'après avoir **traité la cause rénale sous-jacente** (par néphrectomie bilatérale, dialyse et transplantation), la **supplémentation** en lévothyroxine pouvait être **interrompue** (Chadha *et al.*, 1999).

Outre une **efficacité thérapeutique diminuée**, une supplémentation à l'aveugle pourrait même venir aggraver la protéinurie déjà présente par l'ajout d'une composante pré-rénale, l'**hypertension**, secondaire à l'administration de **lévothyroxine** (Pullen et al., 2006)

Ainsi, au regard de l'ensemble des analyses expérimentales précédentes, il semble pertinent d'étudier la fonction thyroïdienne en cas de protéinurie. Cependant, l'inverse apparaît aussi valable : en cas d'hypothyroïdie détectée cliniquement, il serait primordial d'étudier la fonction urinaire afin d'écartier ou de confirmer une protéinurie associée. En effet, une hypothyroïdie fonctionnelle avec hyperTSHémie dans un contexte de protéinurie peut aisément mener à une confusion avec une hypothyroïdie primaire, ce qui a des conséquences diagnostiques et thérapeutiques.

Les nombreux cas recensés en médecine humaine confortant cette idée amènent à se demander si une telle constatation a été faite en médecine vétérinaire, notamment chez le Chien. Même si de rares publications récentes soulèvent cette problématique chez cette espèce (Nishii et al., 2019), aucune étude de cohorte n'a été réellement menée à l'heure actuelle. Pourtant, une évaluation de la fonction thyroïdienne canine lors de protéinurie pourrait permettre de lever des doutes voire d'améliorer les démarches diagnostiques et thérapeutiques de l'hypothyroïdie fonctionnelle entreprises.

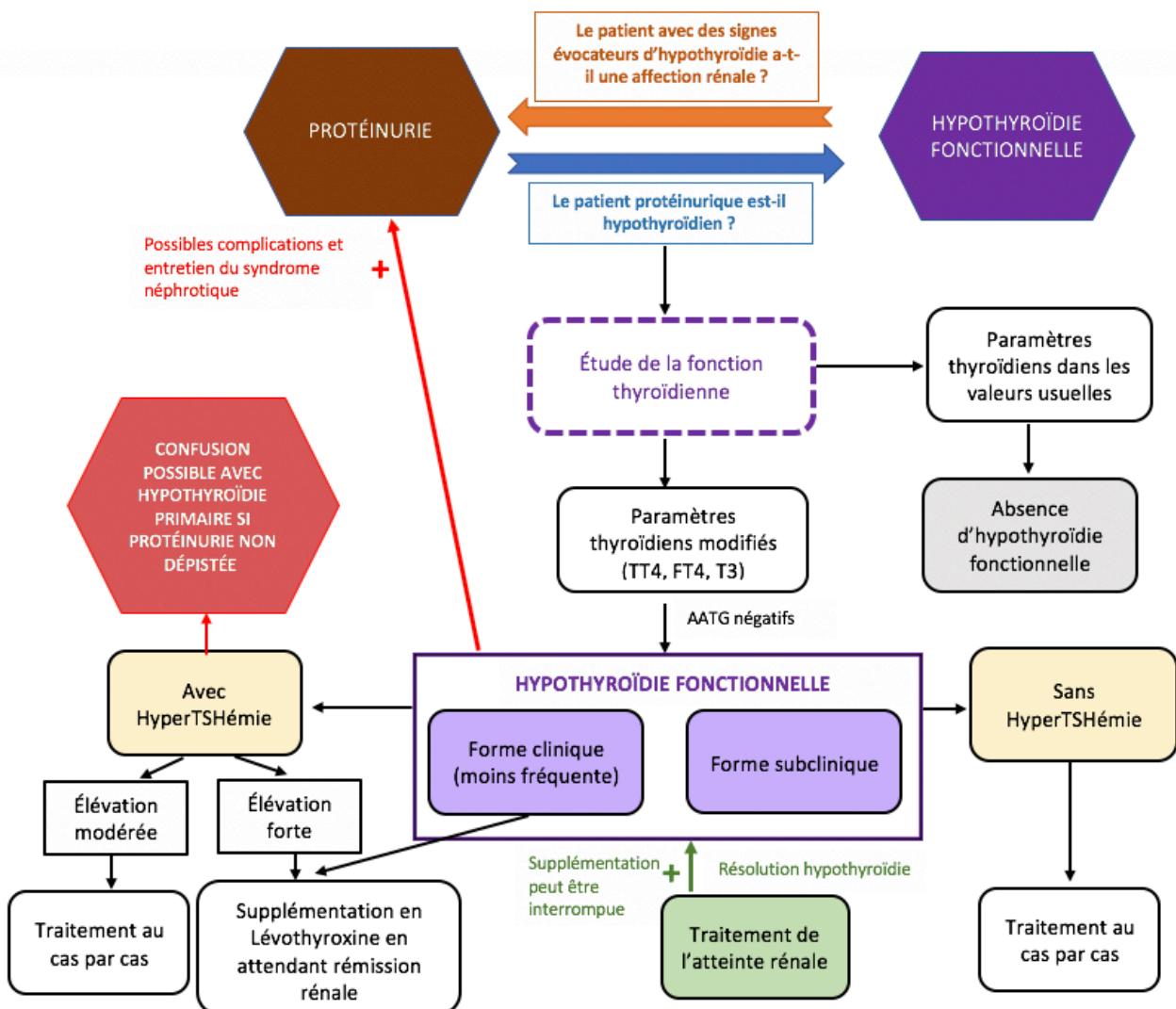


Figure 12 : Schéma bilan de la démarche diagnostique et thérapeutique de l'hypothyroïdie fonctionnelle associée à une protéinurie (Crédit C. Perron). Prioriser le traitement de l'atteinte rénale et ne supplémenter en lévothyroxine que les formes cliniques ou associées à une hyperTSHémie marquée. Les autres prises en charges thérapeutiques se font au cas par cas.

PARTIE II : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

BILAN DU CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'hypothyroïdie fonctionnelle, ou « NTIS » (*Non- thyroidal illness syndrome*), se caractérise par une altération du métabolisme, de la sécrétion ou de l'excrétion des hormones thyroïdiennes chez des animaux euthyroïdiens. Cette perturbation des concentrations sanguines en hormones thyroïdiennes lors d'une atteinte extra-thyroïdienne est désormais bien connue, tant en médecine humaine que vétérinaire. Ainsi, un « syndrome T3 basse - T4 basse » a été constaté chez de nombreux chiens présentant une maladie systémique non thyroïdienne aigue ou chronique.

En médecine humaine, le lien entre protéinurie et hypothyroïdie fonctionnelle est ainsi largement admis. Le mécanisme pathogénique sous-jacent reste néanmoins à élucider. Les avis actuels soutiennent une incapacité de la glande thyroïde à sécréter une quantité hormonale suffisante pour compenser des pertes urinaires marquées d'hormones thyroïdiennes. Comme ces dernières sont en effet transportées en grande partie sous forme liée (99%) à des protéines, elles se retrouvent anormalement filtrées par la barrière glomérulaire, et réabsorbées seulement partiellement au niveau du tube contourné proximal.

Le profil hormonal thyroïdien associé est très variable et influencé par la sévérité de la protéinurie. Il peut ainsi amener dans certains cas à une confusion diagnostique avec une hypothyroïdie primaire.

A ce jour, aucune étude de cohorte n'a réellement été menée concernant l'apparition d'une hypothyroïdie fonctionnelle chez des chiens souffrant de protéinurie. De telles données pourraient pourtant avoir une utilité diagnostique, soulevant notamment la pertinence d'une analyse d'urines systématique lors de suspicion d'hypothyroïdie.

L'objectif de cette thèse est ainsi d'évaluer l'impact de pertes protéiques rénales chez le chien sur la fonction thyroïdienne. Pour cela, le profil protéique ainsi que la fonction thyroïdienne, sanguins et urinaires, seront analysés dans cette étude expérimentale. L'enjeu est également d'évaluer les éventuelles conséquences cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. Matériel

1. Constitution des cohortes d'étude

- **Critères d'inclusion de la cohorte de chiens protéinuriques (groupe P)**

En accord avec le **consensus de l'IRIS** sur les maladies rénales chroniques défini à partir de plusieurs études antérieures, la protéinurie est définie dans notre étude par un **RPCU > 0,5** (Lees et al., 2005; Littman, 2011; Harley et al., 2012). La sélection des chiens protéinuriques est faite sur le fondement de deux volets d'inclusion :

- un **volet rétrospectif** visant à recruter tous les chiens pour lesquels une analyse d'urine avec **RPCU > 0,5** et une analyse sanguine sont demandées de façon concomitante à des fins médicales. Les analyses supplémentaires seront ainsi effectuées sur les reliquats de liquides biologiques.

- un **volet prospectif** visant à recruter des chiens présentés en consultation et pour lesquels une analyse d'urine, demandée et réalisée à des fins diagnostiques, a mis en évidence une protéinurie (bandelette urinaire et/ou RPCU). Un bilan biologique sanguin complémentaire est alors demandé aux fins de notre étude, et comporte une évaluation de la fonction thyroïdienne et du profil protéique sanguin. Les analyses urinaires supplémentaires sont quant à elles effectuées sur le reliquat d'urine.

Vingt-cinq chiens remplissant ces critères d'inclusion ont été initialement inclus dans l'étude.

Le recrutement de cette **population protéinurique, appelé par la suite « groupe P »**, a été effectué en grande majorité parmi les chiens présentés en consultation au **CHUV d'Oniris**, mais d'**autres cliniques** vétérinaires aux alentours ont également contribué à la constitution de la **cohorte d'étude**.

- **Critères d'exclusion de la cohorte de chiens protéinuriques (groupe P)**

L'objectif de l'étude étant d'étudier l'impact d'une protéinurie sur le statut thyroïdien en dehors d'une affection primaire de la thyroïde, **la présence d'une hypothyroïdie primaire** (thyroïdite lympho-plasmocytaire avec présence d'anticorps anti-thyroglobuline) **sous-jacente doit être exclue**. Dans cet objectif, les chiens ayant des anticorps anti-thyroglobuline circulants (AATG) ont été retirés de l'étude.

Par ailleurs, il a été démontré dans des études antérieures que les **traitements spécifiques thyroïdiens** (lévothyroxine, méthimazole, propylthiouracil), en dehors de leur action et de leur imprégnation thérapeutique, peuvent entraîner une élévation de la TSH sanguine (Kwong et al., 2021). C'est pourquoi, même si l'hypothyroïdie traitée n'a pas été entièrement confirmée, tous les chiens recevant ce type de principe actif n'ont pas été conservés dans les analyses.

Enfin, comme il a déjà été montré dans une thèse réalisée en 2021 à Oniris (Baudry, 2021), les pertes de fluides digestifs peuvent impacter le profil hormonal thyroïdien, tout comme certaines affections digestives, telles que la parvovirose par exemple (Oikonomidis et al., 2021). De ce fait, un chien ayant été diagnostiqué ou faisant l'objet d'une suspicion de pertes protéiques digestives (comme une **entéropathie exsudative** ou une **parvovirose**) doit également être exclu de l'analyse expérimentale.

La plupart de ces critères d'exclusion n'a pas eu besoin d'être appliquée dans la cohorte protéinurique.

En effet, sur les **25 chiens initialement recrutés dans le groupe P** (échantillons d'urine et de sérum disponibles), **1 seul** chien sous **lévothyroxine** au moment du prélèvement effectué a été exclu de l'étude.

- **Constitution de la cohorte témoin (groupe T)**

Le **groupe témoin**, nommé « groupe T », est constitué de chiens ne présentant pas de protéinurie à l'analyse urinaire, ce qui équivaut, comme justifié plus haut, à un **RPCU < 0,5** (Lees et al., 2005; Littman, 2011; Harley et al., 2012).

De même que pour le groupe P, les chiens faisant l'objet d'une suspicion d'**hypothyroïdie primaire** (présence significative d'AATG, administration de traitements spécifiques), ou de **pertes protéiques digestives** (Baudry, 2021) sont écartés de l'étude.

Enfin, il a été décidé de minimiser l'impact d'un éventuel **processus inflammatoire** en **trouvant un équilibre** acceptable entre un rapport Albumine/Globulines **proche de 1** et un **effectif** de cohorte suffisant. Pour cela, les chiens sans protéinurie mais présentant un rapport **Albumine/Globulines inférieur à 0,7** ont été exclus de l'étude.

Ainsi, dans le groupe témoin, sur les **14 chiens** initialement recrutés dans le **groupe T**, **5 chiens** ont été retirés :

- **1 chien** à forte suspicion d'hypothyroïdie primaire ayant reçu de la **lévothyroxine** (traitement spécifique de l'hypothyroïdie) pendant 1 mois avant arrêt du traitement 3 semaines avant la consultation.
- **1 chien** présentant des **anticorps anti-thyroglobuline** circulants (rapport de la densité optique de l'échantillon sur celle du calibrateur DOe/DOc de 1,66 pour un seuil de positivité fixé à 0,9).
- **1 chien** diagnostiqué d'une **entéropathie chronique avec perte de protéines**. La panhypoprotéïnémie a en effet été objectivée lors de la consultation (hypoalbuminémie de 14 g/L et hypoprotéïnémie totale de 34 g/L).
- **2 chiens** présentant un **processus inflammatoire** majeur (rapport Albumine/ Globuline inférieur à 0,7) associé respectivement à une leishmaniose et une polyarthrite à médiation immune.

- **Bilan de la constitution de la population d'étude**

La figure 13 résume la constitution des cohortes du groupe de chiens protéinuriques et du groupe de chiens témoins.

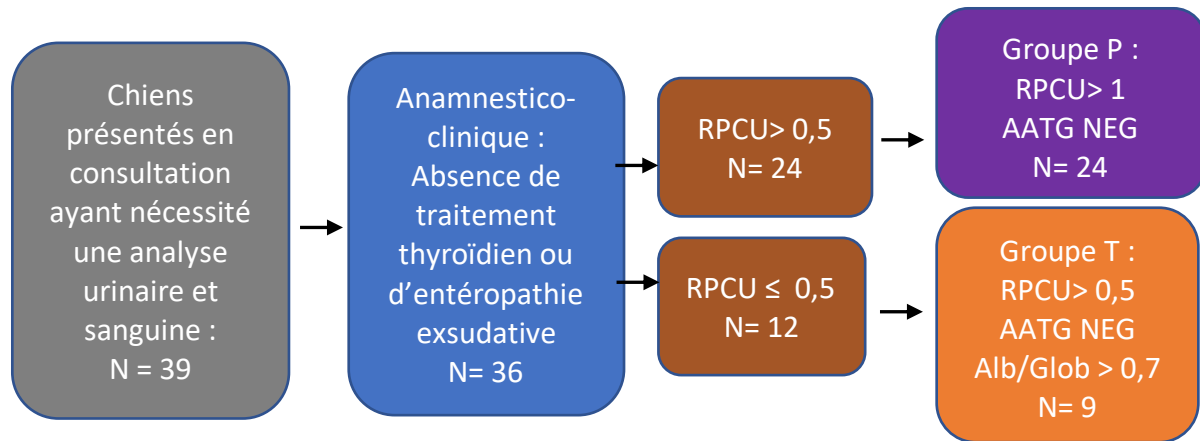


Figure 13 : Schéma bilan de la constitution de la cohorte d'étude (Groupe P : cohorte de chiens protéinuriques, Groupe T = cohorte témoin). « AATG NEG » : résultat négatif concernant les anticorps anti-thyroglobuline.

L'effectif total de la population analysée dans la suite de cette étude est ainsi de **33 chiens**. Pour certains cas (**n=3**), un double prélèvement urinaire et sanguin de suivi a été effectué lors d'une seconde consultation à Oniris. Il a été choisi de ne pas conserver les seconds prélèvements afin de ne **pas doubler l'influence des facteurs individuels** de ces 3 cas sur les résultats obtenus.

2. Considérations éthiques

Pour les animaux du volet prospectif pour lesquels une **analyse sanguine** n'aurait pas été demandée initialement à des fins médicales, il était prévu de proposer aux propriétaires un bilan biologique complémentaire à titre gracieux dans le contexte de la présente étude. Cette démarche a fait l'objet d'une validation par le **CERVO** (Comité d'Éthique d'Oniris) (N°2021-16). Cependant, aucune demande prospective n'a finalement été effectuée.

B. Méthodes d'interprétation : choix des paramètres étudiés

1. Paramètres sanguins : profil protéique et fonction thyroïdienne

Afin d'évaluer la fonction thyroïdienne, plusieurs paramètres sont considérés :

- La T4 sous forme libre (**FT4**), la T4 totale (**TT4**) et la **TSH** afin de déterminer le **profil hormonal** thyroïdien.

- Les **anticorps anti-thyroglobuline (AATG)**, afin de pouvoir minimiser la possibilité d'une hypothyroïdie primaire auto-immune (thyroïdite lympho-plasmocytaire) concomitante à la protéinurie, même si le diagnostic définitif ne peut être apporté que par analyse histologique. Une détection de ces anticorps est **rarissime** chez les chiens ayant une atteinte **extra-thyroïdienne, mais est décrite** (Nachreiner et al., 1998).

De plus, les hormones thyroïdiennes circulent majoritairement sous forme liée à des protéines de transport. Établir le profil protéique sanguin par les **protéines totales** et l'**albumine** est essentiel pour interpréter le profil thyroïdien. Une électrophorèse des protéines sériques est réalisée pour chacun des cas afin d'établir le **profil protéique**.

2. Paramètres urinaires : profil protéique et fonction thyroïdienne

En parallèle de l'étude des paramètres sanguins, une **étude sur les paramètres thyroïdiens et protéiques urinaires** est effectuée afin de rechercher une perte des hormones thyroïdiennes sous forme conjuguée (protéines de transport), et sous forme libre.

De ce fait, la **TT4**, la **FT4** et la **TSH urinaires** sont mesurées. Un **RPCU** est systématiquement effectué afin de mettre en évidence et quantifier une éventuelle **protéinurie**. Ces analyses sont complétées par une **électrophorèse des protéines urinaires** afin de caractériser plus précisément la protéinurie identifiée. En effet, la **transthyréline**, qui transporte **17% de la T4** chez le Chien, est une protéine de **plus faible poids moléculaire (56 kDa)** que l'albumine (66 kDa) (Piechotta *et al.*, 2012; Shiel *et al.*, 2021), sa fuite urinaire pourrait être détectée par électrophorèse dans la **fraction protéique pré-albumine**.

C. Méthodes de dosage des paramètres sanguins

1. Nature des prélèvements sanguins

Le dosage des **protéines totales**, de l'**albumine** et des **paramètres thyroïdiens sanguins** nécessite des prélèvements sur tube sec ou hépariné (1 mL minimum de sang total) sur chien à **jeun** depuis au moins 8 heures. Ces prélèvements sont effectués par les vétérinaires traitants ou les cliniciens du CHUV d'Oniris, qui les envoient au laboratoire d'analyses biomédicales **LabOniris**, après centrifugation et récupération du **sérum ou du plasma**. Le délai d'acheminement ne dépasse pas 3 jours.

La plupart du recrutement ayant été effectué à partir du service de médecine interne et générale d'ONIRIS, les renseignements anamnestic-cliniques ont été obtenus à partir de la base de données détaillée du logiciel CLOVIS du CHUV. Pour les cas extérieurs, chaque échantillon est accompagné d'une fiche de renseignements (cf. Annexe 3). Lorsque des données cliniques du logiciel CLOVIS n'étaient pas mentionnées, ou que la fiche annexe aux prélèvements présentait des cases de **signes cliniques non cochées**, il a été admis que ces symptômes n'avaient **pas été constatés** chez l'animal. L'absence d'une information sur le **statut** ou l'**état physiologique** du chien (âge, race, sexe, statut reproducteur, poids, note d'état corporel, appétit) n'a pas donné lieu à l'exclusion des cas concernés. Seules les données renseignées ont été utilisées dans la réalisation des différentes études statistiques, le nombre d'animaux pour lesquels les informations sont connues sont indiqués pour chaque paramètre décrit.

Les échantillons sont conservés à **+4°C** si les dosages sont effectués moins de 48h après leur réception, ou à **-20°C** jusqu'à la réalisation des dosages. Les échantillons sont remis à température ambiante avant chaque dosage.

2. Évaluation du profil protéique sanguin

Protidémie et albuminémie

Le **dosage** des protéines totales et de l'albumine est effectué à l'aide de l'**analyseur Daytona +** de chez **Randox** (chimie liquide). Les différents seuils de l'automate sont représentés dans le tableau 5.

Le principe du dosage des protéines totales est fondé sur la formation préalable d'un **complexe coloré** entre les protéines et les ions cuivriques en milieu alcalin. Celui de l'albumine repose sur sa liaison quantitative à l'**indicateur** 3,3',5,5'-tétrabromo-m crésol sulféptaléine (vert de bromocrésol, BCG). Les deux dosages s'effectuent ensuite **par absorption**, directement proportionnelle à la **concentration** des protéines totales ou de l'albumine de l'échantillon.

Tableau 5 : Caractéristiques de dosage des protéines totales et de l'albumine (Daytona+ ; Randox)

	Protéines totales (PT) (g/L)	Albumine (g/L)
GAMME DE DOSAGE	[5,05-248]	[4,7- 300]
SENSIBILITÉ ANALYTIQUE <i>Seuil de détection en conservant la linéarité</i>	5,05	4,7
LINÉARITÉ	5,05 - 124	4,7- 50
VALEURS USUELLES CHIEN <i>(LabOniris)</i>	[60-80]	< 27

Electrophorèse des protéines sanguines

L'électrophorèse des protéines sanguines est entreprise à l'aide de l'automate **HYDRASYS2 SCAN FOCUSING** de l'entreprise Sebia. La migration s'effectue sur le gel d'agarose du **kit HYDRAGEL 7 PROTEINE** (Sebia), permettant la séparation en tampon alcalin (pH = 9,1) des protéines du sérum. Les protéines ainsi séparées sont ensuite colorées par une **solution d'amidoschwarz** au sein de l'analyseur. La **densitométrie** donne alors une quantification de chaque zone de migration, puis une courbe des fractions protéiques est établie après conversion densitométrique (Figure 14, Annexe 5).



Figure 14 : Electrophorèse des protéines sanguines à l'aide de l'automate HYDRASYS2 SCAN FOCUSING (Sebia).

Tableau 6 : Caractéristiques de l'électrophorèse des protéines sanguines (données du fournisseur)

	Electrophorèse des protéines sanguines
REPRODUCTIBILITÉ Coefficient de variation (%):	Albumine : 0,73/ Alpha 1 : 4,9 / Alpha 2: 2,2/ Bêta : 2,9/ Gamma : 2,7
RÉPÉTABILITÉ Coefficient de variation (%):	Albumine : 0,8/ Alpha 1: 4,6/ Alpha 2 : 1,8/ Bêta : 2,0/ Gamma : 2,9
EXACTITUDE Coefficients de corrélation	Comparaison avec un autre système d'agarose disponible : Albumine 0,983/ Alpha 1 et 2 : 0,984/ Beta : 0,953/ Gamma : 0,976
SENSIBILITÉ ANALYTIQUE Seuil de détection d'une bande monoclonale	0,17 g/L
LINÉARITÉ	Albumine : 0-52 g/L Gammaglobulines : 0-31 g/L
UNITÉ D'EXPRESSION DANS NOTRE ÉTUDE	Données exprimées en concentration (g/L)

La **concentration (g/L)** de chaque fraction protéique est calculée par l'automate à partir des **fractions individualisées par l'électrophorèse (%)** et de la concentration en **protides totaux** préalablement renseignée dans les paramètres par l'expérimentateur

(obtenue par dosage des protéines totales sanguines). Un exemple de résultat est donné en annexe (cf. Annexe 5).

3. Dosage des anticorps anti-thyroglobuline (AATG)

Les AATG sont mesurés par une méthode **ELISA** (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) **simple indirecte** grâce au test **Canine Thyroglobulin Auto-antibody Test Kit** d'IVD Technologies.

Les échantillons **dilués au 1/100^{ème}**, le calibrateur et le contrôle positif sont introduits dans les puits de la **plaque ELISA**. Des molécules de **thyroglobuline canine** sont **fixées** de façon irréversible sur les parois au fond des puits. La plaque ELISA est recouverte et mise à **incuber 30 minutes à température ambiante**. Ensuite, chaque puits est lavé successivement 3 fois avec une **solution de lavage**. Des **anticorps anti-AATG couplés à une peroxydase** sont ajoutés dans tous les puits. La plaque est recouverte et mise à **incuber 15 minutes à température ambiante**. Tous les puits sont à nouveau lavés à 3 reprises avec la **solution de lavage**. Un **substrat** est ajouté dans tous les puits. La plaque est recouverte et mise à **incuber à l'obscurité et à température ambiante pendant 15 minutes**. La **réaction chimiluminescente peroxydase + substrat** qui se produit dans le tube, produit de la **lumière** permettant de révéler les complexes AATG-anticorps. Les solutions dans les puits sont alors d'une **teinte bleue**, dont l'intensité est **proportionnelle** à la quantité d'AATG présente dans les échantillons. Une **solution stop** est ajoutée dans les puits. Elle permet d'arrêter la réaction enzymatique et les solutions virent du **bleu au jaune**. La **densité optique (DO)** de toutes les solutions est mesurée à **450 nm**.

Les résultats obtenus sont : la **DO du calibrateur (DOc)**, la DO du contrôle positif (DO C+) et les **DO des échantillons (DOe)**. Le **ratio DOc+/DOc** est calculé et le résultat doit être compris dans un intervalle fourni par le fabricant pour valider la série de dosage.

Les caractéristiques du dosage des AATG, fondé sur le calcul du **ratio DOe/DOc** ont ainsi été évaluées par le concepteur du test et présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques de dosage des AATG selon le ratio DOe/DOc TSH
(données du fournisseur - IVD)

	Dosage AATG
SPÉCIFICITÉ DIAGNOSTIQUE	98,8%
SENSIBILITÉ DIAGNOSTIQUE	92,9%
RÉPÉTABILITÉ*	
<i>Coefficient de variation</i>	5,7% (<10 %)
REPRODUCTIBILITÉ	
<i>Coefficient de variation</i>	< 4,3%
DIAGNOSTIC :	< 0,9 : AATG- (Négatif)
Ratio DOe/ DOc	[0,9- 1,1] : Douteux
	>1,1 : AATG + (Positif)
INTERPRÉTATION DANS NOTRE ÉTUDE	< 0,9 : AATG-
	≥ 0,9 : AATG +

* Analyse semi-quantitative : seule la précision du test au sein d'une série (répétabilité) peut être définie.

4. Dosage sanguin des hormones thyroïdiennes

- **Dosage de la T4 totale (TT4) sanguine**

Le dosage de la T4 totale (**TT4**), effectué à l'aide de **IMMULITE 2000 (Siemens)**, repose sur un principe d'**immunoenzymologie chimiluminescente** compétitive en phase solide.

La préparation de l'échantillon se caractérise par une dissociation préalable de la T4 de ses transporteurs protéiques. La T4 de l'échantillon entre ensuite en compétition avec un traceur : une T4 conjuguée à une enzyme, la **peroxydase de raifort**. Cette enzyme peut catalyser la formation de composés luminescents (Assié *et al.*, 2004). La compétition se fait pour une fixation à des anticorps anti-T4, eux-mêmes interagissant avec des anticorps fixés à la paroi des puits de dépôt. Après 60 minutes d'incubation à température ambiante, les puits sont lavés pour éliminer la T4 conjuguée non liée. Une solution de substrat chimiluminescent est alors ajoutée, rendant possible la réaction enzymatique et donc la lecture des **unités lumineuses relatives (RLU)** dans un **luminomètre**.

L'intensité de la **lumière** émise est proportionnelle à la quantité d'enzyme présente et est **inversement proportionnelle** à la quantité de **T4 (non marquée)** de l'échantillon. La concentration en T4 totale de l'échantillon est obtenue grâce à une courbe d'étalonnage et s'exprime en **nmol/L**. Les caractéristiques de cet **immunodosage quantitatif** sont présentées dans le tableau 8.

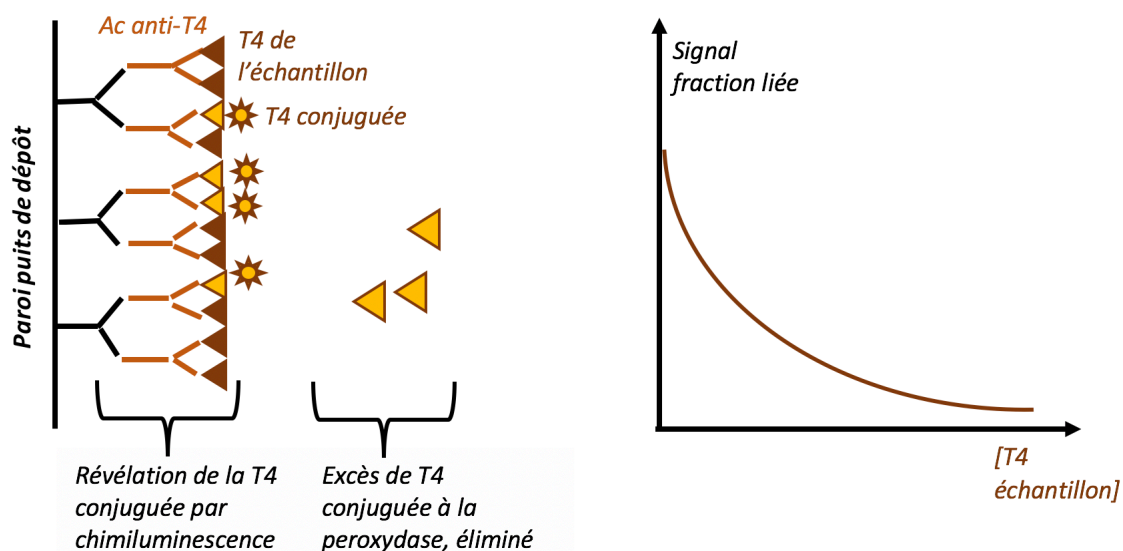


Figure 15: Schéma explicatif du dosage de la T4 totale (d'après (Assié *et al.*, 2004))

- **Dosage de la T4 libre (FT4) sanguine**

Le dosage de la T4 libre (**FT4**) s'effectue par **radio-immunologie (RIA) compétitive**, à l'aide d'un kit de dosage fabriqué par la société **BECKMAN COULTER** et développé pour la médecine humaine. Ce **kit** a par la suite été adapté à **l'espèce canine**, des valeurs de référence adéquates ayant été définies par le laboratoire.

