



HAL
open science

**L'hypothyroïdie canine et son traitement par les
analogues des hormones thyroïdiennes : étude
rétrospective sur 106 cas du ChuvA de 2007 à 2022 et
comparaison entre les différentes formes galéniques de la
lévothyroxine**

Lucile Apté

► **To cite this version:**

Lucile Apté. L'hypothyroïdie canine et son traitement par les analogues des hormones thyroïdiennes : étude rétrospective sur 106 cas du ChuvA de 2007 à 2022 et comparaison entre les différentes formes galéniques de la lévothyroxine. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04300372

HAL Id: dumas-04300372

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04300372v1>

Submitted on 22 Nov 2023

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.

Copyright

Année 2023

**L'HYPOTHYROÏDIE CANINE ET SON TRAITEMENT PAR LES
ANALOGUES DES HORMONES THYROÏDIENNES : ÉTUDE
RÉTROSPECTIVE SUR 106 CAS DU CHUVA DE 2007 A 2022 ET
COMPARAISON ENTRE LES DEUX FORMES GALÉNIQUES DE LA
LÉVOTHYROXINE**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 22 août 2023

par

Lucile, Marion APTÉ

sous la direction de

Ghita BENCHEKROUN

JURY

Présidente du jury :	Mme Christelle MAUREY-GUENEC	Professeure à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Noëlle COCHET-FAIVRE	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version juin 2023

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneç	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonme-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Aline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Maufré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À la Présidente du Jury de cette thèse, Mme Christelle MAUREY, Professeur à l'EnvA, pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse, sincères remerciements.

À Mme Ghita BENCHEKROUN, Maître de conférences à l'EnvA, qui a dirigé ce travail. Merci pour vos conseils avisés, votre accompagnement et votre gentillesse en toute circonstance.

À Mme Noëlle COCHET-FAIVRE, Maître de conférences à l'EnvA, qui a accepté l'assessorat de cette thèse, sincères remerciements.

À mes parents et mes grands-parents, merci pour m'avoir accompagnée tout au long de mes études, et permis de réaliser mon rêve d'enfant.

À Baptiste, merci pour tout, en particulier ta présence et ton soutien au long de cette dernière année d'étude.

À mes sœurs, merci d'avoir toujours cru en moi, et pour tout ce que nous avons partagé. J'espère que nous resterons toujours proches.

À mes amis de lycée, de prépa et d'Alfort, merci pour m'avoir supportée et encouragée tout au cours de mon parcours scolaire, je n'y serai pas arrivée sans vous ! En particulier merci à Charlotte, Killian, Clara, Laure, Gabrièle, Amélie, Ewa, Marion, Agathe. Merci à Hugo et Alexandre pour m'avoir fait découvrir la grande famille que forme les vétos

Table des matières

Liste des figures	9
Liste des tableaux	11
Liste des abréviations.....	13
Introduction.....	15
Première partie : étude bibliographique	17
1. Données anatomiques et physiologiques de la glande thyroïde	17
A. Données anatomiques	17
B. Données histologiques.....	18
C. Données physiologiques.....	18
a. Synthèse des hormones thyroïdiennes.....	18
b. Régulation de la fonction thyroïdienne.....	21
c. Circulation systémique, métabolisme et fonctions physiologiques des hormones thyroïdiennes.....	22
2. Classification et étiologie de l'hypothyroïdie canine.....	24
A. Hypothyroïdie primaire	24
a. Thyroïdite lymphocytaire.....	24
b. Thyroïdite lymphocytaire et syndromes poly-glandulaire auto-immun.....	26
c. Atrophie idiopathique	26
d. Destruction néoplasique.....	26
e. Carence ou excès en iode	26
f. Causes diverses	27
B. Hypothyroïdie secondaire	27
C. Hypothyroïdie tertiaire.....	27
3. Signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.....	28
A. Signes dermatologiques.....	28
B. Signes généraux	30
C. Signes neurologiques.....	30
D. Signes cardiovasculaires	31
E. Troubles de la reproduction	32
F. Signes oculaires.....	32
G. Signes gastrointestinaux.....	33
H. Signes comportementaux	33
I. Coma myxœdémateux.....	33
J. Particularités des signes cliniques lors d'hypothyroïdie congénitale	34
4. Etablir le diagnostic	35
A. Eléments d'orientation.....	35
a. Examens biochimiques	35
b. Examens hématologiques.....	35
c. Radiographies squelettiques et abdominales.....	36
d. Examen histologique de la peau	37
B. Confirmation du diagnostic.....	38
a. Diagnostic biologique	38
b. Diagnostic par imagerie	43
C. Diagnostic étiologique.....	45
a. Exploration d'une thyroïdite lymphocytaire.....	45
b. Examen histologique d'une biopsie thyroïdienne	46
5. Traitement	48
A. Traitement à la lévothyroxine.....	48
B. Traitement à la liothyronine (triiodothyronine synthétique).....	50
C. Traitement du coma myxœdémateux	51

6. Pronostic	51
Deuxième partie : étude rétrospective	53
1. Introduction.....	53
2. Matériels et méthodes.....	53
A. <i>Choix de la population étudiée</i>	53
a. Critères d'inclusion de l'étude descriptive	53
b. Critères d'exclusion de l'étude descriptive	54
c. Critères d'inclusion de l'étude comparative.....	54
d. Critères d'exclusion de l'étude comparative.....	54
B. <i>Collecte des données</i>	54
a. Variables concernant l'épidémiologie.....	54
b. Variables concernant les signes cliniques.....	55
c. Variables concernant les résultats biochimiques / hématologiques	58
d. Variables concernant le diagnostic	58
e. Variables concernant le traitement et le suivi thérapeutique	59
f. Variables pour l'étude comparative entre les deux formes galéniques de la lévothyroxine.....	59
C. <i>Méthodes statistiques</i>	60
3. Résultats	61
A. <i>Etude descriptive</i>	61
a. Races.....	62
b. Age.....	63
c. Sexes et état physiologique	63
d. Signes cliniques	64
e. Signes hématologiques et biochimiques	68
f. Tests diagnostiques	68
B. <i>Etude comparative des deux formes galéniques de la lévothyroxine</i>	69
a. Analyse de survie.....	70
b. Dosage thérapeutique finale lors de l'atteinte de l'euthyroïdie	72
c. Evolution du score clinique	73
4. Discussion	76
A. <i>Etude descriptive</i>	76
a. Races.....	76
b. Âges.....	76
c. Sexes et états physiologiques.....	76
d. Signes cliniques	76
e. Signes hématologiques et biochimiques	77
f. Tests diagnostiques	77
B. <i>Etude comparative des deux formes galéniques de la lévothyroxine</i>	78
a. Analyse de survie.....	78
b. Dosage thérapeutique final à l'euthyroïdie	78
c. Evolution du score clinique	78
d. Bilan de l'étude comparative	79
Conclusion	81
Liste des références bibliographiques.....	83

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de l'anatomie de la glande thyroïde chez le chien. (Evans and de Lahunta, 2013).....	17
Figure 2 : Photographie en microscopie optique de la glande thyroïdienne chez un chien adulte sain, illustrant l'organisation en follicules de cette dernière. Coloration Hématoxyline/éosine, grossissement x250 (Rijnberk and Kooistra, 2010)	18
Figure 3 : Schéma de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes au niveau des cellules folliculaires (Rijnberk and Kooistra, 2010).....	19
Figure 4 : Structures chimiques de la tyrosine, des iodotyrosines intrathyroïdiennes (MIT et DIT) et des iodothyronines (T4 et T3).	20
Figure 5 : Schéma de la régulation et sécrétion des hormones thyroïdiennes au niveau de l'axe thyroïdien. (Scott-Moncrieff, 2015).....	21
Figure 6 : Schéma de la déionisation de la T4 en T3 ou reverse T3	22
Figure 7 : Images en noir et blanc de coupes histologiques d'une glande thyroïde d'un chien atteint d'une thyroïdite lymphocytaire et d'hypothyroïdie (A : Coloration Hématoxyline/Eosine, grossissement x63 ; B : Coloration Hématoxyline/Eosine, grossissement x250). (Scott-Moncrieff, 2015).....	24
Figure 8 : Signes cliniques dermatologiques chez des chiens hypothyroïdiens. (A) alopecie caudale (Crédit CHUVA), (B) alopecie symétrique bilatérale des flancs (Medleau and Hnilica, 2008)	29
Figure 9 : Chien hypothyroïdien présentant une alopecie, lichénification et hypermélanoïse du cou et du ventre (Gross et al., 2005).....	29
Figure 10 : Femelle berger allemand atteinte d'hypothyroïdie primaire, présentant un myxoedème de la face (A). On note le changement après quatre mois de traitement de substitution à la lévothyroxine (B). (Rijnberk and Kooistra, 2010)	30
Figure 11 : Electrocardiogramme d'un chien hypothyroïdien présentant une bradycardie et un hypovoltage du qRs (Crédit CHUVA).....	32
Figure 12 : Dépôts lipidiques cornéens chez des chiens hypothyroïdiens (Crédit CHUVA).....	33
Figure 13 : Radiographie de profil du rachis chez un chiot de 5 mois. On observe un retard de croissance épiphysaire, et des corps vertébraux raccourcis. (Saunders and Jezyk, 1991).....	36
Figure 14 : (A) Radiographie de profil du coude chez un chiot de 5 mois, avec une croissance épiphysaire retardée de l'humérus distal, du radius et du cubitus proximal et distal. (B) Radiographie de profil du genou chez un chiot de 5 mois. (Saunders and Jezyk, 1991)	37
Figure 15 : Diagrammes en boîte des concentrations sériques de thyroxine (T4) totale (A), de T4 libre (fT4) (B) et de thyrotropine (TSH) (C) chez 223 chiens atteints de maladie non thyroïdienne, stratifiés selon la gravité de la maladie. (Kantrowitz et al., 2001)	38
Figure 16 : Vue ventrodorsale (B) d'une scintigraphie nucléaire au pertechnétate de sodium réalisée chez un chien sain. (C) Vue ventrodorsale d'une scintigraphie au pertechnétate de sodium réalisée chez un chien atteint d'hypothyroïdie primaire. (Scott-Moncrieff, 2015).....	43

Figure 17: Coupes échographiques longitudinales (A) et transversales (B) d'un lobe thyroïdien typique chez un Golden Retriever en bonne santé (Brömel et al., 2005).....	44
Figure 18 : Coupes échographiques longitudinales (A) et transversales (B) d'un lobe thyroïdien chez un Golden Retriever hypothyroïdien (même grossissement que dans la fig. 16). (Brömel et al., 2005)	45
Figure 19 : Algorithme pour diagnostiquer une hypothyroïdie canine (Scott-Moncrieff, 2015).....	47
Figure 20 : Algorithme pour adapter le traitement dans un cas d'hypothyroïdie suspectée (Scott-Moncrieff, 2015).....	49
Figure 21 : Schéma de l'inclusion des cas dans l'étude descriptive à partir de l'échantillon N=758 dossiers de la recherche initiale.....	61
Figure 22 : Histogramme du nombre de cas selon les races représentées dans l'échantillon de l'étude descriptive (N1=106 chiens).....	62
Figure 23 : Histogramme du nombre de cas selon l'âge au diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive (N1=106 chiens).....	63
Figure 24 : Histogramme de la fréquence des signes cliniques par catégories présents au diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive (N= 106 chiens)	64
Figure 25 : Fréquence des différentes signes dermatologiques parmi les 91 chiens présentant une atteinte dermatologique au diagnostic	66
Figure 26 : Schéma des différentes zones dans lesquelles est classée l'alopecie parmi les cas atteints et dont la localisation a été précisée (75 chiens)	67
Figure 27 : Schéma de l'inclusion des cas dans l'étude comparative à partir de l'échantillon N=758 dossiers de la recherche initiale.....	70
Figure 28 : Courbes de survies évaluant le retour à l'euthyroïdie au cours du temps chez le groupe traité au Forthyron (courbe bleue) et celui traité au Leventa (courbe rouge) réalisée sur BiostatGV.....	71
Figure 29 : Diagramme en boîtes des doses finales de lévothyroxine administrée au retour à l'euthyroïdie parmi les chiens traités au Forthyron (en bleu) ou au Leventa (en orange) ayant atteints l'euthyroïdie (N = 42). Les limites du rectangle correspondent aux 1 ^{er} et 3 ^{ème} quartile et le trait au milieu à la médiane. Les moustaches désignent les valeurs supérieures et inférieures. Le point correspond à une valeur considérée extrême.	72
Figure 30 : Diagramme en boîtes des scores cliniques au moment du diagnostic parmi les chiens traités au Forthyron (en bleu) ou au Leventa (en orange) (N = 49). Les limites du rectangle correspondent au 1 ^{er} et 3 ^{ème} quartile et le trait au milieu à la médiane. Les moustaches désignent les valeurs supérieures et inférieures.	74
Figure 31 : Diagramme en boîtes des scores cliniques au moment du premier contrôle parmi les chiens traités au Forthyron (en bleu) et au Leventa (en orange) (N=49). Les limites du rectangle correspondent au 1 ^{er} et 3 ^{ème} quartile et le trait au milieu à la médiane. Les moustaches désignent les valeurs supérieures et inférieures, et le point une valeur considérée extrême.	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effets des hormones thyroïdiennes sur les différents appareils	23
Tableau 2: Tableau résumant les caractéristiques des quatre stades de développement de la thyroïdite lymphocytaire ; (Graham et al., 2007)	25
Tableau 3 : Médicaments et agents diagnostiques qui altèrent les concentrations plasmatiques basales des hormones thyroïdiennes chez l'humain et possiblement chez le chien (Scott-Moncrieff, 2015)	39
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des sensibilités et spécificités des dosages de la T4 et de la TSH (Ferguson, 2007).....	42
Tableau 5 : Tableau des différents effectifs selon les sexes et états physiologiques de l'échantillon de l'étude descriptive	63
Tableau 6 : Fréquences et effectifs correspondant aux différents signes cliniques présents au diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive (N1= 106 chiens)	65
Tableau 7 : Fréquences et effectifs des différentes zones de localisation d'alopecie au diagnostic	67
Tableau 8 : Anomalies biochimiques et hématologiques au diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive	68
Tableau 9 : Examens complémentaires ayant permis le diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive (N=106)	69
Tableau 10 : Effectifs pour chaque différence de score d'évolution clinique des chiens traités au Forthyron et au Leventa représentés en contrôle au Chuva entre 3 semaines et 3 mois après l'initiation du traitement....	75
Tableau 11 : Effectifs pour chaque différence de score d'évolution clinique des chiens traités au Forthyron et au Leventa présentés en contrôle au Chuva entre 3 semaines et 2 mois après l'initiation du traitement.....	75

Liste des abréviations

T4 : thyroxine

Tg : thyroglobuline

T3 : triiodothyronine

TPO : thyroid peroxidase

MIT : monoiodotyrosine

DIT : diiodotyrosine

TRH : hormone thyrotropine

TSH : thyroïd-stimulating hormone

TBG : thyroxin-binding globulin

TBPA : thyroxin-binding prealbumin

D1/D2/D3 : déiodinases

ATA : anticorps anti-thyroglobuline

GH : hormone de croissance

IGF-1 : insulin-like growth factor 1

LDL : lipoprotéines à faible densité

ASAT : aspartates aminotransférases

ALAT : alanine aminotransférases

PAL : phosphatases alcalines

Introduction

L'hypothyroïdie chez le chien est une maladie métabolique complexe définie par une insuffisance de production des hormones thyroïdiennes. Elle entraîne bien souvent des répercussions multisystémiques, du fait de l'impact majeur des hormones thyroïdiennes sur l'activité métabolique cellulaire. Ses manifestations cliniques sont donc très diverses, généralement avec des signes cliniques dermatologiques, un impact sur l'état général et la note d'état corporel, mais aussi des signes neuro-musculaires, cardiaques, oculaires, comportementaux ou encore une répercussion sur la fonction reproductrice. Les examens complémentaires tels qu'un examen biochimique ou des examens d'imagerie médicale peuvent renforcer une hypothèse d'hypothyroïdie, voire en déterminer l'étiologie, mais le diagnostic final est le plus souvent obtenu par la réalisation de tests sanguins évaluant la fonction thyroïdienne. Cette affection a longtemps été surdiagnostiquée et considérée à tort comme l'endocrinopathie la plus fréquente du chien. Cela peut s'expliquer par la complexité du diagnostic, et la grande diversité des facteurs qui peuvent interférer avec les tests sanguins.

Le traitement de l'hypothyroïdie repose sur une supplémentation en hormones thyroïdiennes de synthèse, la molécule de choix étant la lévothyroxine, analogue de la thyroxine (T4). Elle est disponible sous différentes formes galéniques en médecine vétérinaire, principalement une administration liquide (nom déposé : Leventa®) ou sous forme de comprimés (nom déposé : Forthyron®).

Une première partie bibliographique permettra une mise à jour des connaissances actuelles sur l'hypothyroïdie canine. Une seconde partie sera consacrée à une étude rétrospective comportant l'analyse descriptive de la population de chiens hypothyroïdiens du ChuvA diagnostiqués entre 2007 et 2022, suivie d'une comparaison des deux formes galéniques utilisées en médecine vétérinaire. En particulier, le temps de retour à l'euthyroïdie, la dose thérapeutique finale nécessaire pour atteindre l'euthyroïdie, et l'évolution des signes cliniques au cours des premiers mois de traitement.

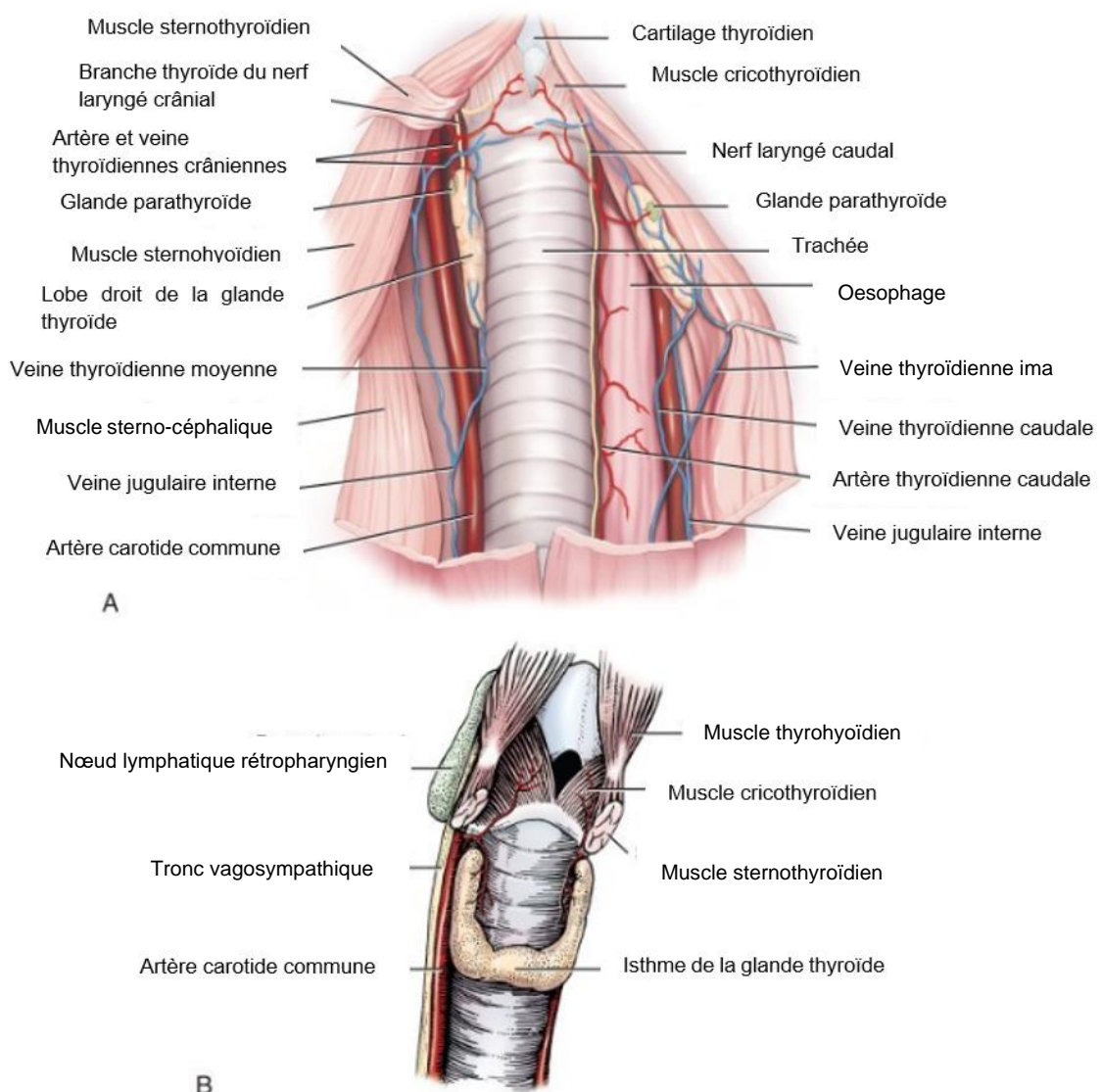
Première partie : étude bibliographique

1. Données anatomiques et physiologiques de la glande thyroïde

A. Données anatomiques

Chez le chien, la glande thyroïde est composée de deux lobes dans la région médio-cervicale, situés de part et d'autre de la trachée, entre les troisième et huitième anneaux trachéaux. Ce sont des structures rouges sombres qui ne sont pas palpables. Les rapports anatomiques principaux sont les muscles sternothyroïdiens et sternothyroïdiens ventralement, la trachée médialement et la vascularisation qui est principalement composée des artères thyroïdiennes crâniennes, issues de la carotide, et de la veine thyroïdienne caudale, qui rejoint la veine jugulaire interne (figure 1).

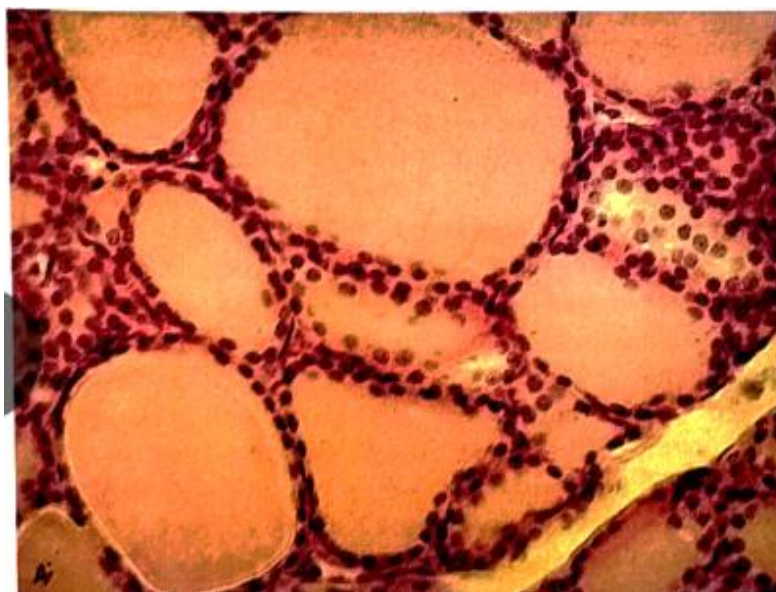
Figure 1 : Schéma de l'anatomie de la glande thyroïde chez le chien. (Evans and de Lahunta, 2013)



B. Données histologiques

Sur le plan histologique, l'unité fonctionnelle basique de la thyroïde est le follicule thyroïdien, une sphère d'environ 30 à 300 μm de diamètre délimitée par des cellules épithéliales, et contenant un colloïde protéique (figure 2). Ce colloïde contient premièrement des thyroglobulines (Tg), un large dimère de glycoprotéines (d'environ 660 kDa), à partir duquel les hormones thyroïdiennes sont synthétisées et stockées. Les cellules parafolliculaires, aussi appelées cellules C, sont localisées dans l'interstitium entre les follicules. Elles synthétisent et sécrètent la calcitonine. (Rijnberk and Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015)

Figure 2 : Photographie en microscopie optique de la glande thyroïdienne chez un chien adulte sain, illustrant l'organisation en follicules de cette dernière. Coloration Hématoxyline/éosine, grossissement x250 (Rijnberk and Kooistra, 2010)



C. Données physiologiques

a. Synthèse des hormones thyroïdiennes

Les deux hormones thyroïdiennes biologiquement actives sécrétées par la glande thyroïdienne sont la 3',3,5',5-tetraiodothyronine aussi appelée thyroxine (T4) et la 3,5,3'-triiodothyronine (T3). Il s'agit de dérivés iodés d'un amino-acide, la L-thyronine. Toute carence en iode peut donc compromettre la synthèse des hormones thyroïdiennes.

La synthèse des hormones thyroïdiennes s'effectue selon un processus particulier : elle ne s'opère que grâce à la thyroglobuline (Tg), qui sert à la fois dans la synthèse et le stockage des hormones.

La thyroïde se comporte comme une pompe qui va concentrer l'iodure plasmatique apporté par l'absorption intestinale. L'iode est transportée du milieu extracellulaire, en provenance du compartiment sanguin, jusqu'à l'intérieur des follicules thyroïdiens. Il pénètre dans le thyrocyte tout d'abord par un symport sodium-iode (NIS), situé dans la membrane basale du thyrocyte. Il s'agit d'un transport actif, saturable et énergie-dépendant, sa source d'énergie provenant de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Puis une protéine des cellules

thyroïdiennes, appelée pendrine, facilite le transfert de l'iode dans le lumen folliculaire au niveau de la membrane apicale, comme on peut le voir figure 3. (Rijnberk and Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015)

Au niveau de la membrane apicale, l'iode inorganique est oxydé par la TPO (*thyroid peroxidase*), en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), en un réactif intermédiaire, qui est ensuite incorporé dans les résidus tyrosine de thyroglobuline (Tg). De cette incorporation résulte la monoiodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT). La MIT et DIT subissent ensuite un couplage oxydatif, réaction également catalysée par la TPO, et les produits obtenus sont des iodothyronines biologiquement actives, T4 et T3, qui restent liées à la Tg. Ces réactions d'iodation sont appelées organification (figure 4).

Figure 3 : Schéma de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes au niveau des cellules folliculaires (Rijnberk and Kooistra, 2010)

- (1) Transport actif de l'iode du sang vers la cellule thyroïdienne via le symport iode/sodium NIS
- (2) Oxydation de l'iode par la peroxydase thyroïdienne (TPO), et transfert de l'iode oxydée sur des résidus tyrosine de la thyroglobuline (Tg)
- (3) Couplage de deux DIT pour former de la T4 ou d'un MIT et un DIT pour former de la T3
- (4) Endocytose de vésicules de colloïde
- (5) Fusion des vésicules de colloïde à des lysosomes et hydrolyse de la Tg avec relargage de T3 et T4
- (6) Déionisation d'iodotyrosines libres et recyclage de l'iode.

