

2016

**EVALUATION DE L'INTERET DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-
THYROGLOBULINE DANS LE DIAGNOSTIC DE L'HYPOTHYROIDIE
CANINE
(ETUDE DE 155 CAS CLINIQUES)**

THESE
pour le
diplôme d'Etat
de
DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement
le 07 juillet 2016
devant
la Faculté de Médecine de Nantes
par

Clément, Corentin GAUTHIER

Né le 18/09/1991 au Mans (72)

JURY

Président : Monsieur LUSTENBERGER Patrick
Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

Membres :
Madame SILIART Brigitte,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes-Oniris
Madame HERVE Julie,
Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes-Oniris

Directrice Générale : Dominique BUZONI-GATEL

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE, PATHOLOGIE ET SCIENCES DE L'ALIMENT		
NUTRITION et ENDOCRINOLOGIE	Patrick NGUYEN (Pr) Henri DUMON (Pr)	Brigitte SILIART (Pr) Lucile MARTIN (Pr)
PHARMACOLOGIE et TOXICOLOGIE	Yassine MALLEM (MC) Martine KAMMERER (Pr)	Hervé POULIQUEN (Pr) Jean-Claude DESFONTIS (Pr)
PHYSIOLOGIE FONCTIONNELLE, CELLULAIRE et MOLECULAIRE	Lionel MARTIGNAT (MC) Jean-Marie BACH (Pr)	Grégoire MIGNOT (MC) Julie HERVE (MC)
HISTOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE	Jérôme ABADIE (MC)	Frédérique NGUYEN (MC) Marie-Anne COLLE (Pr)
PATHOLOGIE GENERALE, MICROBIOLOGIE et IMMUNOLOGIE	François MEURENS (Pr) Jean-Louis PELLERIN (Pr)	Hervé SEBBAG (MC) Emmanuelle MOREAU (MC)
BIOCHIMIE ALIMENTAIRE INDUSTRIELLE	Laurent LE THUAUT (MC) Thierry SEROT (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Carole PROST (Pr) Florence TEXIER (MC) Mathilde MOSSER (MCC) Clément CATANEO (MC)
MICROBIOLOGIE ALIMENTAIRE INDUSTRIELLE	Xavier DOUSSET (Pr) Bénédicte SORIN (Chef de travaux) Bernard ONNO (MC)	Hervé PREVOST (Pr) Emmanuel JAFFRES (MC) Nabila BERREHRAH-HADDAD (MC)
DEPARTEMENT DE SANTE DES ANIMAUX D'ELEVAGE ET SANTE PUBLIQUE		
HYGIENE ET QUALITE DES ALIMENTS	Michel FEDERIGHI (Pr) Bruno LE BIZEC (Pr) Catherine MAGRAS-RESCH (Pr)	Eric DROMIGNY (MC) Marie-France PILET (MC) Jean-Michel CAPPELIER (Pr)
MEDECINE DES ANIMAUX D'ELEVAGE	Arlette LAVAL (Pr émérite) Catherine BELLOC (MC) Isabelle BREYTON (MC) Christophe CHARTIER (Pr)	Alain DOUART (MC) Sébastien ASSIE (MC) Raphaël GUATTEO (Pr) Mily LEBLANC MARIDOR (MCC)
PARASITOLOGIE GENERALE, PARASITOLOGIE DES ANIMAUX DE RENTE, FAUNE SAUVAGE et PATHOLOGIE AQUACOLE	Monique L'HOSTIS (Pr) Alain CHAUVIN (Pr) Albert AGOULON (MC)	Guillaume BLANC (MC) Ségolène CALVEZ (MC) Suzanne BASTIAN-ORANGE (MC)
MALADIE REGLEMENTEE, REGLEMENTATION SANITAIRE ZOONOSES	Jean-Pierre GANIERE (Pr émérite) Carole PEREZ (MC)	Nathalie RUVOEN-CLOUET (MC)
ZOOTECNIE	Aurélien MADOUASSE (MCC) Xavier MALHER (Pr) François BEAUDEAU (Pr)	Christine FOURICHON (MC) Nathalie BAREILLE (Pr)
DEPARTEMENT DE SCIENCES CLINIQUES		
ANATOMIE COMPAREE	Eric BETTI (MC)	Claire DOUART (MC) Claude GUINTARD (MC)
CHIRURGICALE, ANESTHÉSIOLOGIE	Olivier GAUTHIER (Pr) Béatrice LIJOUR (MC) Eric AGUADO (MC) Caroline TESSIER (MC)	Gwenola TOUZOT-JOURDE (MCC) Olivier GEFFROY (Pr) Eric GOYENVALLE (MC) Pr Pierre BARREAU (Pr A)
PARASITOLOGIE, AQUACULTURE, FAUNE SAUVAGE	Patrick BOURDEAU (Pr)	Vincent BRUET (MC)
MEDECINE INTERNE, IMAGERIE MÉDICALE et LEGISLATION PROFESSIONNELLE	Yves LEGEAY (Pr) Dominique FANUEL (Pr) Anne COUROUCE-MALBLANC (MC) Catherine IBISCH (Pr) Nicolas CHOUIN (MC)	Marion FUSELLIER-TESSON (MC) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Odile SENECAT (MC) Françoise ROUX (MC)
BIOTECHNOLOGIES et PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION	Daniel TAINURIER (Pr) Francis FIENI (Pr) Jean-François BRUYAS (Pr)	Lamia BRIAND-AMIRAT (MC) Djemil BENCHARIF (MC)

DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCEDES ALIMENTAIRES

Lionel BOILLEREAUX (Pr)
Sébastien CURET PLOQUIN (MC)
Marie DE LAMBALLERIE (Pr)
Dominique DELLA VALLE (MC)
Francine FAYOLLE (Pr)
Michel HAVET (Pr)
Dr TOUBLANC Cyril (MC)

Vanessa JURY (MC)
Alain LEBAIL (Pr)
Catherine LOISEL (MC)
Jean-Yves MONTEAU (MC)
Denis PONCELET (Pr)
Olivier ROUAUD (MC)
Laurence POTTIER (MC)

DEPARTEMENT DE MANAGEMENT, STATISTIQUE ET COMMUNICATION

MATHEMATIQUES, STATISTIQUES - INFORMATIQUE	Véronique CARIOU (MC) Philippe COURCOUX (MC) El Mostafa QANNARI (Pr)	Michel SEMENOU (MC) Chantal THORIN (PCEA) Evelyne VIGNEAU (Pr)
ECONOMIE – GESTION - LEGISLATION	Pascal BARILLOT (MC) Yvan DUFEU (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Sonia EL MAHJOUB (MC) Samia ROUSSELIERE (MC) Sybille DUCHAINE (MC)
COMMUNICATION - LANGUES	Franck INSIGNARES (PCEA) Linda MORRIS (PCEA) David GUYLER (PCEA)	Marc BRIDOU (PCEA) Shaun MEEHAN (PCEA) Fabiola ASECIO (PCEA)

Pr : Professeur,

Pr A : Professeur Associé,

Pr I : Professeur Invité,

MC : Maître de Conférences,

MCC : Maître de Conférences Contractuel,

AERC : Assistant d'enseignement et de recherches,

PLEA : Professeur Lycée Enseignement Agricole,

PCEA : Professeur certifié enseignement agricole

Remerciements

A Monsieur Patrick LUSTENBERGER,

Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présence de mon jury de soutenance de thèse.
Hommage respectueux

A Madame Brigitte SILIART,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes-Oniris

Pour m'avoir accompagné et orienté durant ce travail de thèse. Pour votre dynamisme, votre disponibilité et votre enthousiasme, sincères remerciements.

A Madame Julie HERVE,

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes-Oniris

Pour avoir accepté d'être l'assesseuse de ma soutenance de thèse et de me faire l'honneur de juger mon travail. Sincères remerciements.

A toute l'équipe du LDHvet de l'Ecole Vétérinaire de Nantes,

Pour m'avoir apporté votre aide et votre énergie tout au long de ce travail de thèse, et notamment à Laëtitia JAILLARDON, pour m'avoir aidé et soutenu particulièrement durant la réalisation de mes analyses statistiques.

A mes parents, merci pour votre soutien dans tous les moments. Votre amour, votre présence sont toujours un grand bonheur pour moi. Vos conseils et votre soutien m'ont permis de réaliser mes envies. Vous m'avez transmis chacun à votre manière vos qualités (en voici quelques-unes : maman, ton attention aux autres et ta gentillesse papa, ton optimisme et ton écoute). Merci pour tout ce que vous avez fait.

A Marine, ma grande sœur, tu es toujours là quand on en a besoin. Aujourd'hui une nouvelle étape arrive et je suis tellement fière de vous. Vous avez su construire avec Alex votre cocon

A Alex, mon beau-frère déjà plus de 10 ans que nous nous côtoyons. Quel plaisir, d'avoir un deuxième grand frère dans cette famille. Garde ton énergie, ta positivité et ton sourire, tu nous fais partager tout cela et c'est ce qui fait que tu es un mec génial.