Le principe de ce dosage repose sur un **marquage d'anticorps** monoclonaux spécifiques de la thyroxine par de l'iode 125 radioactif. Ces anticorps marqués sont mis en présence du sérum ou du plasma contenant la **T4 libre à doser**, et d'un **analogue biotinylé** de la thyroxine (**ligand**). Ces trois composés sont placés dans des tubes recouverts d'avidine, incubés 1h entre 18°C et 25°C sous agitation (350 rotations/minute). Durant cette phase d'incubation, la T4 libre de l'échantillon entre en **compétition** immunologique avec le ligand pour se fixer aux anticorps marqués. La fraction d'**anticorps complexés** à la **T4 biotinylée** se fixe alors au **tube** d'avidine grâce à la biotine contenue dans le ligand. A l'issue de l'incubation le contenu du tube est vidé par aspiration et la quantité de radioactivité fixée au tube est mesurée grâce à un **compteur gamma (Wizard 1470 – Perkin Elmer)**. Le **signal radioactif** (en coups par minute) est inversement proportionnel à la quantité de thyroxine libre contenue dans l'échantillon. La concentration de T4 libre de l'échantillon est obtenue grâce à une **courbe d'étalonnage** et s'exprime en **pmol/L**. Les caractéristiques du dosage sont présentées dans le tableau 8.

5. Dosage de la TSH sanguine

Tout comme le dosage de la T4 totale, le dosage de la **TSH** est effectué à l'aide de l'analyseur **IMMULITE 2000 Canine TSH (Siemens)** et repose sur un principe d'**immunoenzymologie chimiluminescente** compétitive en phase solide.

Cet immunodosage met en jeu **deux phases**. La **phase solide** est constituée par des anticorps primaires anti-TSH monoclonaux de souris utilisés pour la capture et fixés de façon irréversible sur une **bille**. La **phase liquide**, aussi nommée réactif, correspond à des anticorps secondaires anti-TSH polyclonaux de lapin couplés à une **phosphatase alcaline** (intestin de veau).

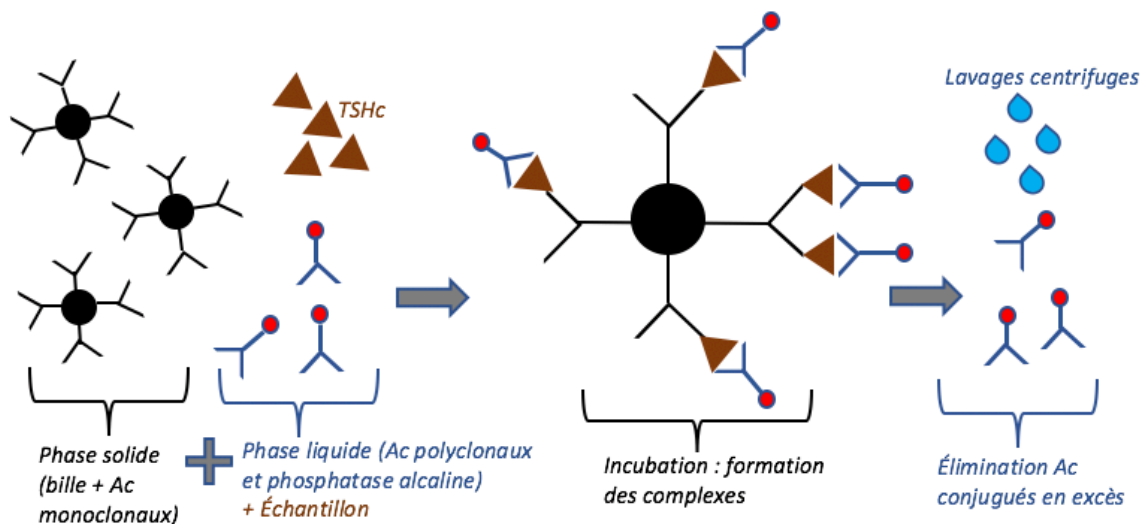


Figure 16 : Schéma explicatif du dosage de la TSH canine (Crédit C. Perron, d'après BD Biosciences)

L'échantillon du patient et le réactif sont ainsi **incubés** avec la bille pendant 60 minutes à température ambiante. Durant l'incubation, la TSH canine de l'échantillon forme un

complexe entre les deux types d'anticorps. L'échantillon non fixé et le conjugué enzymatique sont ensuite éliminés par des lavages centrifuges. Un **substrat chimiluminescent** est ajouté au tube et permet en 10 minutes la **réaction chimiluminescente** catalysée par la phosphatase alcaline. La quantité de TSH dans l'échantillon est alors **proportionnelle à la luminescence** mesurée par le **luminomètre** et est obtenue grâce à une courbe d'étalonnage. Cette concentration s'exprime en **ng/ml**. Les caractéristiques du dosage sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques des dosages de la TT4, de la FT4 et de la TSH (reproductibilité et répétabilité évaluées à LabOniris)

	TT4 (nmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (ng/mL)
GAMME DE DÉTECTION	[13 – 309]	[2,4-100]	[0,01-12]
SENSIBILITÉ ANALYTIQUE Seuil de détection	5	2,4	0,01
LINÉARITÉ	1-24	11-75	0,03- 12
REPRODUCTIBILITÉ Coefficient de variation*	50 nmol/L : 9,2% 122 nmol/L : 6,7% 171 nmol/L : 9,8%	17,2 pmol/L : 5,5% 33,4 pmol/L : 7,5%	0,2 ng/mL : 6,6% 2,81 ng/mL : 9,4%
RÉPÉTABILITÉ Coefficient de variation (%)*	49 nmol/L : 8,4% 115 nmol/L : 6,7% 167 nmol/L : 6,3 %	17,8 pmol/L : 2,3%	< 5%
VALEURS USUELLES CHIEN (LabOniris)	[25-60]	[17-35]	< 0,5
DIAGNOSTIC D'HYPOTHYROIDIE LABONIRIS	2 valeurs < 25 nmol/L	1 valeur < 10 pmol/L ou 2 valeurs < 15 pmol/L	> 0,5 ng/mL : hyperTSHémie

* Coefficients de variation déterminés selon le type de contrôle : 1ère valeur pour le contrôle bas, 2e valeur pour le contrôle moyen. Si une seule valeur est indiquée, il s'agit de celle associée au contrôle moyen.

D. Méthodes de dosage des paramètres urinaires

1. Nature des prélèvements urinaires

Les prélèvements sont effectués par **cystocentèse échoguidée** par le vétérinaire traitant ou les cliniciens du CHUV d'Oniris. Les échantillons d'urine sont alors transférés dans un **tube sec** pour une mesure du RPCU dans les 24 heures après la réalisation du prélèvement. Les reliquats sont par la suite **conservés à -20°C** en vue de la réalisation de l'électrophorèse urinaire et des dosages thyroïdiens.

2. Évaluation du profil protéique urinaire

- **Rapport Protéines/ Créatinine urinaires (RPCU)**

Le RPCU est évalué sur échantillon urinaire obtenu par cystocentèse, dans les 24h suivant le prélèvement. Un **RPCU strictement supérieur à 0,5** est considéré comme positif pour cette étude (Lees et al., 2005; Littman, 2011; Harley et al., 2012).

Le dosage de la créatinine urinaire et des protéines urinaires est effectué par **méthode colorimétrique** à l'aide de l'analyseur **RX DAYTONA PLUS** développé par la société RANDOX.

*Tableau 9 : Caractéristiques de dosage des Protéines et de la Créatinine urinaires
(données du fournisseur)*

	Créatinine urinaire (mg/dL)	Protéines urinaires (g/L)
SENSIBILITÉ ANALYTIQUE Seuil de détection	2,93	0,022
LINÉARITÉ	Jusqu'à 748	Jusqu'à 2,49
RPCU	Calcul automatique du rapport par l'analyseur	
VALEUR SEUIL DE L'ÉTUDE	< 0,5	

- **Electrophorèse des protéines urinaires**

Tout comme pour les protéines sanguines, l'électrophorèse des protéines urinaires est réalisée à l'aide de l'automate **HYDRASYS2 SCAN FOCUSING** de l'entreprise Sebia. Le multifractionnement des protéines s'effectue en tampon alcalin (pH = 8,8) sur gel d'agarose du **kit HYDRAGEL 15 HR** (Sebia). La migration a ainsi lieu à 255 volts constants et à une température contrôlée de 20°C, pendant **10 minutes** environ. Les protéines ainsi séparées sont ensuite colorées au **violet acide** au sein de l'analyseur. La **densitométrie** donne alors une quantification de chaque zone individualisée. L'analyse est réalisée sur des **urines non concentrées**, ce qui revient à utiliser directement les échantillons urinaires, sans préparation.

Tableau 10 : Caractéristiques de l'électrophorèse des protéines urinaires
(données du fournisseurs)

Electrophorèse des protéines urinaires	
REPRODUCTIBILITÉ Coefficient de variation inter-essais (%) :	Albumine : 0,1-4,7 Autres protéines : 0,0-19,3
EXACTITUDE Coefficients de corrélation	Comparaison avec un autre système d'agarose disponible (GELSCAN) : Albumine 0,998/ Autres protéines : 0,999
SENSIBILITE Seuil de détection d'une bande monoclonale	0,015 g/L
LINÉARITÉ	Linéaire dans la gamme de densités optiques étudiées (0,08- 3,39)
UNITÉ D'EXPRESSION DANS L'ÉTUDE	Données exprimées en concentration (g/L)

La **concentration (g/L)** de chaque fraction protéique est calculée par l'automate à partir des **fractions individualisées par l'électrophorèse (%)** et de la concentration en **protéines urinaires** préalablement indiquée dans les paramètres par l'expérimentateur. Un exemple de résultat est donné en annexe (Annexe 6).

3. Dosage urinaire des hormones thyroïdiennes

Des **contraintes matérielles et expérimentales** ne nous ont pas permis d'obtenir les caractéristiques d'analyse adaptées au milieu urinaire. La **répétabilité de la TSH urinaire** a pu néanmoins être évaluée. Elle présente un coefficient de variation intra-essai (répétabilité) de **2,27% pour une concentration de 0,45 ng/mL**. Cette estimation n'a pas pu être effectuée pour la **TT4 urinaire**, dont l'ensemble des valeurs obtenues s'avérait en dessous du seuil de détection (<6,44).

E. Traitement des données

1. Constitution de la base de données

La base de données a été réalisée sur le logiciel **Microsoft Excel 2018** (cf. Annexe 4). Elle regroupe l'ensemble des **chiens** inclus dans l'étude. Chaque ligne correspond à un cas, auquel un numéro d'identification LabOniris a été attribué lors de la réception des données. Sur cette ligne figure les données **épidémiologiques, cliniques** et **biologiques** transmises par le vétérinaire traitant, ainsi que les différents **dosages** effectués à LabOniris dans le cadre de cette étude.

Lorsque la valeur mesurée est en dehors de la gamme du dosage, la valeur retenue correspond à la **limite la plus proche** (inférieure ou supérieure) de la gamme pour laquelle le dosage est validé.

2. Méthodes d'analyse statistique

Le traitement des variables qualitatives et quantitatives ainsi collectées est réalisé à partir de Microsoft Excel 2018 (module **XLStat**).

Deux tests statistiques ont été utilisés pour la comparaison des données **qualitatives** de l'étude (race, sexe, statut reproducteur) :

- le **test du χ^2** (khi deux) lorsque les effectifs théoriques étaient **supérieurs à 5**.
- le **test exact de Fisher** lors que les effectifs théoriques étaient **inférieurs à 5**.

Pour l'étude comparative des données **quantitatives** (âge, données biologiques chiffrés), les résultats sont présentés sous forme de **médiane** [minimum-maximum] puis **catégorisés**. Les données analysées **ne suivant pas une loi normale**, des tests non paramétriques ont été utilisés. La comparaison des données a ainsi été réalisée grâce au **test de Mann-Withney**, lorsque seules 2 catégories étaient étudiées, et par le test de **Kruskal-Wallis** lorsque l'analyse concernait plus de 2 catégories.

Enfin, afin d'évaluer la **corrélation** entre deux variables quantitatives, le **test de corrélation de Spearman** a été utilisé. Le coefficient de corrélation de Spearman **Rho** varie **entre -1 et +1**. Plus Rho converge en valeur absolue vers 1, plus la corrélation entre les deux variables est forte. Pour cette étude, on considère que :

- pour une valeur de Rho **inférieure à 0,5** : la corrélation est **faible à très faible**.
- pour une valeur de Rho compris **entre 0,5 et 0,7** : la corrélation est **moyenne**.
- pour une valeur de Rho **supérieure à 0,7** : la corrélation est **forte à très forte**.

Une **valeur de p inférieure à 0,05** (p -value < 0,05) est considérée comme statistiquement significative dans cette étude, et correspond à un **risque de 5%**.

Toutes les données n'étant pas disponibles pour l'ensemble des variables étudiées, le nombre X de données exploités est précisé pour chaque résultat statistique : **(n= X)**.

3. Diagnostic d'hypothyroïdie du LabOniris

Le **laboratoire d'analyses biomédicales LabOniris** recommande la réalisation concomitante d'un **dosage de la FT4**, par deux prises de sang à au moins 45 minutes d'intervalle, et d'un **dosage de la TSH**, par le biais d'une seule prise de sang. Une hypothyroïdie est diagnostiquée par une valeur de **FT4 < 10 pmol/L** ou par **deux valeurs < 15 pmol/L**. **Deux valeurs de TT4 < 25 nmol/L** sont aussi en faveur d'une hypothyroïdie. Une concentration sanguine en **TSH élevée (> 0,5 ng/mL)** pourrait traduire une activité thyroïdienne insuffisante nécessitant une stimulation centrale accrue, ou pourrait dans notre cas conforter l'existence d'une hypothyroïdie fonctionnelle avec hyperTSHémie lors de protéinurie.

II. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

A. Description épidémiologique de la population d'étude

1. Race

Les répartitions des cas selon la **race canine** dans les deux groupes d'études P/Protéinuriques (n = 24) et T/Témoins (n= 9) sont représentées dans les deux figures suivantes. Les chiens croisés sont regroupés au sein de l'appellation « chiens issus d'un croisement » (n = 5 pour le groupe P, n = 3 pour le groupe T).

La race qui prédomine parmi les chiens protéinuriques est le **Yorkshire Terrier**. En effet, si l'on ajoute aux 3 chiens Yorkshire Terrier les 2 croisés Yorkshire également protéinuriques, la race se retrouve représentée à hauteur de **21%** dans le **groupe P**.

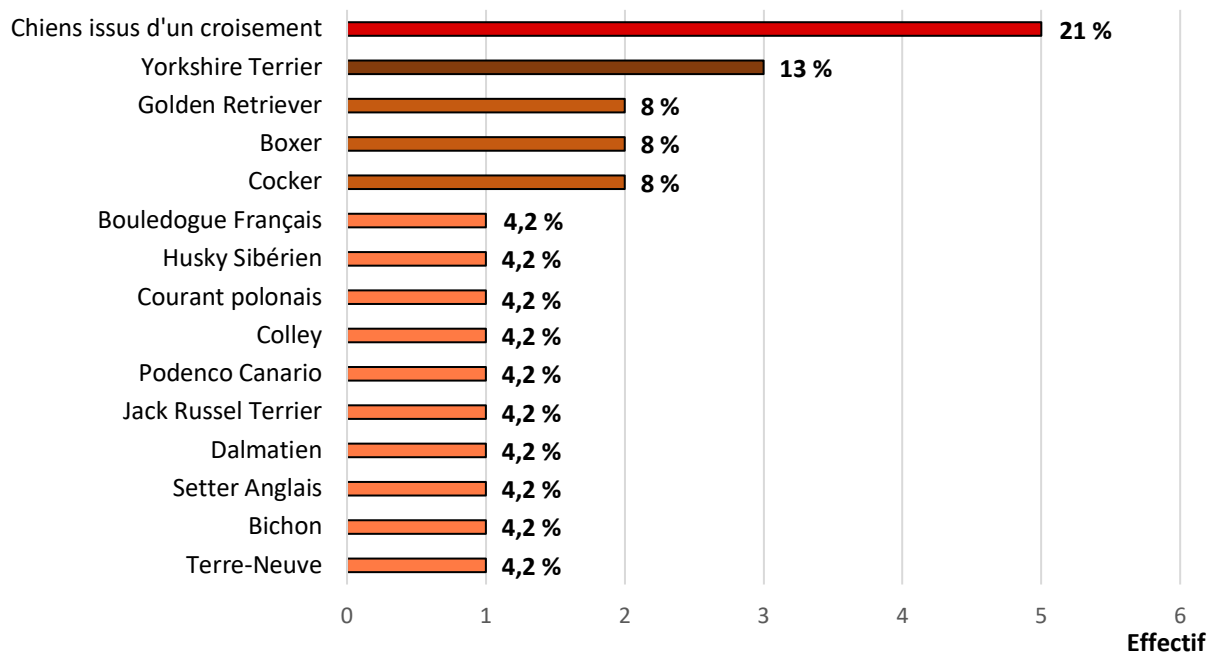


Figure 17 : Répartition des chiens du groupe P selon la race (n= 24)

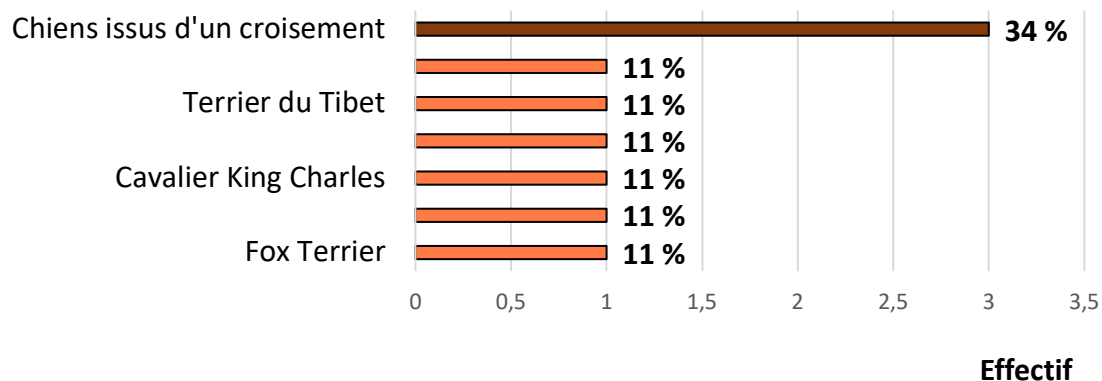


Figure 18 : Répartition des chiens du groupe T selon la race (n= 9)

En catégorisant ces **raças** selon trois types de **gabarit** (petit <8 kg, moyen 8-15 kg et grand >15 kg), il apparaît que **33 %** des chiens sont de petit format, **21 %** de moyen format et **46 %** de grand format dans le groupe P, pour respectivement **22 %**, **33 %** et **45 %** dans le groupe T (cf. Figure 19). Le **test exact de Fisher** (deux effectifs théoriques étant inférieurs à 5) montre que le format racial est indépendant du groupe étudié, et donc de la présence ou absence de protéinurie (**p = 0,78**).

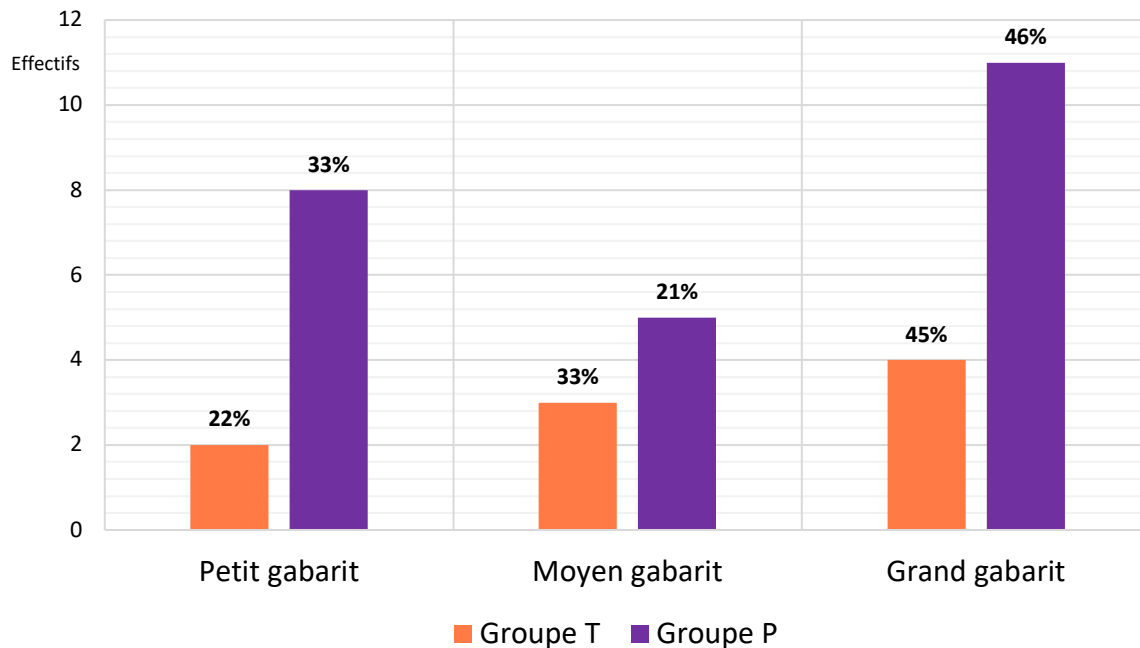


Figure 19 : Répartition des cas selon le format racial dans les groupes P (n= 24) et T (n = 9)

Le tableau comparatif suivant (Tableau 11) présente les concentrations sanguines médianes en TT4, FT4 et TSH selon le groupe étudié et les formats raciaux établis.

Tableau 11 : Concentrations sanguines en TT4, FT4 et TSH selon les formats raciaux. Médiane [min-max]

	Groupe P			Groupe T		
	<8 kg (n= 8)	8-15 kg (n= 5)	>15 kg (n= 11)	<8 kg (n= 2)	8-15 kg (n= 3)	>15 kg (n= 4)
TT4 (nmol/L)	15 [6,46-22]	30 [11-31]	10 [6,44-32]	25,5 [13-38]	17,5 [6,44-31]	34 [31-43]
FT4 (pmol/L)	13,5 [8-18]	14 [12-17]	12 [7-22]	16 [13-19]	13 [5-15]	17,5 [17-18]
TSH (ng/mL)	0,15 [0,1-1]	0,2 [0,1-1,1]	0,2 [0,03-0,6]	0,25 [0,1-0,4]	0,25 [0,2-0,3]	0,1 [0,1-0,4]

Le test de **Kruskal-Wallis** mené sur les 3 catégories (petit, moyen et grand gabarit) toutes populations confondues, ne révèle **aucune différence significative** entre les concentrations sanguines de TT4 ($p = 0,42$), FT4 ($0,93$) et TSH ($0,97$) des **différents formats**. Ce même test est utilisé afin d'étudier le lien entre le gabarit et les profils protéiques urinaire et sanguin. Il est apparu que le **RCPU**, toutes cohortes confondues, n'est **pas significativement** différent selon le gabarit ($p = 0,33$), et qu'il en est de même pour l'albuminémie ($p = 0,95$) et la protidémie ($p = 0,81$).

2. Âge

Le graphique suivant représente la répartition des âges dans les deux groupes d'étude P ($n = 24$) et T ($n = 9$).

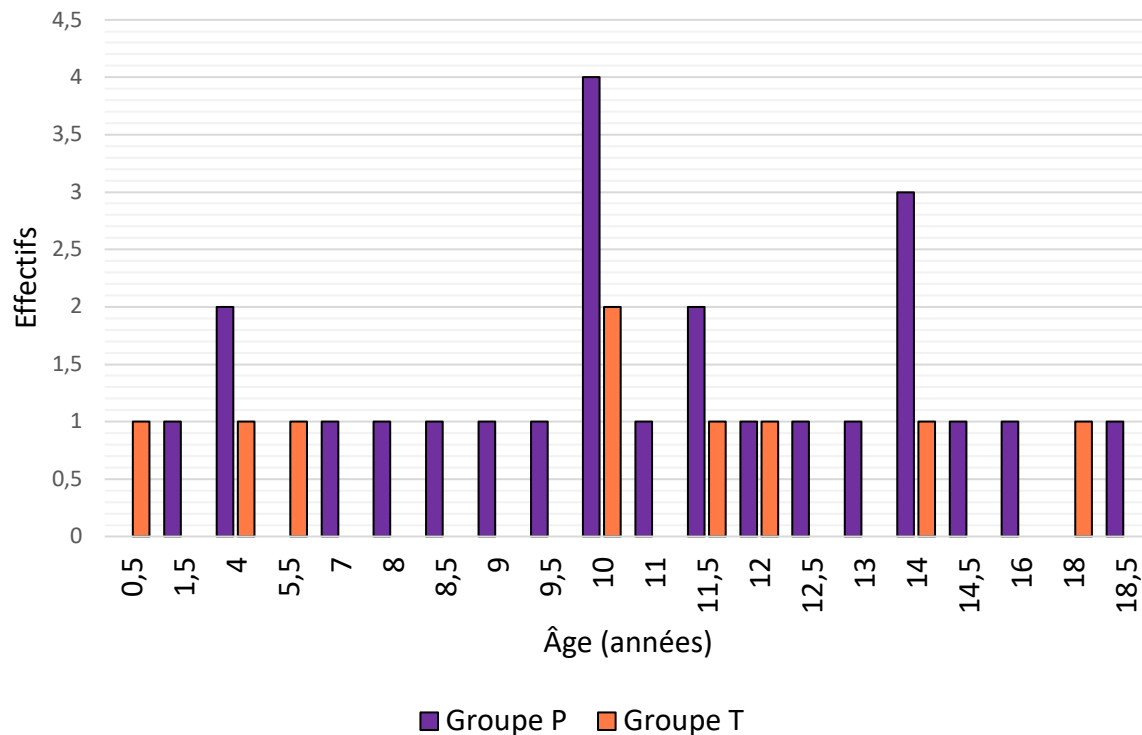


Figure 20 : Répartition des cas selon l'âge dans les groupes P ($n = 24$) et T ($n = 9$).

Dans le groupe P, **12,5 % des chiens** sont âgés de moins de 5 ans, **37,5%** ont entre 5 et 10 ans et **50%** sont âgés de plus de 10 ans. Dans le groupe T, ces proportions sont respectivement de **22%**, **33%** et **45%**. Le **test exact de Fisher** indique que l'âge varie indépendamment de l'appartenance au groupe P ou T, et qu'il n'y a donc pas de différence significative entre les deux cohortes quant à la proportion de chiens appartenant à chaque catégorie d'âge ($p = 0,76$).

Sur l'ensemble des chiens de l'étude, la **TT4** (Figure 21) et la **FT4** (Figure 22) sont **significativement négativement corrélés à l'âge** ($p=0,002$ et $p=0,02$, respectivement), de

façon **faible à modérée** pour la TT4 (**R= -0,52**) et **très faible** pour la FT4 (**et R= -0,41**). Compte tenu des faibles coefficients, ces corrélations ne peuvent être considérées en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétables.

Il n'existe **aucune corrélation significative** entre l'âge et la TSH de la population d'étude (Tableau 12).

Concernant les profils protéiques sanguin et urinaire, l'âge ne montre **pas de corrélation** significative avec le RCPU, l'albuminémie et la protidémie des chiens de l'étude, toutes populations confondues (Tableau 12).