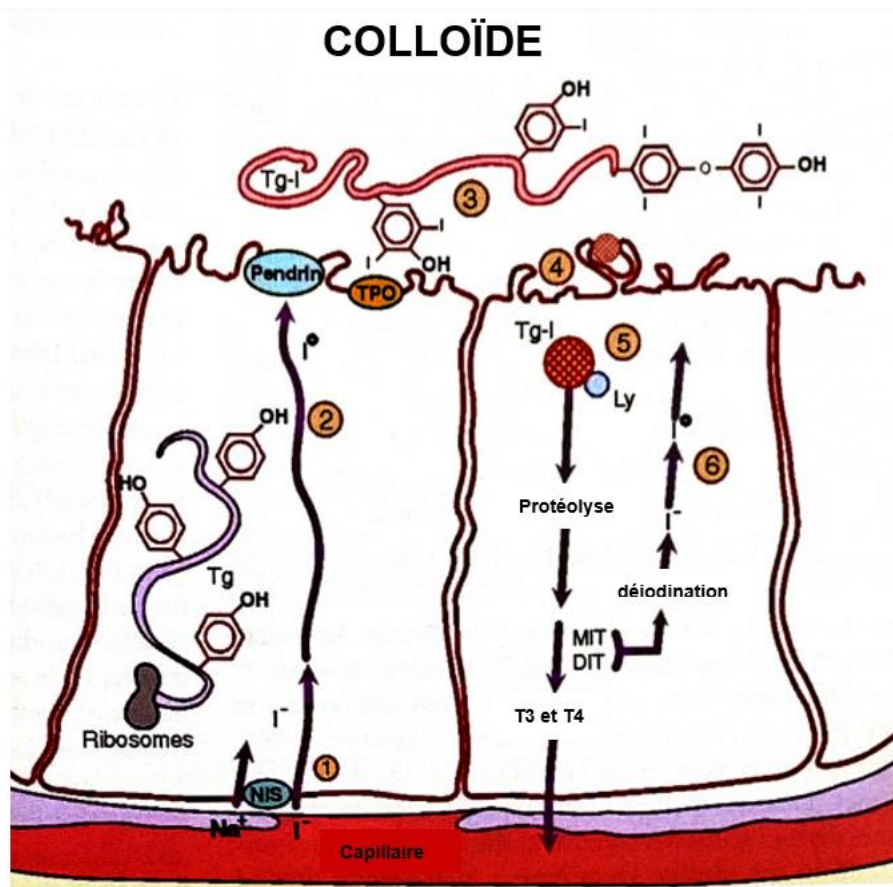
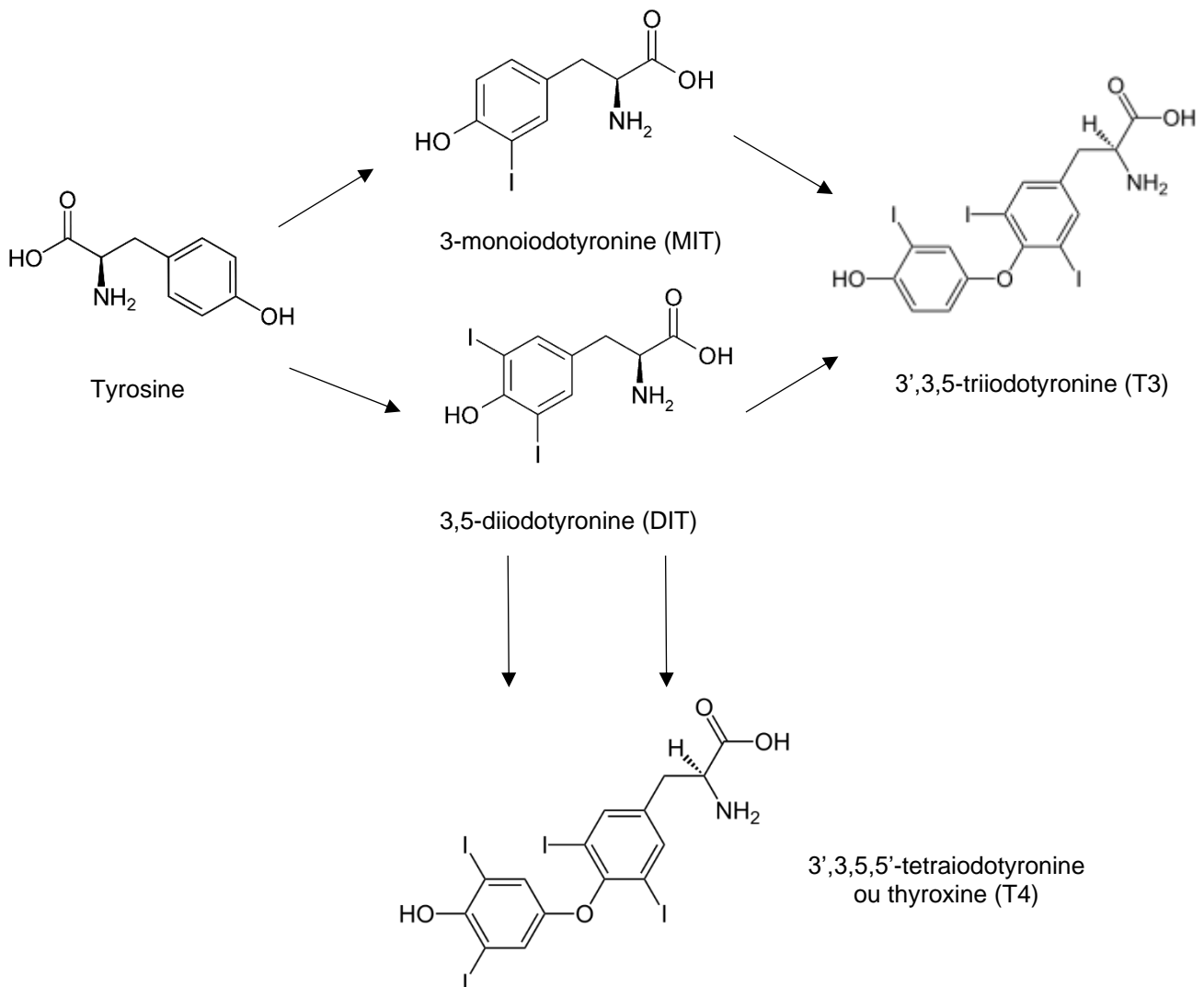


Figure 4 : Structures chimiques de la tyrosine, des iodotyrosines intrathyroïdiennes (MIT et DIT) et des iodothyronines (T4 et T3).



Les Tg iodées sont stockées dans le lumen folliculaire, et constitue donc en grande partie le colloïde folliculaire. Ce stockage confère à la thyroïde un rôle de « réserve hormonale », capable de couvrir les besoins de l'organisme sur une longue période (2 à 3 mois). Pour qu'il y ait sécrétion d'hormones thyroïdiennes dans le sang, il faut que la Tg soit ramenée au sein de la cellule thyroïdienne pour subir une protéolyse. Des pseudopodes de la membrane apicale des thyrocytes s'étendent dans le colloïde et permettent l'entrée dans le cytoplasme par endocytose de vacuoles de colloïdes (figure 3). Chaque vacuole est ensuite associée à un lysosome dense en électrons, et ces derniers fusionnent en phagolysosomes. Ils migrent jusqu'à la membrane basale de la cellule. Les protéases lysosomales hydrolysent la Tg, libérant la T4 et la T3, ainsi que des iodotyrosines inactives (MIT, DIT), et des acides aminés.

Les hormones T3 et T4 biologiquement actives, fraîchement libérées, passent du phagolysosome au sang par diffusion. Les iodotyrosines (MIT, DIT) libérées sont largement déionisées et recyclées pour une nouvelle iodination de la Tg, ou alors diffusent dans la circulation. Normalement la Tg n'est relarguée qu'en très petite quantité dans la circulation chez un chien sain, mais ce phénomène peut être augmenté si les cellules thyroïdiennes sont endommagées (par exemple lors de thyroïdite lymphocytaire). (Rijnberk and Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015)

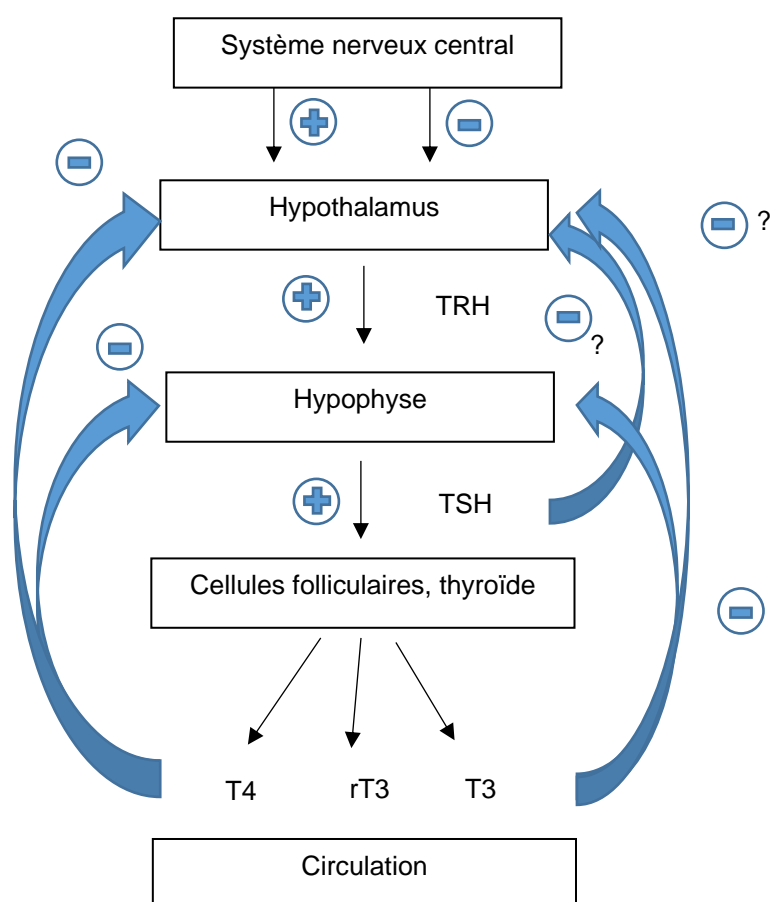
b. Régulation de la fonction thyroïdienne

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont régulées par deux types de mécanismes : les mécanismes intrathyroïdiens, majoritairement dûs à l'action de l'hormone thyrotropine (TRH, thyroid releasing hormone) et de l'hormone thyrotrope (TSH, thyroid stimulating hormone), et les mécanismes extrathyroïdiens, correspondant à des mécanismes d'autorégulations. (Scott-Moncrieff, 2015)

La TSH est le modulateur majeur de la concentration en hormones thyroïdiennes. Elle est sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse, et a une action directe sur les follicules thyroïdiens, par le biais de récepteurs sur les membranes des cellules thyroïdiennes, en stimulant la sécrétion de T3 et T4. La sécrétion de TSH par l'hypophyse est elle-même modulée par la T3 et T4 via un rétrocontrôle négatif et par la TRH, sécrétée par l'hypothalamus. La production et sécrétion de TRH est elle-même contrôlée par des chemins neuronaux peu connus. (Figure 5)

Figure 5 : Schéma de la régulation et sécrétion des hormones thyroïdiennes au niveau de l'axe thyrotrope. (Scott-Moncrieff, 2015)

La T4 exerce un rétrocontrôle négatif sur l'adénohypophyse et sur l'hypothalamus.
+ : stimulation. - : inhibition



D'autres mécanismes ont une action régulatrice sur la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, comme l'absorption d'iode, le bloc de Wolff-Chaikoff, qui consiste en une baisse de l'iodinisation de la Tg et donc de la synthèse d'hormones thyroïdiennes après l'ingestion d'une grande quantité d'iode, ou encore une baisse de la sensibilité à la stimulation de la TSH. (Scott-Moncrieff, 2015)

c. Circulation systémique, métabolisme et fonctions physiologiques des hormones thyroïdiennes

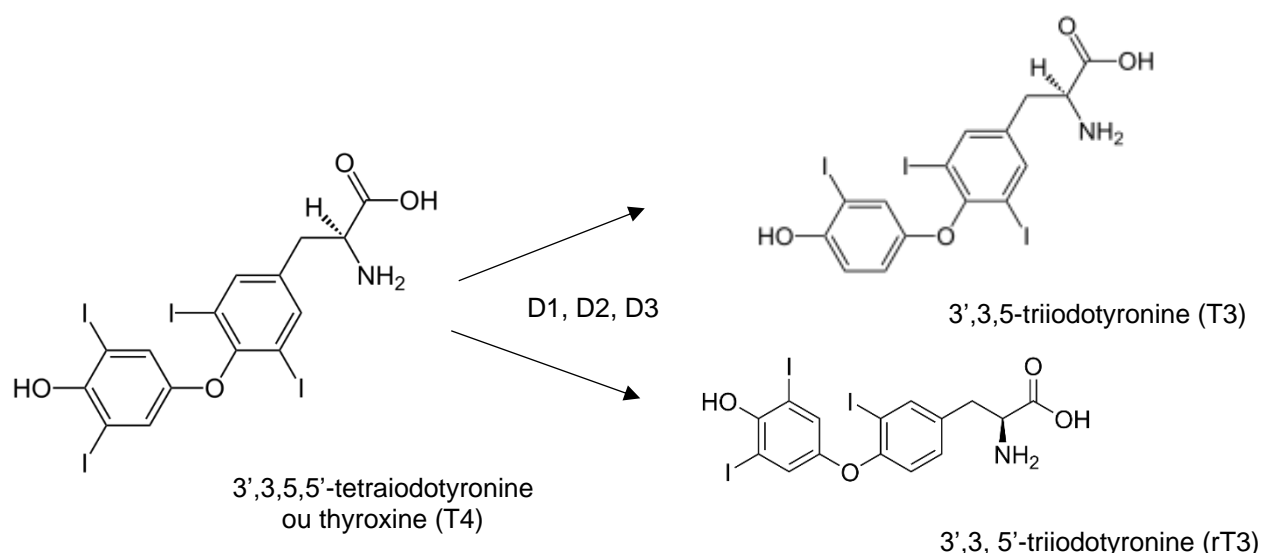
Une fois sécrétées, les hormones thyroïdiennes dans le plasma sont majoritairement attachées à des protéines, une portion infime restant libre (moins d'1%). Les protéines d'attaches principales sont la thyroxin-binding globulin (TBG), avec une haute affinité chez le chien, mais absente chez le chat, ainsi que la thyroxin-binding prealbumin (TBPA), l'albumine et certaines lipoprotéines plasmatiques, avec une affinité moindre.

La concentration d'hormones libres est maintenue constante par le système de régulation par rétrocontrôle, et semble rester parallèle au taux d'absorption cellulaire de ces hormones. C'est donc la concentration d'hormones libres qui contrôle la sécrétion de TSH, et non la concentration totale d'hormones plasmatiques.

Arrivées au sein des tissus où elles vont exercer leur action biologique, les hormones se dissocient des protéines de transport et pénètrent dans les cellules via des transporteurs protéiques, spécifiques à certains tissus ou généralisés, issus d'un large panel de protéines de transport (Rijnberk and Kooistra, 2010). Les protéines de transport rejoignent après avoir relargué les hormones le réservoir du compartiment sanguin pour permettre le transport de nouvelles molécules.

Si la T4 est l'hormone majoritaire dans la circulation, c'est la T3 ou la reverse T3 qui agit principalement au niveau des tissus cibles (80%). La T4 est progressivement déiodinisée, produisant de la T3 si la déiodinisation se passe dans l'anneau extérieur de la molécule, ou de la reverse T3 si cela se passe dans l'anneau interne (figure 6). Trois déiodinases (D1, D2 et D3) existent, avec des distributions tissulaires et des affinités différentes pour des déiodinisations de l'anneau interne ou externe de la T4. Elles ont donc une influence sur l'équilibre des hormones thyroïdiennes, déterminant la concentration nucléaire de T3 et le statut thyroïdien de la cellule. Chez le chien, 40 à 60 % de la T3 est dérivée de la monodéiodation en anneau extérieur de la T4 dans les tissus périphériques (Scott-Moncrieff, 2015). La T3 est produite préférentiellement pendant les états métaboliques normaux tandis que la reverse T3, biologiquement inactive, est produite durant des périodes de maladie, de restriction alimentaire, ou lors d'un excès de catabolisme endogène. (Yen and Brent, 2013)

Figure 6 : Schéma de la déionisation de la T4 en T3 ou reverse T3



Les hormones thyroïdiennes agissent dans le noyau cellulaire. Après être entrées dans le noyau et s'être associées à un récepteur, le complexe hormone-récepteur se fixe sur l'ADN pour agir sur l'expression de gènes codant pour la régulation d'enzymes pour la plupart. La T3 a un mode d'action plus rapide et plus puissant (3 à 5 fois supérieur) à celui de la T4. Elles sont aussi connues pour avoir certains effets non génomiques médiés par des récepteurs dans la membrane plasmique ou le cytoplasme (Yen and Brent, 2013).

Les hormones thyroïdiennes ont une influence sur tous les tissus ou organes, comme on peut le voir sur le tableau 1. Aucun tissu ou organe n'échappe donc aux effets d'un excès ou d'une insuffisance en hormones thyroïdiennes.

Tableau 1 : Effets des hormones thyroïdiennes sur les différents appareils

Appareil concerné	Effets
Système Nerveux	Développement embryonnaire ; apport normal hypoxique et hypercapnique aux centres respiratoires.
Système squelettique	Développement embryonnaire, renouvellement, formation et résorption osseuse.
Métabolisme cellulaire	Synthèse, mobilisation et dégradation lipidique et glucidique ; synthèse protéique et enzymatique ; calorigénèse ; augmentation du nombre et de l'affinité des récepteurs bêta-adrénergiques ; amélioration de la réponse aux catécholamines.
Moëlle osseuse	Stimulation de l'érythropoïèse
Appareil cardio-vasculaire	Effet inotrope et chronotrope positif.
Tégument	Initiation et maintien de la phase anagène du cycle pileux

2. Classification et étiologie de l'hypothyroïdie canine

L'hypothyroïdie canine est classée en trois catégories selon son étiologie. L'hypothyroïdie est dite primaire, ou périphérique, si elle est due à une anomalie de la glande thyroïde, secondaire, ou centrale, si elle est due à la baisse de sécrétion de TSH et tertiaire s'il s'agit d'un manque de TRH. La forme la plus fréquente est l'hypothyroïdie primaire puisqu'elle représente plus de 95% des cas. L'hypothyroïdie peut être acquise ou congénitale. (Scott-Moncrieff, 2015)

L'hypothyroxinémie fonctionnelle correspond à une baisse de la thyroxinémie lors d'affections non thyroïdiennes. Cette situation est détaillée dans la partie 4 (établir le diagnostic) mais ne correspond pas à une hypothyroïdie à proprement parler. Elle est cependant importante à connaître afin d'éviter tout surdiagnostic d'une hypothyroïdie.

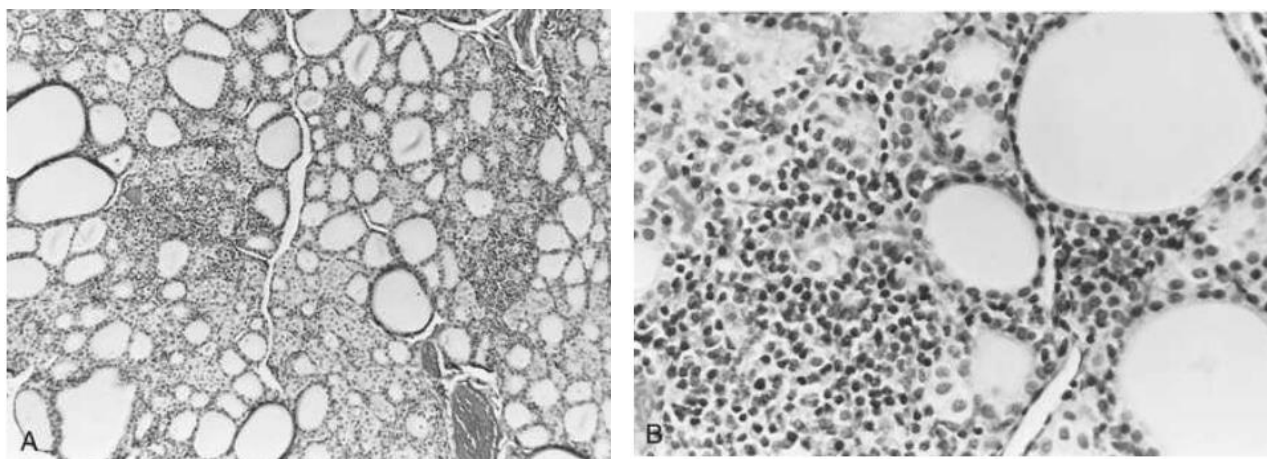
A. Hypothyroïdie primaire

L'hypothyroïdie primaire, qui consiste en une atteinte de la glande thyroïde, a différentes causes. Les plus fréquentes sont la thyroïdite lymphocytaire et l'atrophie idiopathique. Il faut noter que l'atrophie idiopathique est souvent le résultat final de la thyroïdite lymphocytaire dans sa forme la plus grave. Les autres, plus rares, sont : une destruction néoplasique, une carence en iode, l'ingestion de goitrigènes, l'agénésie, la dyshormonogénèse, une cause iatrogène, médicale (antithyroïdiens) ou chirurgicale. (Scott-Moncrieff, 2015)

a. Thyroïdite lymphocytaire

La thyroïdite lymphocytaire consiste en une infiltration de la thyroïde par des cellules inflammatoires comme des lymphocytes, des macrophages, des cellules plasmatiques, détruisant peu à peu les follicules et aboutissant à une fibrose secondaire (figure 7). On remarque une perturbation de l'architecture normale de la thyroïde, avec la perte de colloïde contenu dans les follicules. Quand 75% de la glande est détruite les premiers signes cliniques apparaissent (Scott-Moncrieff, 2015). L'apparition des signes cliniques se produit généralement sur une période de 1 à 3 ans (Graham et al., 2007; Nachreiner et al., 2002).

Figure 7 : Images en noir et blanc de coupes histologiques d'une glande thyroïde d'un chien atteint d'une thyroïdite lymphocytaire et d'hypothyroïdie (A : Coloration Hématoxyline/Eosine, grossissement x63 ; B : Coloration Hématoxyline/Eosine, grossissement x250). (Scott-Moncrieff, 2015)



La pathogénèse de cette affection dépend de l'immunité humorale et cellulaire, le système immunitaire ciblant des antigènes thyroïdiens tels que la Tg et la TPO. Ainsi on retrouve, suite à l'action humorale, des anticorps anti-thyroglobuline (ATA), indicateurs de la thyroïdite canine, et des anticorps anti-TPO (seulement chez 17% des chiens atteints de thyroïdite). La cascade du complément et/ou la cytotoxicité des lymphocytes cytotoxiques est activée par ces complexes antigènes-anticorps, entraînant la destruction des cellules folliculaires concernées.

Les cellules mononucléaires du sang périphérique canin chez les chiens hypothyroïdiens qui sont positifs pour les ATAs montrent une prolifération en réponse à la Tg canine. Il existe une corrélation positive entre le nombre de cellules CD4+ et la concentration en Tg dans les cultures, suggérant que la perte de la tolérance des cellules CD4+ est importante dans la pathogénèse de la thyroïdite chez le chien. (Scott-Moncrieff, 2015)

Il existe différents stades de la thyroïdite lymphocytaire, mis en évidence par une étude de Graham (Graham et al., 2007). Le premier ne se manifeste que par la présence d'anticorps anti-Tg ; à partir du stade 2, on note une augmentation compensatoire de TSH, suite à la destruction de 60 à 70% de la masse thyroïdienne. Puis au stade 3 apparaissent les signes d'hypothyroïdie manifeste, conséquence d'une baisse de la thyroxémie. Enfin au stade terminal, caractérisé par une atrophie idiopathique avec un remplacement du tissu thyroïdien par de la fibrose et du tissu adipeux, il n'y a plus d'anticorps anti-Tg de présents et la TSH peut revenir dans l'intervalle de référence (tableau 2).

Tableau 2: Tableau résumant les caractéristiques des quatre stades de développement de la thyroïdite lymphocytaire ; (Graham et al., 2007)

Stade	Signes cliniques d'hypothyroïdie	T4 totale et T4 libre sériques	TSH sérique	Anticorps Anti-Tg (ATA)
I : thyroïdite subclinique	Non présents	Dans l'intervalle de référence	Dans l'intervalle de référence	Positif
II : hypothyroïdisme subclinique	Non présents	Dans l'intervalle de référence	Augmentée	Positif
III : Hypothyroïdie clinique	Présents	Diminuée	Augmentée	Positif
IV : Atrophie idiopathique	Présents	Diminuée	Augmentée à normal	Négatif

Les facteurs initiateurs impliqués dans la thyroïdite lymphocytaire comprennent certainement des facteurs génétiques, du fait de l'incidence accrue de cette affection chez certaines races, comme les Beagles (mode d'hérédité polygénique), ou les Barzoï (mode autosomique récessif). Chez les Dobermans, les Setters Anglais, les Pinchers, les Rhodesian Ridgeback et les Schnauzers géants, il existe une association entre la thyroïdite et des haplotypes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité DLA (Wilbe et al., 2010). Chez le setter Gordon, un haplotype DLA qui est associé à la protection contre l'hypothyroïdie est également associé à l'onychomadèse symétrique (Ziener et al., 2015).

D'autres facteurs de risque sont supposés, tels que des lésions de la glande thyroïde par une injection, ou le mimétisme antigénique des antigènes thyroïdiens par des agents viraux ou bactériens. La relation entre infection et thyroïdite supposée n'a cependant pas été prouvée, ni la mise en évidence de la vaccination comme facteur de risque. (Scott-Moncrieff, 2015)

b. Thyroïdite lymphocytaire et syndromes poly-glandulaire auto-immun

La thyroïdite lymphocytaire se manifeste parfois de façon concomitante avec d'autres maladies à l'origine d'une insuffisance endocrinienne à médiation immune. Ainsi, des associations comme l'hypothyroïdie et le diabète sucré ou l'hypothyroïdie et l'hypoadrénocorticisme (maladie d'Addison) ont été documentés chez le chien, bien qu'ils soient plutôt rares (Blois et al., 2011).

Les syndromes auto-immuns poly-glandulaires doivent être suspectés lorsqu'une insuffisance de plusieurs glandes est identifiée chez le chien. Il faut tenir compte dans le traitement des effets qu'un trouble endocrinien peut avoir sur le traitement de l'autre, car l'initiation d'une supplémentation thyroïdienne peut par exemple augmenter la sensibilité à l'insuline chez un diabétique. Dans ce groupe de maladies, le traitement immunosuppresseur n'est pas indiqué. (Scott-Moncrieff, 2015)

c. Atrophie idiopathique

L'atrophie idiopathique consiste en la réduction des follicules thyroïdiens, qui dégénèrent, puis sont remplacés par du tissu adipeux. Il n'y a pas, ou plus, d'infiltrat inflammatoire, et il reste un nombre variable de cellules parafolliculaires. Il s'agit soit d'un trouble dégénératif primaire soit du stade terminal de la thyroïdite lymphocytaire. Pour différencier les deux, on remarque que dans le cas d'une dégénérescence secondaire, à l'examen histologique, les follicules sont tapissés de cellules endothéliales basses. (Gosselin et al., 1981). Aucun test sanguin ne permet cependant de diagnostiquer une atrophie idiopathique. (Scott-Moncrieff, 2015)

d. Destruction néoplasique

Après une destruction de plus de 80% de la glande thyroïde par une tumeur, qui peut être primaire ou secondaire, ou infiltrante par les tissus adjacents, des signes cliniques d'hypothyroïdie apparaissent. Il est rare que des tumeurs primaires atteignent ce stade (souvent unilatérales), cela ne représente que 10% des cas. (Scott-Moncrieff, 2015)

e. Carence ou excès en iode

Les besoins en iode chez le chien (en prenant pour modèle le Beagle adulte) sont d'environ 140 µg/jour. Que ce soit par défaut ou par excès, l'absorption d'iode peut avoir pour conséquence l'hypothyroïdie.

Dans le cas d'une carence, la quantité limitée en iode ne permet pas la synthèse en nombre suffisant des hormones thyroïdiennes. Bien que les carences soient rares du fait de l'alimentation fréquente des chiens par des aliments commerciaux équilibrés, l'augmentation récente des régimes à base d'os ou d'aliments crus peuvent être à l'origine de carences (Dillitzer et al., 2011). Un cas récent de déficit en iode a été décrit chez un chien avec un goitre hypothyroïdien, diagnostiqué avec une hypothyroïdie primaire. Après un mois de complémentation en iode (62.5 µg/jour), les signes cliniques et les concentrations en hormones thyroïdiennes étaient revenues à la normale. (Yun et al., 2022)

Un excès en iode inhibe quant à lui l'absorption et l'organification de l'iodure, ainsi que la sécrétion des hormones thyroïdiennes par les cellules folliculaires. On remarque alors une augmentation compensatoire de la TSH circulante (effet Wolff-Chaikoff). (Roti and Vagenakis, 2013)

f. Causes diverses

D'autres causes plus rares peuvent provoquer une hypothyroïdie primaire, telles que l'ingestion de goitrigènes, une thyroïdectomie chirurgicale souvent réalisée pour traiter une néoplasie (Scharf et al., 2020), l'administration de médicaments antithyroïdiens (propylthiouracile et méthimazole), ou l'utilisation chronique à doses fortes de sulfamides potentialisés (Seelig et al., 2008; Taeymans and O'marra, 2009). L'utilisation d'iode radioactif à haute dose pour le traitement d'une tumeur thyroïdienne peut également entraîner une hypothyroïdie (Turrel et al., 2006).

B. Hypothyroïdie secondaire

L'hypothyroïdie secondaire a pour origine un déficit de sécrétion de TSH au niveau de l'hypophyse. Un manque de TSH entraîne une diminution de la synthèse de T3 et T4 et une atrophie de la thyroïde, qui se traduit histologiquement par une hypoplasie des follicules, avec un colloïde insuffisant. (Gal et al., 2012)

L'étiologie de l'hypothyroïdie secondaire inclut une dysfonction de la sécrétion de TSH par l'hypophyse, cause la plus commune, des malformations congénitales de l'hypophyse ou sa destruction (par une tumeur par exemple), qui sont plus rares. La suppression de sécrétion de TSH par l'hypophyse est généralement due à des maladies concomitantes, traitements médicamenteux ou hormonaux, comme les glucocorticoïdes, ou encore à de la malnutrition. Une hypothyroïdie centrale héréditaire a été rapportée chez le Schnauzer, avec une transmission autosomique récessive (Voorbij et al., 2016).

Le diagnostic de l'hypothyroïdie secondaire est très compliqué du fait de la très faible sensibilité du dosage de TSH endogène chez le chien (Scott-Moncrieff, 2015). En effet, la limite supérieure de quantification de la TSH est relativement élevée ce qui entraîne un recouvrement important des animaux sains et hypothyroïdiens.

C. Hypothyroïdie tertiaire

L'hypothyroïdie tertiaire consiste en une insuffisance de sécrétion de TRH par l'hypothalamus, ayant pour conséquence une baisse de la sécrétion de TSH par l'hypophyse puis une atrophie folliculaire au niveau de la thyroïde. Le diagnostic de l'hypothyroïdie tertiaire est basé sur la mesure de la concentration en TSH qui augmenterait suite à l'administration de TRH. Du fait de la faible sensibilité du dosage de la TSH canine, le diagnostic de l'hypothyroïdie tertiaire est difficile, à moins d'identifier une lésion de l'hypothalamus. (Scott-Moncrieff, 2015)

3. Signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie

La diversité des signes qui constituent le tableau clinique de l'hypothyroïdie est très importante. Les signes les plus communs sont dermatologiques (alopécie, queue de rat...), métaboliques (léthargie, inactivité, gain de poids) et biologiques (anémie, hyperlipidémie), tandis que l'on retrouve plus rarement des signes neurologiques, oculaires, gastro-intestinaux, cardiovasculaires, comportementaux ou des troubles de la reproduction.

A. Signes dermatologiques

Les signes cliniques dermatologiques sont les plus fréquents, on les retrouve dans 60 à 80% des cas (Scott-Moncrieff, 2015). Ils trouvent leur origine dans le rôle que tiennent les hormones thyroïdiennes dans la régulation de la croissance pileuse, qui initie et maintiennent la phase anagène du cycle pileux, et dans leur rôle dans la cornéogénèse et la synthèse de sébum (Héripret, 2006).