A Benjamin, mon grand frère, tes conseils sont toujours précieux à écouter et ton soutien dans tous les moments m'a toujours été important. Merci pour ces bagarres de frère et ces moments de complicité.

A Sophie, ma belle-sœur, tu es arrivée dans la famille et aujourd'hui tu en fais partie pour mon plus grand plaisir. J'espère continuer ces petits repas-jeux avec vous longtemps.

A vous quatre, pour que ces week-ends continuent et soient toujours aussi joyeux et agréables. Les lancers de cailloux ne sont pas près de s'arrêter.

A Mamie Tata et Papou, merci pour tout ce que vous m'avez appris et tous ces moments partagés avec vous. Vous avez et garderez toujours une place unique dans ma vie.

A mes Arnageois préférés, tellement de moments uniques et inoubliables passés ensemble et plein d'autres à venir aussi.

A Jo, plein de choses me viennent en tête que ce soit des soirées pizza/coca/fifa ou des petits baskets/tennis, mais ce qui fait que je t'apprécie beaucoup, c'est ton énergie, tes vannes et ta bonne humeur constante.

A Ben, ma petite truffe, partager un moment avec toi c'est toujours un moment sympa et agréable que ce soit pour discuter, déconner ou débattre plus sérieusement. Encore plein d'autres bons moments à venir je pense.

A Nich, ma palourde, ça fait déjà un bon moment qu'on se connaît, on a passé tellement d'heures ensemble avec principalement du glandage, du foot ou du fifa/nightfire mais c'est toujours un plaisir de partager ces moments avec toi.

A Arthur, toujours la forme toujours le smile et ça c'est un grand plaisir pour moi. Continue d'être le même avec ton rire si communicant et on continuera de passer de bonnes soirées.

A Sam, ah que de souvenirs me viennent en tête. Ça fait tellement de temps qu'on fait 20 000 choses ensemble, mais toujours un grand plaisir de partager ça avec toi. Locqui nous permis de passer de sacrés moments mais aussi le local où tu nous as accueilli quand nous étions jeunes et sans toit.

A Frou, mon frou, tellement fier d'avoir pu être ton témoin de mariage. Tu es vraiment un mec génial. Aujourd'hui tu construis ta famille avec Mégane, tu as trouvé ton bonheur avec elle et continué d'être heureux et je vous souhaite plein de bonheur.

A Brice, mon china, tu es un sacré bonhomme, t'es toujours là quand on en a besoin, à chaque fois qu'on se revoit c'est toujours un bon moment qu'on va passer.

A Guigui, mon copain de maternelle. Et ouais, depuis la maternelle qu'on se supporte, qu'on se marre, qu'on profite ensemble, qu'on joue au foot (y'a pas plus adroit qu'un gaucher) et surtout que tu es un mec génial.

A Gabin, j'adore tous ces moments de débat qu'on peut avoir avec toi mais aussi tous ces moments où simplement on profite ensemble alors j'espère juste que ça continuera longtemps.

A Marion, tellement de moments où on a su être là l'un pour l'autre et je compte bien être là encore un bon moment. On a passé tellement d'heures à discuter de tout de rien mais toujours un grand plaisir de partager ces moments avec toi. Tu sais au combien je t'apprécie et tu comptes pour moi.

A Juju, la fille la plus souriante que je connaisse (à partir de midi certes, avant tu te reposes). Tu sais toujours voir chez les gens le positif. Reste toujours aussi joyeuse, c'est tellement agréable pour les autres, ma juju.

A Aurélie, ma petite trifouille, j'adore tous ces moments que l'on passe à discuter, se marrer. Grâce à toi et ta coloc, on a passé de supers soirées, merci de nous avoir accueilli tant de fois.

A Flafla, maintenant ça fait 7 ans qu'on se supporte mutuellement, mais c'est toujours aussi agréable de passer des moments avec toi. Apparemment, on n'est pas prêt de se séparer et j'en suis très heureux. J'espère que bien d'autres aventures s'écritront avec toi.

A Cyrielle, ma petite Cycy un tel bonheur de te connaître. Après t'avoir découverte en Erasmus, tu t'es sublimée à Malte pour aujourd'hui être pour moi quelqu'un que j'apprécie énormément. Ton énergie, ton sourire et ta joie de vivre sont un bonheur au quotidien.