Tableau 12 : Lien entre l'âge et les différents paramètres biochimiques, toutes populations confondues (: coefficients significatifs)*

Corrélation de Spearman avec l'âge	Groupes P et T confondus					
	TT4 sanguine (n=33)	FT4 sanguine (n=33)	TSH sanguine (n=33)	RCPU (n=33)	Albuminémie (n=32)	Protidémie (n=32)
Rho	- 0,520*	- 0,412*	0,238	0,038	0,223	0,137
p-value	0,002	0,02	0,18	0,84	0,22	0,45

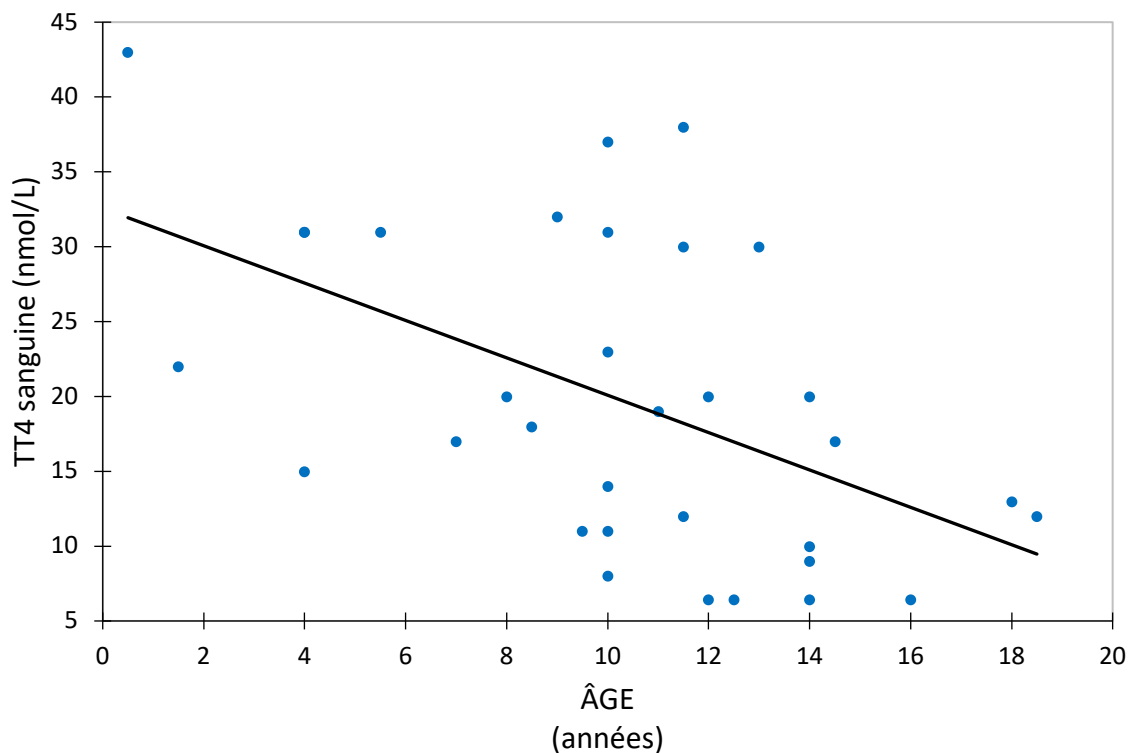


Figure 21 : Distribution de la TT4 sanguine (en nmol/L) selon l'âge au sein des deux groupes de chiens (n=33).

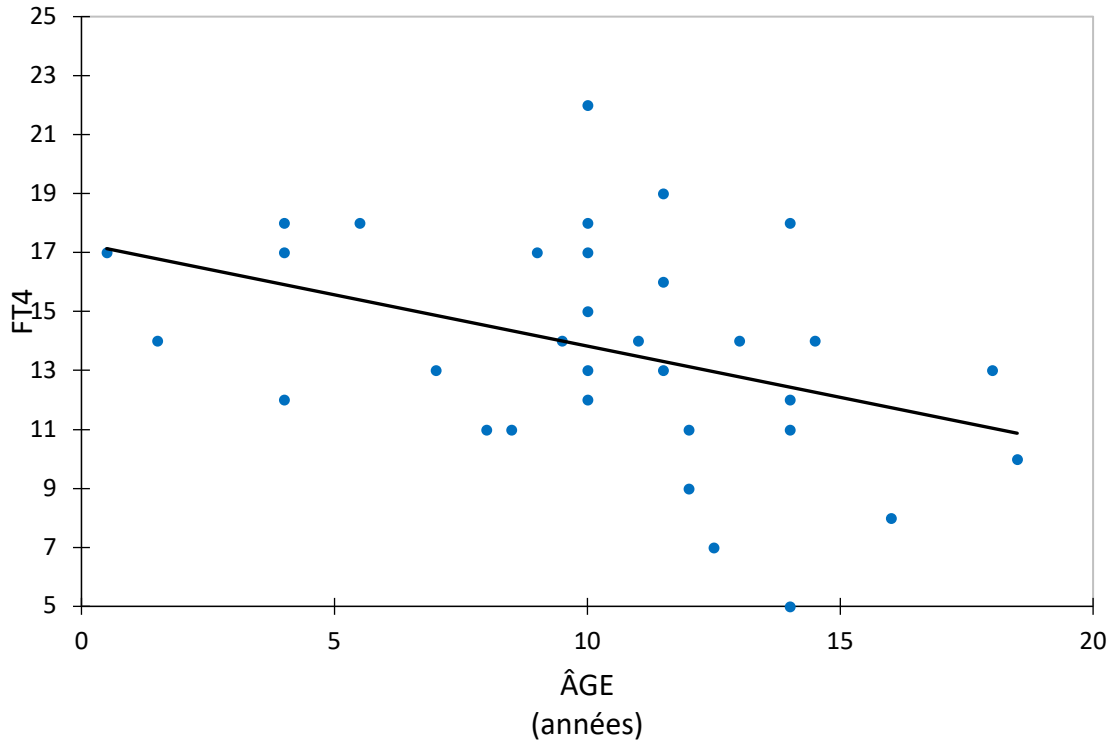


Figure 22 : Distribution de la FT4 sanguine selon l'âge au sein des deux groupes de chiens (n=33).

3. Sexe et statut reproducteur

Les deux diagrammes en secteurs suivants représentent la répartition selon le **sexe** et le **statut reproducteur** dans les **deux groupes P (n =24)** et **T (n = 9)** (Figures 23-1 et 23-2).

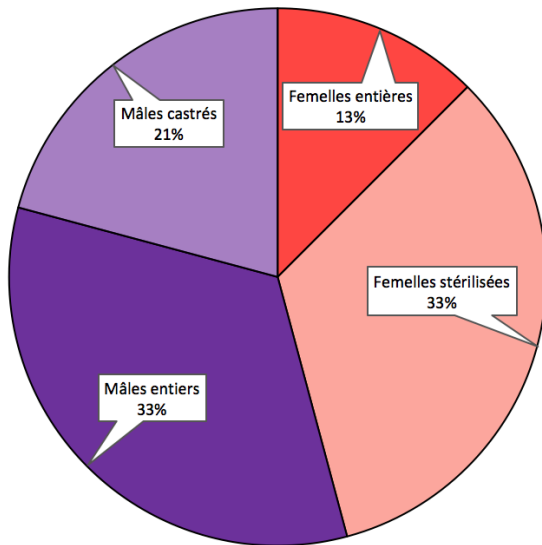


Figure 23-1 : Répartition des chiens du groupe P selon le sexe et le statut reproducteur (n=24).

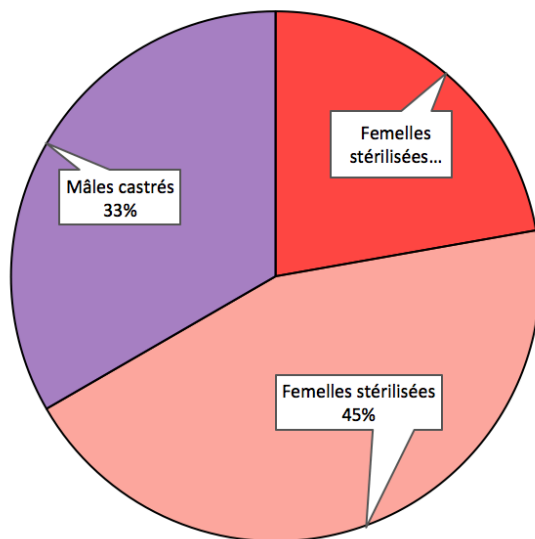


Figure 23-2 : Répartition des chiens du groupe T selon le sexe et le statut reproducteur (n=9).

Le **groupe T** ne comprend **pas de mâles entiers**, différence statistiquement significative avec le groupe P (**p = 0,008**). En revanche, les comparaisons respectives des proportions de mâles stérilisés, de femelles entières et de femelles stérilisées entre les deux groupes ne révèlent aucune différence significative (p= 0,784 ; p= 0,892 ; p= 0,856 respectivement).

Par ailleurs, il n'existe **pas de différence significative** au sein du groupe P concernant la TT4 (p= 0,38), la FT4 (p= 0,76) et la TSH (p= 0,56) sanguines entre les **deux sexes**. De même, aucune différence significative n'est mise en évidence concernant la TT4 (p= 0,88), la FT4 (p= 0,99) et TSH (p= 0,48) sanguines entre mâles entiers et mâles castrés, et entre femelles entières et femelles stérilisées (p=0,61 ; p=0,61 et p=0,34 pour la TT4, la FT4 et la TSH respectivement).

Le critère de présence ou absence d'une protéinurie est indépendant du format racial des chiens. De plus, ce dernier n'a aucun impact significatif sur le profil protéique sanguin ou encore les concentrations sanguines en TT4, FT4 et TSH.

Sur l'ensemble des chiens de l'étude, la TT4 et la FT4 sont significativement négativement corrélés à l'âge. Cependant, compte tenu des faibles coefficients (R=-0,52 et R=-0,41, respectivement), ces corrélations ne peuvent être considérées en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétables.

Concernant le sexe et le statut reproducteur, seule la proportion de mâles entiers est statistiquement différente entre les deux groupes. Cependant, ni le sexe ni le statut reproducteur n'a d'influence significative sur les concentrations sanguines en TT4, FT4 et TSH.

B. Description clinique de la population d'étude

1. Signes cliniques rapportés

L'évolution du **poids** (Groupe P : n= 17 ; Groupe T : n = 5) et celle de l'**appétit** (Groupe P : n= 11 ; Groupe T : n= 9) des chiens inclus dans les deux groupes d'étude sont représentées dans le graphique ci-dessous (Figure 24). Pour l'appétit, il a été admis que l'absence de renseignement à ce sujet était synonyme d'absence d'anomalie de la prise alimentaire.

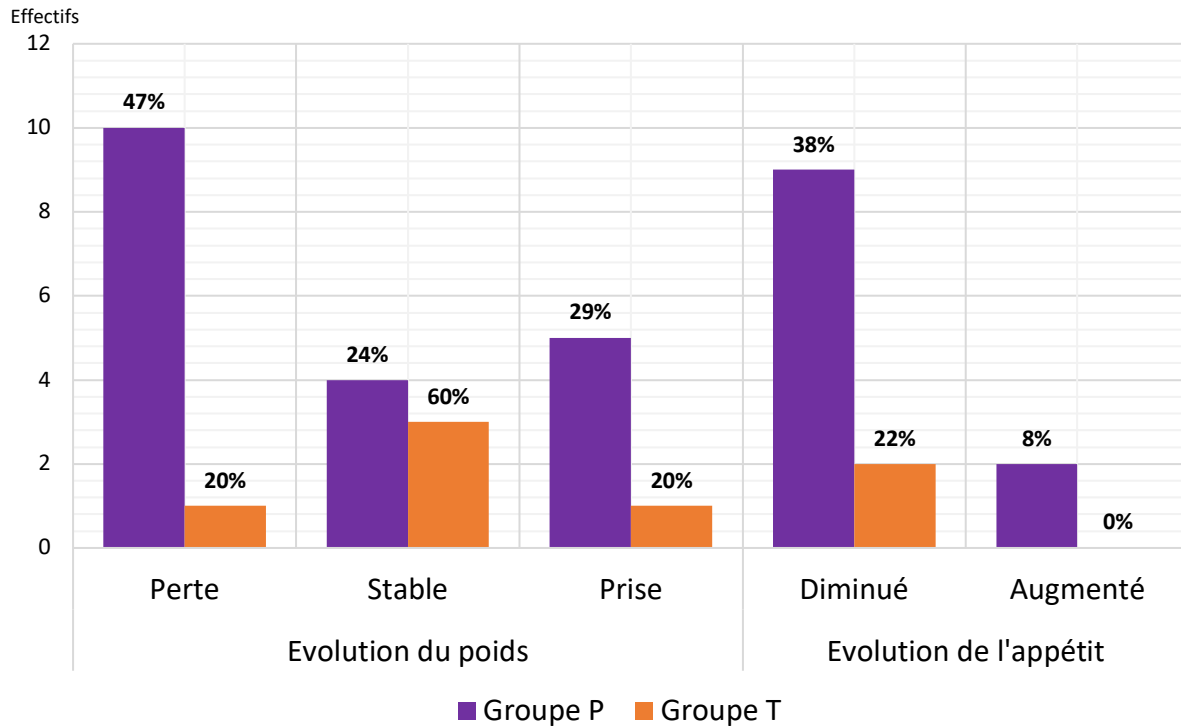


Figure 24 : Comparaison de l'évolution du poids (Groupe P : n= 17 ; Groupe T : n = 5) et de l'appétit (Groupe P : n= 11 ; Groupe T : n= 9) entre les deux groupes de chiens.

Il n'existe aucune **différence significative** quant aux proportions de chiens du groupe P (n=17) et T (n = 5) présentant une perte de **poids** ($p = 0,51$), une prise de poids ($p = 1,0$) ou un poids stable ($p = 0,33$). Il en est **de même pour l'appétit** du groupe P (n=11) ou T (n=9), qu'il soit augmenté ($p = 0,90$) ou diminué ($p = 0,65$).

D'autres **signes cliniques** ont été également décrits, et les proportions de chaque symptôme sont indiquées dans le tableau suivant (Tableau 13).

Tableau 13 : Principaux signes cliniques présents dans les deux groupes d'étude

	Groupe P (n=24)	Groupe T (n= 9)	Comparaison des proportions
SIGNES GÉNÉRAUX	16 Chiens (67 %) : - Abattement : 5 (21 %) - Fatigabilité : 8 (33 %) - Amyotrophie : 3 (13 %)	1 Chien (11%) : - Abattement : 1 - Fatigabilité : 0 - Amyotrophie : 0	
SIGNES URINAIRES	15 Chiens (63 %) : - Polyuro-polydipsie (PUPD) : 12 (50%) - Malpropreté : 3 (13 %)	3 Chiens (33 %) : - PUPD : 3 (33%) - Malpropreté : 0	p= 0,25
SIGNES DIGESTIFS	7 Chiens (29 %) : - Diarrhée chronique : 5 (21 %) - Vomissements chroniques : 2 (8 %)	3 Chiens (33 %) : - Diarrhée chronique : 1 (11 %) - Vomissements chroniques : 2 (22 %)	p = 1,0
SIGNES DERMATOLOGIQUES	12 Chiens (50 %) : - Dépilation : 4 (17 %) - Autres (masses, otite, atopie...) : 8 (33%)	4 Chiens (44 %) : - Dépilation : 0 - Autres : 4 (44 %)	p = 1,0
SIGNES CARDIO-RESPIRATOIRE	11 Chiens (46 %) : - Souffle cardiaque : 3 (13 %) - Hypertension artérielle : 3 (13 %) - Toux/ Dyspnée : 5 (21 %)	5 Chiens (56 %) : - Souffle cardiaque : 3 (33 %) - Hypertension artérielle : 1 (11 %) - Toux/ Dyspnée : 1 (11 %)	0,92

Les signes cliniques **généraux (67%)** et **urinaires (63%)** sont ainsi prédominants dans le groupe P, tandis que les symptômes majoritairement représentés dans le groupe T sont **dermatologiques (44%)** et **cardio-vasculaires (56%)**.

De plus, **75%** des chiens du **groupe P** présentant une fatigabilité ont une concentration sanguine en TT4 **inférieure à 25 nmol/L**. **Cent %** des chiens protéinuriques et abattus présentent aussi une TT4 sanguine inférieure à 25 nmol/L. En ce qui concerne les 12 chiens protéinuriques présentant une **PUPD**, 10 chiens, soit **83%**, sont concernés par une valeur de **TT4 sanguine inférieure à 25 nmol/L**. Ce n'est le cas d'aucun chien témoin pour aucune de ces trois manifestations cliniques.

Cependant, les proportions de chiens ayant des troubles urinaires (**malpropreté urinaire et PUPD**) ne sont pas statistiquement différentes entre les deux groupes (p = 0,25). Par ailleurs, il n'existe pas de différence significative du RPCU entre les chiens présentant ou non une PUPD au sein du groupe P (p = 0,14) et au sein de la totalité de la population (p= 1,0).

2. Affections protéinuriantes et comorbidités

Comme vu précédemment (Tableau 3), la protéinurie peut avoir trois origines : **pré-rénale, rénale et post-rénale**. L'histogramme ci-dessous présente la distribution des 16 chiens du groupe P pour qui sont indiquée(s) la/les cause(s) prioritairement suspectée(s) d'être à l'origine de leur protéinurie, et ce, au moment de la réalisation des prélèvements de l'étude (Figure 25).

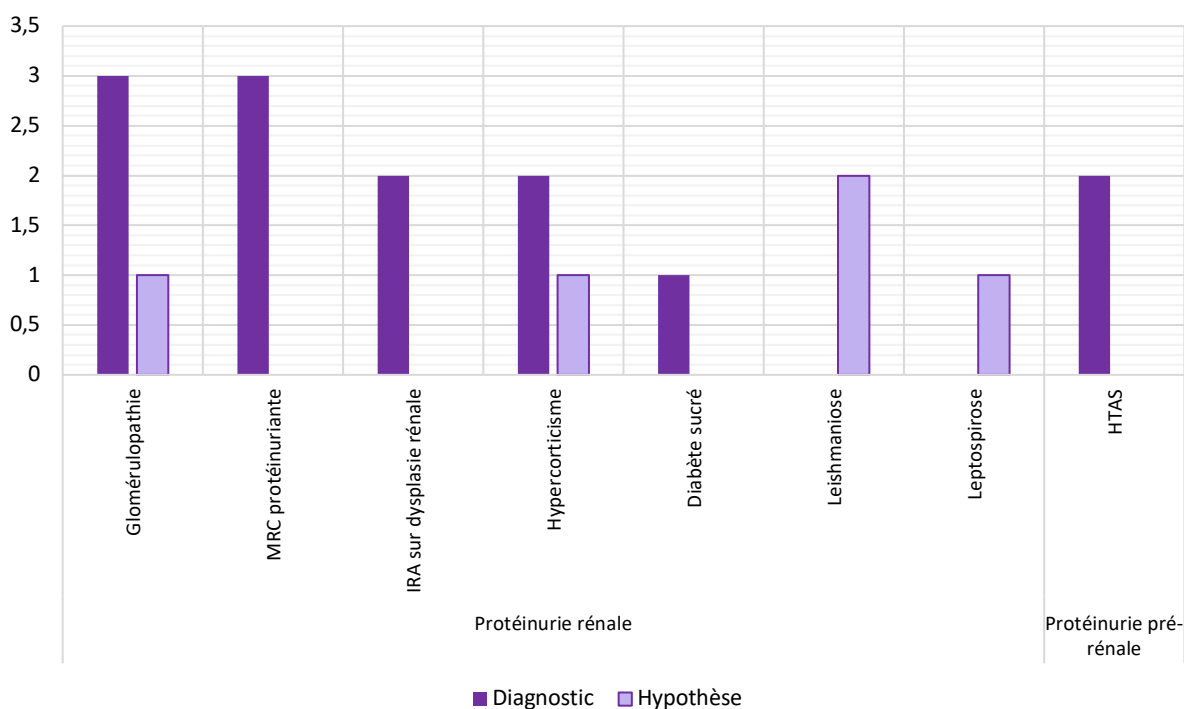


Figure 25 : Répartition en effectifs des individus du groupe P selon l'origine suspectée de la protéinurie (n=16). HTAS : Hypertension Artérielle Systémique.

En parallèle des causes éventuelles de protéinurie, **13 chiens** du groupe P (**54%**) présentent aussi des comorbidités identifiées. Il en est de même pour **6 chiens** du groupe T (**67%**), pour qui il s'agit souvent du motif de consultation. Ces diverses affections (Tableau 14) s'expriment parfois de façon concomitante chez un même animal.

Tableau 14 : Principales comorbidités présentes chez les chiens des groupes P (n= 24) et T (n= 9)

Comorbidités	Groupe P (n= 24)	Groupe T (n= 9)
CARDIO-VASCULAIRE	4 Chiens (17 %) - Maladie Valvulaire dégénérative Mitrale/ Tricuspidienne : 3 (13 %) - Insuffisance aortique : 1 (4 %)	5 Chiens (56%) - Maladie Valvulaire Dégénérative Mitrale/ Tricuspidienne : 4 (44 %) - Vascularite : 1 (11 %)
RESPIRATOIRE	- Trachéo-bronchite : 1 (4 %)	- Suspicion hypoplasie trachéale/ inflammation respiratoire chronique : 1 (11%)
DIGESTIVE	- Diarrhée chronique : 1 (4 %)	- Atteinte digestive aigue : 1 (11 %)
URINAIRE		- MRC non protéinuriante : 3 (33 %)
ARTICULAIRE	3 Chiens (12 %) - Douleurs arthrosiques : 2 (8 %) - Polyarthrite : 1 (4 %)	- Polyarthropathie : 1 (11 %)
ENDOCRINIENNE	- Diabète insipide : 1 (4 %)	
DERMATOLOGIQUE/ PARASITAIRE/INFECTIEUSE	3 Chiens (12 %) - Suspicion de teigne : 2 (4 %) - Atopie : 1 (4 %) - Mélanome labial : 1 (4 %)	- Suspicion de Leishmaniose : 1 (11 %)
OCULAIRE		Cécité bilatérale : 1 (11 %)

Aucune différence significative n'est constatée quant à la proportion des différentes comorbidités entre le groupe P et le groupe T à l'exception des affection cardio-vasculaires, plus fréquentes dans le groupe T ($p= 0,09$).

3. Démarches thérapeutiques entreprises

Pour rappel, sur les **39 cas initialement recrutés**, deux cas ayant récemment reçu de la lévothyroxine, ont été exclus de l'étude, en accord avec les critères de recrutement.

Sur les 24 individus du groupe P, **7 chiens** ont un **traitement** spécifique de la **protéinurie** (29%), et 3 d'entre eux reçoivent aussi **une alimentation rénale**. L'ensemble de ces traitements sont représentés dans le diagramme ci-dessous (Figure 26). L'absence de traitement n'a été comptabilisée que lorsqu'elle était explicitement mentionnée. Ainsi, l'étude du critère thérapeutique a été menée sur les **20 cas du groupe P** pour lesquelles l'information était fournie.

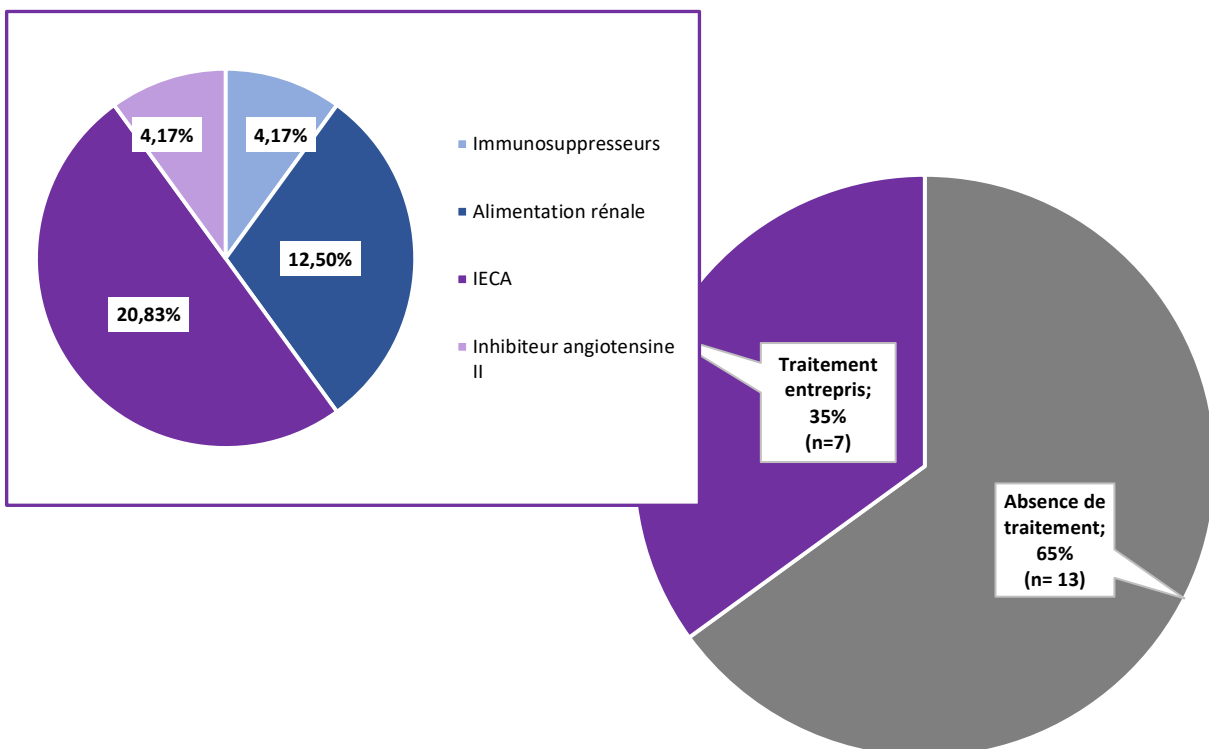


Figure 26 : Répartition de la population selon les traitements préalablement entrepris (n=20). IECA : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine.

Il n'existe **pas de différence significative** entre les valeurs du RPCU des chiens du groupe P ayant reçu un traitement pour leur protéinurie, et ceux du groupe P n'ayant encore bénéficié d'aucun traitement (n=20, $p = 0,25$).

Il en est de même pour la TT4 (n= 20, $p= 0,68$), la FT4 (n=20, $p= 0,97$) et la TSH (n=20, $p= 0,97$).

Les signes cliniques généraux (67%) et urinaires (63%) sont majoritaires dans le groupe P. De plus, 75% des chiens protéinuriques présentant une fatigabilité, et 83% de ceux présentant une PUPD ont une TT4 sanguine diagnostiquée basse (inférieure à 25 nmol/L). Ce n'est le cas d'aucun chien témoin pour aucune de ces manifestations cliniques. Cependant, les proportions de chiens ayant des troubles urinaires (malpropreté urinaire et PUPD) ne sont pas statistiquement différentes entre les deux groupes.

L'origine rénale de la protéinurie prédomine chez les chiens du groupe P. En parallèle des causes éventuelles de protéinurie, 54% des chiens du groupe P présentent aussi des comorbidités identifiées. Cependant, la représentativité de ces différentes affections concomitantes ne diffère pas entre les deux groupes, à l'exception des affections cardiovasculaires, plus fréquentes dans le groupe T ($p=0,09$).

Concernant les démarches thérapeutiques entreprises pour traiter la protéinurie chez les chiens du groupe P, 7 chiens ont un traitement spécifique, et 3 d'entre eux reçoivent aussi une alimentation rénale. Le RPCU et les concentrations sanguines en hormones thyroïdiennes ne sont pas influencés par la présence ou l'absence de traitement chez les chiens protéinuriques de notre étude.

C. Évaluation des profils protéiques sanguin et urinaire

1. Profil protéique urinaire : RPCU et électrophorèse des protéines

- Caractérisation du RPCU des chiens de l'étude

Le graphique ci-dessous présente la distribution des chiens de l'étude selon le RPCU (Figure 27).

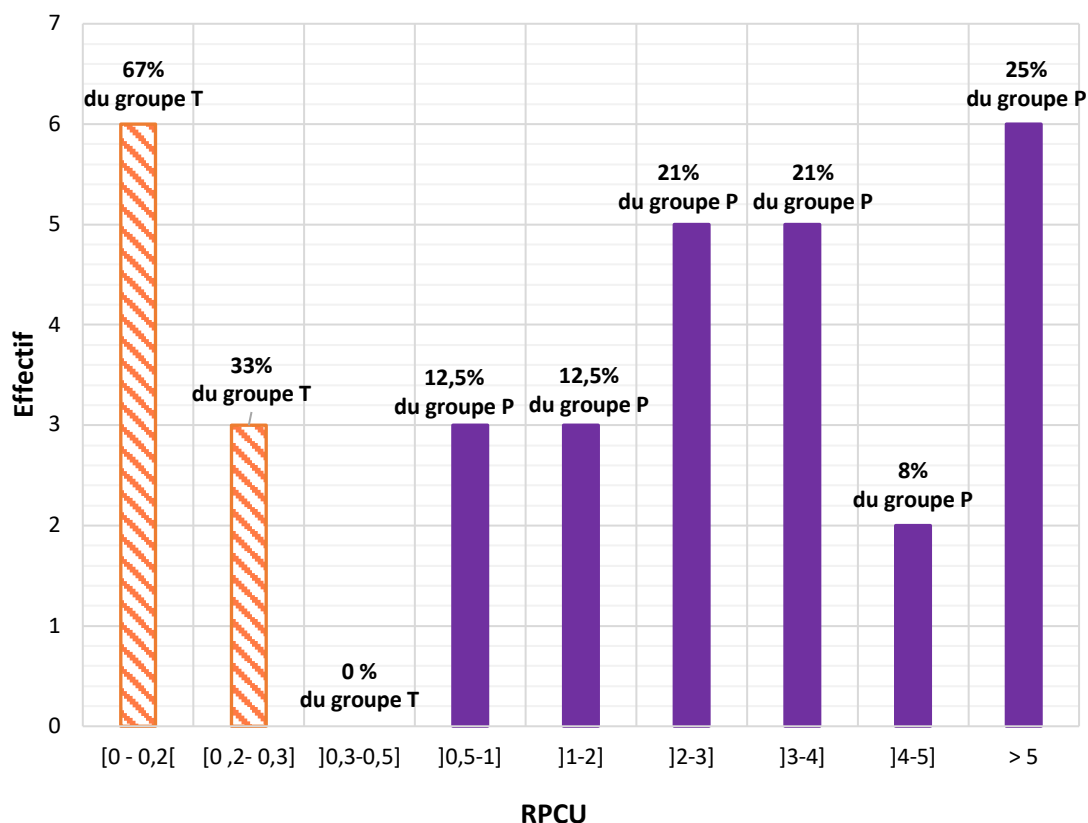


Figure 27 : Distribution des chiens du groupe T (hachures orange) et P (uni mauve) selon le RPCU.

Dans le **groupe P**, la valeur **médiane du RPCU** est de **3,4**, avec un **minimum de 0,7** et un maximum de **22,4**.

Les **relations statistiques** entre les différents paramètres sanguins et urinaires seront présentées dans la suite de cette analyse.

- **Étude du profil protéique urinaire des chiens protéinuriques**

Aucune électrophorèse urinaire n'a été réalisée pour les animaux du **groupe T**. En effet, la concentration en protéines de l'urine, trop faible, ne donnait **pas de résultat interprétable**. L'examen du profil protéique urinaire se porte donc uniquement sur le **groupe P**.