Une alopécie non prurigineuse tronculaire symétrique bilatérale par défaut de repousse, sur les flancs et sur les zones de frottement notamment le cou est classiquement décrite (figure 9). N'ayant pas d'effet sur la phase télogène, l'hypothyroïdie ne provoque pas la chute du poil en elle-même, mais empêche le renouvellement du pelage. C'est pourquoi les zones touchées sont principalement celles avec le plus de sollicitations mécaniques. Chez les animaux avec un poil dense, le sous-poil est souvent atteint en premier, donnant un aspect « mité » au pelage. Une alopécie caudale (« queue de rat ») est aussi un signe fréquent, non spécifique (figure 8). Bien que l'alopécie endocrine non prurigineuse ne soit pas pathognomonique de l'hypothyroïdie, quand elle est présente chez un chien avec d'autres signes de baisse du métabolisme et sans polyuropolydipsie, l'hypothyroïdie est le diagnostic le plus probable. (Scott-Moncrieff, 2015)

D'autres modifications cutanées peuvent être retrouvées comme la présence de comédons, squamosis ou une hypermélanose (figure 9). Le pelage tend à devenir fin, sec, épilable (en phase télogène), et dépigmenté. (Héripret, 2006) Chez certaines races, on retrouve de l'hypertrichose, chez d'autres la perte des poils primaires entraîne un aspect de pelage « laineux ». (Scott-Moncrieff, 2015)

L'hypothyroïdie est une cause classique d'état kérato-séborrhéique chronique et primaire, souvent étendu et persistant. D'autre part, la baisse de concentration des hormones thyroïdes entraîne une réduction du nombre de lymphocytes circulants, ce qui peut favoriser le développement d'infections superficielles bactériennes (folliculite, pyodermite superficielle, impétigo), caractérisés par des pustules, collerettes épidermiques ou zones alopeciques focales, mais aussi des dermatites à *Malassezia* ou démodécie. Cela peut aussi prédisposer les chiens à des otites chroniques externes. (Scott-Moncrieff, 2015)

Le myxoedème de la face ou « faciès tragique » chez les chiens hypothyroïdiens, est un signe inconstant, mais pathognomonique (figure 10). Il a pour origine une accumulation de mucopolysaccharides dermiques, qui, par leur caractère hydrophile, entraîne un appel d'eau créant de l'œdème. (Héripret, 2006)

Figure 8 : Signes cliniques dermatologiques chez des chiens hypothyroïdiens. (A) alopecie caudale (Crédit CHUVA), (B) alopecie symétrique bilatérale des flancs (Medleau and Hnilica, 2008)



A



B

Figure 9 : Chien hypothyroïdien présentant une alopecie, lichénification et hypermélanoïse du cou et du ventre (Gross et al., 2005)

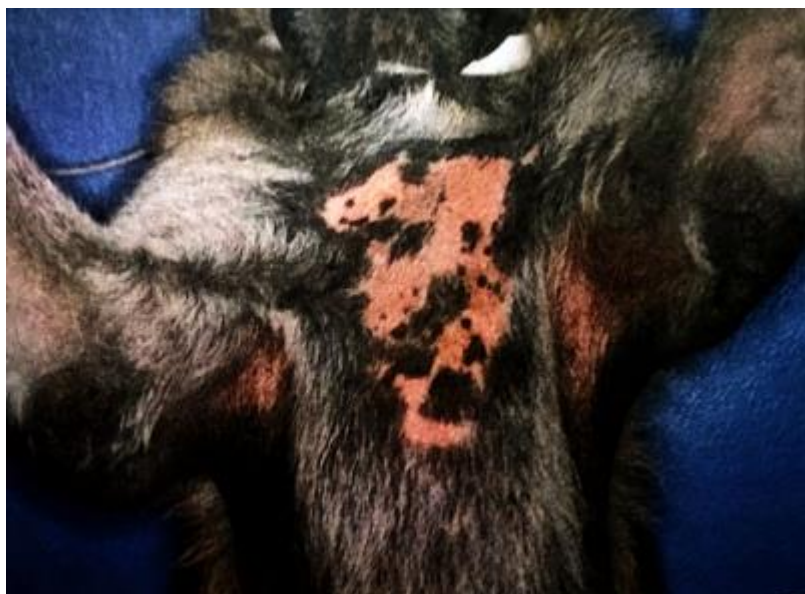


Figure 10 : Femelle berger allemand atteinte d'hypothyroïdie primaire, présentant un myxoedème de la face (A). On note le changement après quatre mois de traitement de substitution à la lévothyroxine (B). (Rijnberk and Kooistra, 2010)



B. Signes généraux

La plupart des chiens adultes hypothyroïdiens présentent des signes qui résultent d'une baisse générale de leur métabolisme. La dépense énergétique mesurée par calorimétrie indirecte est environ 15% inférieure chez les hypothyroïdiens comparés à des chiens sains (Greco et al., 1998). Les signes métaboliques incluent de la léthargie, une apathie mentale, une intolérance à l'effort, une intolérance au froid, une tendance au gain de poids sans augmentation de l'appétit ou de la prise alimentaire. L'obésité concerne environ 40% des chiens hypothyroïdiens (Scott-Moncrieff, 2015), mais n'est pas systématique. L'apparition des signes métaboliques est souvent graduelle, s'accroissant avec le temps.

C. Signes neurologiques

Des signes nerveux, secondaires à une atteinte du système nerveux central ou du système nerveux périphérique peuvent être présents lors d'hypothyroïdie.

Un des principaux signes neurologiques que l'on retrouve chez les hypothyroïdiens est une myopathie, c'est-à-dire une faiblesse musculaire intense causée par une dégénérescence myofibrillaire non spécifique. Les signes de myopathie sont discrets, sans difficulté au relevé, et on peut observer une amyotrophie. (Héripret, 2006) Cette myopathie a également été décrite dans des modèles expérimentaux (Rossmeisl et al., 2009). L'augmentation de l'activité de la créatine kinase (CK), de l'aspartate aminotransférase et de la lactate déshydrogénase est fréquente. Les anomalies histologiques montrent des inclusions de bâtonnets (némaline), une prédominance de myofibres de type I, une diminution de la surface des fibres de type II, des accumulations de mitochondries anormales et une dégénérescence des myofibres (Rossmeisl et al., 2009).

Une polyneuropathie de type motoneurone périphérique est parfois signalée. Responsable d'une ataxie généralisée, plus marquée au niveau des membres postérieurs, d'une faiblesse musculaire, d'une intolérance à l'exercice, et d'un déficit proprioceptif (proprioception consciente) elle peut évoluer vers une tétraparésie. Tous ces signes régressent rapidement et totalement après la mise en place d'une hormonothérapie substitutive adéquate. (Héripret, 2006)

Un dysfonctionnement des nerfs crâniens et plus particulièrement des nerfs faciaux, vestibulocochléaires et trigéminaux a également été signalé. L'atteinte peut être multifocale, aiguë ou chronique, statique ou progressive.

Enfin un syndrome vestibulaire périphérique est parfois rapporté, qui peut être le signe d'une polyneuropathie sous-jacente. On remarque un port de tête penché, du strabisme, une ataxie généralisée ou des vertiges. (Héripret, 2006). Un syndrome vestibulaire central associé à l'hypothyroïdie est également possible (Higgins et al., 2006). Un dysfonctionnement cérébral manifesté par des crises d'épilepsie, une désorientation et des mouvements circulaires pourraient être associés à l'hypothyroïdie, bien que les études sur ces chiens épileptiques ne présentent qu'un faible nombre d'hypothyroïdiens avec un diagnostic définitif (3% dans une étude de 113 épileptiques, (von Klopmann et al., 2006), et 3% dans une étude de 96 chiens (Brauer et al., 2011)). Un diagnostic erroné d'hypothyroïdie peut être posé chez les chiens traités par des anticonvulsivants, car ceux-ci influencent le dosage des hormones thyroïdiennes. L'athérosclérose, l'hyperlipidémie, l'encéphalopathie vasculaire et les dérèglements métaboliques fonctionnels des populations de cellules neuronales ou gliales dus à l'hypothyroïdie peuvent tous jouer un rôle pour expliquer cette atteinte centrale.

D'autres affections comme le syndrome Claude Bernard-Horner, une paralysie faciale, une paralysie laryngée bilatérale, ou un méga-œsophage sont rapportés. Pour la paralysie laryngée et le méga-œsophage, une relation de cause à effet n'a pas été établie, et le traitement de l'hypothyroïdie n'entraîne pas systématiquement une amélioration des signes cliniques de ces deux troubles (MacPhail and Monnet, 2001). La myasthénie grave n'a été documentée que chez un seul des 162 chiens atteints d'hypothyroïdie examinés par Panciera (L. Panciera, 2001), ce qui suggère que l'hypothyroïdie n'est que rarement associée à la myasthénie grave. Une relation de cause à effet entre l'hypothyroïdie et la myasthénie grave reste à établir.

Les mécanismes proposés à ces déficits neurologiques comprennent l'accumulation de dépôts mucineux qui entraîneraient une compression nerveuse, la démyélinisation due à la perturbation du métabolisme des cellules de Schwann, les lésions nerveuses vasculaires dues à l'altération de la barrière hémato-nerveuse et les perturbations du transport des cellules axonales. (Scott-Moncrieff, 2015)

La relation de cause à effet entre hypothyroïdie et neuropathie périphérique a été remise en question, car dans un modèle expérimental d'hypothyroïdie canine, il n'a pas été possible de reproduire une neuropathie périphérique (Rossmeis, 2010). Il a été proposé que d'autres facteurs, comme le dérèglement immunitaire, puissent jouer un rôle dans la pathogenèse des anomalies neurologiques périphériques lors d'hypothyroïdie.

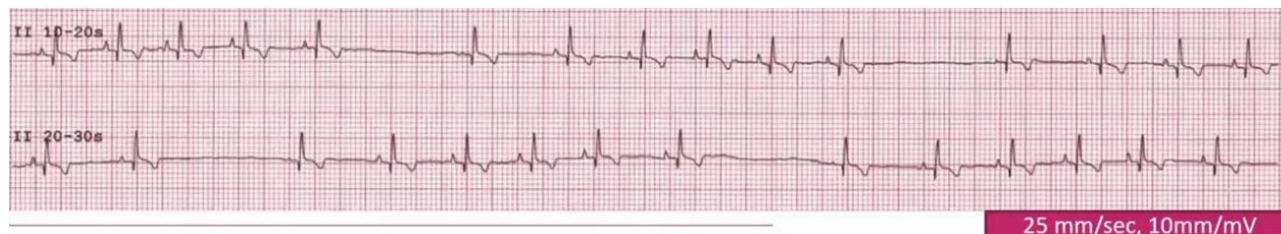
D. Signes cardiovasculaires

Les hormones thyroïdiennes agissent directement sur le myocarde par effet inotrope positif, par stimulation de l'hypertrophie myocardique et augmentation de la réponse à la stimulation adrénérgique. L'hypothyroïdie entraîne également une altération de l'activité des enzymes musculaires cardiaques (baisse d'activité de la myosine adénosine-triphosphatase) et une diminution du nombre des beta-récepteurs (dépendant de la concentration de T4). (Héripret, 2006)

Les signes cliniques cardiovasculaires sont rares, mais des anomalies fonctionnelles sur l'électrocardiogramme ou à l'échocardiographie peuvent être retrouvés. On note une tendance générale à la bradycardie. L'examen d'échocardiographie met en évidence parfois un hypovoltage, une amplitude abaissée des ondes P et R, des ondes T inversées voire des blocs atrioventriculaires de premier et second

degrés (figure 11). L'échocardiographie peut montrer un diamètre en fin de systole augmenté du ventricule gauche, des périodes de prééjection prolongées, et un amincissement de la paroi postérieure du ventricule gauche pendant la systole, un changement de la fraction de raccourcissement et du diamètre de l'aorte. (L. Panciera, 2001; Rossmeisl et al., 2009))

Figure 11 : Electrocardiogramme d'un chien hypothyroïdien présentant une bradycardie et un hypovoltage du qRs (Crédit CHUVA)



La baisse de contractilité chez les chiens hypothyroïdiens est souvent modérée et asymptomatique, mais elle peut devenir significative dans le cas d'une procédure chirurgicale qui requiert une longue anesthésie, ou une forte fluidothérapie.

Aucun lien de cause à effet entre la cardiomyopathie des Doberman et l'hypothyroïdie n'est connu à ce jour suite à des études. (Calvert et al., 1998)

E. Troubles de la reproduction

Une étude de C. Johnson et al (Johnson et al., 1999) n'a pas démontré de lien entre la fertilité de Beagles mâles et hypothyroïdie induite expérimentalement, mais celle-ci n'étant peut être pas représentative d'une hypothyroïdie naturelle, on ne peut exclure un effet sur la fertilité des mâles, notamment si aucune autre cause n'est établie et si une baisse de libido est présente dans le tableau clinique. (Scott-Moncrieff, 2015)

En revanche chez les femelles, il a été montré un lien entre l'hypothyroïdie et une parturition prolongée, une baisse du taux de survie des chiots en péripartum (Panciera et al., 2007), un allongement de l'interoestrus et une absence de cycle chez la chienne, des cycles silencieux, des saignements prolongés pendant l'oestrus, une galactorrhée inappropriée en lien avec une hyperprolactinémie (Cortese et al., 1997).

Ainsi une évaluation de la fonction thyroïdienne est recommandée lors de l'évaluation de chiennes présentées pour infertilité, morts fœtales, ou mortalité péripartum, bien que l'hypothyroïdie soit une cause rare des échecs de reproduction.

F. Signes oculaires

Rares, les signes oculaires sont souvent secondaires à l'hyperlipidémie. Des dépôts lipidiques cornéens, comme ceux présentés figure 12, furent décrits dans une étude comportant des chiens avec une hyperlipidémie concomitante (Crispin and Barnett, 1978). Dans une étude de 2019 (Violette and Ledbetter, 2019) il fut montré que l'uvéite lipidique chez le chien semble nécessiter la combinaison d'une hyperlipidémie préexistante et d'une uvéite, et qu'une maladie systémique est souvent associée chez le chien (diabète, hyperadrénocorticisme et hypothyroïdie sans distinction dans l'étude). Des maladies concomitantes incluant l'hypothyroïdie semblent également augmenter le risque d'hémorragie stromale intracornéenne (Violette and Ledbetter, 2017).

Figure 12 : Dépôts lipidiques cornéens chez des chiens hypothyroïdiens (Crédit CHUVA)



G. Signes gastrointestinaux

Rares, les signes gastro-entérologiques tels que la constipation, ou de la diarrhée, ont été rapportés, sans preuve de la relation de cause à effet. Des mégaoesophages ont été identifiés chez des chiens hypothyroïdiens, et des théories les présentent comme résultant d'une neuropathie ou myopathie induite par l'hypothyroïdie (Jaggy et al., 1994), sans que cette relation ne soit prouvée.

Une étude récente (Bolton, 2021) a mis en évidence un cas d'hépatopathie due à de l'athérosclérose dont l'origine était l'hypothyroïdie, résolue suite au traitement par des analogues thyroïdiens.

H. Signes comportementaux

La relation entre la fonction thyroïdienne et les changements de comportement est bien établie chez l'humain, résultant de l'altération dans l'expression de certains neurotransmetteurs, neuromodulateurs ou facteurs de croissance associés avec la dysfonction thyroïdienne. Les hormones thyroïdiennes pourraient agir comme analogues de la tyrosine, acide aminé précurseur des neurotransmetteurs des neurones adrénergiques, et on imagine qu'elles pourraient avoir une influence sur le développement de troubles comportementaux comme de l'agression, de l'excitabilité, de la passivité, de la timidité, de la peur, de l'irritabilité et un tempérament instable (Dodds, 1995). Deux études ont échoué à démontrer un lien entre l'hypothyroïdie et les problèmes comportementaux tels que l'agression (Carter et al., 2009; Radosta et al., 2012), mais on ne peut conclure qu'une telle relation est absente. Une étude récente (Hrovat et al., 2019) n'a montré aucun changement de comportement ou de statut hormonal sérotoninergique chez des chiens hypothyroïdiens après six mois de supplémentation en hormones thyroïdiennes.

I. Coma myxœdémateux

Le coma myxœdémateux est extrêmement rare. Lors d'hypothyroïdie grave, il se manifeste par une faiblesse sévère, de l'hypothermie, une bradycardie, et un niveau de conscience atténué, qui peut progresser en coma ou stupeur (Atkinson and Aubert, 2004). On peut retrouver des œdèmes de la peau, de la face et des bajoues, une hypotension, une hypoventilation. Les examens sanguins peuvent révéler une hypoxémie, hypercapnie, hyponatrémie et hypoglycémie en plus de l'hyperlipidémie, hypercholestérolémie, et anémie non régénérative habituellement rencontrées. Les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes sont souvent très basses ou indétectables, celle en TSH souvent augmentée. Il y a souvent un évènement déclencheur comme une hypothermie ou une infection. Le cas décrit dans l'article d'Atkinson and Aubert, aurait décompensé suite à l'initiation d'un traitement diurétique. L'hypothyroïdie chronique aurait entraîné une diminution du volume intravasculaire, et le traitement au furosémide pourrait avoir diminué davantage le volume intravasculaire,

entraînant une hypotension et une décompensation. Le taux de mortalité est élevé chez ces cas, souvent du fait du manque de reconnaissance de ce syndrome.

J. Particularités des signes cliniques lors d'hypothyroïdie congénitale

Les hormones thyroïdiennes ont une importance critique pour le développement nerveux et la croissance osseuse. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH) et le facteur IGF-1 (insulin-like growth factor 1) sur la différenciation et la croissance cartilagineuse (Héripret, 2006).

Les formes congénitales d'hypothyroïdie se présentent donc sous la forme de troubles de la croissance avec des signes cliniques tels qu'un nanisme dysharmonieux, un développement mental altéré (crétinisme), mais aussi une léthargie, une inappétence (chiots obligés d'être assistés pour manger), un manque d'entrain, un poil de chiot duveteux persistant, une alopécie, de la séborrhée, une constipation, un retard de l'éruption dentaire, un goitre (selon l'étiologie), de la faiblesse musculaire, de l'ataxie, une laxité des articulations. (Scott-Moncrieff, 2015)

4. Etablir le diagnostic

Le diagnostic de l'hypothyroïdie est difficile, pour plusieurs raisons : des signes cliniques peu spécifiques, une ressemblance clinique entre les différentes endocrinopathies à expression dermatologique, les interactions existant entre la plupart des hormones, la grande fréquence des hypothyroïdies réactionnelles en rapport avec des maladies intercurrentes ou des traitements, le manque de sensibilité de certains dosages (TSH), l'absence de test de stimulation à la TSH disponible en médecine vétérinaire ou encore la grande variabilité des valeurs usuelles selon les laboratoires mais également selon les races ou l'âge. (Héripret, 2006)

A. Eléments d'orientation

a. Examens biochimiques

A l'examen biochimique, les anomalies classiques sont l'hypercholestérolémie, présente chez environ 75% des hypothyroïdiens (Scott-Moncrieff, 2015). L'hypertriglycéridémie est aussi fréquente. C'est souvent la synthèse et la dégradation des lipides qui sont réduites, et la conséquence est une accumulation dans le plasma des lipides et le potentiel développement d'athérosclérose, c'est-à-dire l'accumulation de lipides dans la paroi des artères (Hess et al., 2003). Les causes supposées sont une réduction de l'activité des récepteurs hépatiques LDL et de la lipoprotéine lipase et d'une lipase hépatique (Valdemarsson et al., 1983).

L'hyperlipidémie et l'hypertriglycéridémie peuvent être retrouvées dans d'autres affections (hyperadrénocorticisme, diabète sucré, pancréatite, cholestase, syndrome néphrotique, perte protéiques par entéropathies, hyperlipidémie postprandiale, hyperlipidémie idiopathique...). Cependant, associées à des signes cliniques adéquats, elles peuvent orienter le diagnostic vers l'hypothyroïdie.

Dans les cas d'hypothyroïdie congénitale, une hypercalcémie modérée est rapportée, par défaut d'excrétion urinaire et augmentation de l'absorption intestinale du calcium (Lobetti, 2011). Chez les chiens dans un coma myxœdémateux, une hyponatrémie est constatée (Atkinson and Aubert, 2004).

Une augmentation modérée de l'activité des lactates déshydrogénases, des aspartates aminotransférases (ASAT), des alanine aminotransférases (ALAT) et des phosphatases alcalines (PAL) peuvent être notées. Une étude sur neuf chiens avec une hypothyroïdie induite a constaté une myopathie subclinique associée à une augmentation de l'activité des créatines kinases, des ASAT, et des lactates déshydrogénases. (Rossmeisl et al., 2009)

Aucune anomalie des analyses urinaires ne sont retrouvées chez les chiens hypothyroïdiens, excepté chez ceux présentant une thyroïdite lymphocytaire, qui peuvent présenter une glomérulonéphrite par dépôts de complexes immuns (Mansfield and Mooney, 2006).

L'hypothyroïdie peut avoir des conséquences sur la sécrétion d'autres glandes endocrines, comme une hypersécrétion de la GH (Diaz-Espiñeira et al., 2009) ou une hypersécrétion de prolactine et, chez les femelles entières, des lactations inappropriées (Cortese et al., 1997; Diaz-Espiñeira et al., 2009).

b. Examens hématologiques

A la numération formule sanguine, on peut trouver une anémie arégénérative normocytaire normochrome dans environ 30% des cas (L. Panciera, 2001). Cette anémie résulte d'une diminution de la stimulation de l'érythropoïèse. On trouve également une augmentation de la concentration de leptocytes (hématies dont l'épaisseur est réduite et le diamètre augmenté), qui se développeraient à partir d'une augmentation de la charge en cholestérol de la membrane des érythrocytes associée à un déficit en hormones thyroïdiennes. Concernant l'hémostase, bien qu'un lien entre hypothyroïdie et maladie de von Willebrand soit suspecté, une association n'a pas pu être démontrée. (Panciera and Johnson, 1996, p. 1)

c. Radiographies squelettiques et abdominales

La radiographie n'est pas un examen complémentaire utilisé pour évaluer une hypothyroïdie acquise car il n'est pas possible d'évaluer le statut thyroïdien en observant des radiographies, excepté dans le cas d'une tumeur. En revanche dans le cas d'hypothyroïdie congénitale, des anomalies radiographiques sur des vues du rachis ou des articulations sont observées avec un manque d'ossification épiphysaire, une dysgénésie épiphysaire avec des formes irrégulières, fragmentées, le plus souvent au niveau de l'humérus, du fémur et du tibia proximal (figure 15). On retrouve aussi des corps vertébraux raccourcis (figure 14). La longueur des os longs est réduite, et les carpes et les tarses ont une ossification retardée. Des déformations en valgus sont fréquentes (Saunders and Jezyk, 1991). Un mégacolon peut être également observé à la radiographie abdominale lors d'hypothyroïdie congénitale.

Figure 13 : Radiographie de profil du rachis chez un chiot de 5 mois. On observe un retard de croissance épiphysaire, et des corps vertébraux raccourcis. (Saunders and Jezyk, 1991)

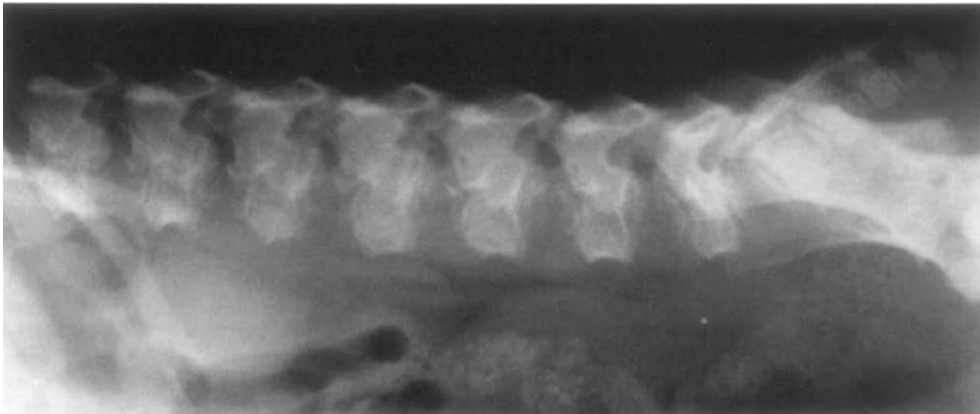


Figure 14 : (A) Radiographie de profil du coude chez un chiot de 5 mois, avec une croissance épiphysaire retardée de l'humérus distal, du radius et du cubitus proximal et distal. (B) Radiographie de profil du genou chez un chiot de 5 mois. (Saunders and Jezyk, 1991)

A : Un retard d'ossification des os du carpe est évident. L'âge squelettique est d'un mois.

B : On observe un retard de croissance épiphysaire du fémur distal, du tibia proximal et distal et des os du tarse. L'apparition du centre d'ossification de la rotule est retardée. Les marbrures des épiphyses fémorales et tibiales proximales sont cohérentes avec la dysgénésie. L'âge squelettique est d'un mois.



d. Examen histologique de la peau

Les examens histologiques de biopsies cutanées peuvent permettre d'orienter le diagnostic pour différencier les alopecies non inflammatoires avec trouble du cycle pileire comme une alopecie X, une alopecie d'origine endocrine (hyperadrénocorticisme, hyperoestrogénisme ou hypothyroïdie) et une alopecie récurrente des flancs. Une des différences qu'un anatomopathologiste peut constater chez un hypothyroïdien est une atrophie des annexes et une hyperplasie épidermique (Müntener et al., 2012). Des signes histologiques différents orienteraient vers les autres causes d'alopecie (hyperkératose orthokératosique pour l'alopecie récurrente des flancs et kératinisation trichilemmale avec follicules en flamme pour l'alopecie X par exemple).

B. Confirmation du diagnostic

a. Diagnostic biologique

- *Facteurs pouvant affectés les tests de la fonction thyroïdienne*

L'un des grands défis du diagnostic de l'hypothyroïdie est la correcte interprétation des tests de fonction de la glande thyroïdienne et notamment d'éviter le surdiagnostic de cette affection. En effet, des facteurs physiologiques, pathologiques ou iatrogènes peuvent affecter les résultats biologiques.

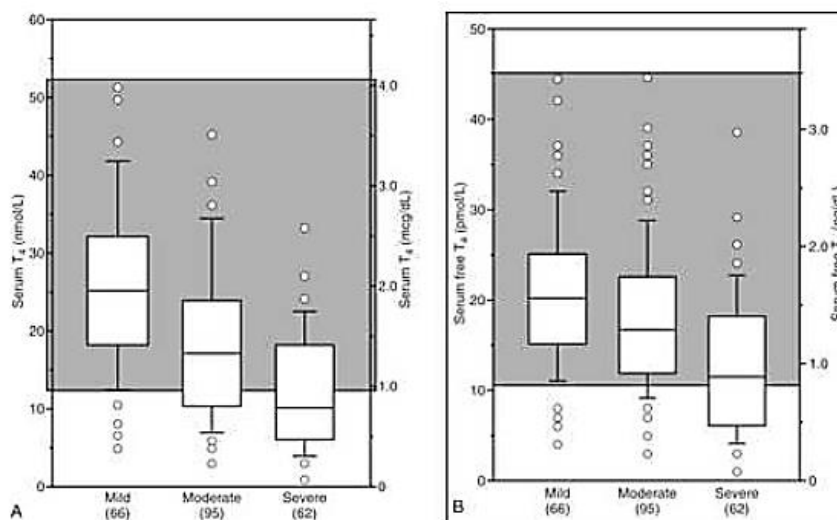
L'hypothyroxinémie fonctionnelle ou « euthyroid sick syndrome » correspond à la baisse des hormones thyroïdiennes chez un animal euthyroïdien atteint d'une maladie systémique. Il se traduit par une réduction des concentrations de T3 totale, T4 totale et T4 libre, en absence d'augmentation de TSH. Ce profil correspond également à de nombreux chiens hypothyroïdiens (dans le cas d'une hypothyroïdie primaire), il est donc important de les différencier pour ne pas risquer un surdiagnostic. (Campos, 2018)

La physiopathogénie de l'hypothyroïdie fonctionnelle repose sur une réponse physiologique adaptative de l'organisme avec une réduction du métabolisme des thyrocytes et de l'état catabolique général, par effet inhibiteur direct des cytokines inflammatoires (interleukines IL-1 et IL-6 surtout) sur la thyroïde, par une réduction de la concentration en transporteurs protéiques des hormones thyroïdiennes comme l'albumine, et par des changements d'activité des désiodases dans les tissus cibles ne permettant plus une bonne conversion de T4 en T3 ou rT3. Ces effets sont surtout importants pendant la phase aiguë d'une maladie critique. Après quelques jours, une suppression centrale de l'activité hypothalamo-hypophyso-thyroïdienne avec une baisse de TRH et de TSH s'ajoute aux précédents effets. (Campos, 2018)

Les maladies systémiques concernées incluent les néoplasies, les maladies rénales, les maladies hépatiques, l'insuffisance cardiaque, les maladies neurologiques, les affections inflammatoires et le diabète acidocétosique. (Campos, 2018)

Plus la maladie est grave, plus les conséquences sur la thyroxinémie sont importantes, comme on peut le voir figure 15 dans une étude évaluant la thyroxinémie chez 223 chiens atteints de maladies non thyroïdiennes plus ou moins sévères.