A mes colocs, merci pour tous ces moments partagés ensemble. J'aurais pu remercier tous les animaux passés à la maison mais j'en ai apprécié certains plus que d'autres (il faut être honnête autant hélios gilbert et tinga je les adore vraiment autant yolande et astuce étaient loin d'être mes favorites)

A Fleur, quatre années de vie commune et cela a été un grand plaisir de passer cela avec toi, tu es celle qui a dû me supporter le plus longtemps (quel courage) et tu n'es pas près de te débarrasser de moi. Tu fais partie des gens qui comptent beaucoup pour moi alors on ne va pas se quitter de sitôt.

A Jeanne, on a un gros point commun on adore les films de merde et on a passé pas mal de temps à en regarder et c'est toujours agréable de passer ces moments à tes côtés. On a aussi partagé d'autres moments à discuter ou juste rigoler ensemble et j'espère que cela continuera.

A MA7, mec t'es génial, tu sais toujours trouver les mots pour soit nous faire rire soit nous détendre. Garde cette énergie et cette bonne humeur, tu rends les gens heureux autour de toi. J'espère bien qu'on continuera à passer ces moments ensemble encore pour un bon moment.

A Jerem, vivre avec toi m'a permis de voir quel mec génial tu es. Aujourd'hui, c'est un plaisir de pouvoir compter sur un mec comme toi que ce soit pour se marrer, discuter plus sérieusement, juste glandouiller, pour un p'tit fifa aussi.

A Paulo, le roi de l'excessivité (j'étais obligé de le mettre parce qu'entre excessif on se comprend). On a passé de longues heures à débattre (certes on est rarement d'accord), discuter, se marrer ensemble que ce soit en team Sky, en coloc ou autre et j'espère que cela continuera.

A mon groupe de clinique, quelle belle année passée ensemble. On n'est peut-être pas sorti boardés mais on a bien rigolé. Merci pour cette magnifique année. Qui aurait pu croire que des caractères si différents auraient si bien fonctionné ensemble ?

A Debuigny, ah ma petite Deb. Difficile de résumer cette amitié en quelques mots. Mais juste un énorme merci pour tout ce qui fait que tu es toi. Tu m'as fait rire, t'es toujours là quand on a besoin, d'avoir toujours le sourire. Tu es une très belle rencontre et une très grande amie pour moi et ce sera un très grand plaisir de pouvoir partager une année à tes côtés l'année prochaine, promis on fera des tennis et d'autres trucs stylés (acrobranche ?).

A Milou, cinq années que nous nous connaissons et j'apprécie toujours autant ces moments passés avec toi que ce soit un thé à la Conardièrre, ou une soirée. Tu fais partie des personnes auxquelles je tiens beaucoup et j'espère que tu ne t'éloigneras pas trop l'année prochaine parce que ce sera un très grand plaisir de pouvoir continuer à partager du temps avec toi.

Je suis obligé de remercier la **team Sky** maintenant. Merci les mecs pour ces soirées où on s'est marré, on a poussé de la fonte et on s'est tiré vers le haut. Pates carbo + sky c'est la vie.

Aux SPA, ravi d'avoir passé tous ces moments avec vous, de nombreux souvenirs (pas des souvenirs de tout mais bon ...). Difficile de résumer ces cinq années de bonheur et elles

m'auront permis de vous rencontrer, de vous découvrir et de partager tous ces bons moments grâce à vous. Je n'aurais pas refusé un autre dernier poulotage avec vous tous. Maintenant cela va être un pêle-mêle de noms mais grâce à vous j'ai passé cinq années géniales.

A Youbert, la première chose qui me vient en tête est c'est ces TDs où on passait bien souvent plus de temps à discuter qu'autre chose. Tu es toujours à l'écoute des autres et tu sais toujours être là alors continue d'être là encore après l'école ce sera un plaisir.

A Diane, la première chose qui me vient en tête est notre voyage qui reste un moment unique. Là-bas tu as confirmé ce que je pensais : je t'apprécie vraiment que ce soit pour ton optimisme ou tout simplement pour toi.

A Rochard, on fait tellement de trucs un peu stupides ensemble que je ne sais pas par où commencer. Ce que je sais, c'est qu'avec toi je suis sûr de passer des supers bons moments où on va juste profiter entre très bons amis, alors j'ai juste envie de continuer à passer plein d'autres moments avec toi ma petite roche. Et tugaligali tugaligali tu connais la suite

A Elsa, le p'tit chat, j'apprécie toujours passer des moments avec toi (pour un goûter, une préchauffe, une soirée, une bière ou un thé) et j'espère qu'il y en aura plein d'autres. Promis on se refait des gouters vodka-prince avec plaisir.