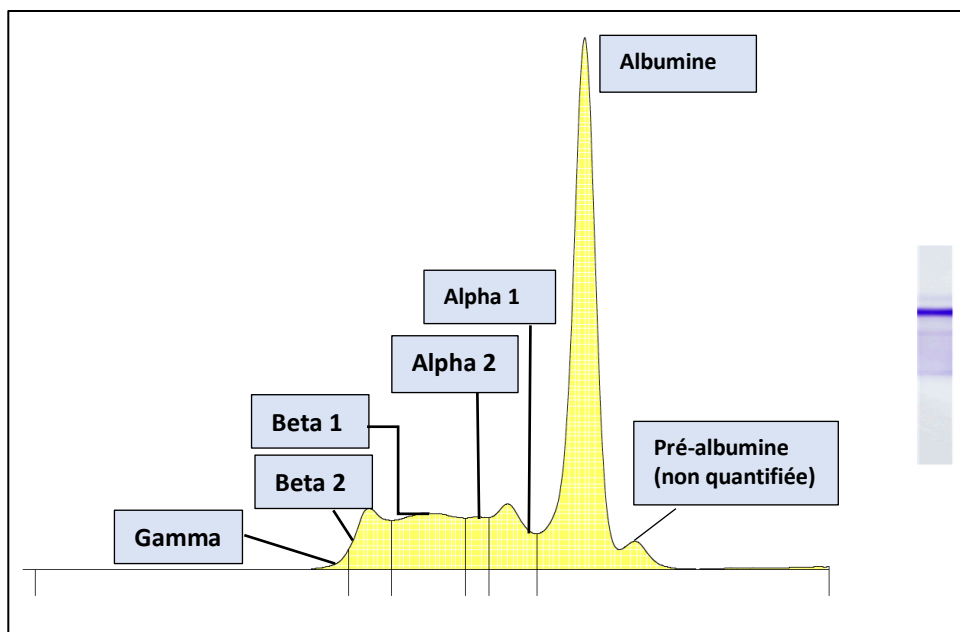


Figure 28 : Lecture visuelle des différentes fractions protéiques des électrophorèses urinaires obtenues dans le groupe P (exemple d'un cas).

Les différentes fractions protéiques obtenues sont indiquées dans le tableau suivant (Tableau 15).

Tableau 15 : Représentativité des fractions protéiques urinaires dans le groupe P (n= 18)

Fraction protéique urinaire	Concentration (g/L) Médiane [min-max]
<i>Albumine</i>	1,2 [0,1-7]
<i>Alpha 1</i>	0,1 [0-2,5]
<i>Alpha 2</i>	0,2 [0-3,2]
<i>Beta 1</i>	0,1 [0-3,2]
<i>Beta 2</i>	0,2 [0-1,4]
<i>Gamma</i>	0,1 [0-1,6]

- **Ancienneté de la protéinurie**

L'**ancienneté de la protéinurie** des chiens du groupe P a été définie pour cette étude comme la durée s'étant écoulée depuis le 1^{er} diagnostic clinique (RPCU > 0,5) mentionné dans la synthèse anamnestico-clinique de l'animal. L'information a ainsi pu être collectée pour **11 cas protéinuriques**.

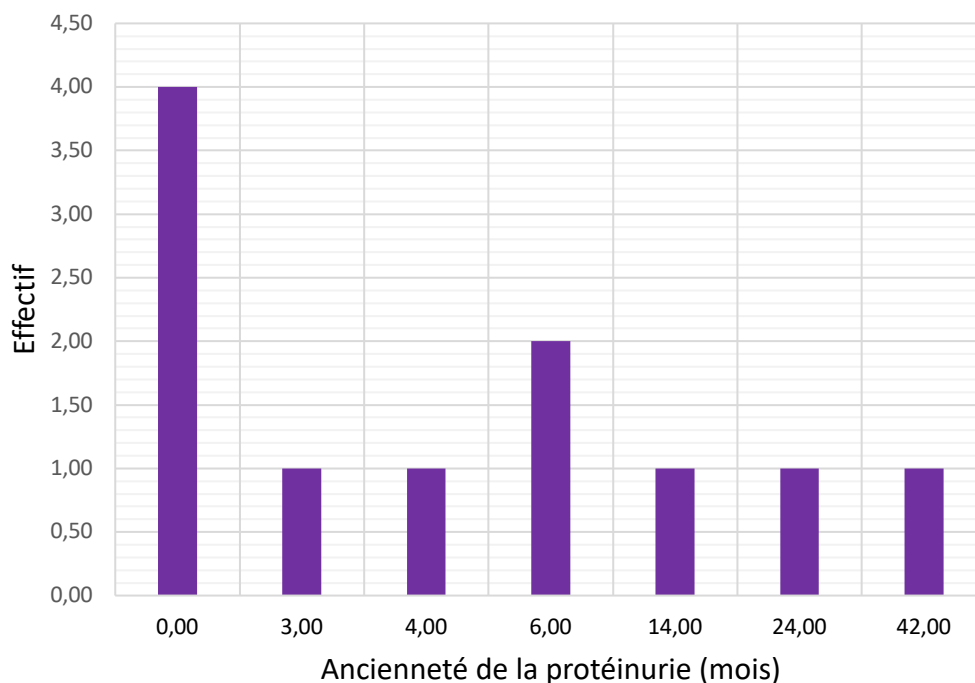


Figure 29 : Répartition des chiens du groupe P selon l'ancienneté de la protéinurie chiffrée en mois (n=11).

Il n'y a **pas de corrélation significative** entre l'**ancienneté de la protéinurie** et la protidémie (n=11, p= 0,31), l'albuminémie (n=11 ; p= 0,83), l'albuminurie (n=8, p= 0,70), ou encore la fraction protéique alpha 2 sanguine (n = 8 ; p= 0,36). Il en est de même avec la TT4 sanguine (n=11 ; p= 0,70), la FT4 sanguine (n=11 ; p= 0,17) et urinaire (n=11, p= 0,86), la TSH sanguine (n=11 ; p= 0,28) et urinaire (n=11, p= 0,31). Toutes les valeurs de TT4 urinaires étant égales à 6,44 nmol/L (minimum de détection), aucun test de corrélation n'a été réalisé.

2. Profil protéique sanguin : protidémie, albuminémie et électrophorèse

- **Albuminémie et protidémie**

Au sein du **groupe P**, **15 cas** (n=15/24) ont pu bénéficier d'une **électrophorèse des protéines sanguines**, versus **7 cas** du **groupe T** (n=7/9). Pour un des cas du groupe P, les paramètres protéiques du sang n'ont pas pu être évalués en raison d'un volume de reliquat sanguin trop réduit.

Comme vu précédemment, en raison de leur plus grande fiabilité, les valeurs conservées dans cette étude pour l'analyse de l'albuminémie sont préférentiellement celles fournies par l'électrophorèse.

Dans le **groupe P**, la **protidémie** (n=24) est comprise entre 56,0 et 104,0 g/L, avec une valeur médiane de **67,0 g/L**, et l'**albuminémie** (n=24) s'étend de 9,7 à 44,2 g/L avec une valeur médiane de **29,4 g/L**.

Dans le **groupe T**, la **protidémie** (n=8) est comprise entre 58,0 et 74,0 g/L, avec une valeur médiane de **66,5 g/L**, et l'**albuminémie** (n=8) s'étend de 27,8 à 41 g/L avec une valeur médiane de **33 g/L**.

Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les deux groupes concernant la **protidémie** (p= 0,90) et l'**albuminémie** (p=0,22).

Tous groupes confondus, l'**albuminémie** apparait très faiblement négativement **corrélée au RPCU** (n=32, p = **0,01**, Rho = **- 0,450**). Compte tenu du faible coefficient, cette corrélation ne peut être considérée en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétable. Ce n'est pas le cas, en revanche, de la protidémie (p= 0,56).

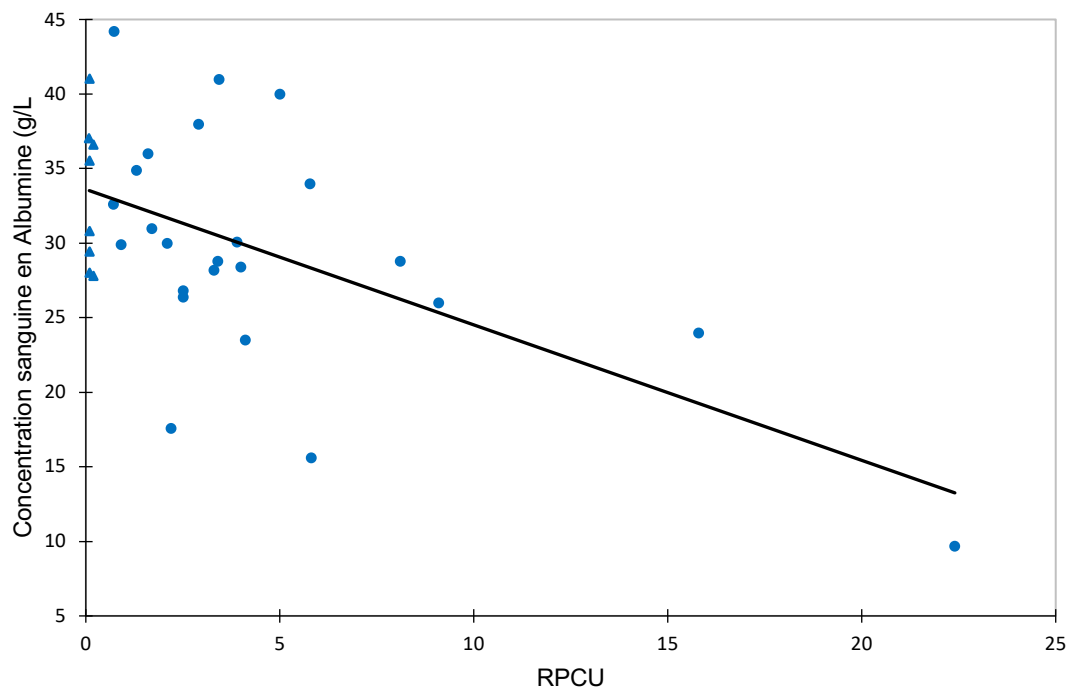


Figure 30 : Concentration sanguine en albumine (g/L) en fonction du RPCU (n=32) dans les deux groupes de chiens de l'étude. Marques triangulaires : groupe T, Marques rondes : groupe P.

Dans le **groupe P**, le rapport Albumine/Globulines (n=24) est compris entre **0,2 et 1,1**, avec une valeur médiane de **0,8**.

Dans le **groupe T**, le rapport Albumine/Globulines (n=8) est compris entre **0,7 (critère d'inclusion) et 1,3**, avec une valeur médiane de **1,0**.

Il existe une différence significative entre les deux groupes concernant le rapport albumine/globulines (p=0,04).

- **Autres fractions protéiques sanguines**

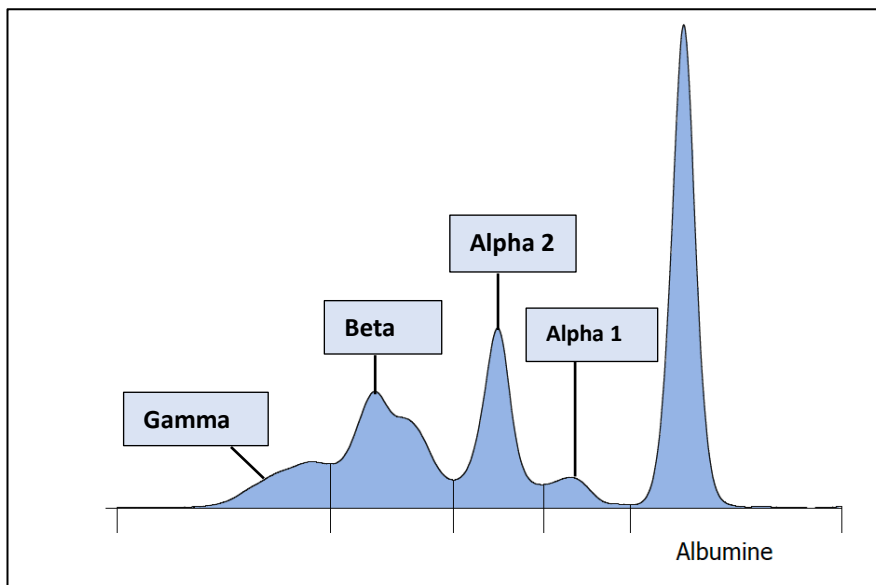


Figure 31 : Lecture visuelle des différentes fractions protéiques des électrophorèses sanguines obtenues (exemple d'un cas du groupe P)

Tableau 16 : Représentativité des fractions protéiques sanguines dans le groupe P (n= 18).

**Résultat significatif*

Fractions protéiques sanguines	Groupe P (n=15) Concentration (g/L) Médiane [min-max]	Groupe T (n= 7) Concentration (g/L) Médiane [min-max]
<i>Alpha 1</i>	2,5 [1,8-3,5]	2,7 [2,5- 3,4]
<i>Alpha 2</i>	14,1 [11,3-20,2] *	9,2 [8,1- 11,7] *
<i>Beta</i>	14,6 [11,0-25,1]	12,9 [5,1 – 21,8]
<i>Gamma</i>	5,9 [2,7-20,3]	7,7 [3,2 – 11,8]

La concentration sanguine en globulines **alpha-2** du groupe P (n = 15) est **significativement supérieure** à celle du groupe T (n= 7) (**p < 0,001**).

De plus, la fraction protéique alpha 2 est **fortement positivement corrélée** au RPCU (n= 22, $p < 0,001$, $Rho = 0,75$).

Cette fraction est aussi **très faiblement négativement corrélée** à l'albuminémie (n=22, $p = 0,04$, $Rho = - 0,44$). Compte tenu du faible coefficient, cette dernière corrélation ne peut être considérée en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétable.

Concernant les profils protéiques sanguins et urinaires, aucune corrélation significative forte n'est mise en évidence, à l'exception de la fraction protéique alpha-2 globulines significativement supérieure dans le groupe P ($p < 0,001$). De plus, les globulines alpha 2 sont fortement positivement corrélées au RPCU (n= 22, $p < 0,001$, $Rho = 0,75$). Tous groupes confondus, l'albuminémie apparaît très faiblement négativement corrélée au RPCU ($p = 0,01$, $Rho = - 0,450$), mais compte tenu du faible coefficient, cette corrélation ne peut être considérée en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétable.

D. Évaluation des paramètres thyroïdiens

1. T4 total (TT4) sanguine et urinaire

Le graphique ci-dessous présente la distribution des concentrations sanguines en TT4 (nmol/L) toutes populations confondues (Figure 32).

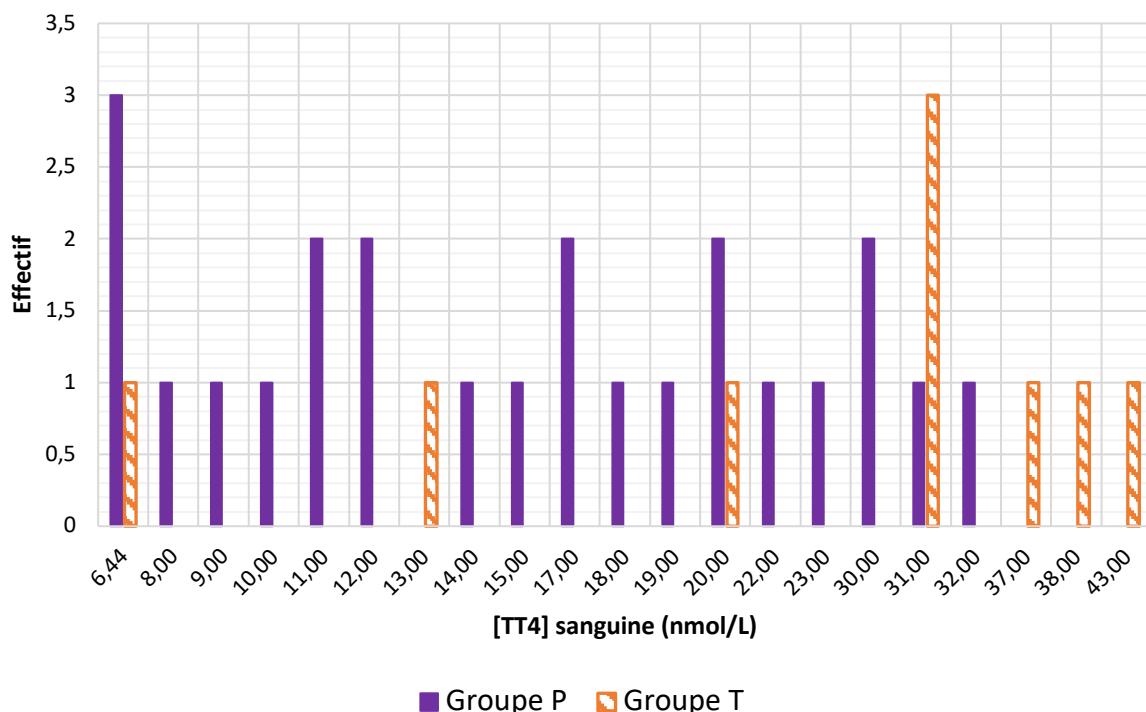


Figure 32 : Distribution des concentrations sanguines en TT4 (nmol/L) du groupe P (n=24) et du groupe T (n=9).

La TT4 du **groupe P** (n=24) se distribue entre 6,44 nmol/L (seuil minimal de détection) et 32 nmol/L, avec une valeur **médiane de 16 nmol/L**. 20/24 chiens (**83,3%**) de ce groupe présentent une **TT4 < 25 nmol/L**.

Dans le **groupe T** (n=9), la TT4 se distribue entre 6,44 nmol/L (seuil minimal de détection) et 43 nmol/L, avec une valeur **médiane de 31 nmol/L** (Figure 33-1) avec seulement 2/9 chiens (22,2%) du groupe présentant une TT4<25 nmol/L.

On observe ainsi une proportion de chiens présentant une hypothyroïxémie (TT4 < 25 nmol/L) **significativement plus élevée** dans le groupe P que dans le groupe T (**p= 0,02**).

De la même façon, la TT4 sanguine du groupe P est **significativement plus faible** que celle du groupe T (**p= 0,01**) (Figure 33-1).

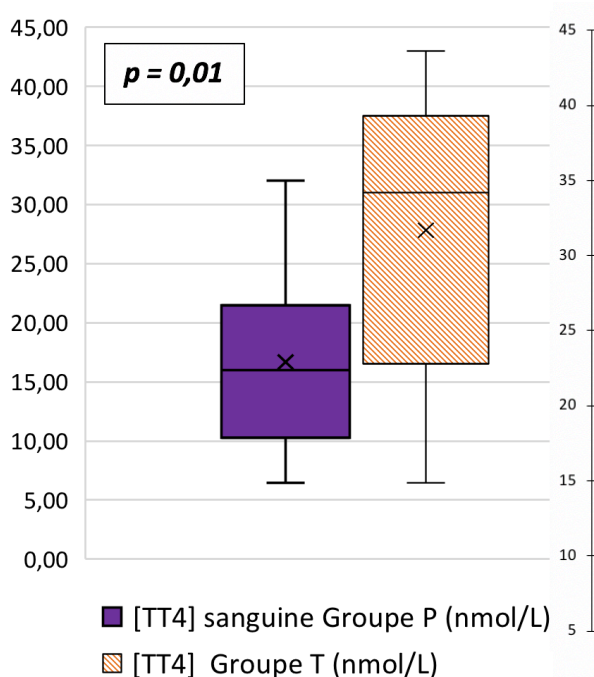


Figure 33-1 : Répartition des concentrations sanguines en TT4 (nmol/L) dans les groupes P (n=24) et T (n=9).

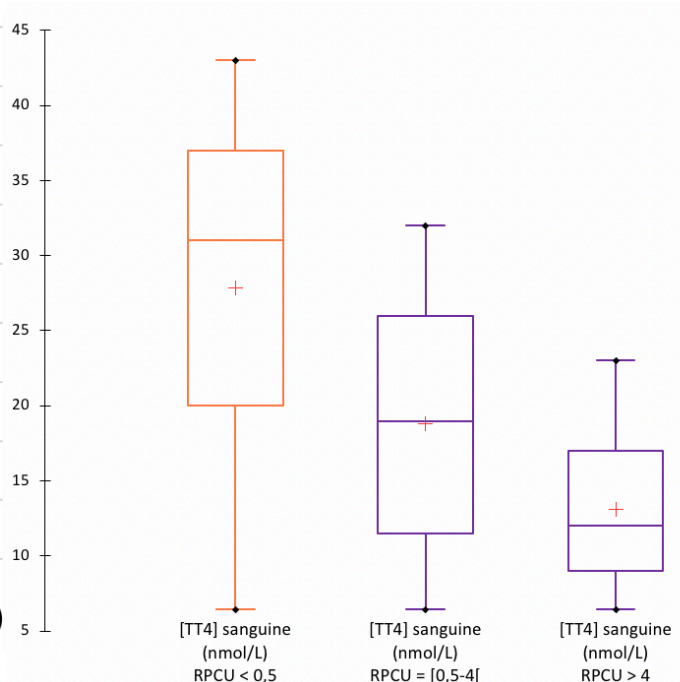


Figure 33-2 : Répartition des concentrations sanguines en TT4 (nmol/L) selon 3 catégories de RPCU : <0,5 (n=9 ; groupe T), [0,5-4[(n=15) et >4 (n=9).

La concentration sanguine en TT4 (nmol/L), tous groupes confondus, apparaît **très faiblement corrélée négativement** au RPCU (n = 33, p = 0,022, Rho = - 0,40) (Figure 34). Compte tenu du faible coefficient, cette corrélation ne peut être considérée en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétable.

Au sein du **groupe P** uniquement, **aucune corrélation** n'est mise en évidence entre la TT4 sanguin et le RPCU (n= 24, p = 0,58).

Plus encore, en divisant le groupe P en **deux catégories** selon un RPCU seuil fixé à 4 ([0,5-4] versus >4), il n'existe en effet pas de différence significative ni entre les concentrations

sanguines en TT4 des deux sous-groupes protéinuriques ($p = 0,27$), ni entre les chiens du groupe T et ceux du groupe P ayant un RPCU compris entre 0,5 et 4 ($p = 0,13$). Ce n'est que pour un **RPCU > 4** (protéinurie très marquée) que la différence significative avec le groupe P est à nouveau constatée (**$p=0,04$**) (Figure 33-2).

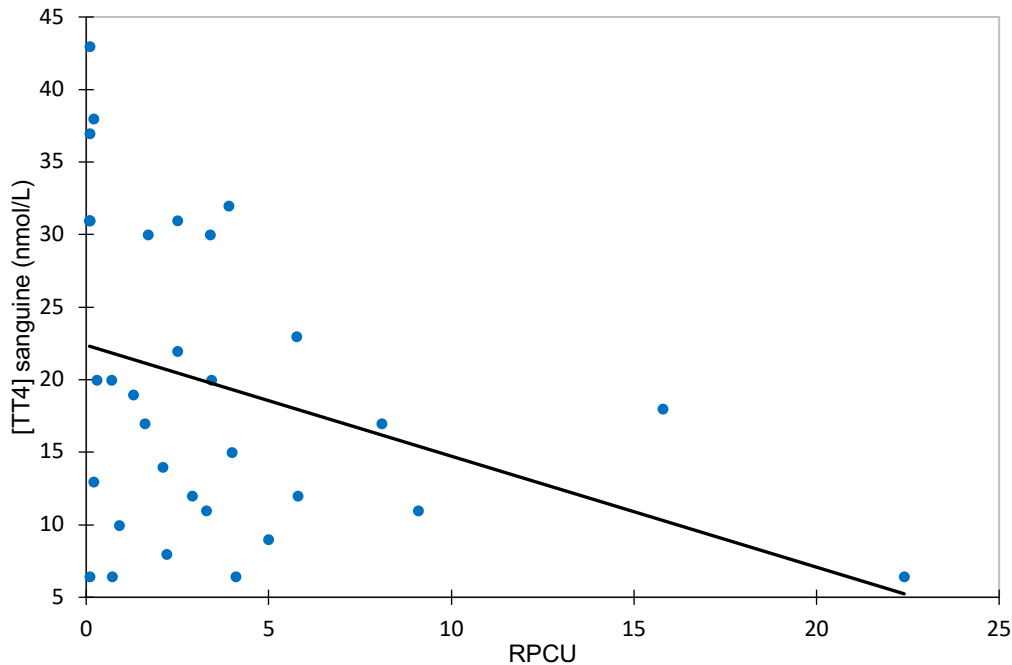


Figure 34 : Concentration sanguine en TT4 (nmol/L) en fonction du RPCU (n=33)

Par ailleurs, tous groupes confondus, la **TT4 sanguine** (nmol/L) n'est ni significativement corrélée à la **protidémie** (g/L) ($p = 0,45$), ni à l'**albuminémie** (g/L) ($p = 0,14$). Il en est de même au sein du groupe P uniquement ($n = 24$, $p = 0,43$ pour la protidémie, $p = 0,32$ pour l'albuminémie).

Chez les chiens protéinuriques pour qui une électrophorèse urinaire a pu être réalisée, il n'existe pas non plus de corrélation entre l'**albuminurie** (g/L) et la **TT4 sanguine** (nmol/L) ($n = 15$, $p = 0,67$).

Concernant la **TT4 urinaire**, aucune corrélation significative n'a pu être établie avec aucun des paramètres urinaires et sanguins, étant donné que sa valeur est **inférieure au seuil de détection** de 6,44 nmol/L pour **95%** des cas inclus dans l'étude ayant pu faire l'objet d'une électrophorèse urinaire (**$n=20$**). L'exception correspond à un cas du groupe P ([TT4] urinaire égale à **8 nmol/L**).

Aucune différence de l'albumine sanguine ($p = 0,98$) ou urinaire ($p = 0,38$), de la protidémie ($p = 0,30$), de la fraction protéique sanguine alpha 2 ($p = 0,11$) et du RPCU ($p = 0,63$) n'est mise en évidence entre les chiens du groupe P ayant (**$n = 20$**) ou n'ayant pas (**$n = 4$**) d'hypothyroxinémie définie par une TT4 < 25 nmol/L.

2. T4 libre (FT4) sanguine et urinaire

Le graphique ci-dessous présente la distribution des concentrations sanguines en FT4 (pmol/L) toutes populations confondues (Figure 35).

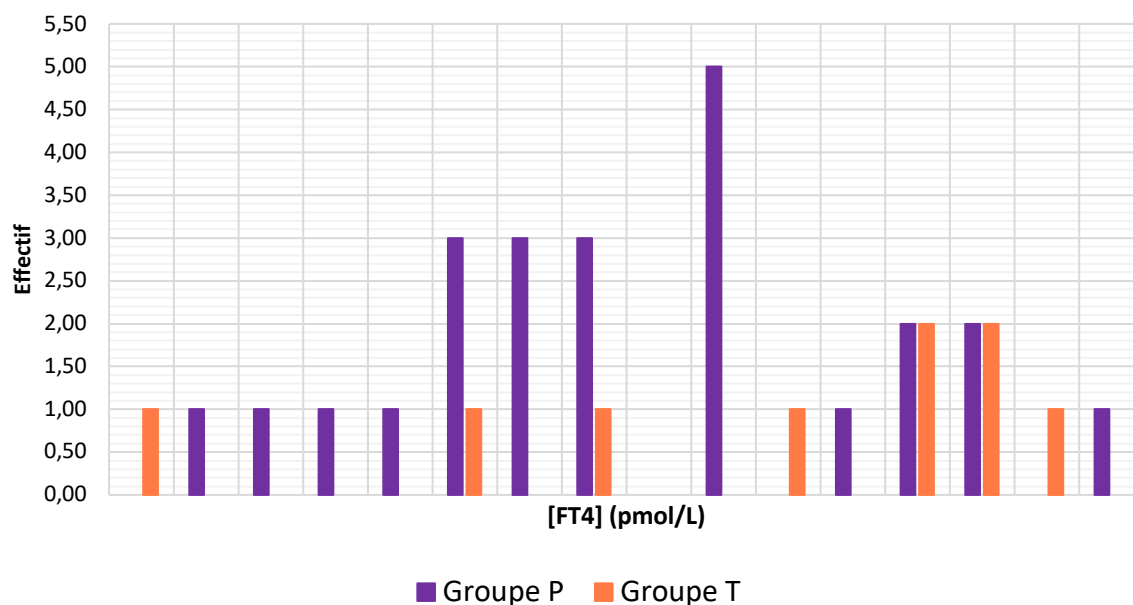


Figure 35 : Distribution des concentrations sanguines en FT4 (pmol/L) du groupe P (n=24) et du groupe T (n=9).

La FT4 sanguine du **groupe P** (n=24) se distribue entre 7 et 22 pmol/L, avec une valeur **médiane de 13 pmol/L**. Celle du **groupe T** (n=9) se distribue entre 5 et 19 pmol/L, avec une valeur **médiane de 17 pmol/L** (Figure 36-1).

La FT4 urinaire du **groupe P** (n=21) se distribue entre 0 pmol/L et 22 pmol/L, avec une valeur **médiane de 10 pmol/L**. Celle du **groupe T** (n=7) se distribue entre 5 pmol/L et 21 pmol/L, avec une valeur **médiane de 13 pmol/L** (Figure 36-2).

La **FT4 sanguine** du groupe P (n=24) n'est pas statistiquement différente de celle du groupe T (n=9) ($p=0,17$), ce qui est aussi le cas pour la **FT4 urinaire** du groupe P (n=21) et du groupe T (n=7) ($p=0,19$), même si **qualitativement**, la **tendance graphique** d'une FT4 urinaire diminuée dans le groupe P se dessine.