Figure 15 : Diagrammes en boîte des concentrations sériques de thyroxine (T4) totale (A), de T4 libre (fT4) (B) et de thyrotropine (TSH) (C) chez 223 chiens atteints de maladie non thyroïdienne, stratifiés selon la gravité de la maladie. (Kantrowitz et al., 2001)



Degré de gravité de la maladie intercurrente : Mild : discret, moderate, modéré et severe : grave

De nombreux médicaments peuvent également entraîner une baisse de la thyroxémie, comme les glucocorticoïdes, l'imépitoiné, le phénobarbital, les triméthoprime/sulfamide, la clomipramine et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens. (Campos, 2018). On peut les retrouver tableau 3.

Les facteurs physiologiques qui peuvent influencer la concentration en hormones thyroïdiennes ou en TSH endogène sont nombreux : l'âge (déclin progressif avec l'âge de la concentration en T4), la race (certaines races comme les Greyhounds, les Whippets, Salukis, Sloughis, Basenjis, Barzoïs, Scottish Deerhounds, Irish Wolfhounds et Alaskan husky ont des valeurs de référence plus basses que les autres races (Panakova et al., 2008)) ou la taille (Reimers et al., 1990), la concentration en T4 étant plus élevée chez les chiens de petite taille, et celle en T3 plus élevée chez les chiens de taille moyenne. Mais également l'entraînement physique, après une course de sprint, et au cours des courses d'endurance, la concentration en T4 chute (Panciera et al., 2003), le sexe et le statut physiologique de la femelle (les concentrations en T4 et T3 sont affectées par la progestérone, les femelles en dioestrus ayant une concentration plus haute que celles en anoestrus, prooestrus, en lactation ou celles des mâles, (Reimers et al., 1984)).

D'autres facteurs ont une influence comme le rythme diurne, la concentration en T4 étant plus élevée en milieu de journée (Hoh et Oh, 2006) ; l'euthyroid sick syndrome (voir *l'hypothyroxinémie fonctionnelle* partie II. D.) ; la température corporelle et environnementale, la concentration en T4 diminuant en janvier, et augmentant en août et septembre, (Oohashi et al., 2001) ; ou encore l'état corporel, les concentrations en T4 et T3 augmentant chez les chiens euthyroïdiens obèses (Daminet et al., 2003).

Tableau 3 : Médicaments et agents diagnostiques qui altèrent les concentrations plasmatiques basales des hormones thyroïdiennes chez l'humain et possiblement chez le chien (Scott-Moncrieff, 2015)

Diminue la concentration en T4 et/ou T3	Augmente la concentration en T4 et/ou T3
Amiodarone (T3)	Amiodarone (T4)
Androgènes	Estrogènes
Agents cholécystographiques	5-Fluorouracil
Diazépam	Halothane
Dopamine	Insuline
Flunixin	Analgésiques narcotiques
Furosémide	Produits de contraste iodés (T4)
Glucocorticoïdes	Thiazides
Héparine	
Imidazole	
Iodure	
Méthimazole	
Mitotane	
Nitroprusside	
Pénicilline	
Phénobarbital	
Phénothiazines	
Phénylbutazone	

Phénytoïne	
Primidone	
Propranolol	
Propylthiouracil	
Produits de contraste iodés (T3)	
Salicylates	
Sulfonamides (sulfaméthoxazole)	
Sulfonylurées	

- *Exploration biologique de la fonction thyroïdienne*

La fonction thyroïdienne est initialement évaluée par la mesure de la concentration sérique, ou plasmatique, en hormones thyroïdiennes. Évaluer la réponse de la glande thyroïde à une stimulation par la TSH est considéré comme le gold standard pour un diagnostic définitif d'une dysfonction thyroïdienne, mais il n'est que rarement réalisé en pratique du fait du coût et du manque de disponibilité de la TSH recombinante humaine.

Les tests possibles pour évaluer la fonction thyroïdienne reposent donc sur la mesure de la T4 totale, de la T4 libre, de la T3 totale, de la T3 libre, de la reverse T3 et de la concentration en TSH endogène. Cependant la concentration en T3 est un moyen d'évaluation médiocre de la fonction thyroïdienne car sa localisation prédominante est intracellulaire et sa sécrétion minoritaire par rapport à la T4 au niveau de la thyroïde. Ce ne sont donc pas des tests recommandés en routine.

- Mesure de la T4 totale

Le dosage de T4 totale est le plus largement utilisé en médecine vétérinaire pour l'exploration de la fonction thyroïdienne.

De nouvelles techniques développées ces dernières années viennent remplacer l'usage des dosages radio-immunologiques (RIA), qui ont été considérés longtemps comme le gold standard de la mesure de la concentration de T4. Beaucoup de laboratoires de références utilisent maintenant les dosages immunologiques chimioluminescents pour la mesure de la T4 totale, les études suggérant que les résultats sont similaires à ceux obtenus en RIA (Kemppainen and Birchfield, 2006), et cette méthode a l'avantage d'être plus rapide, automatique et sécuritaire pour le personnel des laboratoires, car sans utilisation d'isotopes radioactifs. Des techniques ELISA (Snap T4 test) pour mesurer la T4 chez les chiens et les chats sont aussi disponibles pour un usage en clinique, ayant l'avantage d'être disponibles immédiatement sur place, mais ils ont tendance chez les chiens à sur ou sous-estimer la concentration en T4 en comparaison avec un test RIA. Dans 50 à 62% des cas leur interprétation aurait conduit à des décisions cliniques inappropriées d'après une étude (Lurye et al., 2002). Il est donc recommandé en cas d'utilisation de ces tests de les comparer à une autre méthode à partir du même prélèvement sanguin, en particulier pour une finalité diagnostique.

Pour un dosage de T4 totale, les prélèvements sanguins doivent être réalisés sur tube sec ou hépariné, en prenant garde à l'effet d'hémolyse qui entraîne une baisse de la thyroxinémie. Un volume supérieur à 0,1 mL de plasma ou de sérum est requis pour le dosage. Leur conservation pour envoi postal est de 8 jours, et conservés à 4°C, elle s'étend à 2 semaines. Lors d'administration d'analogues thyroïdiens, il faut attendre 6 semaines avant d'effectuer des dosages de thyroxine. (Prélaud et al., 2002)

Un des facteurs qui interfère avec la concentration en T4 du prélèvement est la présence d'anticorps anti-T4, ce qui arrive chez les chiens atteints de thyroïdite lymphocytaire, chez environ 15% des chiens hypothyroïdiens (Graham et al., 2007; Nachreiner et al., 2002). Ces anticorps provoquent souvent une augmentation artéfactuelle du résultat de la mesure de T4.

Son interprétation n'est aisée que lorsque la thyroxinémie est effondrée ou nettement en dessous de la zone grise. Une thyroxinémie basse est compatible avec une hypothyroïdie, une thyroxinémie au-dessus de la limite supérieure de la zone grise rend l'hypothyroïdie improbable. Si les valeurs sont anormalement élevées dans un contexte de forte suspicion clinique, il faut envisager la possibilité d'une hypothyroïdie avec la présence d'autoanticorps anti-T4. Une thyroxinémie dans la zone grise ne permet pas de conclure.

Les valeurs de référence courantes sont comprises entre 20 et 50 nmol/L. L'intervalle de 10 à 25 nmol/L correspond à la zone grise. Cependant, ces valeurs sont très variables d'un laboratoire à l'autre, selon les kits utilisés. (Prélaud et al., 2002)

□ Mesure de la T4 libre

La T4 libre s'interprète de la même manière que la T4 totale, avec la prise en compte d'une zone grise. L'intervalle de la zone grise correspond à 7 – 11 pmol/L. (Prélaud et al., 2002)

Le dosage idéal repose sur la dialyse à l'équilibre, mais cette méthode est chère et longue, elle est seulement réalisée par des laboratoires de recherche. Des techniques de dialyse à l'équilibre modifiée, de chimiluminescence et de RIA utilisant des analogues ont été adaptées aux carnivores avec des résultats satisfaisants. Cependant ces méthodes utilisent des réactifs optimisés pour le sérum humain, et dépendant de l'affinité de l'hormone à la TBG (Ferguson, 2007). Les techniques de dialyse à l'équilibre modifiée sont les plus intéressantes pour déterminer la concentration en T4 libre chez les chiens car elles apportent un gain de spécificité et sensibilité par rapport au dosage de la T4 totale. Il faut en effet faire attention à utiliser un dosage de T4 libre qui a démontré avoir une bonne performance diagnostique chez les chiens, car sinon ce test ne permet pas d'être plus précis que la mesure de la T4 totale. (Schachter et al., 2004).

Le prélèvement se réalise de la même manière que pour la T4 totale, avec les mêmes précautions.

Ce dosage est moins sensible aux variations du métabolisme dues à des maladies non thyroïdiennes. De plus, les anticorps anti-T4 ou T3 éventuellement circulants n'affectent pas les résultats obtenus par méthode de dialyse à l'équilibre modifiée, mais ils peuvent toujours affecter les mesures réalisées avec d'autres méthodes analogues. (Scott-Moncrieff, 2015)

□ Mesure de la TSH canine

La TSH est le paramètre de choix de l'exploration thyroïdienne en médecine humaine, mais en médecine vétérinaire, les kits développés ne permettent pas une qualité de dosage comparable. En effet tous les dosages existants pour la TSH canine ont une sensibilité faible (de 63 à 82%) car leurs résultats montrent que 20 à 40% des chiens hypothyroïdiens présentent des concentrations en TSH dans les normes (Scott-Moncrieff and Nelson, 1998, p.) et non pas augmentées.

Le dosage repose sur un dosage par chimiluminescence (méthode avec la plus grande précision) ou par RIA ou par des méthodes immunométriques enzymatiques. Les valeurs usuelles varient d'un laboratoire à l'autre, mais sont comprises entre 0,2 et 0,5 ng/mL. (Prélaud et al., 2002)

Son interprétation ne peut se faire sans connaître en parallèle la valeur de la thyroxinémie. Une valeur basse de la mesure de T4 totale ou libre associée à une valeur haute de la mesure de TSH chez un chien avec une anamnèse et un examen clinique en cohérence renforce le diagnostic d'hypothyroïdie primaire. Des résultats avec des concentrations en T4 totale, T4 libre ou TSH dans l'intervalle de référence exclut l'hypothyroïdie. Une T4 totale normale associée à une TSH haute et à une forte suspicion clinique d'hypothyroïdie requiert un dosage de T4 libre par dialyse à l'équilibre, car on peut suspecter la présence d'anticorps anti-T4 expliquant ce résultat. Toutes les autres combinaisons ne sont pas interprétables. (Scott-Moncrieff, 2015)

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des sensibilités et spécificités des dosages de la T4 et de la TSH (Ferguson, 2007)

Dosage	Sensibilité	Spécificité
T4 totale	0,89/1	0,82/0,75
T4 libre (par dialyse)	0,98/0,80	0,93/0,94
TSH	0,76/0,87	0,93/0,82
Association T4 totale et TSH	0,67/0,87	0,98/0,92
Association T4 libre et TSH	0,74/0,80	0,98/0,97

□ Test de stimulation de la thyroxinémie par la TSH

Le test de stimulation par la TSH évalue la réponse de la glande thyroïde à l'administration de TSH exogène. Il est indiqué chez des chiens avec une concentration basale en T4 basse pour différencier l'hypothyroïdie d'une hypothyroïdie fonctionnelle.

L'activité biologique de la TSH n'étant pas spécifique d'espèce, on utilise de la TSH humaine recombinante, mais ce produit est cher et non disponible aux vétérinaires à l'heure actuelle.

La TSH injectée stimule la synthèse de T4 de façon maximale 4 à 6 heures après l'injection. On réalise une prise de sang avant et 4 à 6 heures après l'injection de 0,1 UI/kg de TSH par voie intraveineuse.

L'interprétation doit prendre en compte les signes cliniques, la gravité des maladies systémiques concomitantes éventuelles, et les résultats des autres tests de la fonction thyroïdienne ou d'imagerie. Ce test est bien plus performant pour reconnaître les euthyroïdiens des hypothyroïdiens, mais des faux positifs restent possible. Une étude récente a montré que les tests de stimulation par la TSH effectués avec une dose de TSH humaine recombinante de 75 µg/chien est fiable pour distinguer les chiens hypothyroïdiens des chiens euthyroïdiens, même en cas de maladie non thyroïdienne simultanée ou d'administration de médicaments. Une concentration de T4 post-stimulation supérieure à 21,8 nmol/L est évocatrice d'une fonction thyroïdienne normale d'après cette étude (Corsini et al., 2021)

□ Test de stimulation de la thyroxinémie par la TRH

Ce test de stimulation a été mis au point pour pallier au manque de TSH injectable, néanmoins il a une capacité de stimulation de la production d'hormones thyroïdiennes bien plus faible et aléatoire. Il est de moins en moins utilisé.

La TRH injectée stimule l'hypophyse, qui synthétise de la TSH qui stimule à son tour la synthèse de T4. Si la thyroxinémie basale est basse et qu'il y a une faible réponse à la stimulation, on en conclut que le test renforce l'hypothèse d'hypothyroïdie ; si la réponse à la stimulation est significative (en général plus de 50%) le test est plus en faveur d'une euthyroïdie ; enfin si la thyroxinémie basale est dans la zone grise avec une faible stimulation, le test ne permet pas de conclure. (Prélaud et al., 2002)

b. Diagnostic par imagerie

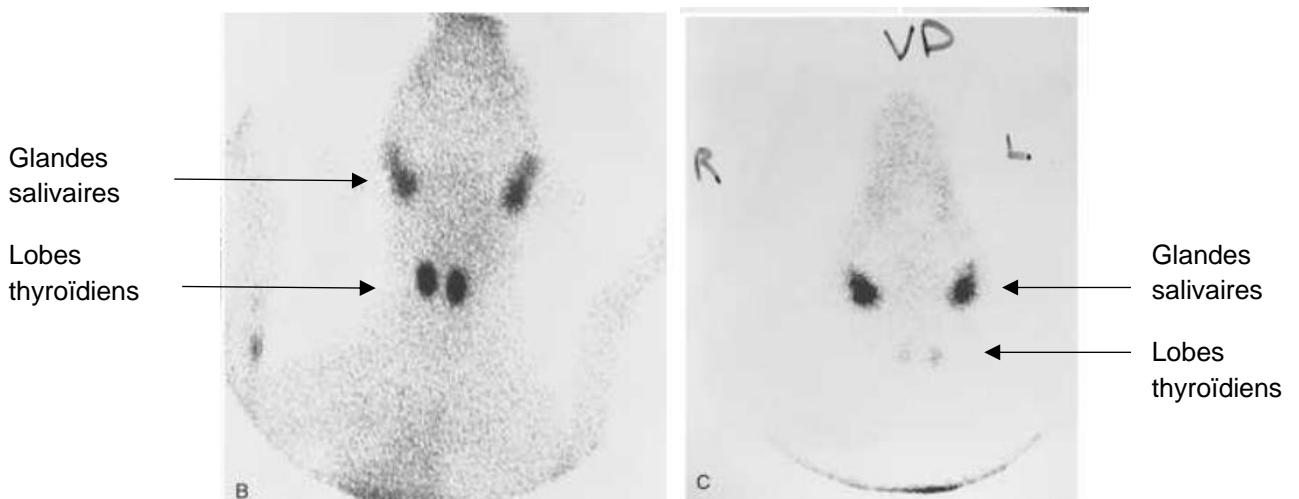
- **Scintigraphie**

La scintigraphie est utile pour évaluer la taille, forme et localisation de la thyroïde. Normalement la thyroïde apparaît avec deux lobes uniformément denses, symétriques, de forme ovale, dans la région du milieu du cou. Les lobes thyroïdiens sont légèrement plus petits que les glandes salivaires parotidiennes qui concentrent elles aussi l'isotope radioactif utilisé (figure 16).

La scintigraphie est considérée comme l'un des gold standard pour diagnostiquer une hypothyroïdie. Chez les hypothyroïdiens avec une hypothyroïdie primaire acquise et une hypothyroïdie secondaire, et chez les jeunes avec une hypothyroïdie congénitale due à une dégénérescence thyroïdienne, on constate une taille inférieure de la thyroïde et une accumulation moins importante de l'isotope radioactif. Les jeunes avec une hypothyroïdie congénitale causée par un défaut d'iodinisation, ou les adultes avec une hypothyroxinémie fonctionnelle, ont une thyroïde normale à la scintigraphie. (Scott-Moncrieff, 2015)

Figure 16 : Vue ventrodorsale (B) d'une scintigraphie nucléaire au pertechnétate de sodium réalisée chez un chien sain. (C) Vue ventrodorsale d'une scintigraphie au pertechnétate de sodium réalisée chez un chien atteint d'hypothyroïdie primaire. (Scott-Moncrieff, 2015)

B : Les glandes salivaires parotides et les lobes thyroïdiens sont visibles. La captation des glandes salivaires et des lobes thyroïdiens est équivalente. C : La captation du pertechnétate de sodium est normale par les glandes salivaires parotides, mais nettement réduite par les lobes thyroïdiens.



- *Echographie thyroïdienne*

L'échographie est utilisée pour évaluer des tumeurs thyroïdiennes suspectées, notamment pour guider d'éventuelles biopsies. Cet examen peut également être utile pour distinguer une hypothyroïdie d'un *euthyroid sick syndrome*. (Scott-Moncrieff, 2015)

Des différences dans la taille des lobes thyroïdiens et dans leur échogénicité entre les chiens hypothyroïdiens et les chiens sains ont été documentés dans plusieurs études (Brömel et al., 2005; Taeymans et al., 2007), comme on peut le voir figures 17 et 18. Chez les hypothyroïdiens, la thyroïde tend à être ronde ou ovale, et hypoéchogène comparée à la musculature alentour. Elle tend à avoir un volume et une section transversale relative à la taille du chien inférieures (Reese et al., 2005). D'après l'étude de Reese et al, en combinant la mesure du volume relatif de la thyroïde (sensibilité de 77%, spécificité de 96%) et l'étude de l'échogénicité relative (sensibilité 75%, spécificité 80%) avec des valeurs seuils définies ($3,3 \text{ mm}^2/\text{kg}^{0,75}$ pour le volume et 1,4 pour l'échogénicité relative), l'hypothyroïdie pourrait être prédite avec une sensibilité de 98% si l'une ou les deux variables étaient inférieures aux valeurs seuils choisies.

L'échographie n'est cependant pas utilisée comme outil diagnostique classique de l'hypothyroïdie, car la grande diversité de la taille de la thyroïde selon les races rend difficile la comparaison des données quantitatives, la technique de mesure de l'ellipsoïde utilisée nécessite une technique échographique et une précision des mesures que tous les échographes ne permettent pas, et le biais opérateur-dépendant n'a pas été étudié.

Figure 17: Coupes échographiques longitudinales (A) et transversales (B) d'un lobe thyroïdien typique chez un Golden Retriever en bonne santé (Brömel et al., 2005)

La forme a été décrite subjectivement comme elliptique et ovale.

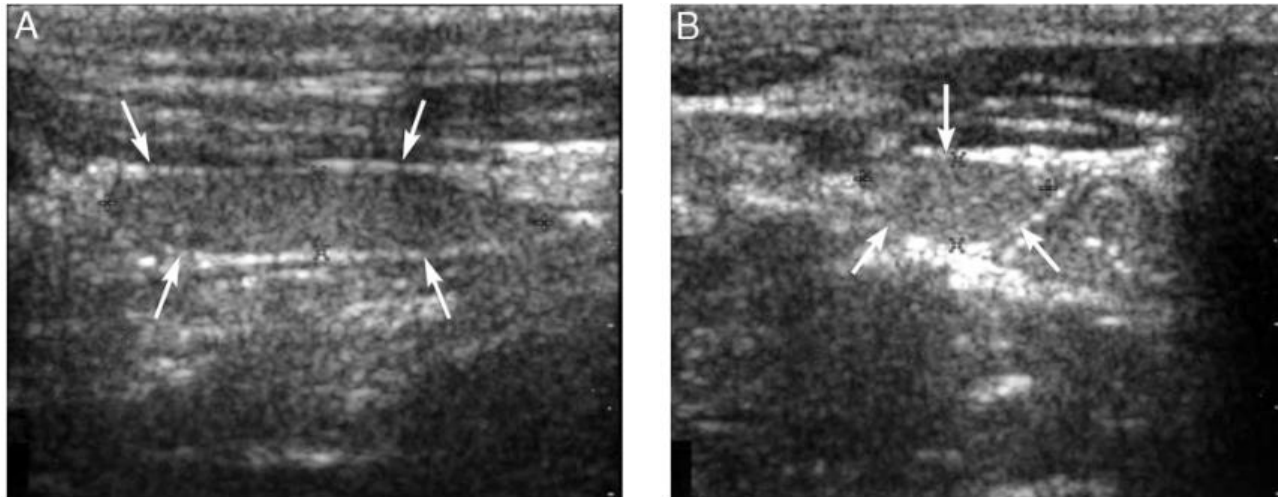
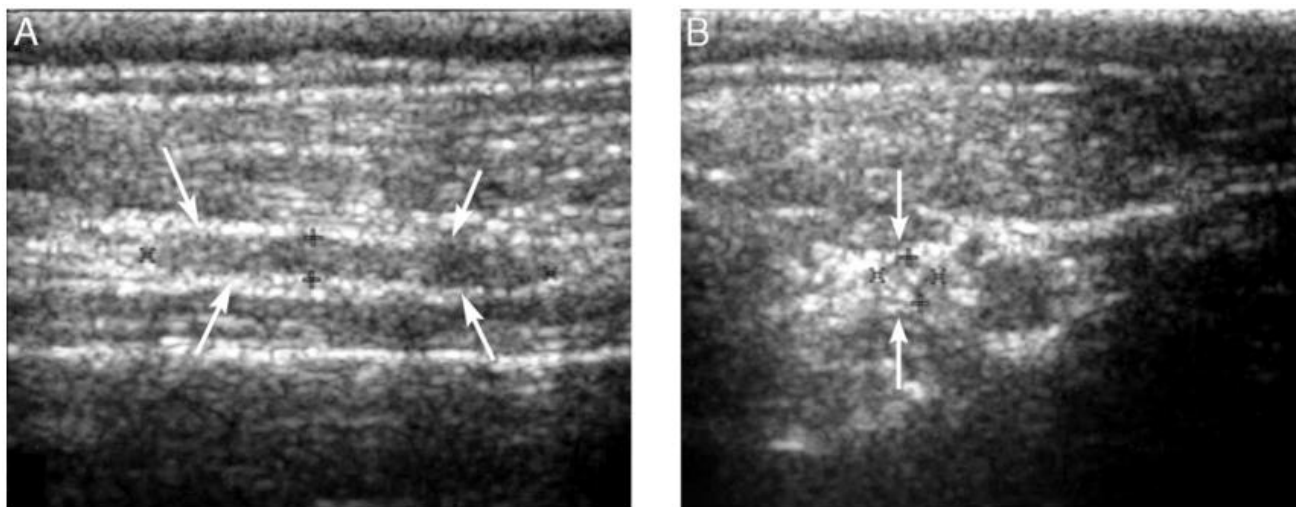


Figure 18 : Coupes échographiques longitudinales (A) et transversales (B) d'un lobe thyroïdien chez un Golden Retriever hypothyroïdien (même grossissement que dans la fig. 16). (Brömel et al., 2005)

Le lobe thyroïdien apparaît plus petit chez le chien hypothyroïdien que chez le chien sain dans les deux sections. Noter les foyers hyperéchogènes dans le parenchyme du lobe hypothyroïdien.



C. Diagnostic étiologique

a. Exploration d'une thyroïdite lymphocytaire

Durant la phase inflammatoire de la thyroïdite lymphocytaire, les anticorps apparaissent dans la circulation, l'anticorps prédominant chez le chien étant l'anticorps anti-Tg. Des anticorps anti-T3 et anti-T4 peuvent également être produits, mais pas de façon systématique (Graham et al., 2007). Le test de mesure des anticorps anti-Tg est plus sensible que celui pour les anticorps anti-T3 ou anti-T4. Ces anticorps anti-Tg sont détectés chez environ 50% des chiens hypothyroïdiens (Graham et al., 2007). Un test ELISA pour leur détection a prouvé être sensible et spécifique. La présence de ces anticorps anti-Tg montre la présence d'une thyroïdite mais n'apporte pas d'information sur la gravité ou sur la fonction thyroïdienne.

La mesure des anticorps anti-T3 ou anti-T4 n'est intéressante que lorsque l'on a des résultats inattendus aux dosages de T3 ou T4. En effet, la présence d'anticorps peut interférer avec les dosages de T3 ou T4. (Graham et al., 2007). Le type d'interférence dépendant du système de RIA employé, les résultats peuvent être anormalement hauts ou bas.

Ces mesures d'anticorps ne devraient pas être utilisées seules pour le diagnostic d'une hypothyroïdie, car des chiens hypothyroïdiens peuvent être négatifs à ces tests, et des euthyroïdiens positifs. Si le chien en question présente des signes cliniques, des résultats physiques et des dosages d'hormones thyroïdiennes cohérents avec la maladie, alors la présence d'autoanticorps renforce l'hypothèse d'hypothyroïdie causée par une thyroïdite lymphocytaire.

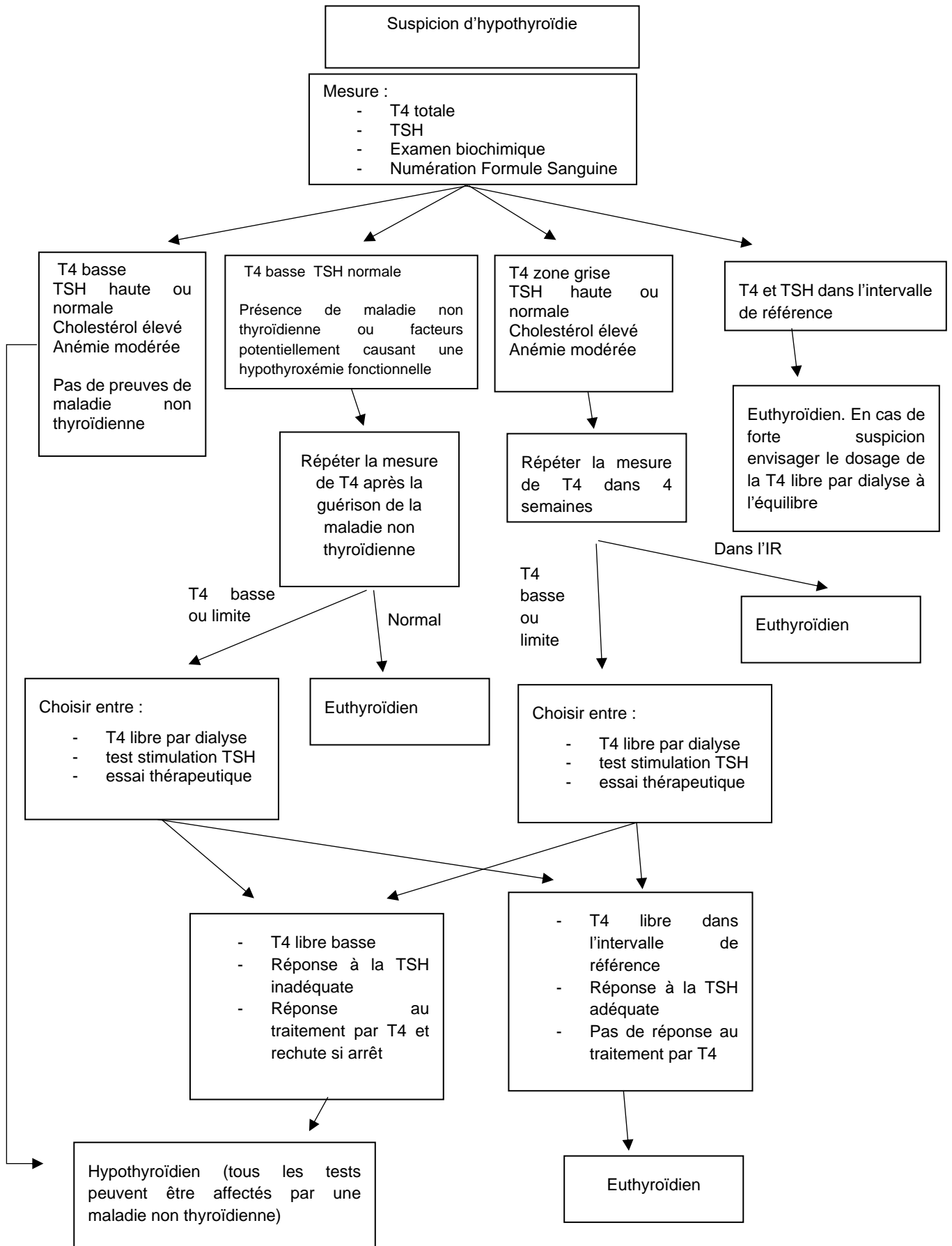
b. Examen histologique d'une biopsie thyroïdienne

La méthode de référence pour identifier le type d'affection de la glande thyroïdienne est l'examen histologique sur biopsie thyroïdienne. Les thyroïdites lymphocytaires graves ou les atrophies thyroïdiennes sont identifiées histologiquement, et chez le chien avec des signes cliniques et des résultats sanguins en faveur, cet examen histologique confirme le diagnostic d'une hypothyroïdie primaire. Cependant une thyroïdite peut être présente sans causer une hypothyroïdie clinique, car il faut que 70% de la masse thyroïdienne soit détruite pour qu'elle cause des signes cliniques évidents. Il peut être difficile de différencier une hypothyroïdie secondaire d'une atrophie primaire, et d'une hyperplasie folliculaire, surtout dans les premiers stades de développement. (Scott-Moncrieff, 2015)

Les biopsies thyroïdiennes s'obtiennent par une chirurgie et sont rarement réalisées car c'est une procédure invasive, chère et sans garantie diagnostique. La seule indication se trouve lorsqu'on suspecte une tumeur thyroïdienne.