A Bastien, tu me fais tellement riire, plus sérieusement tu fais partie des gens que j'apprécie vraiment dans cette école et j'espère pouvoir encore passer d'autres occasions à me marrer avec toi.

A Nif, ma future colloc', quel plaisir de t'avoir rencontré au sein de cette école. Avec les années, on a appris à se connaître et aujourd'hui tu es quelqu'un que j'apprécie énormément. Avec plaisir, je passerais l'année prochaine avec toi et ta bonne humeur.

A Bubuch, le mec avec le sourire le plus communicative au monde, t'es vraiment un mec stylé paul buchet, tu sais nous faire rire mais en même temps on a pu avoir des conversations hyper sérieuses et intéressantes lors de ces magnifiques team Sky et c'est pour ça que je trouve que t'es un mec stylé.

A Méléna, c'est toujours un moment agréable quand on est avec toi, on peut discuter de tout, rire de tout et c'est un grand plaisir de te connaître et j'espère pouvoir continuer à profiter de moments en ta compagnie (comme chez le Crado par exemple).

A Aline, j'adore passer du temps avec toi, discuter avec toi, déconner avec toi, j'adore tes envolées lyriques, bref je t'adore, t'es vraiment une belle femme (non nous ne sommes pas que des p-o-i-r-e-a-u-x).

A Willy, on a passé de sacrés moments ensemble principalement en soirée c'est vrai mais on s'est marré (H nous a rassemblé, je crois). T'es un mec génial. Profite à fond de ton projet, et on prévoit une soirée H à ton retour.

A Maude, comment peut-on avoir autant d'énergie en soirée. Tu sais toujours trouver la connerie à faire qui me fait rire, tu as toujours cette motivation qui se transmet aux autres.

A Charlotte, depuis que je vis avec le grand, j'apprends à te connaître de plus en plus et aujourd'hui c'est un plaisir de passer des moments avec toi. Continuer de construire votre histoire avec jerem (et kiko).

A Ségo, malgré qu'on ne voit plus beaucoup, j'ai vraiment découvert dans cette école quelqu'un que j'apprécie énormément et qui compte pour moi, j'espère que nous aurons plus d'occasions de se revoir mais tu sais tout le bien que je pense de toi et tu es quelqu'un de génial.

A Anaïs (proutprout), je t'ai découvert en Erasmus et depuis c'est un vrai plaisir de te revoir à chaque fois tu as toujours le sourire. J'adore te revoir et passer des heures à discuter c'est toujours un bon moment.

Aux footeux, merci pour ces cinq années où on s'est bien marré, c'est un peu sur une note triste que ça se finit, mais ça m'a fait plaisir de partager ces moments avec vous : Rodrigo, Julien, Jéjé, Rompi, Le Blond, Dino, Verrat, Kevin, Henri, Hub, Béber, Damas, Louis, Toudou, Dodo, Cuni, Charrette,...

A mes parrains, Les Marcel (Alex, Bapelle, Getget, Flash, Fjord, etc), et oui malgré quatre ans après votre départ, je ne vous ai pas oublié, parce que c'est grâce à vous que j'ai passé un bon poulottage, et que j'ai appris comment vivre son école.

A tous les vétos nantais avec qui j'ai partagé tant de choses (j'en oublierais sûrement j'en suis désolé), Lucie (ce crocodile ma hantera à vie), Godet (des jeux et toujours des jeux), Houst', Cunu, Nastou, Perrine, Portos, Meg-Anne (merci pour cet Erasmus magnifique), Caco, MJ, PCR, Ronan, Julien, Louis, Docteur Dumart', Clément (parce que tu as grandement contribué à cette belle année de clinique et un jour on se le fera ce squash), JMC, JBK (faut vraiment que tu arrêtes de bouffer les cheveux des gens), Nora, Gagou, Marie Collard, Kevin, Léa, Maëlan, Sarah, Henri, Hubert, Le Blond, Malejac, Booba, Margaux, Jésus, Francis (t'es vraiment un mec hyper stylé), Eliot, Manet, FSH (en vrai je t'apprécie vraiment), Anita, Alizée, Laurie, GiGi, Camille, Frickette, Corentin, La BAC, Thibaut (okay, t'es pas véto mais en vivant à la conardière tu l'es un peu), Léa, Béber, Jéjé, j'en oublie je suis sur...