La **FT4 urinaire** n'est pas significativement corrélée à la **FT4 sanguine**, tous groupes confondus (n=28, $p=0,16$) ou seulement au sein du groupe P (n=24, $p=0,39$).

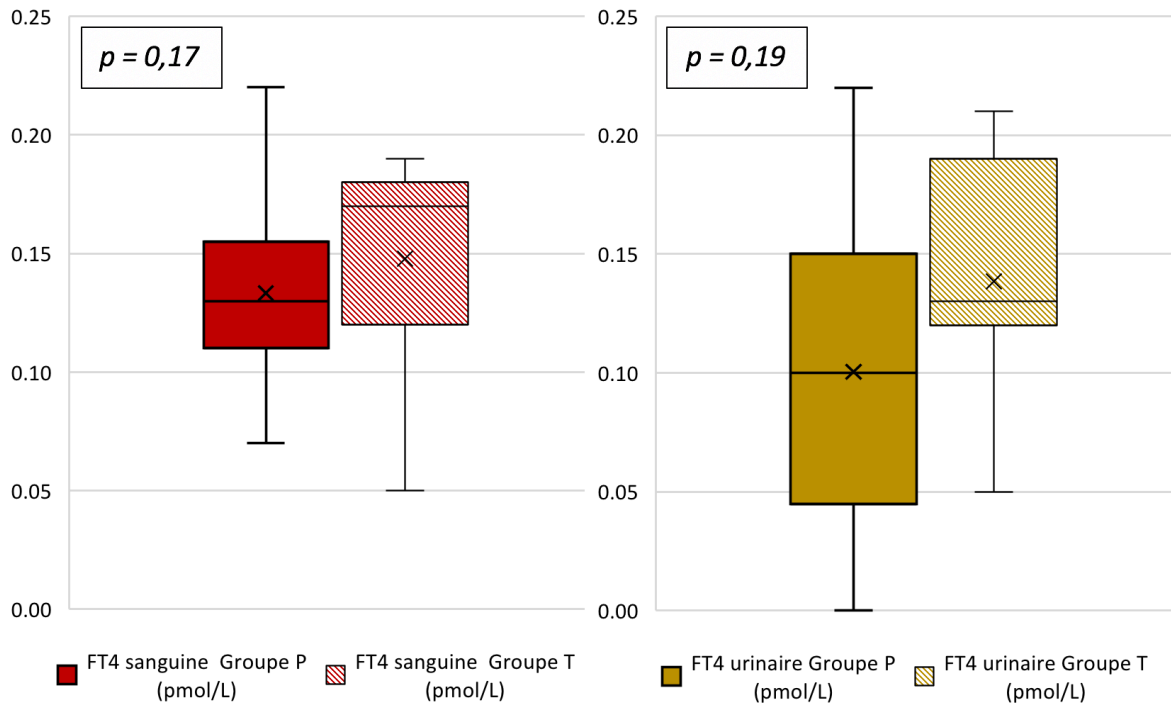


Figure 36-1: Répartition des concentrations sanguines en FT4 (pmol/L) dans les groupes P (n=24) et T (n=9).

Figure 36-2: Répartition des concentrations urinaires en FT4 (pmol/L) dans les groupes P (n=21) et T (n=7).

Aucune **relation significative n'est mise en évidence** entre la concentration **sanguine** en FT4 (pmol/L) et le **RPCU**, tous groupes confondus (n= 33, **p = 0,05**) ou au sein du groupe P (n=24, p = 0,2). Il en est de même pour la **FT4 urinaire**, tous groupes confondus (n=28, p = 0,34) et au sein du groupe P (n=21, p = 0,84).

Le **retrait du seul cas témoin** (Figure 37) dont la concentration sanguine en FT4 (pmol/L) est inférieure à 10 pmol/L, entraîne la mise en évidence d'une **corrélation significativement négative très faible** entre la **FT4 sanguine et le RPCU** (n = 32, **p= 0,01**, **Rho = - 0,44**). Compte tenu du faible coefficient, cette corrélation ne peut être considérée en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétable.

diagnostiquée **basse**. L'absence d'électrophorèses sanguine et urinaire chez deux des chiens avec une FT4 sanguine basse ne rend pas statistiquement interprétable le test de Mann-Whitney entre les deux sous-groupes (effectifs <4).

3. TSH sanguine et urinaire

Le graphique ci-dessous présente la distribution des concentrations sanguines et urinaires en TSH (ng/mL) toutes populations confondues (Figure 38).

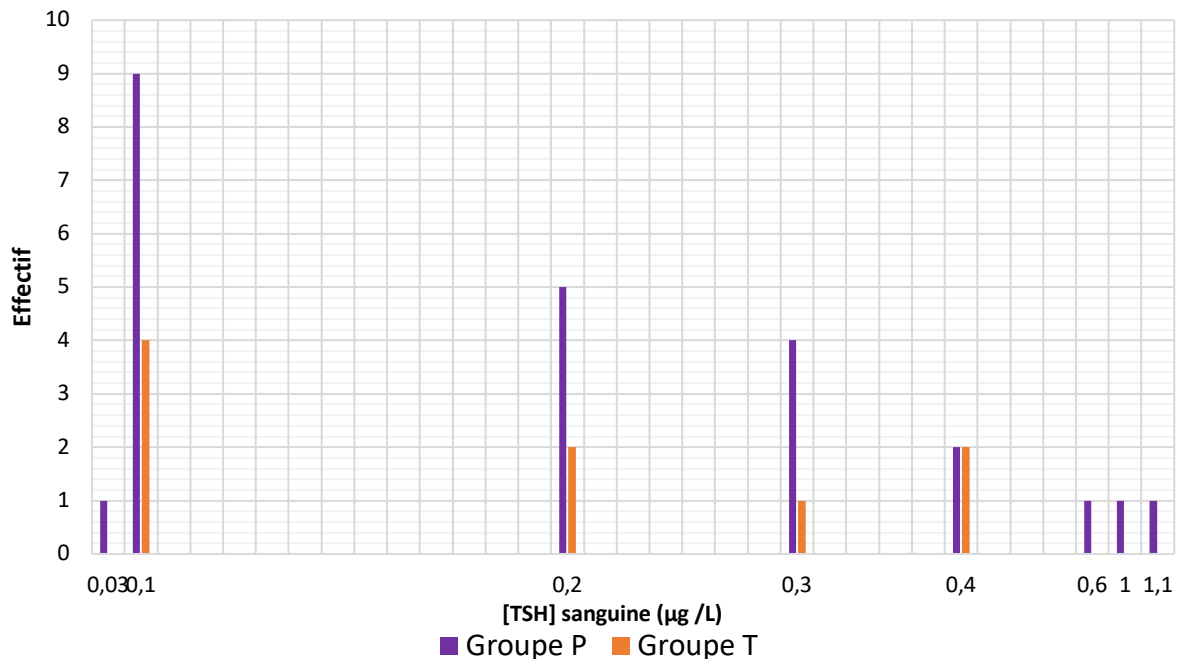


Figure 38 : Distribution des concentrations sanguines en TSH (ng/mL) du groupe P (n=24) et du groupe T (n=9).

La TSH sanguine du **groupe P** (n=24) se distribue entre 0,03 ng/mL et 1,1 ng/mL, avec une valeur **médiane de 0,2 ng/mL**. Celle du **groupe T** (n=9) se distribue entre 0,1 ng/mL et 0,4 ng/mL, avec une valeur **médiane de 0,2 ng/mL** (Figure 39). Ainsi, 14/24 chiens du groupe P (58%) ont une TSH > 0,2 ng/mL, contre 5/9 chiens du groupe T (56 %), proportions non statistiquement distinctes ($p = 0,75$).

La répartition des cas, toutes populations confondues, en **quartiles selon le RPCU**, montre cependant qu'il existe une incrémentation de **0,1 ng/mL entre la valeur médiane** de la TSH sanguine du 3^e quartile (RPCU < 4) et du 4^e quartile (**RPCU ≥ 4**).

La **TSH urinaire** du groupe P (n=18) se distribue entre 0 ng/mL et 0,7 ng/mL, avec une valeur **médiane de 0,1 ng/mL**. Celle du **groupe T** (n=7) se distribue entre 0,1 ng/mL et 0,2 ng/mL, avec une valeur **médiane de 0,1 ng/mL**.

La **TSH sanguine** du groupe P (n=24) **est statistiquement différente** de celle du groupe T (n=9) ($p < 0,001$), ce qui n'est pas le cas concernant la **TSH urinaire** du groupe P (n=18) et du groupe T (n= 7) ($p = 0,45$).

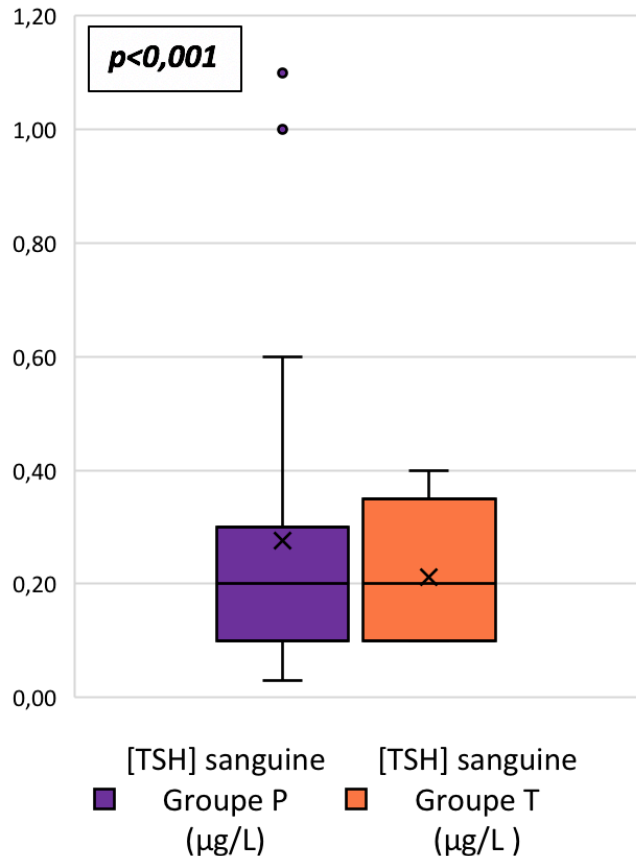


Figure 39 : Répartition des concentrations sanguines en TSH (ng/mL) dans les groupes P (n=24) et T (n=9).

Malgré une différence significative entre les deux groupes mise en évidence, la concentration sanguine en TSH (ng/mL) n'est **pas significativement corrélée au RPCU**, tous groupes confondus (n= 33, p = 0,52). Il n'existe pas non plus de corrélation significative entre la **TSH urinaire** et la **TSH sanguine** (n = 18, p = 0,49).

Par ailleurs, tous groupes confondus (n=32), la **TSH sanguine** (ng/mL) n'est pas significativement corrélée à la **protidémie** (g/L) (p= 0,20), ou encore à l'**albuminémie** (g/L) (p= 0,22). Il en est de même au sein du groupe P uniquement (n= 24, p = 0,14 pour la protidémie, p = 0,39 pour l'albuminémie).

Chez les chiens protéinuriques pour qui une électrophorèse urinaire a pu être réalisée, il n'existe pas non plus de corrélation entre l'**albuminurie** (g/L) et la **TSH sanguine** (µg/L) (n = 15, p = 0,52).

Dans un contexte d'exploration d'**hypothyroïdie canine avec hyperTSHémie** à **LabOniris**, une **TSH sanguine élevée** (ng/mL) est diagnostiquée lorsque la concentration sanguine est supérieure à **0,5 ng/mL**.

Dans notre étude, **3 cas (soit 13%)** du **groupe P** ont une concentration sanguine en TSH supérieure à 0,5 ng/mL, pour **aucun cas** du groupe T. Ces proportions ne sont cependant pas statistiquement différentes (p= 0,47). En raison du faible effectif de chiens protéinuriques présentant une concentration sanguine en TSH élevée (n=3), aucune comparaison du sous-groupe avec le reste des cas du groupe P n'est statistiquement réalisable.

4. Mise en relation des paramètres thyroïdiens

La **TT4 et FT4 sanguines** sont **fortement positivement corrélées**, tous groupes confondus (n = 33 ; p < 0,0001 ; Rho = 0,76), au sein du groupe P (n=9 ; p = 0,03 ; Rho = 0,74) et au sein du groupe T (n = 24 ; p = 0,00 ; Rho = 0,70).

La concentration **sanguine en TT4** (nmol/L) n'est en revanche **pas corrélée** à la concentration en **FT4 urinaire** (pmol/L), toutes populations confondues (n=28 ; p = 0,39) et au sein du groupe P (n = 21 ; p = 0,86). De même, il n'existe pas de corrélation significative entre les TT4 sanguine et urinaire, la teneur en TT4 urinaire (nmol/L) étant **inférieure au seuil de détection** de 6,44 nmol/L pour **95%** des cas inclus dans l'étude ayant pu faire l'objet d'une électrophorèse urinaire (n=20).

Un récapitulatif des divers **profils hormonaux thyroïdiens sanguins** représentés dans les deux groupes étudiés est présenté dans le tableau ci-dessous (Tableau 17).

Tableau 17 : Représentativité des différents profils hormonaux thyroïdiens sanguins au sein des groupes P (n=24) et T (n=9)

Profil hormonal sanguin	Groupe P (n= 24)	Groupe T (n= 9)	Test de comparaison de deux proportions (p-value)
TT4 basse (< 25 nmol/L)	20 chiens (83,3 %)	3 chiens (33,3 %)	p= 0,02
FT4 basse (1 dosage ≤ 10 pmol/L ou 2 dosages < 15 pmol/L)	5 chiens (21 %) - 1 dosage ≤ 10 pmol : 4 chiens (21 %) - 2 dosages < 15 pmol/L : 1 chien (4 %)	1 chien (11 %) - 1 dosage ≤ 10 pmol : 1 chien (11 %) - 2 dosages < 15 pmol/L : 0 chien	p= 0,88
TSH élevée (>0,5 ng/mL)	3 chiens (13 %)	0%	p = 0,47
« TT4 basse-FT4 normale »	16 chiens (67%)	2 chiens (22%)	p = 0,03*
« TT4 basse-FT4 basse »	4 chiens (17 %)	1 chien (11 %)	p = 1,00
« TT4 basse- FT4 normale à basse »	20 chiens (83,3%)	3 chiens (33,3%)	p= 0,02*
« TT4 basse- FT4 normale- TSH élevée »	3 chiens (13%)	0%	p = 0,47
« TT4 basse- FT4 basse- TSH élevée »	1 chien (4 %)	0%	p = 1,00

Ainsi, pour les **profils hormonaux « TT4 basse- FT4 normale » et « TT4 basse-FT4 normale à basse »**, les différences constatées entre les proportions du groupe P et du groupe T sont statistiquement significatives.

Bilan des résultats statistiquement significatifs de l'étude clinique (33 cas)
(Significations cliniques et biologiques en gras)

- Les signes cliniques généraux (68%) et urinaires (54%) prédominent dans le groupe P.
- Dans le groupe P, respectivement 75%, 100% et 83% des chiens présentant de la fatigabilité, de l'abattement et de la PUPD ont une concentration sanguine en TT4 inférieure à 25 nmol/L. Ce n'est le cas d'aucun chien témoin pour aucune de ces trois manifestations cliniques. La différence de représentativité de ces symptômes chez les chiens hypothyroïdiens est statistiquement significative entre les deux groupes ($p < 0,0001$).
- Sur l'ensemble des chiens de l'étude, la TT4 et la FT4 sont significativement **négativement corrélées à l'âge** ($p = 0,002$ et $p = 0,02$, respectivement), de façon **modérée** pour la TT4 ($R = -0,52$) et très faible pour la FT4 (et $R = -0,41$). Compte tenu des faibles coefficients, ces corrélations ne peuvent être considérées en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétables.
- Tous groupes confondus, l'albumine apparaît très faiblement négativement corrélée au RPCU ($n = 33$, $p = 0,008$, $Rho = -0,46$). Compte tenu du faible coefficient, cette corrélation ne peut être considérée en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétable.
- **La valeur médiane de l'albumine urinaire dans le groupe P est de 1,2 g/L.**
- **La concentration sanguine en alpha-2 globulines du groupe P ($n = 15$) est significativement supérieure à celle du groupe T ($n = 7$) ($p < 0,001$). De plus, la fraction protéique alpha 2 est positivement corrélée au RPCU ($n = 22$, $p < 0,001$, $Rho = 0,75$).**
- **Dans un contexte d'exploration d'hypothyroïdie canine à LabOniris, 83,3 % ($n = 20$) des 24 chiens protéinuriques ont une concentration sanguine en TT4 inférieure à 25 nmol/L, versus 33,3% ($n = 3$) des chiens du groupe T, différence statistiquement significative ($p = 0,02$).**
- **De la même façon, la concentration sanguine en TT4 sanguine du groupe P est significativement plus faible que celle du groupe T ($p = 0,01$).** Cette tendance n'est pas retrouvée pour la FT4 sanguine ($p = 0,17$).
- **Les concentrations sanguines en TT4 et FT4 sont fortement positivement corrélées, tous groupes confondus ($n = 33$; $p < 0,0001$; $Rho = 0,76$), au sein du groupe P ($n = 9$; $p = 0,03$; $Rho = 0,74$) et au sein du groupe T ($n = 24$; $p < 0,001$; $Rho = 0,70$).**
- Le retrait du seul cas témoin dont la concentration en FT4 sanguine (pmol/L) est inférieure à 10 pmol/L entraîne la mise en évidence d'une corrélation négative très faible entre la FT4 sanguine et le RPCU ($p = 0,012$, $Rho = -0,44$). Compte tenu du faible coefficient, cette corrélation ne peut être considérée en l'état comme cliniquement et biologiquement interprétable.
- **La TSH sanguine du groupe P ($n = 24$) est statistiquement différente de celle du groupe T ($n = 9$) ($p < 0,001$). Il existe une incrémentation de 0,1 ng/mL entre la valeur médiane de la TSH sanguine du 3^e quartile (RPCU < 4) et le 4^e quartile (RPCU ≥ 4). La corrélation entre TSH et RPCU n'est cependant pas vérifiée.**
- **Pour les profils hormonaux « TT4 basse- FT4 normale » et « TT4 basse-FT4 normale à basse » sont statistiquement plus représentées chez les chiens protéinuriques ($p = 0,03$ et $p = 0,02$ respectivement)**

PARTIE 3 : DISCUSSION

I. LIMITES DE L'ÉTUDE

A. Population étudiée

1. Cohorte de chiens « témoins »

L'idéal aurait été d'inclure des animaux sains en tant qu'animaux témoins. Toutefois, le fait d'effectuer un double prélèvement invasif (**prise de sang et cystocentèse**) sur des animaux en visite préventive a été jugé **éthiquement discutable**, et n'a donc pas été retenu comme alternative envisageable.

Le critère d'inclusion principal de la cohorte de chiens témoins était une absence de protéinurie significative, associée à un rapport albumine/globulines supérieur ou égal à 0,7.

Ce **seuil de 0,7 pour le rapport Albumine/Globulines a été choisi** pour ne pas réduire trop drastiquement la puissance statistique des tests alors même qu'un rapport albumine/globulines normal chez un chien sain est habituellement compris entre 0,9 et 1,5. Les prélèvements provenant majoritairement d'animaux présentés au CHUV d'ONIRIS pour investigation clinique, les maladies concomitantes extra-thyroïdiennes non protéinuriques, mais ayant des conséquences sur la fonction thyroïdienne, n'ont pu être évitées. Par exemple, la présence d'un processus inflammatoire inhibant la fonction thyroïdienne (Boelen et al., 1993; Fliers et al., 2021) ne peut être exclue chez les animaux constituant le groupe témoin. **Certains chiens souffrant de maladies concomitantes** ont ainsi été conservés pour l'analyse des données.

2. Taille de la population d'étude

La limite majeure de cette étude réside dans le **faible nombre de chiens inclus dans l'étude**, soit **33 cas** (**24 chiens** dans la cohorte protéinurique et **9 chiens** dans la cohorte témoin).

L'investissement matériel, financier et humain nécessaire est en grande partie à l'origine de cet effectif réduit. A cela s'ajoute la nécessité d'un effort de recrutement important, car les **conditions d'inclusion et d'exclusion** dans le groupe témoin et le groupe protéinurique ont rendu ce **recrutement difficile**. Pour le groupe témoin notamment, il s'agissait de conserver les chiens sans protéinurie (donc avec un RPCU <0,5), or la réalisation d'un **RPCU** par le vétérinaire **sans forte suspicion de protéinurie** préalable n'est pas courante. Une recherche d'échantillons d'urine, sur lesquels un **RPCU n'était pas exigé** et pour lesquels il existait un échantillon de sang, a par la suite été entrepris, mais une telle démarche nécessite un temps d'étude plus important pour vraiment porter ses fruits. De plus, **l'effort de recrutement** et les coûts supplémentaires engendrés (prise en charge financière de l'ensemble des dosages sanguins et du RPCU non demandé pour le diagnostic) viennent conforter l'explication de ce nombre limité d'individus témoins.

Enfin, le critère d'exclusion principal de **présence d'hypothyroïdie primaire** (assimilé ici à un résultat de dosage des AATG négatif), appliqué à l'ensemble des cas de l'étude, a conduit à réduire encore davantage la taille des cohortes.

B. Démarche expérimentale

1. Prélèvement et conservation des échantillons

Les échantillons ont été prélevés à **différentes heures** (heure de la consultation), alors que les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes varient notablement au cours d'une journée (Hoh and Oh, 2006). Il a notamment été montré en médecine humaine que la sécrétion de la **TSH** suit un **rythme circadien**, avec une augmentation marquée en début de matinée et un pic nocturne (Arem *et al.*, 1990). Selon une étude coréenne de 2006, une hypothyroïdie canine a même plus de chance d'être diagnostiquée entre 11h et 14h en raison de ces **variations sporadiques** de la FT4, de la TT4 et de la TSH (Hoh *et al.*, 2006).

Cela explique que les valeurs de référence sont souvent déterminées sur au moins **deux échantillons prélevés à des moments différents**. C'est ainsi le cas de la FT4, avec un diagnostic d'hypothyroïdie effectué à LabOniris sur **2 valeurs inférieures 15 pmol/L**.

En pratique, il est difficilement concevable d'imposer un **double prélèvement** sanguin très **chronophage** à une équipe médicale et à un propriétaire, encore moins dans le cas des chiens témoins chez qui le RPCU s'avère dans les valeurs usuelles de l'espèce. L'ensemble des dosages de cette étude a donc été effectué sur **un seul échantillon par chien**, à l'exception de 3 chiens protéinuriques. Afin de limiter la perte de significativité des dosages uniques, des **seuils** de référence **relativement bas** ont été choisis. Ainsi, la FT4 de cette étude est estimée basse si une valeur unique est **inférieure à 10 pmol/L**.

Les échantillons ont par ailleurs tous été analysés après une **congélation à -20°C**, mais la durée de cette congélation a varié de quelques jours à quelques mois. Les notices d'utilisations des différents dosages réalisés autorisent la congélation, sans pour autant préciser la durée possible de conservation. Cependant, plusieurs études confirment la stabilité de la TT4 et de la TSH dans de telles conditions de stockage (Thoresen *et al.*, 1995; Behrend *et al.*, 1998; EL Ezzi *et al.*, 2010).

2. Méthodes d'analyses et significativité des dosages

L'ensemble des dosages de cette étude a été effectué par **trois opérateurs**. Pour **chaque paramètre**, les analyses ont été réalisées par **un seul** des trois opérateurs, dans la **même journée** sur un créneau de **deux heures**. Cette homogénéisation des conditions de réalisation permet de limiter les **biais liés à l'expérimentateur**.

Il est aussi important de rappeler que dans notre étude, la quasi-totalité des prélèvements sanguins a été réalisée sur du **plasma hépariné**, ce qui introduit un **bias de prélèvement** par la présence de fibrinogène. Ce biais n'a cependant que peu d'influence sur les résultats, la fraction protéique bêta n'ayant que peu d'intérêt dans notre étude.

La **sensibilité** et la **spécificité analytique** des immunodosages utilisés est aussi à prendre en compte dans la significativité des résultats. En particulier, les tests canins ne permettent souvent pas de différencier les **valeurs basses de TSH** de valeurs normales. On peut noter cependant que le manque de sensibilité diagnostique affecte beaucoup moins

significativement les valeurs hautes, qui sont celles qui nous intéressent ici (Mooney *et al.*, 2007; Pijnacker *et al.*, 2018).

De la même façon, des résultats d'**AATG négatifs** surviennent chez certains chiens **hypothyroïdiens primaires**. Il aurait été pertinent de rajouter aux dosages entrepris un **test de stimulation à la TRH** chez les chiens protéinuriques et témoins. Une réponse positive à la TRH (hausse de la TSH et de la TT4) indiquerait un bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien, à l'inverse une réponse négative aurait pu permettre d'identifier de façon plus certaine les chiens concernés par une atteinte primaire de la glande thyroïde (Pijnacker *et al.*, 2018). Cependant, l'absence de disponibilité immédiate de tels tests et l'investissement humain, matériel et surtout financier, n'a pas permis de compléter l'exploration thyroïdienne.

Il convient aussi de s'interroger sur la **significativité d'un seul RPCU**, au lieu de la réalisation théorique de 3 mesures chacune à deux semaines d'intervalle. Pour les mêmes raisons que précédemment, des mesures multiples et rapprochées de RPCU ne sont **pas toujours réalisables en clinique**. C'est pourquoi en pratique un diagnostic de protéinurie est établi sur un seul prélèvement d'urine (datant d'il y a moins de 24h). Il est important de remarquer cependant **qu'à minima 25% des cas (n=6)** de notre étude sont en **suivi de protéinurie** lors des prélèvements, et ont ainsi déjà bénéficié de **plusieurs mesures du ratio**.

Un autre biais possiblement engendré par la réalisation d'un RPCU par cystocentèse est la **contamination de l'échantillon par du sang**, pouvant engendrer une augmentation de la valeur obtenue (Vientós-Plotts *et al.* 2018). Ce risque est **minimisé** pour les animaux recrutés au sein du CHUV d'Oniris, chez qui une description de la couleur des urines voire une bandelette urinaire a généralement été effectuée. Ainsi, pour les **18 chiens de notre étude** recrutés au CHUV d'Oniris, **aucune contamination** sanguine des échantillons urinaires n'est mentionnée.

3. Analyses statistiques

Une **erreur dans la saisie des données** d'analyse ou anamnestico-cliniques ne peut pas être entièrement écartée. Cependant, une relecture à **quatre reprises** de la base de données entièrement complétée minimise ce risque d'erreur.

Par ailleurs, pour les raisons présentées plus en amont, l'effectif du groupe témoin est particulièrement restreint, réduisant ainsi la **puissance des différents tests statistiques**.

II. INFLUENCE DES FACTEURS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, ANAMNESTIQUES ET CLINIQUES SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE

A. Facteurs épidémiologiques

1. Race et format racial

Plusieurs études ont montré l'**influence de la race** sur les concentrations sanguines en hormones thyroïdiennes, comme notamment le lévrier chez qui la concentration sanguine en TT4 semble physiologiquement plus basse (Shiel *et al.*, 2021). Il a été présumé que les variations dans la **séquence génétique** ou dans la **concentration** circulante de la **TBG** (*Thyroid Binding Globulin*) seraient, au moins partiellement, responsables de la différence de profil hormonal constatée entre les races canines (Shiel *et al.*, 2021).

Dans l'étude de Hegstad-Davies *et al.* de 2015, les concentrations sanguines de TT4, FT4 et TSH varient notablement entre les sept différentes races analysées (Hegstad-Davies *et al.*, 2015). Les races de **petit gabarit** auraient ainsi une concentration sérique en TT4 significativement **supérieure** à celle des races de plus grand format (Hoh *et al.*, 2006). **Dans notre étude**, où les chiens de petit format représentent presque un tiers de la population d'étude, une telle influence du gabarit n'a **pas été constatée**. L'absence de résultat significatif quant à une possible influence raciale peut s'expliquer d'abord par le faible effectif étudié et ensuite par les races représentées ici, différentes de celles de l'étude de Hoh *et al.*

2. Âge

Une **diminution de la TT4 et FT4** circulantes et une **augmentation de la TSH** sanguine seraient observées lorsque l'âge des chiens augmente (Hegstad-Davies *et al.*, 2015; Nishii *et al.*, 2019). Ces données sont confortées par une étude de 2006 dont les chiens âgés de plus de 6 ans ont une concentration en TT4 sérique plus basse que les chiens de moins de 1 an (Hoh *et al.*, 2006).

Dans notre étude, des constatations similaires sont faites concernant la TT4 et la FT4 sanguines, avec une **corrélation négative faible (R = -0,5)** pour la **TT4 sanguine**. En revanche dans notre cas, la **TSH** n'est **pas** statistiquement **corrélée** à l'âge.

3. Sexe et statut reproducteur

L'influence du sexe sur les valeurs sanguines des hormones thyroïdiennes est **controversée**. Ainsi, Hoh *et al.*, tout comme **dans notre étude**, ne constate **pas de différence** apparente de la TT4 sanguine entre mâles et femelles, alors que l'étude de Hegstad-Davies *et al.* montre des TT4 et FT4 en moyenne **plus élevées** chez les **femelles** du groupe d'étude constitués de 693 chiens sains (Hoh *et al.*, 2006; Hegstad-Davies *et al.*, 2015).

Concernant la **TSH**, une étude menée à l'Université de Gifu au Japon s'est intéressée aux potentiels **facteurs de risque** de développement d'une hypothyroïdie fonctionnelle avec TSH sanguine élevée chez le Chien. Ainsi, parmi les chiens atteints, les mâles entiers et les femelles stérilisées présenteraient un risque plus élevé d'avoir une concentration sanguine en TSH élevée (Nishii *et al.*, 2019). Là encore, alors que les mâles entiers et les femelles stérilisées représentent presque **70% des chiens protéinuriques dans notre étude**, aucune influence du sexe ou du statut reproducteur n'a été statistiquement identifiée.