En résumé, pour établir le diagnostic, de très nombreux examens complémentaires sont à notre disposition. Une démarche structurée est donc nécessaire pour limiter les examens non nécessaires ou le risque de surdiagnostic, comme par exemple celle présentée figure 19.

Figure 19 : Algorithme pour diagnostiquer une hypothyroïdie canine (Scott-Moncrieff, 2015)



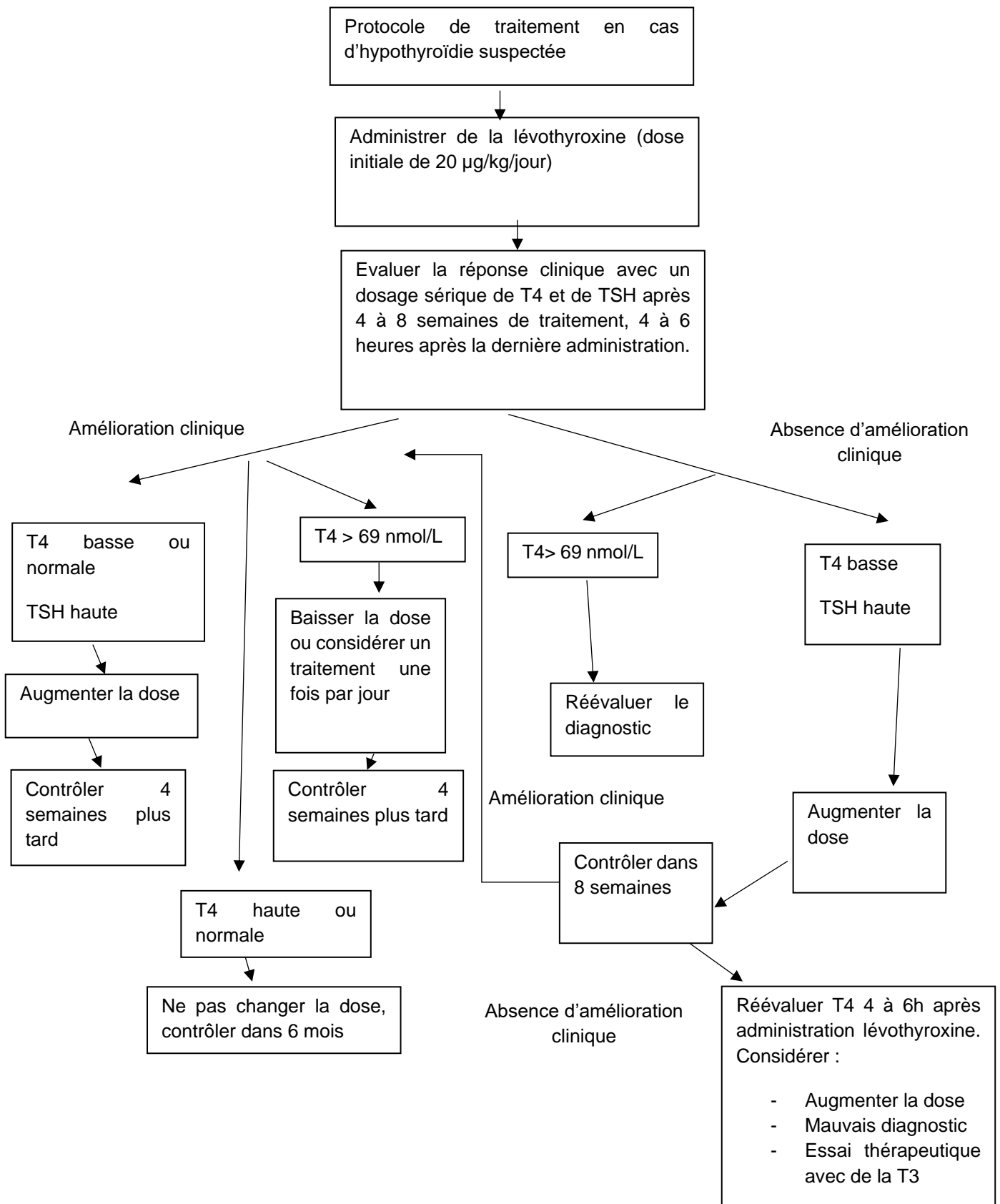
5. Traitement

A. Traitement à la lévothyroxine

Le traitement initial de choix, sans connaître la cause sous-jacente de l'hypothyroïdie, est le traitement à base de l'hormone synthétique lévothyroxine (L-T4). Le même traitement est utilisé pour un essai thérapeutique que pour une thérapie définitive. Il préserve la régulation de la désiodinisation de la T4 en T3, ce qui permet une régulation par l'organisme des concentrations tissulaires en T3 et limite le risque d'une hyperthyroïdie iatrogène. La demi-vie plasmatique de la lévothyroxine chez les chiens est de 9 à 14 heures et dépend du dosage et de la fréquence d'administration, avec des dosages plus hauts et une administration plus fréquente, la demi vie est plus courte (Le Traon et al., 2008).

Les études ont montré que la plupart des chiens ont une bonne réponse au traitement basé sur une administration une fois par jour de L-T4, cependant dans ce cas l'ajustement de la dose est requis chez 20 à 50% des chiens (Le Traon et al., 2009). Une administration biquotidienne de T4 est classiquement prescrite pour du Forthyron, et quotidienne pour du Leventa. On préconise généralement de commencer à la dose de 20 µg/kg/jour de lévothyroxine quel que soit le traitement. Si les signes cliniques se résolvent et que la concentration en T4 est dans la fourchette thérapeutique, on peut réduire la fréquence d'administration à une fois par jour. La dose finale peut être ajustée en se basant sur des mesures de la concentration sérique en T4 et en TSH. Dans la figure 20, un exemple de plan de traitement.

Figure 20 : Algorithme pour adapter le traitement dans un cas d'hypothyroïdie suspectée (Scott-Moncrieff, 2015)



La lévothyroxine est formulée en médecine vétérinaire sous la forme de comprimés de 0,2 ; 0,4 et 0,8 mg de lévothyroxine (nom déposé : Forthyron® S, M et L) et de solution de L-T4 sodium (nom déposé : Leventa ® dosé à 1 mg/mL).

Il y a des différences de puissance et de biodisponibilité entre les différentes formulations. Malheureusement, même chez l'homme, les différentes formulations n'ont pas toutes été comparées au sein d'études pour évaluer leur bioéquivalence, et chez les produits documentés comme bioéquivalents, la réponse biologique peut varier de façon individuelle chez les patients.

Chez les chiens, la biodisponibilité d'une solution liquide de L-T4 sodium a été démontrée comme 50% supérieure à une formulation sous forme de comprimé chez des chiens euthyroïdiens, cependant la dose requise pour rétablir l'euthyroïdie chez des hypothyroïdiens (0,02 mg/kg toutes les 24 heures) était équivalente à celle d'une formulation par comprimé dans l'étude initiale d'utilisation de la forme liquide (Le Traon et al., 2009, 2008)

Les effets indésirables en cas de surdosage sont : un changement de comportement (agressivité, nervosité...), une polyuro-polydipsie, une polyphagie, une perte de poids, une tachycardie, une polypnée, des diarrhées. Ces conséquences sont rarement observées chez le chien, l'élimination des hormones thyroïdiennes étant rapide chez l'espèce canine. Mais en cas de thyrotoxicose avérée, il convient d'interrompre la substitution pendant quelques jours (Rosenberg and de Fornel, 2011).

Les contre-indications concernent les cas de cardiopathies décompensées. Il faut prendre des précautions d'utilisations chez les insuffisants rénaux et hépatiques, chez les chiens diabétiques (risque de déséquilibre d'un animal sous insulinothérapie de par l'effet hyperglycémiant des hormones thyroïdiennes) et chez les femelles gestantes (Rosenberg and de Fornel, 2011).

A cause des limites des études sur la bioéquivalence des formulations de L-T4, il est recommandé aux cliniciens d'utiliser une formulation de façon constante, et si la formulation a besoin d'être changée, un monitoring thérapeutique doit être utilisé pour confirmer si le changement est approprié. Beaucoup d'autres facteurs, incluant l'administration de médicaments en parallèle, des suppléments alimentaires, le type d'alimentation, les fréquences des repas, les maladies parallèles, les conditions physiologiques comme l'âge et l'état corporel influencent l'absorption de L-T4 au niveau du tractus gastrointestinal. Par exemple il a été montré que l'administration de L-T4 en même temps que l'absorption de nourriture réduit la biodisponibilité de L-T4 sous sa formulation liquide chez les chiens (Le Traon et al., 2008). Il est donc recommandé d'éviter de donner le supplément en L-T4 en même temps que les repas.

La réponse au traitement de supplémentation peut mettre 6 à 8 semaines avant de se montrer réellement efficace. Avec un traitement substitutif approprié, l'ensemble des signes cliniques et des anomalies cliniques devraient se résoudre. Dès la première semaine on peut parfois noter une amélioration de l'activité. Ensuite, une amélioration sur le plan dermatologique comme la repousse des poils sur les zones d'alopecie peut être observée, mais la repousse complète peut prendre plusieurs mois. Si l'obésité était causée par l'hypothyroïdie, une amélioration après 2 mois de traitement peut être observée. L'amélioration de la fonction myocardique apparait en 1 à 2 mois, mais peut prendre jusqu'à 12 mois. Les déficits neurologiques s'améliorent rapidement après traitement, la résolution complète pouvant prendre 2 à 3 mois. (Scott-Moncrieff, 2015)

B. Traitement à la liothyronine (triiodothyronine synthétique)

Le traitement à la liothyronine n'est pas le traitement de choix de l'hypothyroïdie, car cette thérapie permet d'obtenir des concentrations normales en T3 sérique, mais pas en T4, alors que la thérapie avec la lévothyroxine permet d'avoir les deux. Le traitement à la liothyronine est indiqué en cas d'échec de la thérapie à la lévothyroxine dans un cas d'hypothyroïdie confirmée, quand une malabsorption gastrointestinale est suspectée comme cause de la mauvaise réponse à la L-T4.

La formule utilisée est un médicament humain, avec pour nom déposé le CYNOMEL® (comprimés).

La dose initiale recommandée est de 4 à 6 µg/kg/jour trois fois par jour par voie per os. Des contrôles cliniques et biologiques (concentrations sérique en T3 avant et 2 à 4 heures la prise de comprimés sont conseillés afin d'ajuster la dose et la fréquence d'administration).

Les effets indésirables rencontrés sont les mêmes que ceux de la lévothyroxine, découlant d'une thyrotoxicose. Les contre-indications sont identiques (Rosenberg and de Fornel, 2011).

Une formulation associant la liothyronine et la lévothyroxine existe, avec pour nom déposé l'EUTHYRAL® mais il n'est pas recommandé de l'utiliser en première intention ou en monothérapie car la fréquence d'administration diffère entre les deux molécules (deux fois par jour pour la T4 et trois fois par jour pour la T3). De plus, la supplémentation en T4 uniquement permet une normalisation des concentrations sériques en T4 mais aussi en T3. L'association des deux molécules peut conduire à un surdosage en T3 et majorer le risque de thyrotoxicose. Enfin, le coût est plus onéreux (Rosenberg and de Fornel, 2011).

C. Traitement du coma myxœdémateux

Un diagnostic rapide et un traitement agressif sont primordiaux pour la survie de l'animal lors de coma myxœdémateux. Le diagnostic est donc essentiellement clinique, il ne faut pas attendre les résultats d'un dosage des hormones thyroïdiennes pour agir. Le traitement consiste en la correction des perturbations physiologiques telles que l'hypothermie, l'hypovolémie, les désordres électrolytiques ou l'hypoventilation. Les maladies concomitantes peuvent précipiter l'apparition du coma, c'est pourquoi il faut également les identifier et les traiter.

Du fait de l'atteinte marquée du métabolisme lors d'hypothyroïdie profonde, l'administration d'hormones thyroïdiennes par voie intraveineuse est préférée aux injections sous-cutanées ou intramusculaires. La posologie initiale recommandée est une injection de lévothyroxine de 4 à 5 µg/kg toutes les 12 heures (Pullen and Hess, 2006). Si une affection cardiaque est connue, une réduction de 50 à 75% du dosage devrait être réalisée (Henik and Dixon, 2000).

Des soins de supports tels qu'une fluidothérapie à base de NaCl avec une supplémentation en glucose, un réchauffement passif avec des couvertures, une ventilation assistée si besoin. L'amélioration clinique est généralement obtenue en 24 heures, bien que la mort due à une maladie concomitante soit courante. Une fois stabilisé, le traitement de supplémentation à base de lévothyroxine orale peut être initié.

6. Pronostic

Le pronostic chez les chiens atteints d'hypothyroïdie dépend de la cause sous-jacente. L'espérance de vie des chiens avec une hypothyroïdie primaire qui reçoivent un traitement approprié est identique à celles des euthyroïdiens, le pronostic est donc excellent. Le pronostic du coma myxoedémateux dépend de la précocité du diagnostic et du traitement. Le pronostic pour les jeunes avec une hypothyroïdie congénitale est réservé, et dépend de la gravité des atteintes squelettiques et articulaires (Greco et al., 1991)

Le pronostic de l'hypothyroïdie secondaire causée par une malformation ou une destruction de l'hypophyse est réservé à mauvais. L'espérance de vie est raccourcie chez les chiens avec des malformations congénitales de l'hypophyse, et lors d'une destruction de l'hypophyse par une masse (hypothyroïdie acquise), car son extension potentielle au tronc cérébral assombrit le pronostic.

Deuxième partie : étude rétrospective

1. Introduction

Alors que les signes cliniques et les méthodes diagnostiques de l'hypothyroïdie chez le chien sont diverses, son traitement est univoque. La lévothyroxine est la molécule de première intention presque toujours utilisée. Si plusieurs formulations existent et semblent efficaces, très peu d'études ont entrepris de comparer leur efficacité et tolérance.

L'objectif de cette étude rétrospective est d'étudier la population de chiens hypothyroïdiens diagnostiqués et suivis au Chuva, et de déterminer si une forme galénique de la lévothyroxine (parmi Forthyron® et Leventa®) est significativement associée à un rétablissement plus fréquent et plus rapide de l'euthyroïdie.

Nous distinguerons donc deux études différentes : une étude descriptive et une étude comparative du suivi des chiens hypothyroïdiens traités avec du Forthyron et du Leventa.

Dans l'étude descriptive, nous allons nous intéresser aux caractéristiques épidémiologiques des chiens hypothyroïdiens diagnostiqués au Chuva, en étudiant leurs races, sexes, âge, et état physiologique. Nous étudierons aussi leur tableau clinique, avec les différents signes cliniques présents. Nous nous intéresserons aussi aux signes hémato-biochimiques et aux examens complémentaires qui ont permis le diagnostic de l'hypothyroïdie.

Dans l'étude comparative des deux formes galéniques vétérinaires de la lévothyroxine, nous chercherons à comparer parmi les deux groupes le temps de traitement nécessaire pour un retour à l'euthyroïdie, la dose thérapeutique finale nécessaire pour un retour à l'euthyroïdie, et l'évolution des signes cliniques des animaux après 3 semaines à 3 mois de traitement. Notre hypothèse est que lors du traitement au Leventa, le retour à l'euthyroïdie est plus rapide qu'avec le Forthyron et la dose nécessaire est plus faible. Cette hypothèse repose sur une intuition liée à l'expérience clinique du service d'endocrinologie du Chuva, qui prescrit ces deux médicaments.

2. Matériels et méthodes

A. Choix de la population étudiée

Pour avoir une population de chiens hypothyroïdiens suivis au Chuva la plus large possible, mais également la plus représentative, des critères d'inclusion et d'exclusion pour chacune des études ont été définis.

L'inclusion des dossiers est basée sur une recherche dans la base hospitalière Clovis utilisé au CHUVA, à partir du mot clé « hypothyroïdie » parmi les conclusions des dossiers de chiens ayant consultés sur la période du 01/01/2007 au 02/12/2022, soit sur 15 ans.

a. Critères d'inclusion de l'étude descriptive

Notre échantillon N1 regroupe des chiens :

- Ayant été diagnostiqués hypothyroïdiens au Chuva entre le 01/01/2007 et le 02/12/2022.
- Leur diagnostic aura été établi à partir d'une suspicion clinique reposant sur au moins un signe clinique classique de l'hypothyroïdie (signes dermatologiques, léthargie, prise de poids), confirmée par un dosage de T4 totale ou de T4 libre par dialyse à l'équilibre en dessous de l'intervalle de référence.

- Ils auront en plus présenté une valeur de TSH élevée, au-dessus de l'intervalle de référence, ou un test de stimulation à la TSH ou à la TRH ou une scintigraphie en faveur d'une hypothyroïdie, ou bien une réponse positive au traitement à la lévothyroxine.

b. Critères d'exclusion de l'étude descriptive

N'auront pas été retenus dans l'échantillon N1 :

- Les chiens dont les dossiers n'ont pas été suffisamment remplis, considérés inexploitable pour l'étude.
- Les chiens qui n'ont pas été diagnostiqués au Chuva

c. Critères d'inclusion de l'étude comparative

Notre échantillon N2 regroupe des chiens :

- Inclus dans l'échantillon N1
- Traités par des analogues thyroïdiens, avec du Forthyron® ou du Leventa®
- Présentés au moins une fois au Chuva pour un suivi après la mise en place du traitement

d. Critères d'exclusion de l'étude comparative

N'auront pas été retenus dans l'échantillon :

- Les chiens dont les dossiers n'ont pas été suffisamment remplis, considérés inexploitable pour l'étude.
- Les chiens qui n'ont pas été diagnostiqués au Chuva
- Les chiens n'ayant pas été représentés au Chuva pour un contrôle a minima après mise en place du traitement

Notre étude descriptive inclut donc des chiens hypothyroïdiens diagnostiqués au Chuva (selon les critères de diagnostic décrits précédemment) et ce même s'ils n'ont pas été représentés pour un contrôle, non traités après leur diagnostic ou traités avec un autre médicament que le Forthyron ou le Leventa ; à la différence de notre étude comparative qui ne les inclut pas.

B. Collecte des données

Pour chaque chien répondant aux critères présentés précédemment, nous avons récolté les données enregistrées sur Clovis, dans un tableau Excel. Chaque ligne du tableau correspond à un dossier, c'est-à-dire à un animal, et chaque colonne correspond à une variable de la liste ci-dessous.

a. Variables concernant l'épidémiologie

- **Race**
- **Sexe** : mâle = 0, femelle = 1
- **Stérilisé** : non stérilisé = 0, stérilisé = 1.
- **Age** au diagnostic, en années.

b. Variables concernant les signes cliniques

Les différents signes cliniques sont classés en catégories. Nous distinguons les signes dermatologiques, généraux, neuro-musculaires, cardiovasculaires, oculaires, gastroentérologiques, reproducteurs et autres.

Les variables des signes cliniques dermatologiques sont les suivantes :

- **Dermato_1** : Présence ou absence de symptômes dermatologiques lors du diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Dermato_2, Dermato_3** : évolution des signes dermatologiques au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Alopecie_1** : présence ou absence de zones alopéciques lors du diagnostic biologique, présence = 1 / absence = 0.
- **Alopecie_2, Alopecie_3** : évolution des zones alopéciques au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Localisation** : zones de localisation de l'alopecie, 1 = tête/chanfrein, 2 = dos, 3 = flancs, 4 = ventre, 5 = membres, 6 = queue.
- **Peau_1** : altérations de la peau au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Peau_2, Peau_3** : évolution des altérations de la peau aux contrôles 1 et 2 post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Fine** : présence ou absence d'une peau fine au diagnostic, présence = 1 / absence = 0.
- **Epaisse** : présence ou absence d'une peau épaisse au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Sèche** : présence ou absence d'une peau sèche au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Comedons** : présence ou absence de comédons au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Squamosis** présence ou absence de squamosis au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Hyperpigmentation** présence ou absence d'hyperpigmentation au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Hyperkératose** présence ou absence d'hyperkératose au diagnostic. présence = 1 / absence = 0..
- **Hypertrichose** présence ou absence d'hypertrichose au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Laineux** présence ou absence de pelage laineux au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **EKS** présence ou absence d'un état kérato-séborrhéique au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Pyoderm_1** : présence ou absence de pyodermes au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Pyoderm_2, Pyoderm_3** : évolution de l'importance de la pyoderme aux contrôles 1 et 2 post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Prurit_1** : présence ou absence de prurit au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Prurit_2, Prurit_3** : évolution du prurit au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Otites** présence ou absence d'otites au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Myxoedeme** présence ou absence de myxoedeme au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.

Les variables des signes cliniques généraux sont les suivantes :

- **Poids_1**: présence ou absence d'un surpoids au diagnostic, présence = 1 / absence = 0.

- **Poids_2, Poids_3** : évolution de la surcharge pondérale au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Lethargie_1** : présence ou absence de léthargie au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Lethargie_2, Lethargie_3** : évolution de la léthargie au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration
- **Intol_froid** : présence ou absence d'intolérance au froid au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Apathie_ment** : présence ou absence d'apathie mentale au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Intol_ex** : présence ou absence d'intolérance à l'exercice au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.

Les variables des signes cliniques neurologiques :

- **Neuro_1** : présence ou absence de signes neurologiques au diagnostic, présence = 1 / absence = 0.
- **Neuro_2, Neuro_3** : évolution des signes dermatologiques au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Amyotrophie_1** : présence ou absence d'amyotrophie au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Amyotrophie_2, Amyotrophie_3** : évolution de l'amyotrophie au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Polyneuro** : présence ou absence de polyneuropathie périphérique au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Ataxie** : présence ou absence d'ataxie au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Faibl_muscu** : présence ou absence de faiblesse musculaire au diagnostic. présence=1 / absence=0.
- **Deficit_prop** : présence ou absence de déficit aux tests proprioceptifs au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Paralyse** : présence ou absence de parésie ou paralysie au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Atteinte_ncraniens** : présence ou absence d'une atteinte aux nerfs crâniens au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Synd_vesti** : présence ou absence de syndrome vestibulaire au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Crises_epil** : présence ou absence de crises épileptiques dans l'année précédant le diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **CI_Bern_Hor** : présence ou absence de syndrome de Claude Bernard Horner au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Para_lar** : présence ou absence de paralysie laryngée au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Mega_oeso** : présence ou absence de mégaoesophage au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.

Les variables des signes cliniques cardiovasculaires :

- **Cardio_1** : présence ou absence de signes cardiovasculaires au diagnostic, présence = 1 / absence = 0.
- **Cardio_2, Cardio_3** : évolution des signes cardiovasculaires au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.

- **Braycardie** : présence ou absence d'une bradycardie (fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute) au diagnostic, présence = 1 / absence = 0.
- **Hypovoltage** : présence ou absence d'hypovoltage du qRs à l'ECG au diagnostic, présence = 1 / absence = 0.
- **Blocs_atrioventri** : présence ou absence de blocs atrioventriculaires à l'ECG au diagnostic, présence = 1 / absence = 0.
- **Bruits_dim** : présence ou absence d'atténuation des bruits cardiaques à l'auscultation au diagnostic, présence = 1 / absence = 0.
- **Arythmies** : présence ou absence d'arythmies à l'auscultation au diagnostic, présence = 1 / absence = 0.

Les variables des signes cliniques oculaires :

- **Oculaire_1** : présence ou absence de signes oculaires au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Oculaire_2, Oculaire_3** : évolution des signes oculaires au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Consult_o** : passage par une consultation d'ophtalmologie pour définir les lésions, présence = 1 / absence = 0.
- **Depots_lipid** : présence ou absence de dépôts lipidiques au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Uveite_lipid** : présence ou absence d'uvéite lipidique au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Hemo_intracorn** : présence ou absence d'hémorragie stromale intra cornéenne au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.

Les variables des signes cliniques sur la fonction de reproduction :

- **Repro_1** : présence ou absence de troubles de la reproduction au diagnostic. oui = 1 / non = 0.
- **Repro_2, Repro_3** : évolution des troubles de la reproduction au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Partu_pro** : présence ou absence d'une parturition prolongée dans les deux ans précédant le diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Baisse_libido** : présence ou absence d'une baisse de libido dans les deux ans précédant le diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Hyperprolact** : présence ou absence d'hyperprolactinémie au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Anoestrus_pro** : présence ou absence d'anoestrus prolongé dans les deux ans précédant le diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Galact_inap** : présence ou absence de galactorrhée inappropriée dans les deux ans précédant le diagnostic. présence = 1 / absence = 0.

Les variables des signes cliniques gastrointestinaux :

- **Gastro_1** : présence ou absence de signes gastro-intestinaux au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.

- **Gastro_2, Gastro_3** : évolution des signes gastro-intestinaux au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.

Autres variables :

- **Coma_myx** : présence ou absence de coma myxœdémateux au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Troubles_cr_1** : présence ou absence de troubles de la croissance au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Troubles_cr_2, Troubles_cr_3** : évolution des troubles de la croissance au premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.
- **Laxite_art** : présence ou absence de laxité articulaire au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Masse_1** : présence ou absence de masse en regard de la zone thyroïdienne, au diagnostic. présence = 1 / absence = 0.
- **Masse_2, Masse_3** : évolution de la masse en regard de la zone thyroïdienne aux premier et second contrôles post traitement, 0=pas d'évolution, 1= amélioration.

c. Variables concernant les résultats biochimiques / hématologiques

Les variables des résultats biochimiques / hématologiques sont les suivants :

- **Anemie_1** : valeur d'hématocrite au diagnostic en %.
- **Anemie_2, Anemie_3** : valeur d'hématocrite au premier et second contrôles post traitement en %
- **Hyperchol_1** : valeur de cholestérolémie au diagnostic en g/L.
- **Hyperchol_2, Hyperchol_3** : valeur de cholestérolémie au premier et second contrôles post traitement en g/L.
- **Hypertrigly_1** : valeur de triglycéridémie au diagnostic en g/L.
- **Hypertrigly_2, Hypertrigly_3** : valeur de triglycéridémie au premier et second contrôles post traitement, en g/L.
- **Autres_bioch** : autres anomalies biochimiques au diagnostic.

d. Variables concernant le diagnostic

- **Echo** : présence ou absence de signes évocateurs d'hypothyroïdie à l'échographie, avant traitement. présence = 1 / absence = 0.
- **Scinti** : présence ou absence de signes évocateurs d'hypothyroïdie à la scintigraphie, avant traitement. présence = 1 / absence = 0.
- **Radio** : présence ou absence de signes évocateurs d'hypothyroïdie à la radiographie, avant traitement. présence = 1 / absence = 0.
- **T4tot_1** : dosage de la T4 totale sérique au moment du diagnostic, en nmol/L
- **T4tot_2, T4tot_3** : dosage de la T4 totale sérique au moment des contrôles 1 et 2 post traitement, 4 à 6 heures après administration de la lévothyroxine, en nmol/L.
- **T4lib_1** : dosage de la T4 libre sérique au moment du diagnostic, en pmol/L

- **T4lib_2, T4lib_3** : dosage de la T4 libre sérique au moment des contrôles 1 et 2 post traitement, 4 à 6 heures après administration de la lévothyroxine, en pmol/L.
- **TSH_1** : dosage de la TSH totale sérique au moment du diagnostic, en ng/mL
- **TSH_2, TSH_3** : dosage de la TSH totale sérique au moment des contrôles 1 et 2 post traitement, en ng/mL.
- **StimTSH_1a, StimTSH_1b** : dosage de la T4 sérique avant (a) et après (b) l'injection de TSH, en nmol/L, au diagnostic.
- **StimTRH_1a, StimTRH_1b** : dosage de la T4 sérique avant (a) et après (b) l'injection de TRH, en nmol/L, au diagnostic.
- **ATA** : présence ou absence d'anticorps anti thyroglobuline, signalant une thyroïdite lymphocytaire

e. Variables concernant le traitement et le suivi thérapeutique

- **Traitement** : forme galénique de la lévothyroxine choisie comme traitement, 0= Forthyron / 1= Leventa
- **Dose_init** : dose initiale de lévothyroxine prescrite à l'issue du diagnostic, en µg/kg/j.
- **Dose_fin** : dose finale de lévothyroxine par jour au retour à l'euthyroïdie, en µg/kg/j.
- **Freq_init** : fréquence initiale de prise de lévothyroxine par jour prescrite à l'issue du diagnostic.
- **Freq_fin** : fréquence d'administration finale de lévothyroxine par jour au retour à l'euthyroïdie.
- **Chgt_ttmt** : Nombre de fois où on a dû changer la dose et/ou la fréquence d'administration jusqu'au retour à l'euthyroïdie.
- **Score_clin_1, Score_clin_2**: nombre de signes cliniques (par catégories : dermatologiques / généraux / surpoids / cardiovasculaires / oculaires / gastroentérologiques / reproducteurs / autres) présents au diagnostic, au premier contrôle.

Exemple : Un chien présenté au moment du diagnostic avec un abattement, une bradycardie, des squames et une alopecie aura un score clinique initial de 3, car il présentera 3 catégories différentes de signes cliniques (généraux, cardiovasculaires et dermatologiques). Si au premier contrôle il ne présente plus qu'une alopecie, son score clinique sera alors de 1.

- **Evol_clin** : Différence entre **Score_clin_1** et **Score_clin_2**, représentant l'évolution clinique entre le diagnostic et le premier contrôle. Plus cette valeur est grande, plus l'évolution a été importante (amélioration des différents signes).

En reprenant l'exemple ci-dessus, on a alors une évolution clinique qui correspond à :

$$\mathbf{Evol_clin = Score_clin_2 - Score_clin_1 = 3 - 1 = 2.}$$

Ce chien aurait alors un score d'évolution clinique de 2.

f. Variables pour l'étude comparative entre les deux formes galéniques de la lévothyroxine

- **Date_diag** : date du diagnostic

- **Cont_1, Cont_2** : date du premier contrôle, date du deuxième contrôle
- **Duree_2, Duree_3** : durée entre le diagnostic et le contrôle 1, durée entre le diagnostic et le contrôle 2, en mois.
- **Euthyroidie_therap** : Durée en mois entre le diagnostic et le retour à l'euthyroïdie biochimique, définie par les critères suivant :
 - Pour deux prises quotidiennes de lévothyroxine, retour à l'euthyroïdie si la T4 totale est comprise entre 35 nmol/L et 55 nmol/L 4 à 6heures après traitement
 - Pour une prise quotidienne de lévothyroxine, retour à l'euthyroïdie si la T4 totale est comprise entre 45 nmol/L et 70 nmol/L 4 à 6heures après traitement

C. Méthodes statistiques

Dans cette étude, toutes les variables quantitatives sont considérées comme ne suivant pas une loi normale et seront présentées par une médiane (1^{er} quartile, 3^{ème} quartile). Les tests statistiques utilisés pour exploiter les données sont les suivants, réalisés avec BiostaTGV.

- Test de Mann-Whitney pour tester l'association entre une variable binaire et une variable quantitative
- La méthode de Kaplan-Meier pour établir les courbes de survie qui n'étudient pas le décès des individus mais le moment où l'objectif thérapeutique pour le dosage de la thyroxinémie totale est atteint (retour à l'euthyroïdie).
- Test du log-rank pour comparer deux courbes de survie établies par la méthode de Kaplan-Meier

La significativité des tests sera déterminée par une prise de risque de 5%.

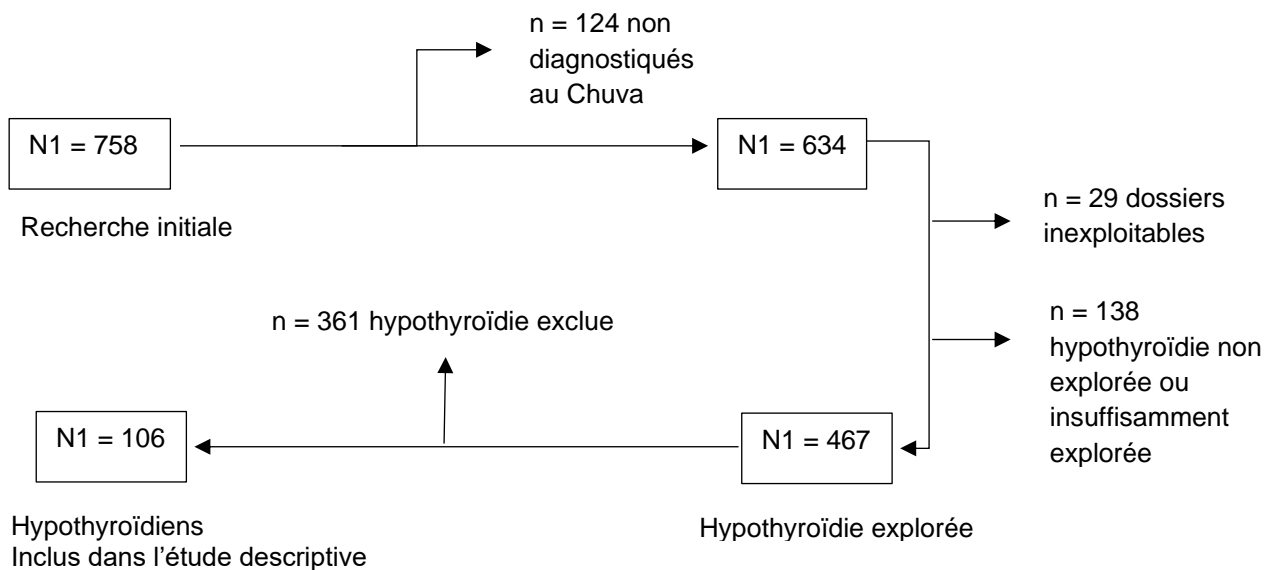
3. Résultats

A. Etude descriptive

L'inclusion des dossiers pour l'étude descriptive a commencé par une recherche dans la base hospitalière du CHUVA, à partir du mot clé « hypothyroïdie » parmi les conclusions des dossiers de chiens ayant consultés sur la période du 01/01/2007 au 02/12/2022. Ont été étudiés 758 dossiers.

Après lecture des dossiers, 124 ont été exclus car l'hypothyroïdie avait déjà été diagnostiquée à l'extérieur du CHUVA. Parmi les 634 dossiers restant avec des cas d'hypothyroïdie suspectée, 29 dossiers ont été exclus par un manque de données (compte rendus inexploitable), et 138 dossiers ont été exclus car l'hypothyroïdie n'a pas été explorée, ou insuffisamment explorée en cas de résultat douteux (selon les critères d'inclusion décrits précédemment). Parmi les 467 dossiers restant, pour lesquels l'hypothyroïdie a été explorée, 361 cas furent exclus suite aux résultats des examens complémentaires. Les 106 dossiers restants sont inclus dans l'étude descriptive et constitue notre échantillon N1 = 106 (figure 21).

Figure 21 : Schéma de l'inclusion des cas dans l'étude descriptive à partir de l'échantillon N=758 dossiers de la recherche initiale

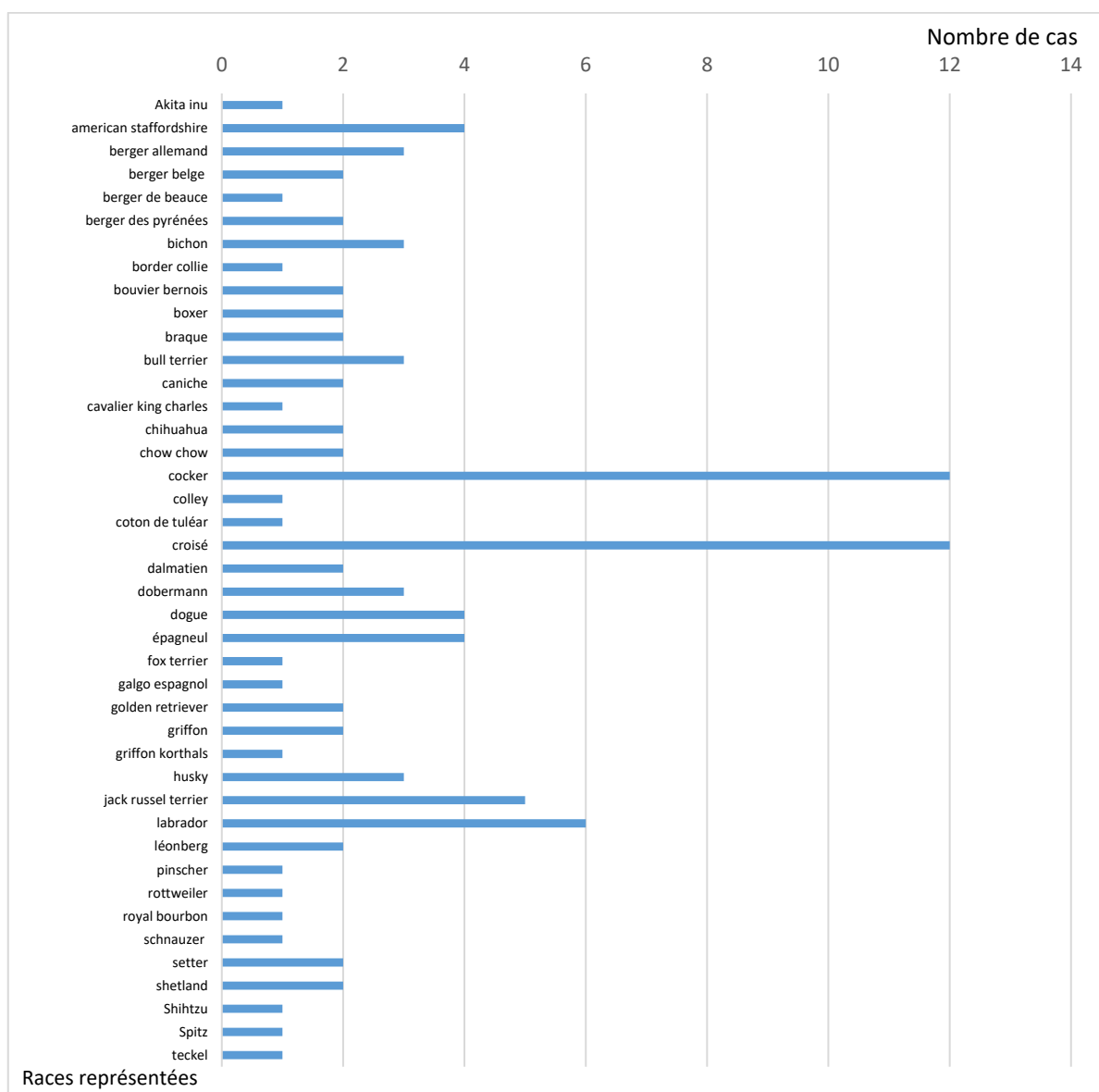


a. Races

Notre échantillon de 106 chiens comportait 42 races différentes (figure 22). Les races les plus représentées étaient les cockers et les chiens « croisés », avec 12 individus soit 11,3 % de l'effectif dans chacun de ces groupes. Les labradors représentaient une proportion notable, avec 6 individus, soit 5,6% de l'effectif, ainsi que les Jack Russel Terrier, avec 5 individus soit 4,7 % de l'effectif.

Si l'on regroupe les races de type berger entre elles, l'association des bergers allemands, bergers belge, bergers de Beauce et berger des Pyrénées représente 8 individus soit 7,5% de l'effectif.

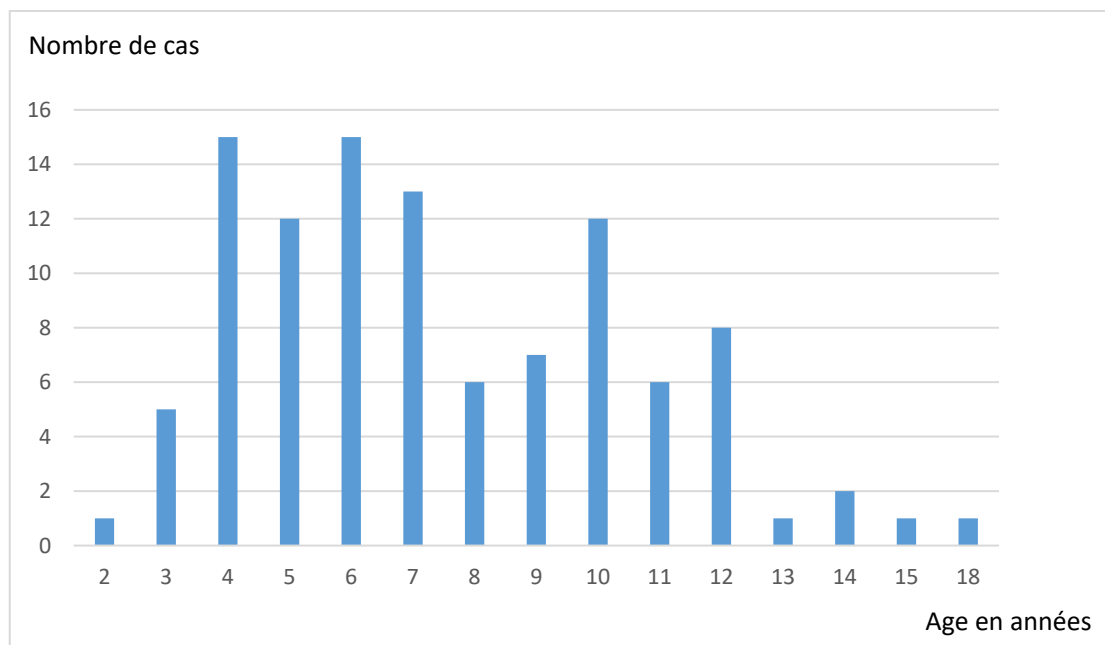
Figure 22 : Histogramme du nombre de cas selon les races représentées dans l'échantillon de l'étude descriptive (N1=106 chiens)



b. Age

Notre échantillon de 106 chiens comportait des individus ayant entre 2 et 18 ans (figure 23). L'âge médian était de 7 ans. L'intervalle interquartile est dans notre échantillon : [5 ;10]

Figure 23 : Histogramme du nombre de cas selon l'âge au diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive (N1=106 chiens)



c. Sexes et état physiologique

Notre échantillon de 106 chiens comportait 56 femelles soit 52% de l'effectif et 50 mâles soit 48% de l'effectif. Il y avait 36 femelles stérilisées, soit 64% des femelles de l'échantillon, et 14 mâles castrés, soit 28% des mâles (tableau 4).

Tableau 5 : Tableau des différents effectifs selon les sexes et états physiologiques de l'échantillon de l'étude descriptive

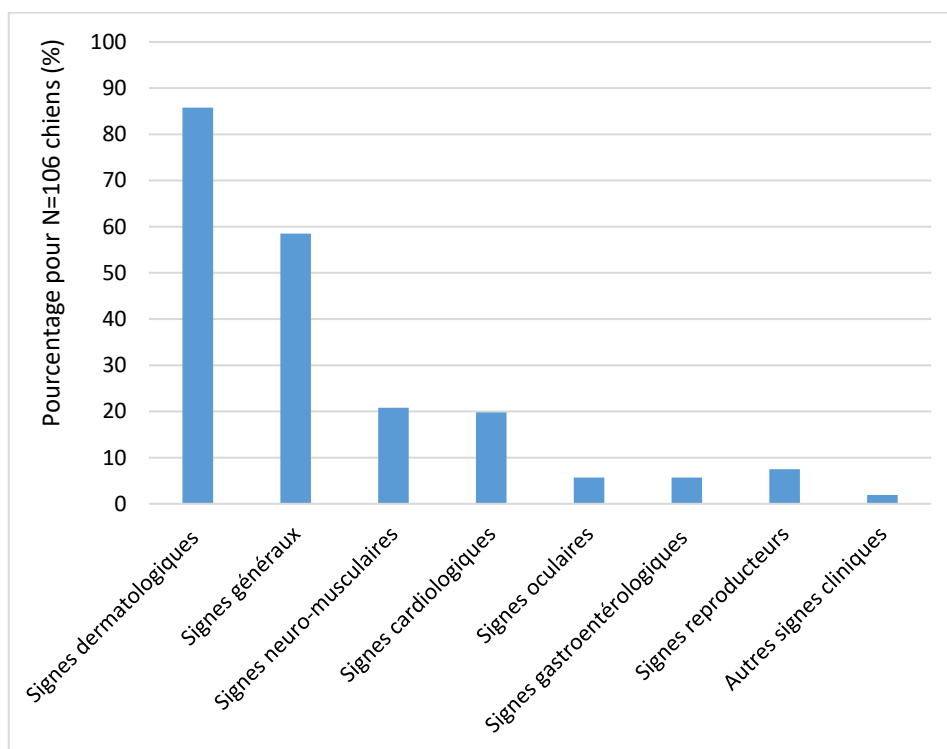
Pourcentages indiqués pour un effectif total N1 = 106 chiens

SEXE	Stérilisé	Entier	TOTAL
Femelle	n = 36	n = 20	n = 56
Mâle	n = 14	n = 36	n = 50
TOTAL	n = 50	n = 56	n = 106

d. Signes cliniques

Les signes cliniques par catégories les plus représentées au moment du diagnostic au sein de notre échantillon de 106 chiens étaient les signes dermatologiques, présents chez 85,8% des individus, suivis des signes généraux (58,5 %), des signes neuro-musculaires (20,8%), des signes cardiovasculaires (19,8%), des signes reproducteurs (7,5%), des signes oculaires (5,7%) et gastroentérologiques (5,7%). Enfin, seuls 1,9% des cas ont présentés des signes appartenant à la catégorie « autres signes cliniques » (figure 24).

Figure 24 : Histogramme de la fréquence des signes cliniques par catégories présents au diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive (N= 106 chiens)



Les signes cliniques les plus représentés au diagnostic au sein de l'échantillon, toutes catégories confondues, étaient l'alopecie (73,6% de l'effectif total), le surpoids (62,3 %), la léthargie (60,4%), des signes de pyodermite (26,4%), du squamosis (24,5%), de l'hyperpigmentation cutanée (20,8%), des otites (19,8%), un état kérato-séborrhéique (18,9%), une bradycardie (16%), un myxœdème (14,2%) et des comédons (14,2%). Le reste des signes cliniques sont détaillés au sein du tableau 5. Aucun des signes oculaires n'a été observé par un spécialiste en ophtalmologie.

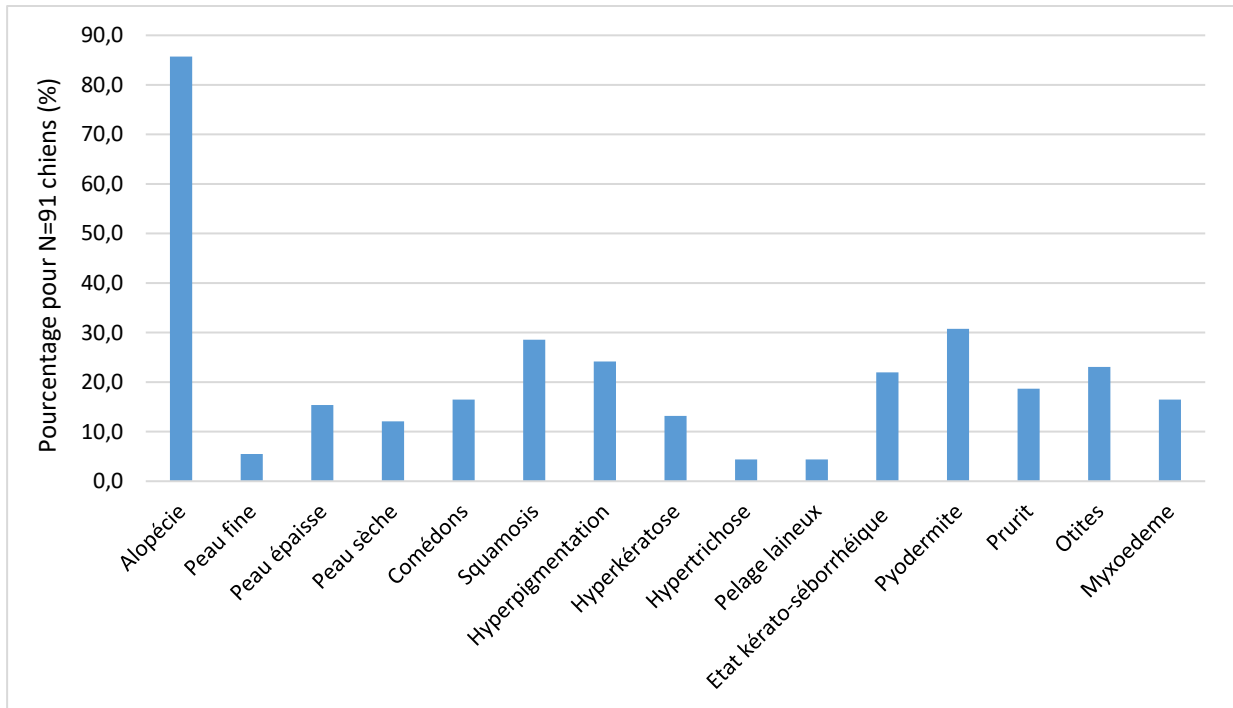
Tableau 6 : Fréquences et effectifs correspondant aux différents signes cliniques présents au diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive (N1= 106 chiens)

Pourcentages indiqués pour un effectif total N1 = 106 chiens

	%	(n)
SIGNES DERMATOLOGIQUES	85,8	91
Alopécie	73,6	78
Peau fine	4,7	5
Peau épaissie	13,2	14
Peau sèche	10,4	11
Comédons	14,2	15
Squamosis	24,5	26
Hyperpigmentation	20,8	22
Hyperkératose	11,3	12
Hypertrichose	3,8	4
Pelage laineux	3,8	4
Etat kérato-séborrhéique	18,9	20
Pyodermite	26,4	28
Prurit	16	17
Otite	19,8	21
Myxœdème	14,2	15
SIGNES GENERAUX	58,5	62
Surpoids	62,3	66
Léthargie	60,4	64
Intolérance au froid	5,7	6
Apathie mentale	1,9	2
Intolérance à l'exercice	4,7	5
SIGNES NEURO-MUSCULAIRES	20,8	22
Amyotrophie	5,7	6
Polyneuropathie	0,9	1
Ataxie	7,5	8
Faiblesse musculaire	7,5	8
Déficit proprioceptif	2,8	3
Paralysie	1,9	2
Syndrome vestibulaire	1,9	2
Crises épileptiques	1,9	2
Paralysie laryngée	1,9	2
SIGNES CARDIOVASCULAIRES	19,8	21
Bradycardie	16	17
Bruits cardiaques atténués	5,7	6
Arythmies	0,9	1
Hypovoltage	0,9	1
Blocs atrioventriculaires	0,9	1
SIGNES OCULAIRES	5,7	6
Dépôts lipidiques	3,8	4
Autres signes	1,9	2
SIGNES GASTROENTEROLOGIQUES	5,7	6
Divers (diarrhée, ténésme, constipation...)		
SIGNES REPRODUCTEURS	7,5	8
Baisse de libido	0,9	1
Anoestrus prolongé	0,9	1
Lactation inappropriée	5,7	6
AUTRES SIGNES CLINIQUES	1,9	2
Retard de croissance	0,9	1
Laxité articulaire	0,9	1

Les signes dermatologiques prédominent dans le tableau clinique. Parmi les chiens ayant présenté une atteinte dermatologique au moment du diagnostic (91 cas), les fréquences de chaque signe sont représentées sur la figure 25. On remarque que l'alopecie représente 85,7%, ce qui en fait le premier signe dermatologique, presque 3 fois plus fréquent que tous les autres.

Figure 25 : Fréquence des différents signes dermatologiques parmi les 91 chiens présentant une atteinte dermatologique au diagnostic

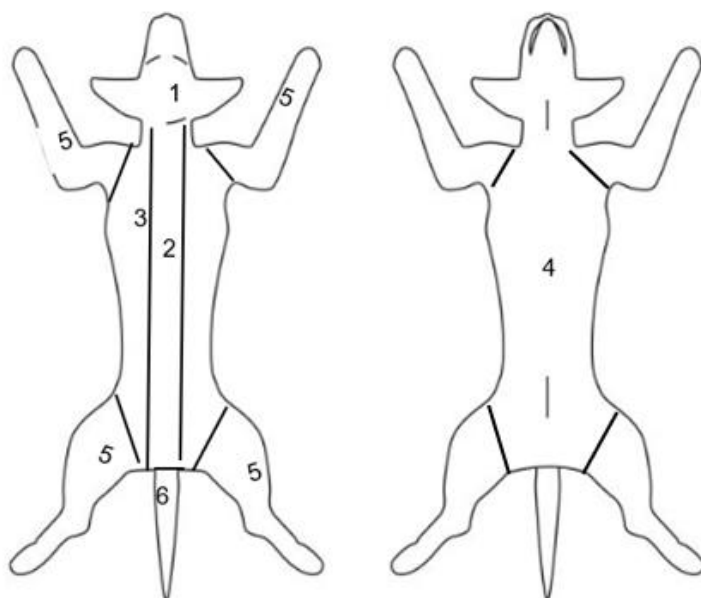


Parmi les 78 chiens atteints d'alopecie, la localisation a été précisée pour 75 d'entre eux. Elles ont été catégorisée selon 6 zones :

- 1) Alopecie du chanfrein, de la face, de la tête, des oreilles
- 2) Alopecie en région dorso-lombaire et du cou
- 3) Alopecie des flancs
- 4) Alopecie ventrale, du poitrail et des espaces inguinaux
- 5) Alopecie des membres
- 6) Alopecie caudale

Ces zones sont représentées figure 26.

Figure 26 : Schéma des différentes zones dans lesquelles est classée l'alopecie parmi les cas atteints et dont la localisation a été précisée (75 chiens)



Parmi les chiens atteints d'alopecie et dont la localisation a été précisée, on remarque que la localisation la plus fréquente est la région caudale (56%), suivie de la ligne dorso-lombaire et du cou (40%), de la zone crâniale (32%) et des flancs (32%), de l'alopecie des membres (28%) et enfin de l'alopecie en zone ventrale (24%), voir tableau 6.

Tableau 7 : Fréquences et effectifs des différentes zones de localisation d'alopecie au diagnostic

Pourcentages indiqués pour un effectif total N4 = 75 chiens atteints d'alopecie dont la localisation est rapportée

		%	(n)
ZONE 1	Tête, chanfrein, oreilles, face	32	24
ZONE 2	Cou, ligne dorso lombaire	40	30
ZONE 3	Flancs	32	24
ZONE 4	Ventre, poitrail, région inguinale	24	18
ZONE 5	Membres	28	21
ZONE 6	Région caudale	56	42

e. Signes hématologiques et biochimiques

Au sein de l'échantillon de 106 chiens, des analyses biochimiques ou hématologiques ont été réalisées chez certains. Parmi les chiens dont l'hématocrite a été évalué, 51,7% (n=15) présentaient une anémie avec un hématocrite médian de 30 % [35 ; 55]. Parmi les chiens dont le cholestérol a été dosé, 79,2% (n=42) présentaient une hypercholestérolémie, avec une médiane à 5,3 g/L [0 ; 3,4] de cholestérol. Parmi les chiens dont les triglycérides ont été dosés, 63,1% (n=12) présentaient une hypertriglycémie, avec une médiane à 2,3 g/L [0 ; 1]. Enfin, deux cas ont respectivement présenté une hyperbilirubinémie et une activité des PAL augmentées (tableau 7).

Tableau 8 : Anomalies biochimiques et hématologiques au diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive

Pourcentages de cas présentant l'anomalie pour un effectif total N chez qui la donnée est disponible

		Critères diagnostiques	%	(n/N)
HEMATOLOGIE	Anémie	Hématocrite < 35 %	51,7	(15/29)
		Médiane hématocrite : 30%		
BIOCHIMIE	Hypercholestérolémie	Cholestérolémie > 3,4 g/L	79,2	(42/53)
		Médiane cholestérolémie : 5,3 g/L		
	Hypertriglycémie	Triglycémie > 1 g/L	63,1	(12/19)
		Médiane triglycémie : 2,3 g/L		
	Hyperbilirubinémie	Bilirubinémie > 5 mg/L	0,9	(1/13)
PAL augmentée	PAL > 80 UI/L	0,9	(1/22)	

f. Tests diagnostiques

Pour diagnostiquer l'hypothyroïdie, différents tests diagnostiques ont été réalisés, que l'on peut retrouver au sein du tableau 8. La majorité des diagnostics reposaient sur le dosage de la T4 totale (92,5% des cas) associée à celui de la TSH (93,4% des cas). Chez 9,4% des chiens, un dosage de la T4 libre par dialyse à l'équilibre a été réalisé. Des examens plus rares tels que le test de stimulation à la TSH et la scintigraphie ont été réalisés respectivement chez 2 cas et 1 cas. Enfin, le dosage des anticorps anti thyroglobulines a été réalisé chez 10 chiens (9,4%) et s'est révélé positif pour 50% d'entre eux.