B. Facteurs anamnestiques et cliniques

1. Tableaux cliniques

Les signes cliniques prédominants des chiens **protéinuriques** de notre étude concernent une atteinte de l'**état général** ou une atteinte **urinaire** (PUPD, malpropreté). Une influence de l'**évolution du poids ou de l'appétit** sur les résultats n'est **pas mise en évidence**.

L'expression fréquente d'une **fatigabilité** ou d'un **abattement** chez les chiens protéinuriques concorde avec l'éventuelle survenue d'une **hypothyroïdie fonctionnelle secondaire à la perte protéique**. En effet, l'**intolérance à l'effort** fait partie des signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie (Gauthier, 2016). Cette interprétation est renforcée par une **teneur sanguine en TT4 diagnostiquée basse** (inférieure à 25 nmol/L) chez les **trois quarts** des cas de chiens protéinuriques présentant de la **fatigabilité** et **100%** de ceux présentant de l'**abattement**.

Les symptômes urinaires, et notamment la **PUPD**, ne sont **pas** statistiquement **davantage représentés** chez les chiens protéinuriques par rapport aux chiens témoins. Cette constatation, compte tenu des limites de l'étude déjà évoquées, n'est **pas surprenante**. En effet, la réalisation d'une **cystocentèse** par le vétérinaire traitant ou les cliniciens du CHUV d'Oniris est généralement justifiée par la présence de signes **urinaires**. La possibilité de **recrutement d'animaux sains** étant **difficilement réalisable** et éthiquement critiquable, la plupart des cas témoins de notre étude sont des cas chez qui une analyse d'urine s'inscrivait dans une démarche clinique en vue de **caractériser une maladie souvent associée à un trouble urinaire**.

On peut cependant noter que la **moitié des chiens protéinuriques** présente une **PUPD**, et que la **quasi-totalité** de ces cas est aussi concernée par une valeur de **TT4 sanguine diagnostiquée basse** (inférieure à 25 nmol/L). Cette constatation n'est pas réalisée pour les chiens témoins présentant une PUPD. Ainsi, bien que la PUPD ne soit pas spécifique de l'hypothyroïdie ni synonyme de protéinurie, elle semble **très souvent présente** lors d'**hypothyroïdie fonctionnelle associée à une perte protéique**.

2. Affections protéinuriantes et comorbidités

Par définition, l'hypothyroïdie fonctionnelle est une dépression de la fonction thyroïdienne consécutive à une adaptation de l'organisme à divers **facteurs pathologiques**.

Dans le cadre de notre étude, et en fonction des informations anamnestiques et cliniques répertoriées, certaines affections en particulier sont à prendre en considération : **l'entéropathie exsudative**, la **leishmaniose** et **l'hypercorticisme**.

L'**entéropathie exsudative** peut influencer le profil hormonal thyroïdien (Baudry, 2021). Les chiens atteints ou suspects de cette maladie ont donc été **écartés** de notre étude. Toutefois, la perte protéique digestive passée inaperçue lors de **diarrhée intermittente chronique**, non signalée par le propriétaire ou non mentionnée par le vétérinaire, reste une possibilité à prendre en compte dans l'interprétation des résultats, d'autant plus que la perte protéique digestive n'est pas systématiquement accompagnée de troubles digestifs.

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que des chiens sans manifestation clinique de **leishmaniose** mais **séropositifs** pouvaient présenter une concentration sanguine en TT4, voire en FT4, diminuée. Une cause possible serait l'infiltration et la destruction de la glande thyroïde par les macrophages infectés par *Leishmania infantum* (Saridomichelakis *et al.*, 2013; Khaleghi *et al.*, 2018). Bien qu'un chien leishmanien ait été retiré du groupe témoin dans notre étude (il présentait par ailleurs un rapport Albumine/Globulines inférieur à 0,6, ce qui était un critère d'exclusion), **il ne peut être totalement exclu que les chiens inclus dans le groupe témoin soient atteints de leishmaniose en l'absence d'examen sérologique systématique**. Les concentrations sanguines en TT4 et FT4 de ce chien ne semblent cependant pas être impactées par cette éventuelle comorbidité.

En parallèle, la leishmaniose étant une cause possible de **protéinurie rénale** chez le Chien (glomérulopathie par dépôts d'immun-complexes), l'affection est aussi présente dans les **hypothèses cliniques** de **deux cas** du groupe protéinurique, sans pour autant être confirmée. A l'origine d'un **processus inflammatoire et infectieux majeur**, la maladie pourrait entraîner une chute du rapport Albumine/Globulines non liée à la protéinurie mais secondaire à l'inflammation. Pour maintenir la pression oncotique modifiée par l'augmentation de certaines globulines, protéines positives de l'inflammation, l'organisme diminue sa production d'albumine, en particulier lors de processus inflammatoire. L'**albumine** est en effet la principale **protéine négative de l'inflammation**, sa production hépatique étant inhibée par les cytokines inflammatoires IL-1 et IL-6 (Sheinenzon *et al.*, 2021). Cependant, un retrait de ces deux cas hypothétiquement atteints de leishmaniose aurait entraîné une **diminution de la puissance des tests statistiques**, et aurait introduit un **biais** estimé **plus important**.

Deux chiens protéinuriques de notre étude présentent un **hypercorticisme confirmé biologiquement**. Un troisième est suspecté, sur la base de signes cliniques compatibles. Au même titre que la baisse de sécrétion d'hormones thyroïdiennes, l'organisme réagit lors de tout **stress organique**, dont inflammatoire, par une stimulation du système hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien aboutissant à une augmentation de sécrétion de cortisol (**hypercorticisme fonctionnel**) (Charmandari *et al.*, 2005). Or, il a été montré qu'une production excessive de glucocorticoïdes peut entraîner une **hypertension artérielle** avec augmentation de la **filtration glomérulaire**, propice à l'apparition d'une protéinurie (Smets *et al.*, 2010).

Pour les mêmes raisons que la leishmaniose, il a néanmoins été décidé de **conserver ces cas**, d'autant plus que seul un de ces trois chiens présente un rapport Albumine/Globulines inférieur à 0,6.

3. Traitements concomitants

Plusieurs études ont montré que certains principes actifs comme les **glucocorticoïdes** ou le **phénobarbital**, peuvent affecter la fonction thyroïdienne en inhibant le système hypothalamo-hypophysio-thyroïdien, ou en perturbant le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes (Daminet et al., 1999; Fliers et al., 2021). On parle alors d'**hypothyroïdie** fonctionnelle d'origine **iatrogène**.

Ainsi, l'existence d'un **traitement à base de corticoïdes** devrait idéalement faire partie des critères d'exclusion de notre étude, et ce pour les deux cohortes. Il s'est avéré **qu'un seul des 33 cas**, présentait un tel traitement, sans aucune autre contre-indication éventuelle à son recrutement. Pour les mêmes raisons exposées concernant les comorbidités, un **choix dans les restrictions de sélection** a dû être fait afin de conserver une **significativité statistique suffisante** des résultats.

III. INFLUENCE DE LA PROTÉINURIE SUR LES PROFILS PROTÉIQUES

La valeur médiane de l'**albumine urinaire des chiens protéiques** de notre étude est de **1,2 g/L**, soit **4 fois** le seuil supérieur théorique caractérisant une microalbuminurie (0,3 g/L) (Harley et al. 2012). Il y a donc une **albuminurie** significativement augmentée chez les chiens recrutés présentant une protéinurie.

En parallèle, il a été montré qu'une **augmentation de la fraction des alpha-2 globulines** s'observe lors de syndromes néphrotiques par augmentation de la **synthèse d'alpha-2-macroglobuline** dont le poids moléculaire ne permet pas le passage de la barrière glomérulaire (De Sain-van der Velden et al., 1998). Dans notre étude, la fraction des alpha-2-globulines sur les **électrophorèses de protéines sanguines** est en effet significativement plus élevée chez les chiens protéinuriques par rapport au groupe témoin. Il existe par ailleurs une **corrélation fortement positive entre le RPCU et la fraction des alpha-2 globulines**.

Cette synthèse accrue de l'alpha-2-macroglobuline serait corrélée à la présence d'albumine dans les urines lors de syndrome néphrotique (De Sain-van der Velden et al., 1998). Dans notre étude, une **corrélation négative faible** entre les **alpha-2-globuline et l'albumine sanguines** est également observée.

Pour rappel, l'albumine est une protéine de transport majeure des hormones thyroïdiennes dans le sang chez le Chien (16 à 40% de la TT4 y serait liée) (Shiel *et al.*, 2021). Il semble donc plausible que la **fuite urinaire** d'albumine observée dans notre étude s'accompagne de la fuite des hormones thyroïdiennes qu'elle transporte, à l'origine d'une hypothyroïdie fonctionnelle.

Néanmoins, l'**albumine** étant la principale **protéine négative de l'inflammation** (Sheinenzon et al., 2021), il ne faut pas négliger le biais introduit par un éventuel **processus inflammatoire** concomitant, qui peut lui aussi perturber le profil protéique sanguin. Ce biais a pu être minimisé dans la cohorte témoin dans laquelle les chiens avec un rapport **Albumine/Globulines inférieur à 0,7** ont été exclus. Il est vrai que les valeurs usuelles du rapport albumine/globulines sont plutôt situées entre 1 et 1,5. Toutefois, si cette condition était appliquée, seul 4 chiens témoins auraient pu être inclus dans l'étude. De plus, ce critère d'inclusion n'a pas été appliqué dans la cohorte des chiens protéinuriques puisque les affections protéinuriantes sont souvent pro-inflammatoires.

La **transthyréline** ayant un plus faible poids moléculaire (56 kDa contre 66 kDa pour l'albumine) (Piechotta *et al.*, 2012; Shiel *et al.*, 2021), elle migre en amont de l'albumine lors d'une électrophorèse, soit dans la **fraction « pré-albumine »**. Dans notre étude, la présence de cette fraction protéique n'a pas pu être quantifiée dans les urines, et n'est présente qualitativement par lecture graphique que chez **4 animaux du groupe protéinurique**. Ainsi, rien ne démontre la présence urinaire augmentée de transthyréline en cas de syndrome néphrotique. Une **quantification** urinaire et sanguine de la transthyréline pourrait être intéressante à réaliser ultérieurement, afin d'être en mesure d'évaluer réellement l'influence de la protéinurie sur la fonction thyroïdienne (Shiel et al 2021 ; Piechotta et al 2012).

La **TBG (Thyroid Binding Globulin)**, glycoprotéine de **75 kDa** chez le Chien (54 kDa chez l'Homme), appartient à la famille des alpha-globulines, avec une mobilité électrophorétique

qualifiée chez l'Homme comme intermédiaire entre celle des **alpha-1 et des alpha-2-globulines** (Tata, 1961; Janssen et al., 2017; Shiel et al., 2021). La **trop faible spécificité** de cette aire de migration et l'absence de données concrètes définies chez le Chien ne nous permettent pas de conclure sur la quantité de TBG présente dans le sang et dans les urines des chiens inclus dans notre étude. Là encore, il serait pertinent d'étudier plus précisément le profil protéique des transporteurs thyroïdiens avec notamment une quantification **spécifique de la TBG**.

Les données électrophorétiques des protéines sanguines sont à nuancer en fonction de la nature du prélèvement sanguin. En effet, le **fibrinogène**, présent dans le plasma, migre dans la **fraction protéique bêta** (Abate et al., 2000). De ce fait, le résultat pour les bêta-globulines peut différer selon que l'analyse sanguine ait été effectuée sur **tube sec ou hépariné**.

Dans notre étude, la quasi-totalité des électrophorèses (à l'exception d'un seul cas du groupe P) a été réalisée sur du **plasma hépariné**, ce qui introduit un biais par la présence de fibrinogène. Cependant, la fraction bêta ne présente qu'une importance très réduite dans le cadre de notre étude, n'étant le site de migration d'aucune protéine d'intérêt.

IV. INFLUENCE DE LA PROTÉINURIE SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE

A. Lien entre la protéinurie et la T4 circulante

1. TT4 et protéinurie

Dans notre étude, il apparaît que la concentration sanguine en **TT4** des chiens protéinuriques est **significativement inférieure** à celle des chiens sans fuite urinaire pathologique de protéines (RPCU inférieur à 0,5), avec une **corrélacion négative modérée** des deux paramètres. Cette différence significative de la TT4 sanguine entre les deux groupes semble majoritairement **dépendre** des chiens présentant une **protéinurie sévère** (RPCU seuil statistiquement identifié comme supérieur ou égal à 4).

Cependant, la **sévérité de la protéinurie** n'a pas pu être statistiquement corrélée à la **TT4 sanguine**, si ce n'est par appréciation qualitative des diagrammes en boîte de la Figure 32-2. Ceci peut s'expliquer par le manque de données de RPCU élevé (seulement 8 chiens inclus dans cette étude ont un RPCU supérieur à 4), reflet de la réalité clinique où les **protéinuries très sévères** sont rares.

Comme vu précédemment, contrairement à l'Homme, une proportion relativement importante de la T4 est transportée par l'albumine (**16-40%**), par la transthyréline (**12-39%**) et par la TBG (**12 à 60%**) (Shiel *et al.*, 2021). C'est pourquoi une altération dans la concentration circulante de ces 3 protéines majeures peut avoir un impact notable sur la concentration sanguine en T4 totale. Cette explication est compatible avec la **corrélacion négative** entre l'**albuminémie et la protéinurie** statistiquement montrée dans notre étude (cf. *supra*). Il aurait été néanmoins intéressant de renforcer cette observation par une **quantification de la TBG**, que les électrophorèses urinaire et sanguine ne suffisent pas à individualiser.

Les résultats obtenus ici sont fortement en faveur de la présence d'**hypothyroxinémie fonctionnelle** secondaire à une **fuite urinaire** de la T4 sanguine sous sa forme liée aux protéines de transport (dont l'albumine).

Cependant, la TT4 n'a été retrouvée qu'en quantité très faible (<6,44 nmol/L) dans l'urine de la majorité des cas de l'étude, protéinuriques ou non. Cela ne confirme pas les observations faites par des études précédentes (Chandurkar *et al.*, 2008). Des **biais expérimentaux** pourraient expliquer une telle constatation, comme le manque de sensibilité analytique du dosage ou une **mauvaise conservation** de la forme liée de la T4 dans les urines après congélation. Le fait que le dosage du seul cas présentant une TT4 urinaire plus élevée (8 nmol/L) ait été réalisé avant conservation au froid dans la bio-banque vient corroborer cette hypothèse. Il serait intéressant de déterminer dans une autre étude l'influence des temps et de la température de congélation sur les dosages urinaires de la TT4.

2. FT4 et protéinurie

Dans notre étude, **aucune corrélation** n'a pu statistiquement être montrée entre la **concentration sanguine en FT4** et la **protéinurie**. Cette absence de relation entre les deux paramètres peut s'expliquer par le biais important lié **au faible effectif du groupe témoin**, où chaque donnée a un impact statistique non négligeable. En effet, le simple **retrait du seul cas** témoin dont la FT4 a été diagnostiquée basse (<10 pmol/L) fait apparaître une **corrélation négative faible à modérée** entre la **FT4 sanguine** et le **RPCU**.

On peut tirer de ces observations que la FT4 sanguine aurait tendance à être **normale à basse** lors de **protéinurie**.

Pour rappel, la **FT4 sanguine** serait **moins sous l'influence** des **facteurs extra-thyroïdiens** que la TT4, à l'exception de NTIS très sévères. Elle resterait donc dans les valeurs de référence de l'espèce lors d'une hypothyroïdie fonctionnelle (Bennaim *et al.*, 2022). De plus, la FT4 éliminée par voie rénale est **partiellement** (65% chez l'Homme) réabsorbée au niveau des **tubules rénaux** (Burke *et al.*, 1976; Mario *et al.*, 2017). Compte tenu de ces données, un **moindre impact** de la protéinurie sur la FT4 sanguine que sur la TT4 sanguine était attendu.

La **filtration** glomérulaire étant néanmoins **augmentée** en cas de protéinurie, le dépassement des capacités de transport tubulaire pourrait expliquer une concentration sanguine en FT4 **modérément diminuée** (Burke *et al.*, 1976).

Cependant, la **FT4 urinaire** de notre étude ne montre **pas de corrélation** avec le profil protéique sanguin ou urinaire, et ne diffère pas significativement entre les deux groupes. Il est possible que la protéinurie soit trop modérée pour engendrer une saturation des transporteurs tubulaires.

Une étude récente (2022) menée sur 146 chiens présentant une hypothyroïdie fonctionnelle **remet** cependant **en cause** la capacité du **dosage immunologique** de la FT4 sanguine à **différencier** une hypothyroïdie primaire d'une hypothyroïdie fonctionnelle dans un contexte de TT4 sanguine basse, par opposition à la **dialyse à l'équilibre** (Bennaim *et al.*, 2022). Même si dans notre cas l'hypothyroïdie primaire est rendue très peu probable par les dosages négatifs aux AATG, la mesure de la FT4 sanguine par dialyse à l'équilibre dans une prochaine étude pourrait apporter plus de précision aux résultats.

B. **Lien entre la protéinurie et la TSH sanguine**

1. TSH sanguine et protéinurie

Dans notre étude, la TSH sanguine des chiens protéinuriques se révèle **significativement supérieure** à celle des chiens témoins, sans qu'une corrélation entre la TSH sanguine et le RPCU n'ait pu être statistiquement établie.

Cette divergence de conclusion peut traduire la présence de valeurs extrêmes dans le groupe P (maximum de 1,1 µg/L), contrairement au groupe T (0,4 µg/L). La **comparaison des médianes**, qui s'affranchit des valeurs extrêmes, semble indiquer qu'il n'y a **pas de différence significative** entre les deux groupes.

A minima, les résultats indiquent qu'il existe bien des cas d'**hyperTSHémie marquée sans hypothyroïdie primaire** chez les chiens présentant une **protéinurie**, et que de tels cas ne sont

pas retrouvés dans le groupe **témoin**, où toutes les concentrations sanguines en TSH sont dans les valeurs de référence définies pour cette étude. En revanche, les **cas d'hyperTSHémie** constatés ne sont **pas en effectif suffisant** pour conclure à une véritable tendance à l'hyperTSHémie lors de fuite protéique urinaire.

Par ailleurs, la TSH sanguine n'est que **peu corrélée** à la **sévérité de la protéinurie**. On peut néanmoins constater que la TSH est **augmentée de 0,1 µg/L** dans le **quartile supérieur de RPCU** (≥ 4), ce qui n'est pas sans rappeler les résultats de certaines études menées chez l'Homme (Kwong *et al.*, 2021).

Cependant, dans une étude menée sur 111 chiens, il a été montré que la TSH n'est **pas** un paramètre fiable à **interpréter seul**. En effet, 25% des chiens primairement hypothyroïdiens de l'expérience avaient une concentration sanguine en TSH endogène dans les valeurs usuelles (Scott-Moncrieff *et al.*, 1998). Cela pourrait expliquer l'absence de hausse significative de la TSH sanguine dans le groupe de chiens protéinuriques de notre étude.

De plus, comme précisé en amont, une **hausse de la TSH** secondaire à une protéinurie peut être « **masquée** » par l'intervention concomitante de plusieurs facteurs physiologiques et pathologiques. Les **critères d'inclusion et d'exclusion** de notre étude étant néanmoins suffisamment nombreux et ayant déjà réduit drastiquement l'effectif initial, une sélection non exhaustive des facteurs contrôlés a dû être réalisée.

2. TSH urinaire et protéinurie

La TSH urinaire de notre étude présente une valeur médiane identique dans les deux groupes. Néanmoins, bien que les TSH urinaires des deux groupes ne soient pas significativement différentes, les valeurs dans l'urine se sont avérées qualitativement beaucoup plus étendues dans le groupe protéinurique que dans le groupe témoin, avec un maximum atteignant 0,7 µg/L pour un RPCU correspondant de 22,4. Or, la **TSH** étant une protéine de **faible poids moléculaire** (28,5 kDa chez l'Homme), il ne serait pas étonnant qu'elle se trouve elle-même **impactée par une protéinurie sévère** (Mario *et al.*, 2017). Grâce à une compensation de la glande thyroïde cependant, les pertes urinaires ne seraient responsables d'une stimulation du système thyroïdien et donc d'une hausse de la TSH, seulement dans les cas où elles sont **massives** (Trouillier *et al.*, 2008). Cela justifierait alors qu'une **stimulation de la production de TSH** par les pertes protéiques urinaires soit **masquée** par la **fuite** de cette même TSH dans les **urines**.

Si une tendance se dessine ici, le **nombre insuffisant** de cas ayant une **protéinurie très marquée** ne permet pas de corroborer statistiquement cette hypothèse.

C. Profils hormonaux mis en évidence et conséquences diagnostiques

En combinant les différents résultats hormonaux, il s'est avéré statistiquement que seul le **profil « TT4 basse »** (TT4 < 25 nmol/L) était **significativement plus représenté** chez les animaux présentant une **protéinurie**.

Cependant, le profil « **TSH élevée** » (17% du groupe protéinurique) et par extension le profil « **TT4 basse - TSH élevée** » (13% du groupe protéinurique) sont complètement **absents du**

groupe témoin. L'effectif réduit du groupe non protéinurique peut expliquer que la différence de proportions ne soit pas statistiquement significative. Là encore, la **poursuite de cette même étude** sur une **cohorte de taille plus conséquente** pourrait permettre d'établir si un profil hormonal particulier se distingue des autres lors de protéinurie chez le Chien.

A ce stade, la présence d'une **TT4** sanguine **basse** lors de protéinurie chez le Chien est **confirmée**, et rend l'**analyse urinaire protéique indispensable** à toute démarche diagnostique chez les chiens protéinuriques. Le fait que la concentration sanguine en TSH soit parfois augmentée et celle en FT4 parfois diminuée, montre aussi que le diagnostic d'**hypothyroïdie primaire** lors de protéinurie doit toujours être **établi avec précaution**, et de préférence après **résolution** de la **protéinurie**.

Il s'agissait avant tout d'explorer par cette **étude préliminaire** des **tendances**, et il est ainsi essentiel de poursuivre le recrutement entrepris sur une plus longue période afin de **renforcer statistiquement** les résultats.

CONCLUSION

L'**hypothyroïdie fonctionnelle** est une dysendocrinie secondaire à une altération du métabolisme des hormones thyroïdiennes chez des animaux euthyroïdiens. Elle peut être la conséquence de nombreux facteurs physiologiques et pathologiques. Étant donnée la place centrale occupée par les **protéines plasmatiques** dans le **transport** sanguin de ces hormones, une perte protéique, comme c'est le cas lors de **protéinurie**, pourrait perturber la fonction thyroïdienne et être à l'origine d'une **hypothyroïdie fonctionnelle**.

La fuite urinaire des hormones thyroïdiennes a par ailleurs été montrée en médecine humaine comme possiblement associée à une hausse compensatoire de la production de TSH. A notre connaissance, aucune étude similaire n'a été entreprise chez l'espèce canine.

Notre **étude clinique**, menée sur **33 cas**, vise ainsi à évaluer l'impact d'une protéinurie sur les profils hormonaux thyroïdiens à travers l'étude de la TT4, la FT4, la TSH et les protéines sanguines et urinaires.

Les résultats obtenus montrent un profil hormonal thyroïdien « **TT4 basse** » statistiquement plus représenté dans la population de chiens protéinuriques, ainsi qu'une **corrélation négative** entre les **profils protéiques urinaire et sanguin**. Ces données confirment l'appartenance du syndrome néphrotique au groupe des affections pouvant engendrer un NTIS (*Non-Thyroidal Illness Syndrome*). A cela s'ajoute une **FT4 normale à basse**, en accord avec la majorité des études menées sur ce sujet chez l'Homme.

Cependant, l'hypothyroxinémie fonctionnelle avec **hyperTSHémie**, constatée à plusieurs reprises en médecine humaine, n'a **pas été statistiquement retrouvée** dans notre étude menée chez le **Chien**. Plusieurs hypothèses sont avancées, comme la possibilité de l'intervention de facteurs extra-thyroïdiens (maladies concomitantes), ou encore une **hausse** de la production de TSH **masquée** par une **perte urinaire**, notamment lors de protéinurie sévère.

A travers notre étude, la possibilité d'une **hypothyroïdie fonctionnelle** secondaire à une fuite de la TT4 par les urines lors de syndrome néphrotique chez le Chien apparaît plus que vraisemblable. Les **conséquences diagnostiques et thérapeutiques** de cette constatation sont non négligeables. En effet, l'**analyse urinaire** lors de suspicion d'hypothyroïdie, primaire ou fonctionnelle, apparaît alors des plus **pertinentes**, et pourrait sans aucun doute améliorer l'**efficacité de prise en charge**.

Pour ce qui est de l'**hyperTSHémie**, rien ne vient ici statistiquement confirmer son lien avec une **protéinurie** chez le Chien. Néanmoins, les observations qualitatives et semi-quantitatives effectuées dans notre étude ne permettent pas non plus d'écarter cette hypothèse.

Cette thèse à vocation d'**étude préliminaire** vise à **identifier des tendances** pour **orienter les recherches** ultérieures sur le sujet. Afin de renforcer la **puissance statistique**, le recrutement de cas, long et fastidieux, se poursuivra a posteriori afin de venir corroborer ou infirmer les résultats obtenus dans notre étude.

BIBLIOGRAPHIE

- Abate, O. *et al.* (2000) 'Canine Serum Protein Patterns Using High-Resolution Electrophoresis (HRE)', *The Veterinary Journal*, 159(2), pp. 154–160. doi:10.1053/tvjl.1999.0407.
- Araujo, R.L. and Carvalho, D.P. (2011) 'Bioenergetic impact of tissue-specific regulation of iodothyronine deiodinases during nutritional imbalance', *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 43(1), pp. 59–65. doi:10.1007/s10863-011-9327-x.
- Arem, R. and Deppe, S. (1990) 'Fatal nonthyroidal illness may impair nocturnal thyrotropin levels', *The American Journal of Medicine*, 88(3), pp. 258–262. doi:10.1016/0002-9343(90)90151-3.
- Assié, G. *et al.* (2004) 'Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Méthodes de dosage, de biologie moléculaire, et pharmacologie endocrine', p. 13.
- Baudry, M. (2021) 'Évaluation de la fonction thyroïdienne lors de troubles digestifs chez le chien : étude de 69 cas', Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes: Oniris, 162 p.
- Behrend, E.N., Kemppainen, R.J. and Young, D.W. (1998) 'Effect of storage conditions on cortisol, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in serum and plasma of dogs', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(10), pp. 1564–1568.
- Bennaïm, M. *et al.* (2022) 'Free thyroxine measurement by analogue immunoassay and equilibrium dialysis in dogs with non-thyroidal illness', *Research in Veterinary Science*, 147, pp. 37–43. doi: 10.1016/j.rvsc.2022.03.016.
- Boelen, A., Platvoet-Ter Schiphorst, M.C. and Wiersinga, W.M. (1993) 'Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77(6), pp. 1695–1699. doi:10.1210/jcem.77.6.8263160.
- Boye, N. (1986) 'Thyroxine monodeiodination in normal human kidney tissue in vitro', *Acta Endocrinologica*, 112(4), pp. 536–540. doi:10.1530/acta.0.1120536.
- Burke, C.W. and Shakespear, R.A. (1976) 'Triiodothyronine and Thyroxine in Urine. II. Renal Handling, and Effect of Urinary Protein', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 42(3), pp. 504–513. doi:10.1210/jcem-42-3-504.
- Chadha, V. and Alon, U.S. (1999) 'Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome', *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 13(3), pp. 209–211. doi:10.1007/s004670050594.
- Chan, V. (1974) 'The Assay of Urinary Thyroid Hormones for Assessing Thyroid Function', *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, 11(1–6), pp. 120–129. doi:10.1177/000456327401100141.

Chandurkar, V., Shik, J. and Randell, E. (2008) 'Exacerbation of Underlying Hypothyroidism Caused by Proteinuria and Induction of Urinary Thyroxine Loss: Case Report and Subsequent Investigation', *Endocrine Practice*, 14(1), pp. 97–103. doi:10.4158/EP.14.1.97.

Charmandari, E., Tsigos, C. and Chrousos, G. (2005) 'ENDOCRINOLOGY OF THE STRESS RESPONSE', *Annual Review of Physiology*, 67(1), pp. 259–284. doi:10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816.

Coscia, F. *et al.* (2020) 'The structure of human thyroglobulin', *Nature*, 578(7796), pp. 627–630. doi:10.1038/s41586-020-1995-4.

D'Amico, G. and Bazzi, C. (2003) 'Pathophysiology of proteinuria', *Kidney International*, 63(3), pp. 809–825. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00840.x.

Damiet, S. *et al.* (1999) 'Short term influence of prednisone and phenobarbital on thyroid function in euthyroid dogs', 40, p. 5.

Damiet, S. and Ferguson, D.C. (2003) 'Influence of Drugs on Thyroid Function in Dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(4), pp. 463–472.

Der Velden, M.G.M. de S. *et al.* (1998) 'Plasma α 2 macroglobulin is increased in nephrotic patients as a result of increased synthesis alone', *Kidney International*, 54(2), pp. 530–535. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00018.x.

Dixon, M., Reid, S.W.J. and Mooney, C.T. (1999) 'Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism', *Veterinary Record*, 145(17), pp. 481–487. doi:10.1136/vr.145.17.481.

EL Ezzi, A.A., El-Saidi, M.A. and Kuddus, R.H. (2010) 'Long-term stability of thyroid hormones and DNA in blood spots kept under varying storage conditions: Stability of thyroid hormones in blood', *Pediatrics International*, 52(4), pp. 631–639. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03101. x.

Ettinger, S.J., Feldman, E.C. and Côté, E. (eds) (2017) *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. Eighth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier.

Faber, J. *et al.* (1981) 'Urinary Excretion of Free and Conjugated 3',5'-Diiodothyronine and 3,3'-Diiodothyronine*', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 53(3), pp. 587–593. doi:10.1210/jcem-53-3-587.

Fabris, N., Mocchegiani, E. and Provinciali, M. (1995) 'Pituitary-Thyroid Axis and Immune System: A Reciprocal Neuroendocrine-Immune Interaction', *Hormone Research*, 43(1–3), pp. 29–38. doi:10.1159/000184234.

Feher, J. (2012) 'The Thyroid Gland', in *Quantitative Human Physiology*. Elsevier, pp. 883–894. doi:10.1016/B978-0-12-800883-6.00086-0.

Feinstein, E.I. *et al.* (1982) 'Thyroid Function in Patients with Nephrotic Syndrome and Normal

- Renal Function', *American Journal of Nephrology*, 2(2), pp. 70–76. doi:10.1159/000166587.
- Fliers, E. and Boelen, A. (2021) 'An update on non-thyroidal illness syndrome', *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(8), pp. 1597–1607. doi:10.1007/s40618-020-01482-4.
- Fonseca, V. *et al.* (1991) 'Can urinary thyroid hormone loss cause hypothyroidism?', *The Lancet*, 338(8765), pp. 475–476. doi:10.1016/0140-6736(91)90546-2.
- Fukata, S. *et al.* (2022) 'Hypothyroidism due to nephrotic syndrome: a notable clinical entity', *Endocrine Journal*, 69(3), pp. 307–311. doi:10.1507/endocrj.EJ21-0387.
- Gauthier, C. (2016) 'Évaluation de l'intérêt du dosage des anticorps anti-thyroglobuline dans le diagnostic de l'hypothyroïdie canine. (Étude de 155 cas cliniques)'. Nantes : Oniris, 120 p.
- Gavin, L.A. *et al.* (1978) 'Alterations in Serum Thyroid Hormones and Thyroxine-Binding Globulin in Patients with Nephrosis*', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 46(1), pp. 125–130. doi:10.1210/jcem-46-1-125.
- Gilles, R., *et al.* (2008) 'Thyroid function in patients with proteinuria', 66(11), p. 3.
- Giunti, M. *et al.* (2017) 'Retrospective evaluation of circulating thyroid hormones in critically ill dogs with systemic inflammatory response syndrome', *Journal of Veterinary Science*, 18(4), p. 471. doi:10.4142/jvs.2017.18.4.471.
- Greco, D.S. and Davidson, A.P. (eds) (2017) *Small animal endocrinology and reproduction*. Hoboken: Wiley Blackwell (Blackwell's five-minute veterinary consult. Clinical companion).
- Hardy, J.J., Thomas, C.L. and Utiger, R.D. (1986) 'Characteristics of Thyroxine 5'-Deiodinase Activity in Human Liver', *The American Journal of the Medical Sciences*, 292(4), pp. 193–197. doi:10.1097/00000441-198610000-00002.
- Harley, L. and Langston, C. (2012) 'Proteinuria in dogs and cats', *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 53(6), pp. 631–638.
- Hegstad-Davies, R.L. *et al.* (2015) 'Breed-specific reference intervals for assessing thyroid function in seven dog breeds', *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 27(6), pp. 716–727. doi:10.1177/1040638715606953.
- Hoffman, J.M. *et al.* (2018) 'The companion dog as a model for human aging and mortality', *Aging Cell*, 17(3), p. e12737. doi:10.1111/accel.12737.
- Hoh, W.-P. and Oh, T.-H. (2006) 'Circadian variations of serum thyroxine, free thyroxine and 3,5,3'triiodothyronine concentrations in healthy dogs', *Journal of Veterinary Science*, 7(1), p. 25. doi:10.4142/jvs.2006.7.1.25.
- Hulbert, A.J. (2000) 'Thyroid hormones and their effects: a new perspective', *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 75(4), pp. 519–631. doi:10.1017/S146479310000556X.

Janssen, S.T. and Janssen, O.E. (2017) 'Directional thyroid hormone distribution via the blood stream to target sites', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 458, pp. 16–21. doi:10.1016/j.mce.2017.02.037.

Junglee, N.A., Scanlon, M.F. and Rees, D.A. (2006) 'Increasing thyroxine requirements in primary hypothyroidism: don't forget the urinalysis!', *Journal of Postgraduate Medicine*, 52(3), pp. 201–203.

Kaneko, J.J. (2008) 'Thyroid Function', in *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. Elsevier, pp. 623–634. doi:10.1016/B978-0-12-370491-7.00020-9.

Kantrowitz, L.B. *et al.* (2001) 'Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(6), pp. 765–769. doi:10.2460/javma.2001.219.765.

Khaleghi Einakchi, M. *et al.* (2018) 'Canine visceral leishmaniasis: the relationship of blood serum thyroid hormones, lipids, and lipoproteins with clinical status', *Parasitology Research*, 117(12), pp. 3761–3765. doi:10.1007/s00436-018-6076-3.

Klecha, A.J. *et al.* (2006) 'Integrative study of hypothalamus–pituitary–thyroid–immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway', *Journal of Endocrinology*, 189(1), pp. 45–55. doi:10.1677/joe.1.06137.

Köhrle, J. (2019) 'The Colorful Diversity of Thyroid Hormone Metabolites', *European Thyroid Journal*, 8(3), pp. 115–129. doi:10.1159/000497141.

Kopp, P. and Solis-S, J.C. (2009) 'Thyroid Hormone Synthesis', in *Clinical Management of Thyroid Disease*. Elsevier, pp. 19–41. doi:10.1016/B978-1-4160-4745-2.00003-1.

Kwong, N. *et al.* (2021) 'Severity of Proteinuria Is Directly Associated With Risk of Hypothyroidism in Adults', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(2), pp. e757–e762. doi:10.1210/clinem/dgaa872.

Landek, M. and Caturegli, P. (2009) 'Anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis', in *Clinical Management of Thyroid Disease*. Elsevier, pp. 3–6. doi:10.1016/B978-1-4160-4745-2.00001-8.

Larsson, M. (1984) 'Thyroid Hormone Binding in Serum of 15 Vertebrate Species: Isolation of Thyroxine-Binding Globulin and Prealbumin Analogs', *General and Comparative Endocrinology*, 58, pp. 360–375.

Larsson, M. and Pettersson, T. (1987) 'Purification and partial characterization of thyroid hormone binding proteins in canine serum', *Domestic Animal Endocrinology*, 4(4), pp. 215–229. doi:10.1016/0739-7240(87)90018-X.

Lees, G.E. *et al.* (2005) 'Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal)', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(3), pp. 377–385. doi:10.1111/j.1939-1676.2005.tb02713.x.

Littman, M.P. (2011) 'Protein-losing Nephropathy in Small Animals', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(1), pp. 31–62. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.09.006.

Littman *et al.* (2013) 'Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, pp. S19–S26. doi:10.1111/jvim.12223.

Luca, F., Goichot, B. and Brue, T. (2010) 'Les dyshormonémies des affections non thyroïdiennes', *Annales d'Endocrinologie*, 71, pp. S13–S24. doi:10.1016/S0003-4266(10)70003-2.

Lui, D.T.W. *et al.* (2021) 'Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(2), pp. e926–e935. doi:10.1210/clinem/dgaa813.

Luongo, C., Dentice, M. and Salvatore, D. (2019) 'Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis', *Nature Reviews Endocrinology*, 15(8), pp. 479–488. doi:10.1038/s41574-019-0218-2.

Lyon, S.D. *et al.* (2010) 'Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio, and species-specific ELISA methods for detection of albumin in urine samples of cats and dogs', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(8), pp. 874–879. doi:10.2460/javma.236.8.874.

Magner, J. *et al.* (1997) 'Transiently Decreased Sialylation of Thyrotropin (TSH) in a Patient with the Euthyroid Sick Syndrome', *Thyroid*, 7(1), pp. 55–61. doi:10.1089/thy.1997.7.55.

Mario, F.D. *et al.* (2017) 'Hypothyroidism and Nephrotic Syndrome: Why, When and How to Treat', *Current Vascular Pharmacology*, 15(5). doi:10.2174/1570161115999170207114706.

Mendel, C.M. *et al.* (1987) 'Thyroid Hormone-Binding Proteins in Plasma Facilitate Uniform Distribution of Thyroxine within Tissues: A Perfused Rat Liver Study*', *Endocrinology*, 120(5), pp. 1742–1749. doi:10.1210/endo-120-5-1742.

Mooney, C.T., Peterson, M.E. and British Small Animal Veterinary Association (eds) (2012) *BSAVA manual of canine and feline endocrinology*. 4th ed. Quedgeley: BSAVA.

Mooney, C.T., Shiel, R.E. and Dixon, R.M. (2007) 'Thyroid hormone abnormalities and outcome in dogs with non-thyroidal illness', *Journal of Small Animal Practice*. doi:10.1111/j.1748-5827.2007.00418.x.

Moreno, M. *et al.* (1994) 'Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase', *FEBS Letters*, 344(2–3), pp. 143–146. doi:10.1016/0014-5793(94)00365-3.

Mullur, R., Liu, Y.-Y. and Brent, G.A. (2014) 'Thyroid Hormone Regulation of Metabolism', *Physiological Reviews*, 94(2), pp. 355–382. doi:10.1152/physrev.00030.2013.

Murgier, P. *et al.* (2009) 'Comparison of semiquantitative test strips, urine protein electrophoresis, and an immunoturbidimetric assay for measuring microalbuminuria in dogs', *Veterinary Clinical Pathology*, 38(4), pp. 485–492. doi:10.1111/j.1939-165X.2009.00176.x.

Nachreiner, R.F. *et al.* (1998) 'Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with nonthyroidal illness', *American Journal of Veterinary Research*, 59(8), pp. 951–955.

Nishii, N. *et al.* (2019) 'Risk factors for low plasma thyroxine and high plasma thyroid-stimulating hormone concentrations in dogs with non-thyroidal diseases', *Journal of Veterinary Medical Science*, 81(8), pp. 1097–1103. doi:10.1292/jvms.19-0169.

Oikonomidis, I.L. *et al.* (2021) 'Serial measurement of thyroid hormones in hospitalised dogs with canine parvoviral enteritis: Incidence of non-thyroidal illness syndrome and its association with outcome and systemic inflammatory response syndrome', *The Veterinary Journal*, 274, p. 105715. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105715.

Piechotta, M. *et al.* (2012) 'Serum transthyretin concentration is decreased in dogs with nonthyroidal illness', *Veterinary Clinical Pathology*, p. n/a-n/a. doi:10.1111/j.1939-165X.2011.00394. x.

Pijnacker, T. *et al.* (2018) 'Use of basal and TRH-stimulated plasma growth hormone concentrations to differentiate between primary hypothyroidism and nonthyroidal illness in dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(4), pp. 1319–1324. doi:10.1111/jvim.15139.

Pillar, T.M. and Seitz, H.J. (1997) 'Thyroid hormone and gene expression in the regulation of mitochondrial respiratory function', *European Journal of Endocrinology*, 136(3), pp. 231–239. doi:10.1530/eje.0.1360231.

Politano, S.A., Colbert, G.B. and Hamiduzzaman, N. (2020) 'Nephrotic Syndrome', *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 47(4), pp. 597–613. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.002.

Pullen, W.H. and Hess, R.S. (2006) 'Hypothyroid Dogs Treated with Intravenous Levothyroxine', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), pp. 32–37. doi:10.1111/j.1939-1676.2006.tb02820.x.

Reilly, C.P. and Wellby, M.L. (1983) 'Slow Thyroxine Binding Globulin in the Pathogenesis of Increased Dialysable Fraction of Thyroxine in Nonthyroidal Illnesses', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 57(1), pp. 15–18. doi:10.1210/jcem-57-1-15.

Riesco-Eizaguirre, G. and Santisteban, P. (2006) 'A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications', *European Journal of Endocrinology*, 155(4), pp. 495–512. doi:10.1530/eje.1.02257.

Rosychuk, R.A.W. (1982) 'Thyroid Hormones and Antithyroid Drugs', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 12(1), pp. 111–148. doi :10.1016/S0195-5616(82)50012-5.

Saffari, F. *et al.* (2020) 'Thyroid Dysfunction in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome

Attending a Paediatric Hospital in Qazvin, Iran', *Sultan Qaboos University Medical Journal [SQUMJ]*, 20(4), pp. e332-338. doi:10.18295/squmj.2020.20.04.009.

Saponaro, F. *et al.* (2020) 'Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR β) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders', *Frontiers in Medicine*, 7, p. 331. doi:10.3389/fmed.2020.00331.

Saridomichelakis, M.N. *et al.* (2013) 'Thyroid function in 36 dogs with leishmaniosis due to *Leishmania infantum* before and during treatment with allopurinol with or without meglumine antimonate', *Veterinary Parasitology*, 197(1–2), pp. 22–28. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.04.038.

Schneider, M.J. *et al.* (2006) 'Targeted Disruption of the Type 1 Selenodeiodinase Gene (Dio1) Results in Marked Changes in Thyroid Hormone Economy in Mice', *Endocrinology*, 147(1), pp. 580–589. doi:10.1210/en.2005-0739.

Scott-Moncrieff, J.C. *et al.* (1998) 'Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(3), pp. 387–391.

Sheinenzon, A. *et al.* (2021) 'Serum albumin levels and inflammation', *International Journal of Biological Macromolecules*, 184, pp. 857–862. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.140.

Shiel, R.E. *et al.* (2021) 'Qualitative and semiquantitative assessment of thyroid hormone binding proteins in greyhounds and other dog breeds', *Domestic Animal Endocrinology*, 76, p. 106623. doi: 10.1016/j.domaniend.2021.106623.

Singh, S. *et al.* (2021) 'Thyroid function in patients with idiopathic nephrotic syndrome', *International Urology and Nephrology*, 53(9), pp. 1859–1864. doi:10.1007/s11255-020-02778-3.

Sinha, R.A., Singh, B.K. and Yen, P.M. (2018) 'Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism', *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), pp. 259–269. doi:10.1038/nrendo.2018.10.

Smets, P. *et al.* (2010) 'Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney', *General and Comparative Endocrinology*, 169(1), pp. 1–10. doi: 10.1016/j.ygcn.2010.07.004.

Sorrenti, S. *et al.* (2021) 'Iodine: Its Role in Thyroid Hormone Biosynthesis and Beyond', *Nutrients*, 13(12), p. 4469. doi:10.3390/nu13124469.

Tata, J.R. (1961) 'Nature of Thyroxine-binding Globulin in Human Serum', *Nature*, 189(4764), pp. 573–574. doi:10.1038/189573a0.

Thoresen, S.I. *et al.* (1995) 'Effects of Storage Time and Freezing Temperature on Clinical Chemical Parameters From Canine Serum and Heparinized Plasma', *Veterinary Clinical Pathology*, 24(4), pp. 129–133. doi:10.1111/j.1939-165X.1995.tb00954.x.

Tibaldi, J.M. and Surks, M.I. (1985) 'Effects of Nonthyroidal Illness on Thyroid Function', *Medical Clinics of North America*, 69(5), pp. 899–911. doi:10.1016/S0025-7125(16)30996-8.

Trouillier, S. *et al.* (2008) 'Syndrome néphrotique : penser à rechercher une hypothyroïdie associée', *La Revue de Médecine Interne*, 29(2), pp. 139–144. doi:10.1016/j.revmed.2007.10.412.

Vala, H. *et al.* (2013) 'The Endocrine Glands in the Dog: From the Cell to Hormone', in Payan Carreira, R. (ed.) *Insights from Veterinary Medicine*. InTech. doi:10.5772/53577.

Vientós-Plotts, A.I. *et al.* (2018) 'Effect of blood contamination on results of dipstick evaluation and urine protein-to-urine creatinine ratio for urine samples from dogs and cats', *American Journal of Veterinary Research*, 79(5), pp. 525–531. doi:10.2460/ajvr.79.5.525.

Visser, T.J. (1988) 'Chapter 6 Metabolism of thyroid hormone', in *New Comprehensive Biochemistry*. Elsevier, pp. 81–103. doi:10.1016/S0167-7306(08)60641-9.

Warner, M.H. and Beckett, G.J. (2010) 'Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update', *Journal of Endocrinology*, 205(1), pp. 1–13. doi:10.1677/JOE-09-0412.

Wartofsky, L. and Burman, K.D. (1982) 'Alterations in Thyroid Function in Patients with Systemic Illness: The "Euthyroid Sick Syndrome"', *Endocrine Reviews*, 3(2), pp. 164–217. doi:10.1210/edrv-3-2-164.

Williams, L.T. *et al.* (1977) 'Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number.', *Journal of Biological Chemistry*, 252(8), pp. 2787–2789. doi:10.1016/S0021-9258(17)40528-X.

Yeo, P.P. *et al.* (1978) 'Anticonvulsants and thyroid function.', *BMJ*, 1(6127), pp. 1581–1583. doi:10.1136/bmj.1.6127.1581.

Zatelli, A. *et al.* (2010) 'Evaluation of a urine dipstick test for confirmation or exclusion of proteinuria in dogs', *American Journal of Veterinary Research*, 71(2), pp. 235–240. doi:10.2460/ajvr.71.2.235.

ANNEXES

Annexe 1 : Grille d'évaluation des sources bibliographiques utilisées pour la rédaction

Critère d'évaluation		Score attribué	Conditions d'attribution
Renommée de la revue	Nature de la revue	1	Autres
		2	Publication nationale de vulgarisation scientifique
		3	Publication nationale à comité de lecture
		4	Publication internationale à comité de lecture
	CiteScore de la revue	0	Livre ou mise au point bibliographique
		1	<5
		2	5-10
		3	> 10
H index du premier auteur		1	<5
		2	5-10
		3	10-20
		5	> 20
Année de publication		1	< 1980
		2	1980- 2000
		4	2001-2010
		5	> 2010
Pertinence de la référence pour cette thèse		0	Autre type d'information
		1	Traite des dysendocrinies thyroïdiennes ou de la protéinurie dans une autre espèce
		2	Traite des dysendocrinies thyroïdiennes ou de la protéinurie dans l'espèce canine
		4	Fait le lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce
		5	Fait le lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine
Nombre de cas inclus dans l'étude		0	Livre scientifique ou mise au point bibliographique
		1	Non précisé/ <5 cas d'étude
		2	5-10 cas d'étude
		3	10-50 cas d'étude
		4	>50 cas d'étude
Exhaustivité de la partie matériel et méthode		0	Livre ou mise au point bibliographique
		2	Description partielle voire absente
		4	Description sans détails
		6	Reproduction à l'identique possible
SCORE TOTAL		32	

Annexe 2 : Notation des sources bibliographiques utilisées pour la rédaction

Référence bibliographique	Renommée de la revue		Nombre d'articles ou ouvrages publiés par le premier auteur / auteur du chapitre	H-index du premier auteur / auteur du chapitre	Année de publication	Pertinence de la référence pour notre étude	Nombre de cas inclus dans l'étude	Exhaustivité de la partie matériel et méthode	Score final /32
	Nature/nom de la revue	CiteScore de 2020							
(Abate et al., 2000)	Veterinary Journal	4,3	15 articles	7	2000	Autre type d'information	26 chiens	Reproduction à l'identique possible	18
(Arem et al., 1990)	The American Journal of Medicine	5,2	38 articles	16	1990	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	20 patients	Description sans détail	19
(Assié et al., 2004)	Livre ou mise au point bibliographique		91 articles	37	2004	Autre type d'information	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		13
(Baudry, 2021)	Thèse Doctorat Vétérinaire		/	/	2021	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	69 chiens	Reproduction à l'identique possible	20
(Behrend et al., 1998)	Journal of the American Veterinary Medical Association	1,8	88 articles	23	1998	Fonctionnement thyroïdien dans l'espèce canine	13 chiens	Reproduction à l'identique possible	23
(Bennaïm et al., 2022).	Research in Veterinary Science	3,6	8 articles	5	2022	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	146 chiens	Reproduction à l'identique possible	24
(Boelen et al., 1993)	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	8,5	145 articles	35	1993	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	100 patients	Reproduction à l'identique possible	24
(Boye, 1986)	Acta Endocrinologica (CiteScore non disponible)		33 articles	11	1986	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	< 5 patients	Description sans détails	15

(Burke et al., 1976)	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	8,5	102 articles	35	1976	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	4-10 patients selon groupes	Reproduction à l'identique possible	24
(Chadha et al., 1999)	International Pediatric Nephrology Association	4,4	38 articles	18	1999	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	5 patients	Description sans détail	21
(Charmandari et al., 2005)	Annual Review of Physiology	37	140 articles	40	2005	Autre type d'information	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		16
(Chan, 1974)	Annals of Clinical Biochemistry	3,9	14 articles	9	1974	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	45 patients	Reproduction à l'identique possible	21
(Chandurkar et al., 2008)	Endocrine Practice	6	9 articles	6	2008	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	22 patients	Reproduction à l'identique possible	25
(D'Amico et al., 2003)	Kidney International	14,4	230 articles	47	2003	Protéinurie dans l'espèce humaine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		17
(Daminet et al., 1999)	Canadian Veterinary Journal	1,0	226 articles	30	1999	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	26 chiens	Reproduction à l'identique possible	23
(Daminet et al., 2003)	Journal of Veterinary Internal Medicine	4,0	226 articles	30	2003	Fonctionnement thyroïdien dans l'espèce canine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		16

(De Sain-van der Velden et al., 1998)	Kidney International	14,4	101 articles	28	1998	Protéinurie dans l'espèce humaine	11 patients	Description sans détails	22
(Dixon et al., 1999).	Veterinary Record	0,9	11 articles	7	1999	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	136 chiens	Reproduction à l'identique possible	21
(EL Ezzi et al., 2010)	Pediatrics International	2,1	7 articles	3	2010	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Non précisé	Description sans détails	16
(Ettinger et al., 2017)	Livre (chapitres écrit par Carmel et al.)		101 articles	26	2017	Fonctionnement thyroïdien et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		16
(Faber et al., 1981)	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	8,5	253 articles	39	1981	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	34 patients	Reproduction à l'identique possible	23
(Fabris et al., 1995)	Hormone Research in Paediatrics	4,7	158 articles	38	1995	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		13
(Feinstein et al., 1982)	American Journal of Nephrology	5,9	47 articles	16	1982	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	15 patients	Description sans détails	22
(Fliers et al., 2021)	Journal of Endocrinological Investigation	6,1	348 articles	60	2021	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		17

(Fonseca et al., 1991)	The Lancet	91,5	546 articles	88	1991	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	14 patients	Description partielle voire absente	23
(Fukata et al., 2022)	Endocrine Journal	3,7	126 articles	30	2022	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	4 patients	Description sans détails	24
(Gauthier, 2016)	Thèse Doctorat Vétérinaire		/	/	2016	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	155 chiens	Reproduction à l'identique possible	20
(Gavin et al., 1978)	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	8,5	43 articles	21	1978	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	10 patients	Reproduction à l'identique possible	24
(Gilles et al., 2008)	Netherlands Journal of Medicine	1,2	4 articles	3	2008	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	200 patients	Reproduction à l'identique possible	24
(Giunti et al., 2017)	Journal of veterinary science	2,8	59 articles	19	2017	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	41 chiens	Reproduction à l'identique possible	24
(Greco et al., 2017)	Livre ou mise au point bibliographique		78 articles	23	2017	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		16
(Hardy et al., 1986)	American Journal of the Medical Sciences	3,7	1 article	1	1986	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	10 patients	Reproduction à l'identique possible	17

(Harley et al., 2012)	Canadian Veterinary Journal	1,0	1 article	1	2012	Protéinurie dans l'espèce canine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		13
(Hegstad-Davies et al., 2015)	Journal of Veterinary Diagnostic Investigation	2,2	42 articles	18	2015	Fonctionnement thyroïdien dans l'espèce canine	782 chiens	Reproduction à l'identique possible	25
(Hoffman et al., 2018)	Aging Cell	11,6	27 articles	11	2018	Autre type d'information	112 275 patients, 78 930 chiens	Description sans détails	22
(Hoh et al., 2006).	Journal of Veterinary Science	2,8	1 article	1	2006	Fonctionnement thyroïdien dans l'espèce canine	12 chiens	Description partielle voire absente	17
(Hulbert, 2000)	Biological Reviews of the Cambridge	22,4	127 articles	52	2000	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		16
(Janssen et al., 2017)	Molecular and Cellular Endocrinology	7,5	1 article	1	2017	Fonctionnement thyroïdien dans l'espèce canine	Absent (mise au point bibliographique)		14
(Junglee et al., 2006)	Journal of Postgraduate Medicine	2,4	16 articles	9	2006	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		15
(Kaneko, 2008)	Livre ou mise au point bibliographique		5 articles	3	2008	Fonctionnement thyroïdien dans l'espèce canine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		11
(Kantrowitz et al., 2001)	Journal of the American Veterinary Medical Association	1,8	5 articles	5	2001	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	223 chiens	Description sans détail	21

Khaleghi et al., 2018)	Parasitology Research	3,3	1 article	1	2018	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	45 chiens	Reproduction à l'identique possible	22
Klecha et al., 2006	Journal of Endocrinology	7,7	24 articles	12	2006	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	20 souris	Reproduction à l'identique possible	23
(Köhrle, 2019)	European Thyroid Journal	5,6	318 articles	64	2019	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		17
(Kwong et al., 2021)	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	8,5	9 articles	7	2021	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	2136 patients	Description sans détail	25
(Landek et al., 2009)	Livre ou mise au point bibliographique		5 articles	4	2009	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		10
(Larsson, 1984)	General and Comparative Endocrinology	4,8	6 articles	5	1984	Fonctionnement thyroïdien dans l'espèce canine	Non précisé	Description sans détail	15
(Larsson et al., 1987)	Domestic Animal Endocrinology	3,2	6 articles	5	1987	Autre type d'information	> 50 patients	Reproduction à l'identique possible	19
(Littman et al., 2013)	Journal of Veterinary Internal Medicine	4,0	32 articles	17	2013	Protéinurie dans l'espèce canine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		15
(Luca et al., 2010)	Annales d'Endocrinologie	3,2	35 articles	7	2010	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		12

(Lui et al., 2021)	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	8,5	42 articles	8	2021	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	191 patients	Reproduction à l'identique possible	24
(Luongo et al., 2019)	Nature Reviews Endocrinology	41,5	37 articles	16	2019	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (mise au point bibliographique)		16
(Lyon et al., 2010)	Journal of the American Veterinary Medical Association	1,8	12 articles	4	2010	Protéinurie dans l'espèce canine	599 chiens	Reproduction à l'identique possible	22
(Magner et al., 1997)	Thyroid	9,8	77 articles	24	1997	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	1 cas clinique	Reproduction à l'identique possible	21
(Mario et al., 2017)	Current Vascular Pharmacology	5,7	29 articles	9	2017	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	Absent (mise au point bibliographique)		17
(Mendel et al., 1987)	Endocrinology	8,0	43 articles	25	1987	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	3 rats	Reproduction à l'identique possible	21
(Mooney et al., 2012)	Livre ou mise au point bibliographique (BSAVA)		103 articles	26	2012	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		14
(Mooney et al., 2007)	Journal of Small Animal Practice	2,1	103 articles	26	2007	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	195 chiens	Reproduction à l'identique possible	26
(Moreno et al., 1994)	FEBS Letters	5,8	94 articles	36	1994	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Non précisé (Cellules in vitro)	Reproduction à l'identique possible	21


(Murgier et al., 2009)	Veterinary Clinical Pathology	1,5	1 article	1	2009	Protéinurie dans l'espèce canine	307 chiens	Reproduction à l'identique possible	22
(Mullur et al., 2014)	Physiological Reviews	48,9	16 articles	7	2014	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (Mise au point bibliographique)		15
(Nachreiner et al., 1998)	American Journal of Veterinary Research	1,8	105 articles	29	1998	Fonctionnement thyroïdien dans l'espèce canine	146 chiens	Reproduction à l'identique possible	24
(Nishii et al., 2019)	Journal of Veterinary Medical Science	2,1	58 articles	10	2019	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	207 chiens (race, âge, sexe différents)	Reproduction à l'identique possible	19
(Oikonomidis et al., 2021)	Veterinary Journal	4,3	28 articles	4	2021	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	28 chiens	Description sans détail	20
(Piechotta et al., 2012)	Veterinary Clinical Pathology	1,5	59 articles	17	2012	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	52 chiens	Reproduction à l'identique possible	25
(Pijnacker et al., 2018)	Journal of Veterinary Internal Medicine	4,0	3 articles	1	2018	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	21 chiens	Reproduction à l'identique possible	22
(Pillar et al., 1997)	European Journal of Endocrinology	9,8	11 articles	7	1997	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		11
(Politano et al. 2020)	Primary care-Clinics in Office Practice	3,7	1 article	1	2020	Protéinurie dans l'espèce humaine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		13
(Pullen et al., 2006)	Journal of Veterinary Internal Medicine	4,0	2 articles	1	2006	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	7 chiens	Reproduction à l'identique possible	20

(Reilly et al., 1983)	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	8,5	9 articles	5	1983	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	8 patients	Reproduction à l'identique possible	19
(Riesco-Eizaguirre et al., 2006)	European Journal of Endocrinology	9,8	44 articles	20	2006	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		14
(Rosychuk, 1982)	The Veterinary clinics of North America-Small Animal Practice	2,8	53 articles	21	1982	Fonctionnement thyroïdien dans l'espèce canine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		14
(Saffari et al., 2020)	Sultan Qaboos University Medical Journal	1,4	21 articles	6	2020	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	74 enfants	Reproduction à l'identique possible	26
Saponaro et al., 2020	Frontiers in Medicine	4,1	39 articles	16	2020	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		14
(Saridomichelakis et al., 2013)	Veterinary Parasitology	4,8	105 articles	28	2013	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	36 chiens	Reproduction à l'identique possible	26
(Schneider et al., 2006)	Endocrinology	8,0	20 articles	17	2006	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	> 50 souris	Reproduction à l'identique possible	24
(Scott-Moncrieff et al., 1998)	Journal of the American Veterinary Medical Association	1,8	74 articles	28	1998	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	111 chiens	Reproduction à l'identique possible	24

(Sheinenzon et al., 2021)	International Journal of Biological Macromolecules	8,5	1 article	1	2021	Autre type d'information	4434 patients	Reproduction à l'identique possible	22
(Shiel et al., 2021)	Domestic Animal Endocrinology	3,2	47 articles	13	2021	Dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce canine	42 chiens	Reproduction à l'identique possible	19
(Singh et al., 2021)	International Urology and Nephrology	3,3	64 articles	13	2021	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	100 patients	Reproduction à l'identique possible	27
(Sinha et al., 2018)	Nature Reviews Endocrinology	41,5	87 articles	29	2018	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		18
(Smets et al., 2010)	General and Comparative Endocrinology	4,8	58 articles	19	2010	Protéinurie dans l'espèce canine	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		14
(Sorrenti et al., 2021)	Nutrients	6,4	119 articles	20	2021	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		15
(Tata, 1961)	Nature	56,9	218 articles	47	1961	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Non précisé	Description partielle voire absente	16
(Thoresen et al., 1995)	Veterinary Clinical Pathology	1,5	36 articles	14	1995	Autre type d'information	10 chiens	Description sans détail	16
(Tibaldi et al., 1985)	Medical Clinics of North America	7,7	11 articles	7	1985	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		11

(Trouillier et al., 2008)	Revue de Médecine Interne	0,6	12 articles	5	2008	Lien entre protéinurie et dysendocrinies thyroïdiennes dans l'espèce humaine	3 patients	Description partielle voire absente	15
(Vientós-Plotts et al., 2018)	American Journal of Veterinary Research	1,8	12 articles	5	2018	Protéinurie dans l'espèce canine	279 chiens	Reproduction à l'identique possible	24
(Visser, 1988)	Livre ou mise au point bibliographique		646 articles	94	1988	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		12
(Warner et al., 2010)	Journal of Endocrinology	7,7	6 articles	5	2010	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		13
(Wartofsky et al., 1982)	Endocrine Reviews	26,3	360 articles	56	1982	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	Absent (livre ou mise au point bibliographique)		15
(Williams et al., 1977)	Journal of Biological Chemistry	7,7	29 articles	17	1977	Fonctionnement thyroïdien dans une autre espèce	Non précisé	Description sans détail	15
(Yeo et al., 1978).	British Medical Journal	6,9	90 articles	20	1978	Dysendocrinies thyroïdiennes dans une autre espèce	45 patients	Description partielle voire absente	17
(Zatelli et al., 2010)	American Journal of Veterinary Research	1,8	59 articles	18	2010	Protéinurie dans l'espèce canine	507 chiens	Description sans détail	24

Annexe 3 : Fiche de renseignement accompagnant les prélèvements



LDHVet

**ANALYSES BIOCHIMIE-
ENDOCRINOLOGIE-HÉMATOLOGIE**

ID LABO

REINITIALISER
IMPRIMER

Merci de cocher les analyses demandées au verso.