Tableau 9 : Examens complémentaires ayant permis le diagnostic au sein de l'échantillon de l'étude descriptive (N=106)

Pourcentages pour un effectif total N indiqués pour chaque catégorie

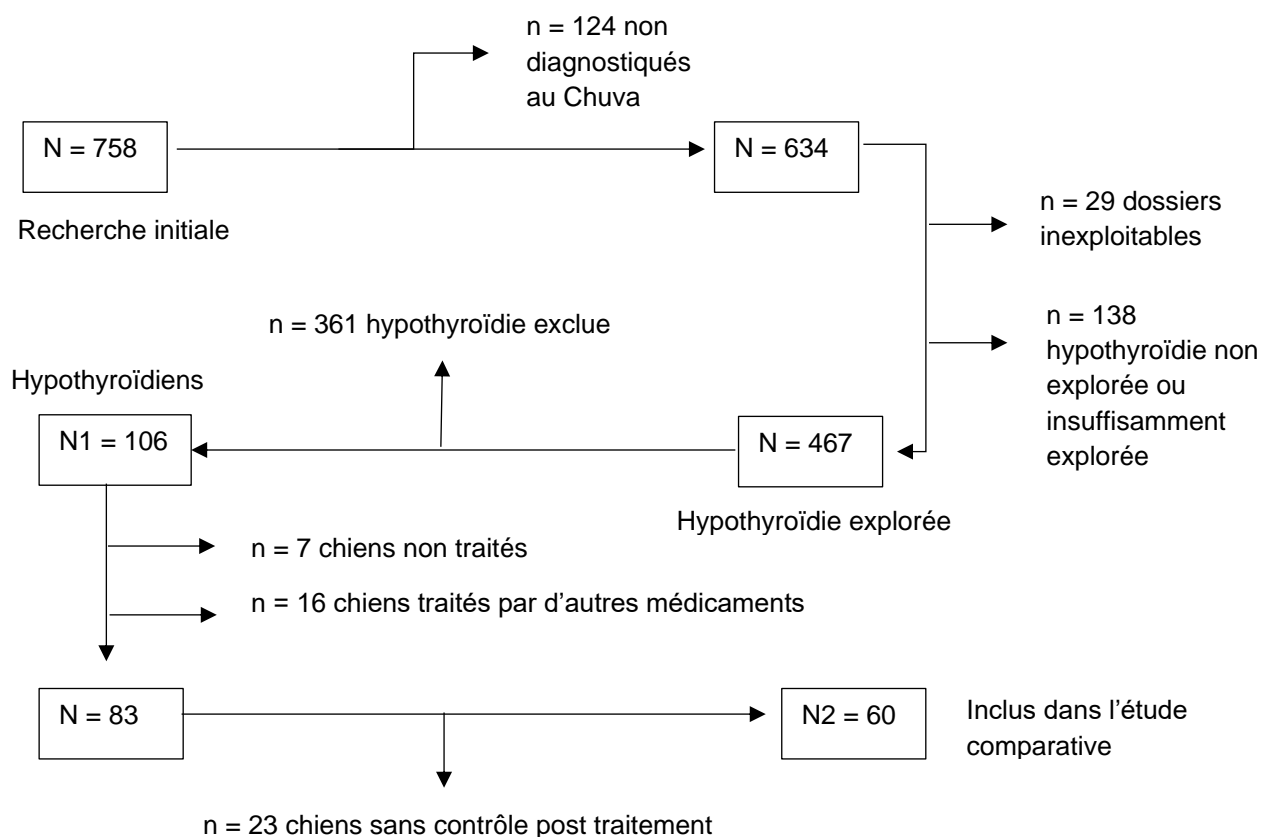
	%	(n/N)
T4 totale mesurée	92,5	(98/106)
T4 totale inférieure à 6,4 nmol/L	69,4	(68/98)
T4 totale comprise entre 6,4 nmol/L et 15 nmol/L	26,5	(26/98)
T4 totale comprise entre 15 et 25 nmol/L	4,0	(4/98)
T4 libre mesurée	9,4	(10/106)
T4 libre < 6,3 pmol/L	70	(7/10)
T4 libre comprise entre 6,3 et 10,3 pmol/L	20	(2/10)
T4 libre comprise entre 10,3 et 19,3 pmol/L	10	(1/10)
T4 libre supérieure à 19,3 pmol/L	0	(0/10)
TSH mesurée	93,4	(99/106)
TSH dans l'intervalle de référence [0,2 – 0,5]	22,2	(22/99)
TSH supérieure à 0,5 ng/mL	77,8	(77/99)
Test de stimulation par la TSH	1,9	(2/106)
T4 avant et après stimulation inférieure à l'intervalle de référence [19-57 nmol/L]		
Dosage des anticorps anti thyroglobulines	9,4	(10/106)
Positif	50	(5/10)
Négatif	50	(5/10)
Scintigraphie	0,9	(1/106)

B. Etude comparative des deux formes galéniques de la lévothyroxine

L'inclusion des dossiers pour l'étude comparative entre les deux formes galéniques vétérinaires de la lévothyroxine a été faite selon le même procédé que l'étude descriptive, mais pour respecter les critères d'inclusion supplémentaires, plus de dossiers ont été écartés. Sur les 106 dossiers correspondant à des chiens

hypothyroïdiens diagnostiqués au Chuva, 7 chiens n'ont pas été traités, et 16 chiens ont été traités par d'autres médicaments que le Forthyron et Leventa (lévothyrox, thyroxanil...), ce qui les a exclus. Enfin, sur les 83 dossiers restant, 23 chiens n'ont pas été présentés au Chuva pour un suivi, ce qui laisse un effectif final de 60 chiens inclus dans l'étude comparative (figure 27).

Figure 27 : Schéma de l'inclusion des cas dans l'étude comparative à partir de l'échantillon N=758 dossiers de la recherche initiale



Pour comparer les différences d'action entre les deux formes de la lévothyroxine, une analyse de survie est réalisée pour évaluer le temps de retour à l'euthyroïdie une fois le traitement instauré. Une comparaison des doses finales de lévothyroxine ayant permis le retour à l'euthyroïdie est réalisée entre les deux groupes. Enfin, l'évolution du score clinique des deux groupes est comparée pour évaluer l'évolution clinique après instauration du traitement.

a. Analyse de survie

L'objectif de cette étude est de comparer les courbes de survie entre un groupe traité au Forthyron et un groupe traité au Leventa, en considérant l'évènement suivi comme le retour à l'euthyroïdie.

Le retour à l'euthyroïdie est défini par des valeurs de T4 totale au cours d'un contrôle correspondant à :

- Une T4 totale comprise entre 35 nmol/L et 55 nmol/L 4 à 6 heures après traitement pour deux prises quotidiennes

- Une T4 totale comprise entre 45 nmol/L et 70 nmol/L 4 à 6 heures après traitement pour une prise quotidienne

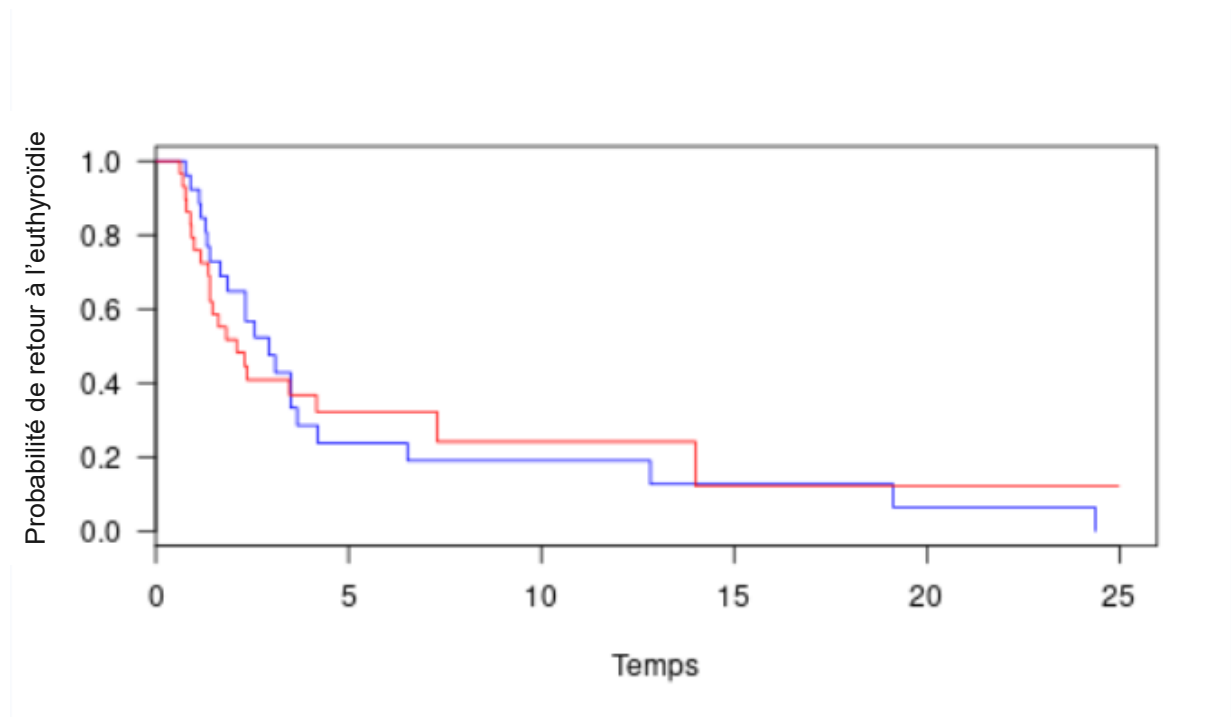
H0 est définie par : « Le temps de retour à l'euthyroïdie entre le groupe traité au Forthyron et celui traité au Leventia n'est pas significativement différent »

Au sein de l'échantillon de N2 de 60 chiens répondant aux critères d'inclusion de l'étude cités préalablement, deux groupes sont constitués : 29 chiens traités au Forthyron et 31 chiens traités au Leventia.

Quelques cas n'ont pas eu de contrôle biologique de la T4, seulement un contrôle clinique. Ils sont censurés à l'issue de leur diagnostic, mais l'évolution de leur score clinique est prise en compte (partie c. *Evolution du score clinique*). Cela représente 3 cas dans le groupe Forthyron, et 2 cas dans le groupe Leventia. Les cas qui n'ont jamais atteint l'euthyroïdie au cours des contrôles et qui ont ensuite été perdus de vue sont censurés au dernier contrôle où ils ont été présentés. Au total, 42 chiens sur 60 ont atteint l'évènement « retour à l'euthyroïdie ».

Les courbes de survie évaluant l'évènement « retour à l'euthyroïdie » au cours du temps ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier (figure 28).

Figure 28 : Courbes de survies évaluant le retour à l'euthyroïdie au cours du temps chez le groupe traité au Forthyron (courbe bleue) et celui traité au Leventia (courbe rouge) réalisée sur BiostatGV.



Le temps de retour à l'euthyroïdie médian est de 3 mois pour le groupe traité au Forthyron, et de 2,2 mois pour le groupe traité au Leventia, calculés manuellement à partir de la courbe.

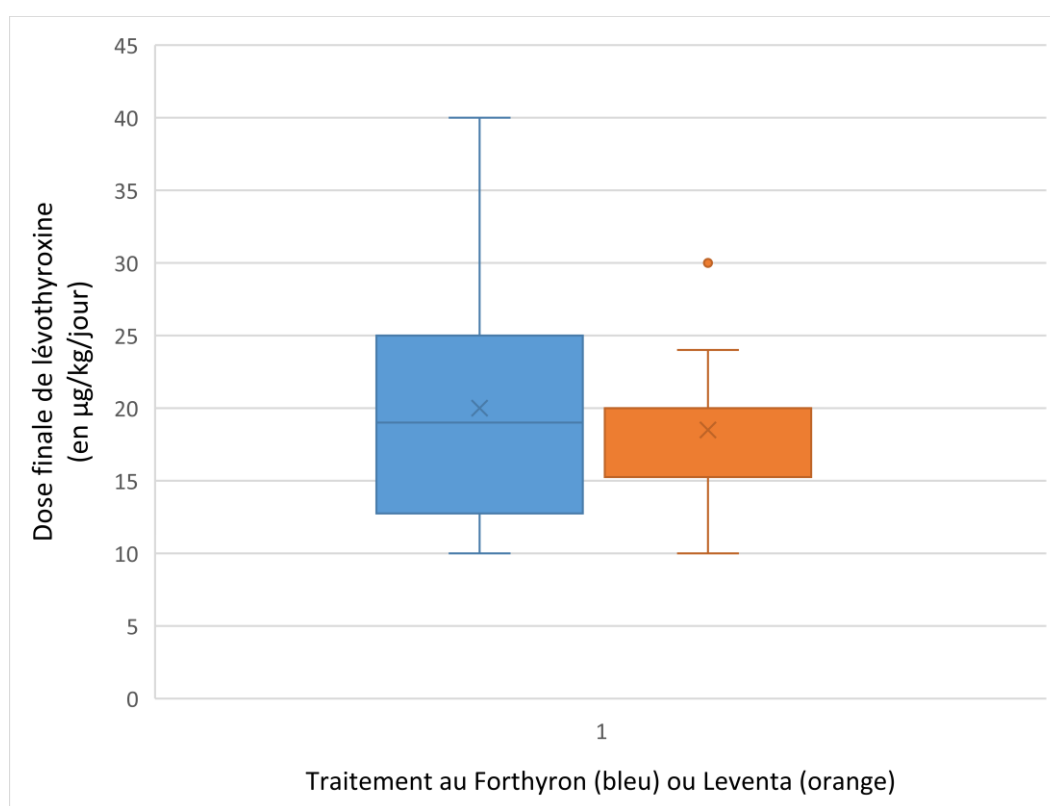
Les deux courbes de survie sont comparées grâce au test du log-rank, et l'on obtient pour résultat : **p = 0,96**. Ce qui signifie que le temps pour atteindre l'euthyroïdie n'est pas significativement différent entre les deux traitements.

b. Dosage thérapeutique finale lors de l'atteinte de l'euthyroïdie

Dans chaque groupe, la majorité des animaux était traitée au moment du diagnostic par une dose initiale standard de 20 µg/kg/jour, mais certains avaient une dose initiale plus basse (10 µg/kg/jour). Ces derniers étant présents en proportions équivalentes entre les deux groupes (5 dans le groupe Forthyron soit 0,17% et 6 dans le groupe Leventa soit 0,19%), ils ont été conservés dans l'étude pour gagner en puissance statistique. La médiane de la dose initiale est de 20 µg/kg/jour, similaire pour les deux groupes.

La posologie du traitement (Forthyron ou Leventa) au moment du retour à l'euthyroïdie est évaluée dans les deux groupes parmi les 42 chiens ayant atteints l'euthyroïdie (figure 29). Le premier comporte 22 chiens traités au Forthyron et le second 20 chiens traités au Leventa.

Figure 29 : Diagramme en boîtes des doses finales de lévothyroxine administrée au retour à l'euthyroïdie parmi les chiens traités au Forthyron (en bleu) ou au Leventa (en orange) ayant atteints l'euthyroïdie (N = 42). Les limites du rectangle correspondent aux 1^{er} et 3^{ème} quartile et le trait au milieu à la médiane. Les moustaches désignent les valeurs supérieures et inférieures. Le point correspond à une valeur considérée extrême.



La médiane de la dose au moment du retour à l'euthyroïdie pour le groupe traité au Forthyron est : 19 µg/kg/jour (10,40).

La médiane de la dose au moment du retour à l'euthyroïdie pour le groupe traité au Leventa est : 20 µg/kg/jour (10,30)

On définit H0 : « la distribution des doses finales au retour à l'euthyroïdie n'est pas significativement différente entre les chiens traités au Forthyron et ceux traités au Leventa »

Nous comparons avec le test de Mann-Whitney la valeur médiane de la posologie entre les deux groupes, et nous obtenons : **p = 0,94**. Il n'y a pas de différence significative.

L'ajustement de la dose après contrôle (tous contrôles confondus) a été nécessaire chez 27 cas (13 cas traités par du Leventa et 13 cas traités par du Forthyron) sur 60, soit 45% de l'effectif. Chez 14 cas, la dose a été diminuée et chez 13 cas, elle a été augmentée.

Avec une dose initiale de 20 µg/kg/jour, on a davantage de surdosage au premier contrôle (valeur de la thyroxémie supérieure à l'objectif thérapeutique) dans le groupe traité au Forthyron (8 cas sur 22, soit 36%) que le groupe traité au Leventa (5 cas sur 20, soit 25%). Ces cas ont conduit à un abaissement des doses thérapeutiques.

Parmi les 11 cas dont la dose initiale était de 10 µg/kg/jour, 5 cas ont nécessité une augmentation de la dose, et 6 cas sont restés à la dose initiale.

c. Evolution du score clinique

Pour comparer l'évolution clinique des chiens traités au Forthyron et au Leventa, un score clinique a été établi comme décrit dans la partie II. B) *Collecte des données*. Ce score clinique correspond au nombre de catégories de signes cliniques présentées par le chien au moment du diagnostic, et au moment des contrôles. L'évolution clinique correspond à la différence entre le score clinique au moment du diagnostic et le score clinique au moment du contrôle. La valeur obtenue représente donc l'amélioration clinique sous traitement.

Au sein de l'échantillon N2 de 60 chiens, 49 individus ont été représentés à un contrôle entre 3 semaines et 3 mois après l'initiation du traitement, 26 ayant traités au Forthyron et 23 au Leventa.

Les scores cliniques au moment du diagnostic et du premier contrôle pour le groupe traité au Forthyron et celui traité au Leventa sont représentés figures 30 et 31. Les différentes évolutions cliniques sont présentées dans le tableau 9. La médiane de durée d'évolution était de 48,9 jours (23,1 ; 102,9) et de 42 jours (32,1 ; 93,9) respectivement dans le groupe Forthyron et le groupe Leventa.

La médiane de score clinique au moment du diagnostic est de 3 (2,75 ; 4) pour le groupe traité au Forthyron et est de 3 (2 ; 4) pour le groupe traité au Leventa (figure 30).

La médiane de score clinique au moment du premier contrôle est de 0,5 (0 ; 1,25) pour le groupe traité au Forthyron et est de 0,5 (0 ; 1,25) pour le groupe traité au Leventa (figure 31).

Figure 30 : Diagramme en boîtes des scores cliniques au moment du diagnostic parmi les chiens traités au Forthyron (en bleu) ou au Leventa (en orange) (N = 49). Les limites du rectangle correspondent au 1^{er} et 3^{ème} quartile et le trait au milieu à la médiane. Les moustaches désignent les valeurs supérieures et inférieures.

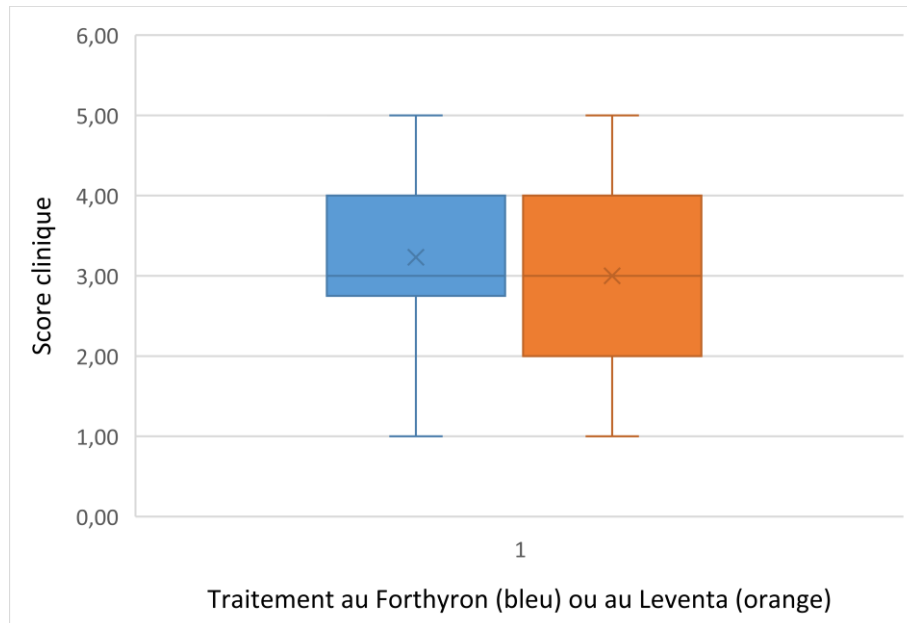


Figure 31 : Diagramme en boîtes des scores cliniques au moment du premier contrôle parmi les chiens traités au Forthyron (en bleu) et au Leventa (en orange) (N=49). Les limites du rectangle correspondent au 1^{er} et 3^{ème} quartile et le trait au milieu à la médiane. Les moustaches désignent les valeurs supérieures et inférieures, et le point une valeur considérée extrême.

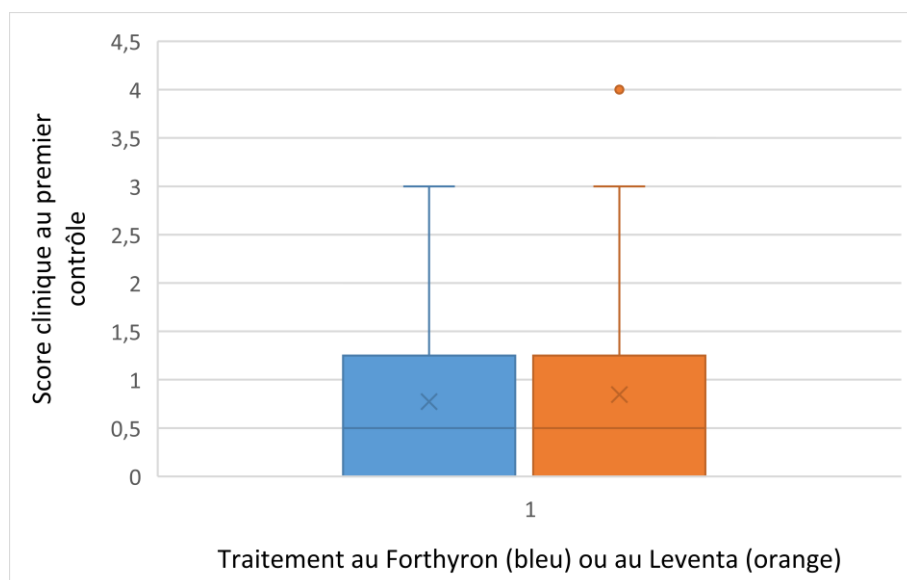


Tableau 10 : Effectifs pour chaque différence de score d'évolution clinique des chiens traités au Forthyron et au Leventa représentés en contrôle au Chuva entre 3 semaines et 3 mois après l'initiation du traitement

Evolution clinique	0	1	2	3	4	TOTAL
Forthyron	n = 1	n = 4	n = 9	n = 8	n = 4	N = 26
Leventa	n = 1	n = 4	n = 8	n = 10	n = 0	N = 23

La médiane du score d'évolution clinique dans le groupe traité au Forthyron est de : 2 (2 ;3)

La médiane du score d'évolution clinique dans le groupe traité au Leventa est de : 2 (2 ;3)

On définit H0 : « la distribution de la variable évolution clinique entre les chiens traités au Leventa et les chiens traités au Forthyron présentés à un contrôle entre 3 semaines et 3 mois de traitement n'est pas significativement différente »

Le test de Mann-Whitney est réalisé sur BiostatGV, pour comparer la distribution des différentes évolutions cliniques entre les chiens traités au Forthyron et ceux traités au Leventa 3 semaines à 3 mois post diagnostic, obtenant : **p = 0,53**. Il n'y a donc pas de différence significative.

Si l'on restreint l'étude aux contrôles réalisés entre 3 semaines et 2 mois après l'initiation du traitement, les groupes sont alors constitués de 18 chiens traités au Forthyron et de 20 chiens traités au Leventa. Les évolutions cliniques sont présentées tableau 10.

Tableau 11 : Effectifs pour chaque différence de score d'évolution clinique des chiens traités au Forthyron et au Leventa présentés en contrôle au Chuva entre 3 semaines et 2 mois après l'initiation du traitement

Evolution clinique	0	1	2	3	4	TOTAL
Forthyron	n = 0	n = 2	n = 5	n = 8	n = 3	N = 18
Leventa	n = 1	n = 4	n = 6	n = 9	n = 0	N = 20

La médiane du score d'évolution clinique dans le groupe traité au Forthyron est de : 3 (2 ;3)

La médiane du score d'évolution clinique dans le groupe traité au Leventa est de : 2 (1 ;3)

On définit H0 : « la distribution de la variable évolution clinique entre les chiens traités au leventa et les chiens traités au forthyron présentés à un contrôle entre 3 semaines et 2 mois de traitement n'est pas significativement différente »

Le test de Mann-Whitney est réalisé sur BiostatGV, comparant la distribution des différentes évolutions cliniques entre les chiens traités au Forthyron et ceux traités au Leventa 3 semaines à 2 mois post diagnostic, obtenant : **p = 0,12**. Il n'y a donc pas de différence significative.

4. Discussion

A. Etude descriptive

a. Races

Les individus identifiés hypothyroïdiens au sein de l'étude étaient issus de races très diverses. Les races majoritaires décrites dans la littérature sont les golden retriever, les doberman, les labradors et les chiens croisés (Scott-Moncrieff, 2015). Nous retrouvons les labradors et les races croisées en majorité dans notre échantillon. La race la plus fréquente dans notre échantillon est le cocker, qui a également été identifiée comme une race à risque dans des études, mais semble particulièrement représentée dans notre étude. Cette différence peut s'expliquer par le faible nombre de cas (seulement 106 chiens) qui ne sont certainement pas suffisamment représentatifs de la population générale des hypothyroïdiens. Par ailleurs de nombreuses races décrites dans la littérature comme prédisposées sont présentes dans notre échantillon, comme les pinschers, setters, boxers, caniche, teckel, golden retriever, doberman... (Feldman and Nelson, 2004).

b. Âges

Notre répartition d'âge au sein de notre échantillon et l'âge médian de 7 ans correspond à ce qui est décrit dans la littérature, la majorité des hypothyroïdiens ayant un âge compris entre 2 et 9 ans (Feldman and Nelson, 2004).

c. Sexes et états physiologiques

La plupart des études ne constatent pas d'association entre le sexe ou l'état stérilisé et l'hypothyroïdie (Scott-Moncrieff, 2015). Dans notre étude, il ne semble pas y avoir de prévalence des mâles par rapport aux femelles ou des animaux stérilisés par rapport aux entiers au sein de notre échantillon, mais pour en être certain il faudrait réaliser une étude statistique en comparant ces prévalences par rapport à celles d'un groupe témoin d'euthyroïdiens.

d. Signes cliniques

Les signes cliniques principaux sont représentés dans notre étude de façon assez équivalente à ceux décrits dans la littérature. Dans l'étude de L. Panciera de 2001 sur 162 cas, on retrouve un pourcentage de 88% de signes dermatologiques, 49 % de surpoids, 48% de léthargie. Ces deux derniers signes sont légèrement plus représentés dans notre étude (autour de 60%). Les signes neuro-musculaires sont particulièrement représentés dans notre échantillon (20%) comparé à la littérature (9% dans l'étude L. Panciera, 2001). Le reste des signes est équivalent aux descriptions.

Parmi les signes dermatologiques, tous ceux rapportés étaient classiquement décrits, comme l'alopecie, pyodermite, squamosis, la présence de comédons, état kérato-séborrhéique... (Miller et al.) La localisation majoritaire de l'alopecie semble être la région caudale dans notre étude (56% des cas), tandis que les auteurs mentionnent l'alopecie tronculaire symétrique comme signe principal. Cependant, comme le souligne Miller et al. dans son ouvrage, de nombreux cas sont présentés en consultation aux premiers signes d'alopecie, qui peut débiter au niveau de la tête ou de la queue, sans être généralisée encore au tronc.

e. Signes hématologiques et biochimiques

Dans l'étude de (L. Panciera, 2001), 30% des chiens présentaient une anémie. Le nombre supérieur dans notre étude (51,7%) interpelle, et peut s'expliquer par le fait que tous les chiens n'étaient pas testés, seulement ceux pour lesquels l'anémie était suspectée.

Pour les cas où l'hématocrite était complété d'une numération formule sanguine, l'anémie était normocytaire normochrome et non régénérative, ce qui correspond à l'anémie décrite dans la littérature.

L'hypercholestérolémie est rapportée chez 75% des chiens dans la littérature (Scott-Moncrieff, 2015), et dans notre étude chez 79,2%, on a donc une proportion semblable. La cholestérolémie était l'examen biochimique le plus recherché sur l'ensemble de l'échantillon mais n'était pas systématique (53 chiens testés sur 106).

L'hypertriglycéridémie était présente chez 63,1% des chiens dans notre échantillon, donc légèrement inférieure en proportion à l'hypercholestérolémie. Tous les chiens qui présentaient une hypertriglycéridémie présentaient également une hypercholestérolémie.

L'hyperbilirubinémie et l'augmentation des PAL constatés de manière isolée ne sont pas considérés comme significatifs au vue de la rareté de ces cas, bien qu'une augmentation légère des PAL soit parfois rapportée dans certaines études.

f. Tests diagnostiques

La majorité des mesures de la T4 totale révélait une thyroxinémie inférieure à 6,4 nmol/L, donc effondrée. Environ un quart des mesures se trouvaient en dessous de la zone grise, entre 6,4 et 15 nmol/L et seulement 4% des cas se trouvaient dans la zone grise. La mesure de la TSH, de la T4 libre par dialyse à l'équilibre, le test de stimulation à la TSH ou une scintigraphie ont été réalisés chez ces cas douteux, pour aboutir à un diagnostic avec confiance.

Un seul cas dont la T4 libre a été mesurée se trouvait à la limite de la zone grise (11 pmol/L), mais la valeur de TSH associée était élevée et les signes cliniques évocateurs, les cliniciens ont donc conclu à une hypothyroïdie, hypothèse encouragée par la réponse positive au traitement lors de l'épreuve thérapeutique.

On remarque que la TSH n'est augmentée que chez 77,8% des cas testés (98 cas testés sur 106), ce qui correspond aux valeurs évoquées dans la littérature, qui indiquent que 20 à 40% des hypothyroïdiens ont des valeurs de TSH dans les normes (Scott-Moncrieff and Nelson, 1998). L'association d'une T4 basse et de la TSH augmentée nous oriente sur une proportion d'au moins 77% d'hypothyroïdie d'origine primaire dans notre échantillon.

Le dosage des anticorps anti thyroglobulines a été réalisé chez des cas qui avaient des signes cliniques et des valeurs de thyroxinémie en faveur d'une hypothyroïdie, et vient donc renforcer l'hypothèse d'hypothyroïdie primaire et plus précisément de thyroïdite lymphocytaire chez les cas positifs. La moitié des cas testés étaient positifs, mais cela ne représente qu'une petite part de notre échantillon (5 positifs sur 10 cas testés), ce qui ne nous permet pas d'avoir une idée de la proportion globale de thyroïdites lymphocytaires.

B. Etude comparative des deux formes galéniques de la lévothyroxine

a. Analyse de survie

Notre test du log rank permettant de comparer les deux courbes de survie pour les différents groupes nous donne une valeur de p supérieure à 0,05. Il n'est donc pas possible de rejeter l'hypothèse H0. Ainsi, nous n'avons pas montré que le délai du retour à l'euthyroïdie entre le groupe traité au Forthyron et celui traité au Leventa était significativement différent.

Cela ne signifie pas que les traitements sont pour autant équivalents, et qu'il n'y aucune différence, seulement que nous n'avons pas pu établir de différence significative avec notre étude.

Comme pour toute courbe de survie, ces résultats dépendent du moment où les animaux sont présentés au contrôle. Ces variations de temps étaient importantes dans notre échantillon. La majorité était présentée au premier contrôle à moins de 3 mois post diagnostic, mais 3 cas sur 31 étaient présentés entre 6 mois et 1 an dans le groupe Leventa, et 1 cas sur 29 dans le groupe Forthyron. Le délai maximal pour le premier contrôle était de 10 mois après le diagnostic.