VÉTÉRINAIRE

e-mail : Tel :

PROPRIÉTAIRE

Nom Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

e-mail :

ANIMAL

Nom : Chien Chat Autre : Race :

Date de naissance : Sexe : M F Stérilisé(e) Date des dernières chaleurs : Ident. :

Poids : Kg Maigre En état Embonpoint Obèse

Alimentation : Ménagère Industrielle Précisez (Gamme, diététique,...) :

PRELEVEMENT Date : Dossier suivi : Référence précédente :

Diagnostic ou Contrôle de traitement - traitement administré (nom, posologie) :

- efficacité du traitement : très satisfaisant satisfaisant partiel nul

Protocole : sans stimulation stimulation à l'ACTH stimulation à l'hCG Temps : T0 T0+ h T0+ h

Nature : sérum (S) plasma hépariné (PH) plasma EDTA (PE) plasma citraté (PC) sang total EDTA urine lame

SIGNES CLINIQUES Date d'apparition :

Généraux :

Poids : Prise Perte Stable

Polyphagie Anorexie Dysorexie

Polyuro-polydipsie

Fatigabilité Abattement

Distension abdominale Douleur abdominale

Ascite

Laxité ligamentaire Plantigradie

Troubles cardiaques

Autres

Digestifs :

Vomissements : aigus chroniques

Diarrhée : aigue chronique

Selles : volume augmenté

décolorées méléna sang en nature

stéatorrhée mucus aliments non digérés

Défécation urgente Ténésme Flatulences

Parasites/Coprocopie

Gonadiques (mâle) :

Testicules : hypertrophie atrophie asymétrie

Monorchidie Cryptorchidie

Gonadiques (femelle) :

Date stérilisation : OV OVH

Galactorrhée Permanente

Rémanence ovarienne Anœstrus

Si frottis vaginal, phase de cycle :

Cutanés :

Dépilations bilatérales symétriques

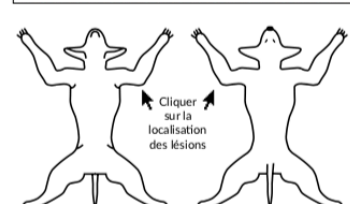
Peau : fine sèche épaissie séborrhée

Pigmentation :

Aspect du poil :

Calcinose Comédons Prurit

Pyodermite Atopie



Cliquer sur la localisation des lésions

Comportementaux :

Exploration : augmentée diminuée

Léchage intensif Coprophagie

Malpropreté : urinaire fécale

Anxiété Destructions Peurs

Agressivité

Examens complémentaires :

SIGNES BIOLOGIQUES Cf. Résultats joints ou :

Urée : Créat : PAL : ALAT : GGT : CHOL : TRIG :

PT : ALB : Ca : P : NH3+ : Na+ : K+ : Cl- :

GLY : AMYLASE : LIPASE : c/fPL :

Numération formule : RAS ou anomalies :

Analyse d'urine : d.u. : sang glucose céto prot leuco autres

GLYCEMIES

Repas à T0 ou T0+ h

T0 : h = g/L

T1 : h = g/L

T2 : h = g/L

T3 : h = g/L

T4 : h = g/L

T5 : h = g/L

TRAITEMENT EN COURS OU ENTREPRIS AVANT LES PRELEVEMENTS (molécules, date, dose, durée)

SUSPICION/HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES

T :	RESERVE LABORATOIRE	RGLT :	
NC	CORT :	TLI :	E2 :
L	T4 :	FOL :	PG :
H	TSH :	B12 :	PROL :

LDHVet



Protocoles de prélèvement, feuilles de demande d'analyse, fiches de conseils de traitement et commande de matériel
www.laboniris.oniris-nantes.fr

☐ : nature du prélèvement (S=sérum, PH=plasma hépariné, PE = plasma EDTA) / ⓧ : délai d'acheminement (48h ou ⚠ 24h)

Exploration thyroïdienne	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> T4 libre (2 tubes)			chien 37 €
<input type="checkbox"/> T4 libre (1 tube)			chat 28 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + TSH (2 tubes)			49 €
<input type="checkbox"/> TSH canine (1 tube)			35 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + TSH canine + Ac antithyroglobuline (2 tubes)			85 €
<input type="checkbox"/> TSH canine + Ac antithyroglobuline (1 tube)			61 €
<input type="checkbox"/> Ac antithyroglobuline (1 tube)			36 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + créat + ALAT (1 tube)			38 €

Explorations gonadiques	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> Suspicion de rémanence ovarienne			68 €
<input type="checkbox"/> Troubles de la cyclicité/fertilité (forfait 8 PS)			98 €
<input type="checkbox"/> Troubles de la cyclicité/fertilité + Prolactine (forfait 8 PS)			115 €
<input type="checkbox"/> Hypogonadisme mâle (2 tubes)			58 €
<input type="checkbox"/> Suspicion de tumeur testiculaire (2 tubes)			62 €
<input type="checkbox"/> CPSE (1 tube)			26 €
<input type="checkbox"/> Statut gonadique ♂ : AMH + testostérone (1tube)			68 €
<input type="checkbox"/> Statut gonadique ♀ : AMH + progestérone (1tube)			68 €

Exploration corticosurrénalienne	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> Cortisol (2 tubes)			36 €
<input type="checkbox"/> Cortisol (3 tubes)			50 €
<input type="checkbox"/> RCCU (1 urine)			36 €
<input type="checkbox"/> Aldostérone (2 tubes)			42 €
<input type="checkbox"/> Cortisol + Aldostérone (2 tubes)			55 €
<input type="checkbox"/> Androstènedione + 17OH-PG (2 tubes)			56 €
<input type="checkbox"/> Estradiol (1 tube)			39 €
<input type="checkbox"/> Cortisol + Androstènedione + 17OH-PG + Estradiol (1 tube)			62 €
<input type="checkbox"/> Cortisol + Andro + 17OH-PG + Estradiol + PG (2 tubes)			82 €

Biochimie	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> Acides biliaires (2 tubes)			37 €
<input type="checkbox"/> Acides biliaires + électrophorèse des protéines (2 tubes)			55 €

Electrophorèses	☐ S	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> Electrophorèse des protéines sériques (1 tube)			26 €
<input type="checkbox"/> Electrophorèses des protéines sériques et urinaires			50 €
<input type="checkbox"/> Immunoelectrophorèse des protéines sériques (1 tube)			80 €
<input type="checkbox"/> Electrophorèse des lipoprotéines sériques (1 tube)			50 €

ACTH	☐ PE	ⓧ Envoi 24h	
<input type="checkbox"/> ACTH (1 tube)			39 €
<input type="checkbox"/> ACTH + Cortisol + Aldostérone (1 tube)			84 €

Barbitalémie	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> Phénobarbital			36 €
<input type="checkbox"/> Phénobarbital + Acides biliaires (2 tubes)			55 €

Exploration urinaire	☐ Urine	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> Identification calculs urinaires			34 €
<input type="checkbox"/> RPCU			12 €
<input type="checkbox"/> Electrophorèse des protéines urinaires			35 €

Exploration mixte	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> T4 libre + Cortisol (2 tubes)			48 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + TSH + Cortisol (2 tubes)			61 €

Hématologie Mammifères	☐ Sang total EDTA et 2 frottis (non fixés, non colorés) si NFS	ⓧ Envoi 24h	
<input type="checkbox"/> NFS (frottis sanguin compris)			41 €
<input type="checkbox"/> Lecture frottis sanguin (joindre NFS concomitante)			35 €
<input type="checkbox"/> Test de Coombs direct (Chien, Chat)			32€
<input type="checkbox"/> Lecture myélogramme max 8 étalements + 2 frottis sanguins (non fixés, non colorés) et résultats NFS concomitants			70 €

Autres espèces : cf site Internet

Troubles du comportement	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> Prolactine (1 tube)			39 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + Prolactine (2 tubes)			56 €
<input type="checkbox"/> T4 libre + TSH canine + Prolactine (2 tubes)			63 €

Bilans Chien/Chat	☐ S ou PH + Sang total EDTA et 2 frottis (non fixés, non colorés) si NFS + Urine si RPCU	ⓧ Envoi 24h	
<input type="checkbox"/> Bilan d'orientation (NFS + urée/créat/PT/Alb/ALAT/PAL)			60 €
<input type="checkbox"/> Exploration rénale (NFS + urée/créat/PT/Alb/Ca/P + RPCU)			65 €
<input type="checkbox"/> Exploration hépatique (PT/Alb/ALAT/PAL/CHOL + ac. biliaires)			60 €
<input type="checkbox"/> Exploration PUPD (NFS + urée/créat/PT/Alb/ALAT/PAL/CHOL/TRIGL/Ca/P + RPCU)			100 €
<input type="checkbox"/> Exploration diarrhée Chien (NFS + PT/Alb + TLI/Folates/Vit B12)			80 €
<input type="checkbox"/> Exploration diarrhée chat (NFS + PT/Alb + Folates/Vit B12 + T4 libre si chat de plus de 8 ans)			80 €

Exploration somatotrope	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> IGF1 (1 tube)			44 €

Exploration de l'obésité	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> T4 totale + TSH canine + IGF1 + Insuline + Prolactine + Leptine (2 tubes). Précisez les glycémies			83 €

Hémostase	☐ P citraté + Sang total EDTA et 2 frottis (non fixés, non colorés) si NFS	ⓧ Envoi 24h	
<input type="checkbox"/> Temps de Quick			12 €
<input type="checkbox"/> Temps de Céphaline Activée			12 €
<input type="checkbox"/> Temps de Thrombine			12 €
<input type="checkbox"/> Fibrinogène			8 €
<input type="checkbox"/> Bilan hémostase TQ - TCA - TT - Fibrinogène			34 €
<input type="checkbox"/> Bilan hémostase + NFS			60 €

Malassimilation maldigestion	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> TLI canin - Vit B12 - Folates (1 tube)			50 €
<input type="checkbox"/> Vit B12 - Folates (1 tube)			41 €

Exploration du pancréas	☐ S ou PH	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> Insuline (1 tube). Précisez la glycémie			36 €
<input type="checkbox"/> Insuline (2 à 5 tubes). Précisez les glycémies			43 €
<input type="checkbox"/> Insuline (6 à 9 tubes). Précisez les glycémies			61 €
<input type="checkbox"/> Fructosamines (1 tube). Précisez la protéinémie			22 €
<input type="checkbox"/> Fructosamines + Protéines totales (1 tube)			27 €
<input type="checkbox"/> fpLi ou cPLi : test rapide semi-quantitatif (1 tube)			20 €

Perturbations phosphocalciques	☐ PE +/- S ou PH	ⓧ Envoi 24h	
<input type="checkbox"/> PTH (1 tube) ☐ PE			65 €
<input type="checkbox"/> PTH (1 tube) ☐ PE + Ca + P + Protéines Totales + Albumine + PAL ☐ S ou PH			80 €

Anticorps anti-nucléaires	☐ S	ⓧ Envoi 48h	
<input type="checkbox"/> ACAN (1 tube)			30 €

MONTANT TOTAL DU REGLEMENT (+ 7€ en cas d'utilisation d'une enveloppe pré-affranchie) :

Règlement ☐ Chèque / l'ordre de Laboniris

☐ CB en ligne/chèque/virement à réception de la facture

Facturation/justificatif

☐ Clinique vétérinaire

☐ Propriétaire de l'animal

Les résultats d'analyse ne sont transmis qu'à réception du règlement.

IMPRIMER

Annexe 4 : Extrait de la base de données (14 chiens du groupe P)

N° Laboriris	Date du prélèvement	Race	Format	Âge (années)	Sexe	Poids (Kg)	Alimentation	Traitement spécifique de la protéinurie
20-53421	06/11/2020	Boxer	GRAND	8	M	42,80		
21-5324	13/12/2021	Yorkshire Terrier	PETIT	14,5	MS	5,70	Alimentation rénale	IECA
22-0650	02/02/22	Setter Anglais	MOYEN	11,5	F	13,90	Industrielle non spécifique	
22-0363	18/01/22	Boxer	GRAND	4	MS	31,20	Industrielle non spécifique	
22-0476	25/01/22	Dalmatien	GRAND	14	FS	17,00		
22-0776	10/02/22	Yorkshire Terrier	PETIT	16	FS	4,70	Industrielle non spécifique	
22-2052	19/04/22	Bouledogue Français	MOYEN	4	FS	11,90	Alimentation rénale	Inhibiteur angiotensine II
22-1201	04/03/22	Husky Sibérien	GRAND	12,5	M	30,70	Industrielle hyper-protéinée	
22-1824	06/04/22	Courant polonais	GRAND	1,5	M	29,50	Industrielle non spécifique	
22-1923	11/04/22	Croisé Yorkshire	PETIT	9,5	F	4,60	Industrielle non spécifique	IECA
22-2028	15/04/22	Jack Russell Terrier	PETIT	10	FS	5,70	Industrielle spécifique (dermatologique)	
22-0733	08/02/2022	Colley	GRAND	7	M	28,50	Industrielle spécifique (hyperdigestible)	
22-2524	12/05/2022	Bichon croisé Cavalier King Charles	MOYEN	11	F	8,60	Diabétique	
22-6792	12/05/2022	Yorkshire Terrier	PETIT	9	M	6,00	Industrielle spécifique (gastro-intestinale)	

N° LabOniris	Evolution poids	Signes cliniques généraux				Signes cliniques urinaires		Signes cliniques digestifs		Signes cliniques dermatologiques		Signes cliniques cardio-respiratoires			Hypothèses étiologiques protéinurie	Comorbidités
		Appétit	Abattement	Amyotrophie	Fatigabilité	PUPD	Malpropreté urinaire	Vomissements chroniques	Diarrhée chronique	Dépilation	Autres	Souffle cardiaque	Hypertension artérielle	Toux / Dyspnée		
20-53421	Prise					Oui			Oui	Oui						Suspicion teigne
21-5324												1/6 (systolique apexien gauche)			MRC IRIS 2 protéinuriant,	MVDM B1 / Insuffisance lacrymale
22-0650	Perte	Diminué				Oui				Masses (digitée et thoracique)						
22-0363	Perte	Diminué	Oui			Oui	Oui		Oui					Oui	IRA (dysplasie rénale)	Insuffisance aortique
22-0476				Oui								4/6 (systolique basale gauche)		Oui	MRC protéinuriant	MVDM/T B1 Trachéo-B
22-0776	Perte	Augmenté		Oui	Oui	Oui	Oui			Masses cutanées non adhérentes				Oui		Troubles loco
22-2052						Oui										
22-1201						Oui				Otite érythémato-cérumineuse					Glomérulopathie	Inconfort artulaire
22-1824	Perte	Diminué	Oui			Oui									IRA (dysplasie rénale)	
22-1923	Prise	Augmenté				Oui			Alopécie discrète	Comédons ventraux				Oui	Diabète insipide, Hypercorticisme	
22-2028	Perte		Oui						Oui	Masses prurigineuses					Suspicion Leishmaniose	Suspicion Polyarthrite Suspicion teigne
22-0733	Stable	Diminué	Oui													Diarrhée chronique
22-2524	Perte	Diminué			Oui											Diabète sucré
22-6792	Prise				Oui			Oui	Oui						Suspicion hypercorticisme	

N° LabOriris	Nature des prélèvements	SANG													
		Hormones thyroïdiennes sanguines				AATG		Albumine et protéines totales (profil protéique)			Autres fractions protéiques (g/L) (Electrophorèse)				
		TT4 sanguine (pmol/L)	FT4 sanguine (pmol/L) Valeur 1	FT4 sanguine (pmol/L) Valeur 2	TSH sanguine (ng/mL)	AATG (DOe/DOc)	DIAG AATG	Protéines totales	Albumine sanguine (g/L)	Albumine/ Globulines	Alpha 1 (g/L)	Alpha 2 (g/L)	Beta (g/L)	Gamma (g/L)	
20-53421	Plasma hépariné, Urines	20,00	11,00	11,00	0,6	0,43	NEG	104,00	41,00	0,65					
21-5324	Plasma hépariné, Urines	17,00	14,00		0,3	0,13	NEG	62,00	28,80	0,87	2,50	13,60	11,80	5,30	
22-0650	Plasma hépariné, Urines	30,00	16,00		0,1	0,19	NEG	71,00	28,80	0,68	3,10	14,10	18,20	6,80	
22-0363	Plasma hépariné, Urines	15,00	12,00		0,2	0,28	NEG	83,00	28,40	0,52	2,50	15,40	21,70	15,00	
22-0476	Plasma hépariné, Urines	10,00	12,00		0,4	0,23	NEG	63,00	29,90	0,90	2,50	11,30	13,40	5,90	
22-0776	Plasma hépariné, Urines	6,44	8,00		0,1	0,16	NEG	84,00	44,20	1,11	2,90	14,90	14,30	7,80	
22-2052	Plasma hépariné, Urines	31,00	17,00		0,2	0,21	NEG	61,00	26,40	0,76	3,00	12,30	14,60	4,80	
22-1201	Plasma hépariné, Urines	6,44	7,00		0,3	0,17	NEG	64,00	23,50	0,58	2,20	14,20	17,30	6,80	
22-1824	Plasma hépariné, Urines	22,00	14,00		0,2	0,14	NEG	60,00	26,80	0,81	3,50	14,10	11,00	4,60	
22-1923	Plasma hépariné, Urines	11,00	14,00		0,1	0,23	NEG	65,00	28,20	0,77	2,50	15,10	12,40	6,80	
22-2028	Plasma hépariné, Urines	8,00	13,00		0,2	0,22	NEG	75,00	17,60	0,31	2,00	13,90	21,20	20,30	
22-0733	Plasma hépariné, Urines	17,00	13,00		0,1	0,24	NEG	69,00	36,00	1,09					
22-2524	Plasma hépariné, Urines	19,00	14,00		0,1	0,33	NEG	70,00	34,90	0,99	2,50	16,00	13,90	2,70	
22-6792	Plasma hépariné, Urines	32,00	17,00		0,1	0,08	NEG	60,00	30,10	1,01	2,50	11,60	11,50	4,30	

N° LabOniris	Nature des prélèvements	URINE												
		Protéinurie				Hormones thyroïdiennes urinaires			Electrophrèse des protéines urinaires (g/L)					
		Protéines urinaires (g/L)	Créatinine urinaire (g/L)	RPCU	Ancienneté protéinurie (mois)	TT4 urinaire (nmol/L)	FT4 urinaire (pmol/L)	TSH urinaire (ng/mL)	Albumine urinaire (g/L)	Alpha 1 urinaire (g/L)	Alpha 2 urinaire (g/L)	Beta 1 urinaire (g/L)	Beta 2 urinaire (g/L)	Gamma urinaire (g/L)
20-53421	Plasma hépariné, Urines	0,24	0,07	3,43		6,44	0	0						
21-5324	Plasma hépariné, Urines	5,62	0,69	8,1	3,00	6,44	17	0,1	3,3	0,6	0,4	0,6	0,6	0,2
22-0650	Plasma hépariné, Urines	1,38	0,41	3,4	0	6,44	5	0,1	0,8	0,1	0,2	0,2	0,1	0
22-0363	Plasma hépariné, Urines	3,08	0,77	4		6,44	4	0,2	1,2	0,4	0,4	0,6	0,3	0,1
22-0476	Plasma hépariné, Urines	0,47	0,5	0,9	14,00	6,44	9	0,1						
22-0776	Plasma hépariné, Urines	0,33	0,46	0,72	0	6,44	4	0,1	0,1	0	0,1	0	0	0
22-2052	Plasma hépariné, Urines	1,94	0,77	2,5	4,00	6,44	13	0,1	1,4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
22-1201	Plasma hépariné, Urines	4,22	1,03	4,1		6,44	11	0,1	2,3	0,5	0,4	0,4	0,5	0,1
22-1824	Plasma hépariné, Urines	1,68	0,67	2,5		6,44	5	0,1	0,8	0,2	0,2	0,2	0,3	0,1
22-1923	Plasma hépariné, Urines	0,66	0,2	3,3	6,00	6,44	3	0,1	0,4	0	0,1	0	0,1	0
22-2028	Plasma hépariné, Urines	1,06	0,48	2,2		6,44	19	0,1	0,1	0,1	0,6	0,1	0,1	0
22-0733	Plasma hépariné, Urines	3,08	1,99	1,6	0	6,44	14	0,1	2,2	0,2	0,3	0,1	0,2	0
22-2524	Plasma hépariné, Urines	0,8	0,62	1,3		6,44	10	0,1	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1	0
22-6792	Plasma hépariné, Urines	10,1	2,59	3,9		6,44	17		6,7	0,6	0,8	0,5	1,2	0,4

Annexe 5 : Exemple d'électrophorogramme obtenu pour les protéines sanguines.

LDHVet - Oniris

Site de la Chantrerie - CS 50707 - 44307 NANTES CEDEX 03

Dossier N° : **21-5324**

Examen du : 17/05/2022

N° **2**

Nom : **CHARLY**

Propriétaire : SZABLEWSKI

Sexe :

Age : an(s)

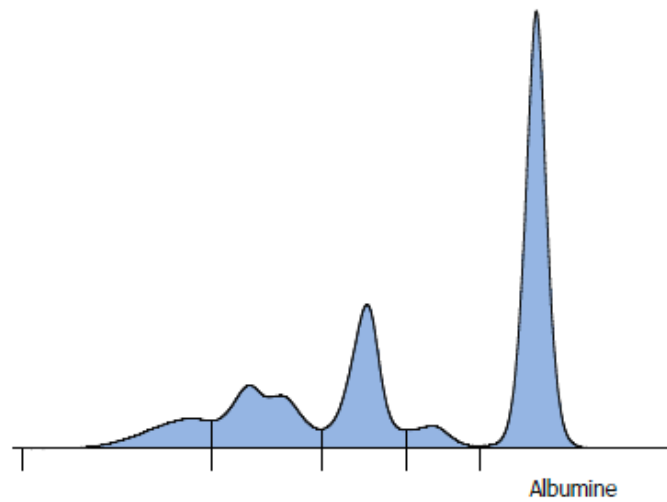
Espèce :CN

Race :

Demandeur :

Prélèvement du :

Electrophorèse des protéines sériques



Fractions	%	Conc. g/L
Albumine	46,4	28,8
Alpha 1	4,1	2,5
Alpha 2	22,0	13,6
Beta	19,0	11,8
Gamma	8,5	5,3

Protides totaux : **62** g/L

A/G Ratio: **0,87**

Annexe 6 : Exemple d'électrophorogramme obtenu pour les protéines urinaires

LDHVet - Oniris

Site de la Chantrerie - CS 50707 - 44307 NANTES CEDEX 03

Dossier N° : 21-5324

Examen du : 19/05/2022

N° 2

Nom : CHARLY

Propriétaire : SZABLEWSKI

Sexe :

Age :

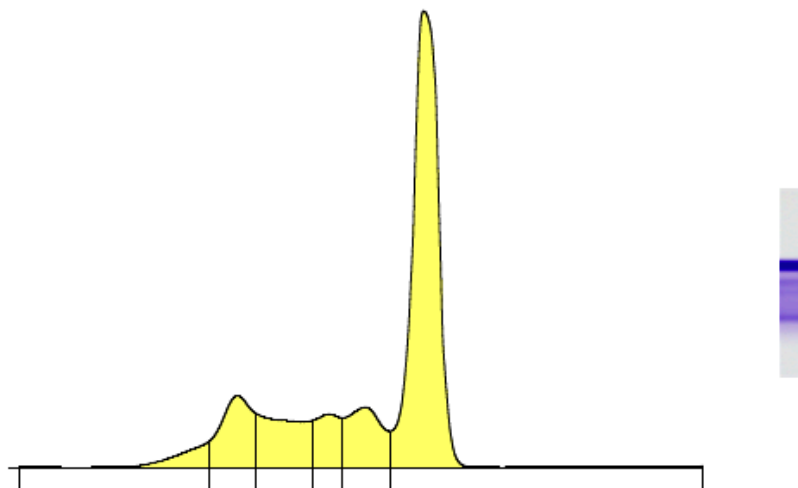
Espèce : CN

Race :

Demandeur :

Prélèvement du :

Electrophorèse des proteines urinaires



Fractions	%	Conc.
Albumine	58,2	3,3
Alpha 1	10,3	0,6
Alpha 2	6,3	0,4
Bêta 1	11,4	0,6
Bêta 2	10,4	0,6
Gamma	3,4	0,2

Protides totaux : 5,62 g/L

Alb/Alpha 1 5,65

Chrystal PERRON

**EVALUATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE EN CAS DE PROTÉINURIE CHEZ LE CHIEN.
ÉTUDE DE 33 CAS.**

**ASSESSMENT OF THE THYROID FUNCTION IN DOGS WITH PROTEINURIA. STUDY OF 33
CASES.**

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 4 Juillet 2022

RÉSUMÉ :

Étant donné le rôle central des **protéines sanguines** dans le **transport** des hormones thyroïdiennes, toute anomalie du profil protéique, comme c'est le cas lors de **protéinurie**, peut être à l'origine d'une **hypothyroïdie fonctionnelle**. En médecine humaine, il apparaît que certains de ces « **NTIS** » (*Non-Thyroidal Illness syndrome*) associés à des pertes urinaires protéiques, peuvent s'accompagner d'une **hypersécrétion compensatoire de TSH**. À notre connaissance, il **n'existe pas d'étude** similaire chez le **Chien**.

Vingt-quatre chiens protéinuriques (groupe P, RPCU>0,5), et neuf chiens témoins (groupe T, RPCU < 0,5) sont inclus dans notre étude. Les **profils hormonaux thyroïdiens** en parallèle des **profils protéiques** ont été analysés et étudiés sur le sang et sur l'urine.

Les résultats obtenus montrent un profil hormonal « **TT4 basse** » (**TT4 <25 nmol/L**), significativement plus fréquent lors de protéinurie ($p=0,02$). A cela s'ajoute une **FT4 normale à basse**, en accord avec la majorité des études menées chez l'Homme. L'ensemble des corrélations analysées entre les différents paramètres est médiocre, exceptées entre la fraction sanguine des **alpha2-globulines et le RPCU**, positivement corrélés (**$p < 0,001$**). L'ensemble des données suggère que les affections associées à une protéinurie peuvent engendrer une hypothyroïdie fonctionnelle chez le Chien, même si aucune modification significative de la sécrétion de TSH n'a pu être démontrée.

MOTS CLES :

- CHIEN
- URINE
- GLANDE THYROÏDE
- HYPOTHYROIDIE
- PROTEINURIE
- HORMONE THYROIDIENNE
- THYROXINE
- THYREOSTIMULINE
- THYROXINE-BINDING GLOBULIN
- PROTEINE DE TRANSPORT
- ANTICORPS ANTI-THYROGLOBULINE

DATE DE SOUTENANCE : 4 Juillet 2022