En ce qui concerne le dosage du traitement, celui-ci joue un rôle capital pour le retour à l'euthyroïdie. Dans chaque groupe, la majorité des animaux étaient traités au diagnostic par une dose standard de 20 µg/kg/jour, mais certains avaient une dose initiale plus basse (10 µg/kg/jour). Ces derniers étant présents en proportions équivalentes entre les deux groupes (5 dans le groupe Forthyron soit 0,17% et 6 dans le groupe Leventa soit 0,19%), ils ont été conservés dans l'étude pour gagner en puissance statistique.

Les changements de traitements au cours des contrôles peuvent avoir influencé les résultats. Les cliniciens augmenteraient selon leur choix la dose lorsque l'euthyroïdie n'était pas atteinte. Bien que cela puisse être un biais de l'étude, la variation de dose est souvent identique, à savoir un passage à 25% de la dose.

b. Dosage thérapeutique final à l'euthyroïdie

Le dosage thérapeutique final établi chez les animaux ayant atteint l'euthyroïdie est équivalent entre les deux groupes avec des médianes à 19 µg/kg/jour et 20 µg/kg/jour dans notre étude. Cette équivalence est cohérente avec une étude ayant montré que la dose requise pour rétablir l'euthyroïdie chez des hypothyroïdiens était équivalente entre un traitement avec une formulation liquide et une formulation comprimé (Le Traon et al., 2009, 2008)

L'ajustement de la dose a été nécessaire chez 41,6% de l'effectif, ce qui correspond aux données de la littérature, qui annonce un besoin d'ajustement chez 20 à 50% des chiens (Le Traon et al., 2009).

La différence entre le groupe Forthyron et le groupe Leventa concernant la nécessité d'abaisser les doses initiales trop élevées (36% contre 25%) pourrait suggérer une différence. Elle pourrait faire l'objet d'une étude plus poussée avec davantage de cas et un suivi programmé par une étude prospective pour voir s'il existe une différence significative et si le dosage initial d'une des deux formes galéniques devrait être modulé en fonction du médicament utilisé pour limiter les risques de thyrotoxicose.

c. Evolution du score clinique

Les données cliniques ont été prélevées pour deux contrôles, mais au vu de la grande disparité sur l'échéance de présentation au second contrôle (de 2 mois à 57 mois post diagnostic) et du nombre important de chiens non représentés pour un second contrôle (17 chiens sur 60), le choix a été réalisé de ne s'intéresser à l'évolution clinique qu'au premier contrôle, pour garder un nombre de cas conséquents et des groupes comparables entre eux.

Pour évaluer l'évolution clinique, la période post traitement pour définir le premier contrôle a été considérée d'abord de 3 semaines à 3 mois post diagnostic, puis de 3 semaines à 2 mois pour estimer si le fait de

restreindre la période pouvait faire apparaître une différence. Bien que les médianes de score d'évolution clinique se différencient dans la seconde situation, on ne peut pas, dans les deux cas, rejeter H0 car la valeur de la p-value est supérieure à 0,05.

Ainsi, aucune association entre le nombre de signes cliniques améliorés en 2 mois de traitement et le traitement au Forthyron ou au Leventa n'a donc pu être montré dans notre étude. Et aucune association entre le nombre de signes cliniques améliorés en 3 mois de traitement et le traitement au Forthyron ou au Leventa n'a donc pu être montré dans notre étude.

d. Bilan de l'étude comparative

Les objectifs de l'étude comparative ont donc été atteints, nous permettant de comparer l'effet du Forthyron à celui du Leventa sur le temps de retour à l'euthyroïdie, la dose thérapeutique finale nécessaire pour atteindre l'euthyroïdie, et l'évolution clinique sur les premiers mois de traitement. Aucune différence significative n'est montrée par notre étude concernant ces différents facteurs entre les chiens hypothyroïdiens traités au Forthyron et ceux traités au Leventa.

Cela ne signifie pas que les deux traitements sont pour autant équivalents, mais aucune différence n'est montrée par notre étude. Il serait intéressant de confronter ces résultats à d'autres études rétrospectives avec une puissance statistique supérieure ou à une étude prospective.

Les limites de notre étude reposent sur le nombre de cas inclus (60 chiens), la variation du moment de présentation au contrôle (de 3 semaines à 10 mois post diagnostic), la variation de dosage initial de lévothyroxine (10 µg/kg/jour pour 11 cas) et des changements de traitement au cours des contrôles réalisés par les cliniciens.

Conclusion

En conclusion, notre étude rétrospective descriptive portant sur 106 chiens a montré que les chiens diagnostiqués hypothyroïdiens au Chuva entre 2007 et 2022 présentaient un signalement similaire à ceux décrits dans la littérature. Plusieurs races sont représentées, l'âge médian de notre échantillon était de 7 ans, et une répartition équivalente de mâles et de femelles et de chiens stérilisés et entiers a été constatée. Le tableau clinique des chiens inclus dans notre étude était en grande partie identique aux résultats d'autres études, avec une prévalence plus importante des signes dermatologiques (85% des cas), du surpoids (62%) et de la léthargie (60%). Les signes cliniques neuro-musculaires semblaient davantage représentés au sein de notre échantillon (20%). Les diagnostics reposaient en majorité (92% des cas) sur le dosage de la T4 totale associé au dosage de la TSH. L'hypothyroïdie primaire semblait être l'étiologie majoritaire (au moins 77% des cas). Des anomalies hémato-biochimiques sont également constatées, comme une anémie (51% des cas testés), une hypercholestérolémie (79% des cas testés) et une hypertriglycémie (63% des cas testés).

L'étude comparative portant sur 60 chiens n'a pas montré de différence significative sur l'efficacité du traitement entre les chiens traités au Forthyron ou au Leventa. Ce résultat s'est basé sur la distribution des courbes de survie avec pour événement le retour à l'euthyroïdie, qui n'était pas significativement différente. La comparaison des doses de lévothyroxine utilisées après équilibrage et retour à l'euthyroïdie, dont les médianes étaient 19 µg/kg/jour pour le groupe Forthyron et 20 µg/kg/jour pour le groupe Leventa n'ont pas montré de différence significative. La comparaison de l'évolution des différentes catégories de signes cliniques entre le diagnostic et un contrôle défini entre 3 semaines à 3 mois plus tard n'a pas révélé de différences significatives entre les deux groupes.

Il serait intéressant de confronter ces résultats à d'autres études ayant une puissance statistique supérieure. Le choix de traiter les chiens hypothyroïdiens avec l'un ou l'autre des médicaments Forthyron et Leventa repose pour l'instant sur la convenance du vétérinaire et/ou du propriétaire, et en l'absence d'études contredisant nos résultats, ces deux médicaments peuvent être utilisés de manière équivalente chez le chien hypothyroïdien.

Liste des références bibliographiques

- ATKINSON, K., AUBERT, I. (2004) Myxedema coma leading to respiratory depression in a dog. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 45, n° 4, p. 318-320.
- BLOIS, S.L., DICKIE, E., KRUTH, S.A., *et al.* (2011) Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 238, n° 12, p. 1616-1621. [<https://doi.org/10.2460/javma.238.12.1616>]
- BOLTON, T.A. (2021) Acute Hepatopathy in a Dog Secondary to Hypothyroidism-Induced Atherosclerotic Infarction and Necrosis. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 57, n° 1, p. 47-50. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7113>]
- BRAUER, C., JAMBROSZYK, M., TIPOLD, A. (2011) Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Veterinary Journal* vol. 187, n° 2, p. 272-275. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.023>]
- BRÖMEL, C., POLLARD, R.E., KASS, P.H., *et al.* (2005) Ultrasonographic Evaluation of the Thyroid Gland in Healthy, Hypothyroid, and Euthyroid Golden Retrievers with Nonthyroidal Illness. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 19, n° 4, p. 499-506. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02718.x>]
- CALVERT, C.A., JACOBS, G.J., MEDLEAU, L., *et al.* (1998) Thyroid-Stimulating Hormone Stimulation Tests in Cardiomyopathic Doberman Pinschers: A Retrospective Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 12, n° 5, p. 343-348. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02133.x>]
- CAMPOS, M. (2018) Hypothyroïdie fonctionnelle chez le chien: traiter ou non? *Le Point Vétérinaire (Expert canin)* vol. 49, n° 18, p. 60-65.
- CARTER, G.R., SCOTT-MONCRIEFF, J.C., LUESCHER, A.U., *et al.* (2009) Serum total thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations in dogs with behavior problems. *Journal of Veterinary Behavior* vol. 4, n° 6, p. 230-236. [<https://doi.org/10.1016/j.jveb.2009.06.006>]
- CORSINI, A., FARONI, E., LUNETTA, F., *et al.* (2021) Recombinant human thyrotropin stimulation test in 114 dogs with suspected hypothyroidism: a cross-sectional study. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 62, n° 4, p. 257-264. [<https://doi.org/10.1111/jsap.13290>]
- CORTESE, L., OUVA, G., VERSTEGEN, J., *et al.* (1997) Hyperprolactinaemia and galactorrhoea associated with primary hypothyroidism in a bitch. *Journal of Small Animal Practice* vol. 38, n° 12, p. 572-575. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1997.tb03322.x>]
- CRISPIN, S.M., BARNETT, K.C. (1978) Arcus lipoides corneae secondary to hypothyroidism in the Alsatian. *Journal of Small Animal Practice* vol. 19, n° 1-12, p. 127-142. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1978.tb05466.x>]
- DAMINET, S., JEUSETTE, I., DUCHATEAU, L., *et al.* (2003) Evaluation of thyroid function in obese dogs and in dogs undergoing a weight loss protocol. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* vol. 50, n° 4, p. 213-218. [<https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2003.00534.x>]
- DIAZ-ESPIÑEIRA, M.M., MOL, J.A., RIJNBERK, A., *et al.* (2009) Adenohypophyseal function in dogs with primary hypothyroidism and nonthyroidal illness. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 1, p. 100-107. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0240.x>]
- DILLITZER, N., BECKER, N., KIENZLE, E. (2011) Intake of minerals, trace elements and vitamins in bone and raw food rations in adult dogs. *British Journal of Nutrition* vol. 106, S1, p. S53-S56. [<https://doi.org/10.1017/S0007114511002765>]

- DODDS, W.J. (1995) Estimating disease prevalence with health surveys and genetic screening. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*. New York, Academic Press, p. 29-96. [[https://doi.org/10.1016/S0065-3519\(06\)80017-0](https://doi.org/10.1016/S0065-3519(06)80017-0)]
- EVANS, H.E., DE LAHUNTA, A. (2013) Miller's anatomy of the dog, 4th edition. St-Louis, Saunders Elsevier.
- FELDMAN, N., NELSON, R.W. (2004) Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd edition. St Louis, Saunders Elsevier
- FERGUSON, D.C. (2007) Testing for hypothyroidism in dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 37, n° 4, p. 647-669, v. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.015>]
- GAL, A., RAETZMAN, L., SINGH, K. (2012) Congenital adenohipophyseal hypoplasia associated with secondary hypothyroidism in a 2-week-old Portuguese water dog. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 53, n°6, p. 659-664.
- GOSSELIN, S.J., CAPEN, C.C., MARTIN, S.L. (1981) Histologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs. *Veterinary Pathology* vol. 18, n° 3, p. 299-309. [<https://doi.org/10.1177/030098588101800302>]
- GRAHAM, P.A., REFSAL, K.R., NACHREINER, R.F. (2007) Etiopathologic Findings of Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, The Thyroid* vol. 37, n° 4, p. 617-631. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.002>]
- GRECO, D.S., FELDMAN, E.C., PETERSON, M.E., *et al.* (1991) Congenital hypothyroid dwarfism in a family of giant schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 5, n° 2, p. 57-65. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1991.tb00932.x>]
- GRECO, D.S., ROSYCHUK, R.A.W., OGILVIE, G.K., *et al.* (1998) The Effect of Levothyroxine Treatment on Resting Energy Expenditure of Hypothyroid Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 12, n° 1, p. 7-10. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb00490.x>]
- GROSS, T.L., IHRKE, P.J., WALDER, E.J., *et al.* (2005) Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis. 2nd edition. Oxford, Wiley-Blackwell.
- HENIK, R.A., DIXON, R.M. (2000) Intravenous administration of levothyroxine for treatment of suspected myxedema coma complicated by severe hypothermia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 216, n° 5, p. 713-717, 685. [<https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.713>]
- HÉRIPRET, D. (2006) Hypothyroïdie. In Guaguère E., Prélaud P. *Guide pratique de dermatologie canine*. Lyon, Kalianxis, p. 359-369.
- HESS, R.S., KASS, P.H., VAN WINKLE, T.J. (2003) Association between Diabetes Mellitus, Hypothyroidism or Hyperadrenocorticism, and Atherosclerosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 17, n° 4, p. 489-494. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02469.x>]
- HIGGINS, M.A., ROSSMEISL, J.H., PANCIERA, D.L. (2006) Hypothyroid-associated central vestibular disease in 10 dogs: 1999-2005. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 20, n° 6, p. 1363-1369. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[1363:hcvdid\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1363:hcvdid]2.0.co;2)]
- HOH, W.-P., OH, T.-H. (2006) Circadian variations of serum thyroxine, free thyroxine and 3,5,3'triiodothyronine concentrations in healthy dogs. *Journal of Veterinary Science* vol. 7, n° 1, p. 25-29. [<https://doi.org/10.4142/jvs.2006.7.1.25>]

- HROVAT, A., DE KEUSTER, T., KOOISTRA, H.S., *et al.* (2019) Behavior in dogs with spontaneous hypothyroidism during treatment with levothyroxine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 1, p. 64-71. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15342>]
- JAGGY, A., OLIVER, J.E., FERGUSON, D.C., *et al.* (1994) Neurological Manifestations of Hypothyroidism: A Retrospective Study of 29 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 8, n° 5, p. 328-336. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1994.tb03245.x>]
- JOHNSON, C., OLIVIER, N.B., NACHREINER, R., *et al.* (1999) Effect of 131 I-Induced Hypothyroidism on Indices of Reproductive Function in Adult Male Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 13, n° 2, p. 104-110. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb01137.x>]
- KANTROWITZ, L.B., PETERSON, M.E., MELIÁN, C., *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* vol. 219, n° 6, p. 765-769. [<https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.765>]
- KEMPPAINEN, R.J., BIRCHFIELD, J.R. (2006) Measurement of total thyroxine concentration in serum from dogs and cats by use of various methods. *American Journal of Veterinary Research* vol. 67, n° 2, p. 259-265. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.67.2.259>]
- L. PANCIERA, D. (2001) Conditions Associated with Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 31, n° 5, p. 935-950. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)50006-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50006-6)]
- LE TRAON, G., BRENNAN, S.F., BURGAUD, S., *et al.* (2009) Clinical evaluation of a novel liquid formulation of L-thyroxine for once daily treatment of dogs with hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 1, p. 43-49. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0236.x>]
- LE TRAON, G., BURGAUD, S., HORSPOOL, L.J.I. (2008) Pharmacokinetics of total thyroxine in dogs after administration of an oral solution of levothyroxine sodium. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 31, n° 2, p. 95-101. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00935.x>]
- LOBETTI, R.G. (2011) Hypercalcaemia in a dog with primary hypothyroidism. *Journal of the South African Veterinary Association* vol. 82, n° 4, p. 242-243. [<https://doi.org/10.4102/jsava.v82i4.81>]
- LURYE, J.C., BEHREND, E.N., KEMPPAINEN, R.J. (2002) Evaluation of an in-house enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative measurement of serum total thyroxine concentration in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 221, n° 2, p. 243-249. [<https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.243>]
- MACPHAIL, C.M., MONNET, E. (2001) Outcome of and postoperative complications in dogs undergoing surgical treatment of laryngeal paralysis: 140 cases (1985-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 218, n° 12, p. 1949-1956. [<https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1949>]
- MANSFIELD, C.S., MOONEY, C.T. (2006) Lymphocytic-plasmacytic thyroiditis and glomerulonephritis in a boxer. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 47, n° 7, p. 396-399. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00047.x>]
- MEDLEAU, L., HNILICA, K.A. (2008) *Dermatologie canine et féline. Atlas et guide thérapeutique, 2ème édition.* Paris. Éditions Med'Com.
- MILLER, W.H., GRIFFIN, C.E., CAMPBELL, K.L., (2012) *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology - 7th Edition.* St Louis, Saunders Elsevier.
- MÜNTENER, T., SCHUEPBACH-REGULA, G., FRANK, L., *et al.* (2012) Canine noninflammatory alopecia: a comprehensive evaluation of common and distinguishing histological characteristics. *Veterinary Dermatology* vol. 23, n° 3, p. 206-e44. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01049.x>]

- NACHREINER, R.F., REFSAL, K.R., GRAHAM, P.A., *et al.* (2002) Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 220, n° 4, p. 466-471. [<https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.466>]
- OOHASHI, E., YAGI, K., UZUKA, Y., *et al.* (2001) Seasonal changes in serum total thyroxine, free thyroxine, and canine thyroid-stimulating hormone in clinically healthy beagles in Hokkaido. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 63, n° 11, p. 1241-1243. [<https://doi.org/10.1292/jvms.63.1241>]
- PANAKOVA, L., KOCH, H., KOLB, S., *et al.* (2008) Thyroid testing in Sloughis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 22, n° 5, p. 1144-1148. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0155.x>]
- PANCIERA, D.L., HINCHCLIFF, K.W., OLSON, J., *et al.* (2003) Plasma thyroid hormone concentrations in dogs competing in a long-distance sled dog race. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 17, n° 4, p. 593-596. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02485.x>]
- PANCIERA, D.L., JOHNSON, G.S. (1996) Plasma von Willebrand Factor Antigen Concentration and Buccal Mucosal Bleeding Time in Dogs With Experimental Hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 10, n° 2, p. 60-64. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1996.tb02028.x>]
- PANCIERA, D.L., PURSWELL, B.J., KOLSTER, K.A. (2007) Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch. *Theriogenology*, Proceedings of the Annual Conference of the Society for Theriogenology vol. 68, n° 3, p. 316-321. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.04.026>]
- PRÉLAUD, P., ROSENBERG, D., DE FORNEL, P. (2002) Tests hormonaux. Explorations fonctionnelles en endocrinologie des carnivores domestiques. Paris, Masson & Cie.
- PULLEN, W.H., HESS, R.S. (2006) Hypothyroid dogs treated with intravenous levothyroxine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 20, n° 1, p. 32-37. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[32:hdtwil\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[32:hdtwil]2.0.co;2)]
- RADOSTA, L.A., SHOFER, F.S., REISNER, I.R. (2012) Comparison of thyroid analytes in dogs aggressive to familiar people and in non-aggressive dogs. *The Veterinary Journal* vol. 192, n° 3, p. 472-475. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.06.029>]
- REESE, S., BREYER, U., DEEG, C., *et al.* (2005) Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 19, n° 4, p. 491-498. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19\[491:ttaaet\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[491:ttaaet]2.0.co;2)]
- REIMERS, T.J., LAWLER, D.F., SUTARIA, P.M., *et al.* (1990) Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 51, n° 3, p. 454-457.
- REIMERS, T.J., MUMMERY, L.K., MCCANN, J.P., *et al.* (1984) Effects of reproductive state on concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine and cortisol in serum of dogs. *Biology of Reproduction* vol. 31, n° 1, p. 148-154. [<https://doi.org/10.1095/biolreprod31.1.148>]
- RIJNBERK, A., KOOISTRA, H.S. (2010) Thyroids. In *Clinical endocrinology of dogs and cats. An illustrated text*, 2nd edition. Dordrecht, Schlütersche, p. 55-72.
- ROSENBERG, D., DE FORNEL, P. (2011) Vade-mecum d'endocrinologie vétérinaire. 2ème édition. Paris, Éditions Med'Com.
- ROSSMEISL, J.H. (2010) Resistance of the peripheral nervous system to the effects of chronic canine hypothyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 4, p. 875-881. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0515.x>]

- ROSSMEISL, J.H., DUNCAN, R.B., INZANA, K.D., *et al.* (2009) Longitudinal study of the effects of chronic hypothyroidism on skeletal muscle in dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 70, n° 7, p. 879-889. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.70.7.879>]
- ROTI, E., VAGENAKIS, A.G. (2013) Effect of excess iodide : clinical aspects. In Braverman, L.E., Cooper, D. (Éd.), *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, n° 10, p. 242.
- SAUNDERS, H.M., JEZYK, P.K. (1991) The Radiographic Appearance of Canine Congenital Hypothyroidism: Skeletal Changes with Delayed Treatment. *Veterinary Radiology* vol. 32, n° 4, p. 171-177. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1991.tb00103.x>]
- SCHACHTER, S., NELSON, R.W., SCOTT-MONCRIEFF, C., *et al.* (2004) Comparison of serum-free thyroxine concentrations determined by standard equilibrium dialysis, modified equilibrium dialysis, and 5 radioimmunoassays in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 18, n° 3, p. 259-264. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<259:costcd>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<259:costcd>2.0.co;2)]
- SCHARF, V.F., OBLAK, M.L., HOFFMAN, K., *et al.* (2020) Clinical features and outcome of functional thyroid tumours in 70 dogs. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 61, n° 8, p. 504-511. [<https://doi.org/10.1111/jsap.13183>]
- SCOTT-MONCRIEFF, J.C. (2015) Hypothyroïdie. In Feldman E.C., Nelson R.W., Reusch C.E., *et al.*, *Canine and feline endocrinology*, 4th edition. Saint Louis, Saunders Elsevier, p. 77-135.
- SCOTT-MONCRIEFF, J.C., NELSON, R.W. (1998) Change in serum thyroid-stimulating hormone concentration in response to administration of thyrotropin-releasing hormone to healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 213, n° 10, p. 1435-1438.
- SEELIG, D.M., WHITTEMORE, J.C., LAPPIN, M.R., *et al.* (2008) Goitrous hypothyroidism associated with treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in a young dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 232, n° 8, p. 1181-1185. [<https://doi.org/10.2460/javma.232.8.1181>]
- TAEYMANS, O., O'MARRA, S.K. (2009) Imaging Diagnosis—Acquired Goitrous Hypothyroidism Following Treatment with Trimethoprim Sulfamethoxazole. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 50, n° 4, p. 442-444. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01563.x>]
- TAEYMANS, O., PEREMANS, K., SAUNDERS, J.H. (2007) Thyroid imaging in the dog: current status and future directions. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 21, n° 4, p. 673-684. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[673:tiitdc\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[673:tiitdc]2.0.co;2)]
- TURREL, J.M., MCENTEE, M.C., BURKE, B.P., *et al.* (2006) Sodium iodide I 131 treatment of dogs with nonresectable thyroid tumors: 39 cases (1990–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 229, n° 4, p. 542-548. [<https://doi.org/10.2460/javma.229.4.542>]
- VALDEMARSSON, S., HANSSON, P., HEDNER, P., *et al.* (1983) Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinologica* vol. 104, n° 1, p. 50-56. [<https://doi.org/10.1530/acta.0.1040050>]
- VIOLETTE, N.P., LEDBETTER, E.C. (2019) Lipemic uveitis and its etiologies in dogs: 75 cases. *Veterinary Ophthalmology* vol. 22, n° 5, p. 577-583. [<https://doi.org/10.1111/vop.12625>]
- VIOLETTE, N.P., LEDBETTER, E.C. (2017) Intracorneal stromal hemorrhage in dogs and its associations with ocular and systemic disease: 39 cases. *Veterinary Ophthalmology* vol. 20, n° 1, p. 27-33. [<https://doi.org/10.1111/vop.12340>]

- VON KLOPMANN, T., BOETTCHER, I.C., ROTERMUND, A., *et al.* (2006) Euthyroid sick syndrome in dogs with idiopathic epilepsy before treatment with anticonvulsant drugs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 20, n° 3, p. 516-522. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[516:essidw\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[516:essidw]2.0.co;2)]
- VOORBIJ, A.M.W.Y., LEEGWATER, P.A.J., BUIJTELS, J.J.C.W.M., *et al.* (2016) Central Hypothyroidism in Miniature Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 1, p. 85-91. [<https://doi.org/10.1111/jvim.13818>]
- WILBE, M., SUNDBERG, K., HANSEN, I.R., *et al.* (2010) Increased genetic risk or protection for canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant Schnauzers depends on DLA class II genotype. *Tissue Antigens* vol. 75, n° 6, p. 712-719. [<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01449.x>]
- YEN, P.M., BRENT, A.G. (2013) Genomic and no Genomic actions of thyroid hormones. *In* Braverman L.E., Cooper D., *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 10th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, p. 127.
- YUN, T., NA, Y., LEE, D., *et al.* (2022) Case Report: Technetium-99m Pertechnetate Scintigraphy Findings in a Dog With Iodine Deficiency-Induced Goitrous Hypothyroidism. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 922456. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.922456>]
- ZIENER, M.L., DAHLGREN, S., THORESEN, S.I., *et al.* (2015) Genetics and epidemiology of hypothyroidism and symmetrical onychomadesis in the Gordon setter and the English setter. *Canine Genetics and Epidemiology* vol. 2, p. 12. [<https://doi.org/10.1186/s40575-015-0025-6>]

L'HYPOTHYROÏDIE CANINE ET SON TRAITEMENT PAR LES ANALOGUES DES HORMONES THYROÏDIENNES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 106 CAS DU CHUVA DE 2007 A 2022 ET COMPARAISON ENTRE LES DEUX FORMES GALÉNIQUES DE LA LÉVOTHYROXINE

AUTEUR : Lucile APTÉ

RÉSUMÉ :

L'hypothyroïdie chez le chien est une maladie métabolique définie par une insuffisance de production des hormones thyroïdiennes, causant des signes cliniques divers. Une fois le diagnostic établi, le traitement repose sur la supplémentation en hormones thyroïdiennes, la molécule majoritairement utilisée étant la lévothyroxine. Différentes formes galéniques sont disponibles en médecine vétérinaire : une formulation solide avec le médicament Forthyron®, et une formulation liquide avec le médicament Leventa®, mais peu d'études ont entrepris de comparer ces médicaments.

Une étude rétrospective à visée descriptive portant sur 106 chiens diagnostiqués hypothyroïdiens au Chuva entre 2007 et 2022 est menée dans cette thèse, ainsi qu'une étude portant sur 60 cas parmi ces chiens ayant pour objectif de comparer l'efficacité des médicaments Forthyron® et Leventa®. Cette dernière étude repose sur la comparaison de la distribution des courbes de survie dont l'évènement suivi est le retour à l'euthyroïdie. De plus, les doses de lévothyroxine utilisées pour atteindre l'euthyroïdie sont comparées entre les deux groupes, ainsi que l'évolution clinique pendant les 3 premiers mois après l'initiation du traitement.

L'étude descriptive révèle une population de chiens présentant des signes cliniques classiquement décrits, avec une atteinte dermatologique majoritaire, ainsi que des signes généraux comme la léthargie et le surpoids, ainsi que des signes plus rares, tels que les signes neuro-musculaires, cardiovasculaires, reproducteurs, oculaires ou gastro-intestinaux. Des anomalies hémato-biochimiques sont également présentes, comme une anémie, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie.

L'étude comparative du Forthyron® et Leventa® ne révèle aucune différence significative entre les deux traitements, que ce soit concernant le temps de retour à l'euthyroïdie, les doses nécessaires pour atteindre l'euthyroïdie ou l'évolution des signes cliniques au cours des premiers mois de traitement.

MOTS CLÉS :

HYPOTHYROIDIE, TRAITEMENT, LEVOTHYROXINE, FORTHYRON, LEVENTA, CHUVA

JURY :

Présidente : Pr Christelle MAUREY-GUENEC
Directrice de thèse : Dr Ghita BENCHEKROUN
Examinatrice : Dr Noëlle COCHET-FAIVRE

CANINE HYPOTHYROIDISM AND ITS TREATMENT WITH THYROID HORMONE ANALOGUES: RETROSPECTIVE STUDY OF 106 CASES DIAGNOSED IN CHUVA FROM 2007 TO 2022 AND COMPARISON BETWEEN THE TWO GALENIC FORMS OF LEVOTHYROXINE

AUTHOR: Lucile APTÉ

SUMMARY:

Hypothyroidism in dogs is a metabolic disease defined by insufficient production of thyroid hormones, causing a variety of clinical signs. Once diagnosed, treatment is based on thyroid hormone supplementation, and the molecule most commonly used is levothyroxine. Different galenic forms are available in veterinary medicine: a solid formulation with Forthyron®, and a liquid formulation with Leventa®, but few studies have compared these drugs.

A retrospective descriptive study of 106 dogs diagnosed with hypothyroidism at Chuva between 2007 and 2022 is carried out in this thesis, together with a study of 60 cases among these dogs to compare the efficacy of Forthyron® and Leventa®. The latter study is based on a comparison of the distribution of survival curves, with the event monitored being the return to euthyroidism. In addition, the doses of levothyroxine used to achieve euthyroidism were compared between the two groups, as is the clinical course during the first 3 months after initiation of treatment.

The descriptive study revealed a population of dogs with classically described clinical signs, with dermatological involvement in the majority, as well as general signs such as lethargy and overweight, and rarer signs such as neuro-muscular, cardiovascular, reproductive, ocular or gastrointestinal signs. Hemato-biochemical abnormalities were also present, such as anemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia.

The comparative study of Forthyron® and Leventa® revealed no significant difference between the two treatments, either in terms of time to return to euthyroidism, doses required to achieve euthyroidism, or evolution of clinical signs during the first months of treatment.

KEYWORDS:

HYPOTHYROIDISM, TREATMENT, LEVOTHYROXINE, FORTHYRON, LEVENTA, CHUVA

JURY:

Chairperson: Pr Christelle MAUREY-GUENEC

Thesis Director: Dr Ghita BENCHEKROUN

Reviewer: Dr Noëlle COCHET-FAIVRE