A Adeline, difficile d'écrire et de décrire tout ce que je ressens pour toi. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée. Tu es aujourd'hui celle qui me rend heureux tous les jours et qui sait toujours être là pour moi. En te rencontrant je n'ai pas simplement rencontré celle qui j'aime aujourd'hui mais aussi celle qui me fait rire, qui me soutient, avec qui je peux rester des heures à discuter et surtout celle avec qui je veux passer tout mon temps à venir, pouvoir partager tout avec toi, me réveiller avec toi, m'endormir avec toi, bref tout faire avec toi. J'espère juste construire encore plein d'autres projets avec toi, voyager avec toi, vivre avec toi et juste être heureux avec toi. Je t'aime.

Sommaire

Remerciements	5
Sommaire.....	13
Table des figures :	16
Table des graphiques :	17
Table des tableaux :	18
Table des annexes :	19
Liste des abréviations :	20
Introduction	21
Partie bibliographique :	23
I. Rappel : Mise au point bibliographique sur l'hypothyroïdie canine	24
A. Etiologie.....	24
1. Hypothyroïdie primaire.	24
2. Dérèglement de la fonction thyroïdienne	26
3. Hypothyroïdie tertiaire	27
B. Epidémiologie.....	28
1. Age	28
2. Sexe	28
3. Race	28
C. Signes cliniques	30
1. Signes généraux.....	31
2. Signes cutanés	32
3. Signes neuromusculaires	32
4. Signes cardiovasculaires et hématologiques	33
5. Signes digestifs	34
6. Signes oculaires	34
7. Signes comportementaux.....	34
8. Signes liés à la reproduction	35
D. Diagnostic.....	36
1. Eléments diagnostiques non spécifiques.....	36
2. Eléments diagnostiques spécifiques de la fonction thyroïdienne	37
E. Traitement.....	40
II. Thyroïdite à médiation immune	42

A.	Rappel : Etiologie et processus d'installation d'une maladie auto-immune	42
B.	Chez l'Homme	43
1.	Anticorps mis en cause	43
2.	Origine génétique	43
3.	Facteurs environnementaux.....	45
4.	Mécanismes de la thyroïdite à médiation immune	48
C.	Chez le chien.....	51
1.	Anticorps mis en cause	51
2.	Origine génétique	52
3.	Facteurs environnementaux possibles	52
4.	Mécanismes.....	53
	Etude expérimentale	58
I.	Matériel et méthodes.....	58
A.	Animaux	58
1.	Population étudiée : popAATg	58
2.	Autres populations	59
B.	Méthodes	59
1.	Protocole	59
2.	Techniques d'analyses	60
3.	Variables utilisées	62
C.	Analyse statistique	64
II.	Résultats de l'étude.....	65
A.	Présentation et analyse des résultats	65
1.	Description épidémiologique des populations d'étude	65
2.	Description des signes cliniques	75
3.	Description des paramètres biochimiques	80
4.	Paramètres biologiques de la thyroïde : T4libre, TSH et anticorps anti-thyroglobuline	81
B.	Interprétation des résultats.....	88
1.	Résumé et interprétation des résultats obtenus	88
III.	Discussion	90
A.	Matériels et méthodes	90
1.	Choix des populations étudiées et des critères d'inclusion/exclusion.....	90

2.	Choix des populations de référence	90
3.	Choix des protocoles d'exploration et des variables utilisées	91
B.	Profil épidémiologique de la population AATg	92
1.	Age	92
2.	Sexe	92
3.	Race	93
4.	Format/poids	93
C.	Signes cliniques et biologiques des populations popAATg+ et pop AATg-	94
1.	Ancienneté des signes	94
2.	Signes généraux	94
3.	Signes cutanés	95
4.	Signes comportementaux	95
5.	Signes digestifs	96
6.	Signes cardiovasculaires	96
7.	Signes nerveux et musculaires	96
8.	Signes liés à la reproduction	97
9.	Signes biologiques	97
D.	Paramètres biologiques de la thyroïde	98
1.	Dosages de la T4libre et la TSH	98
2.	Titration des anticorps anti-thyroglobuline	99
Conclusion		101
Bibliographie :		115

Table des figures :

Figure 1 : Régulation de la fonction thyroïdienne	26
Figure 2 : Rappel de la physiologie des effets des hormones thyroïdiennes	30
Figure 3 : Mécanisme lors du développement de la maladie de Grave-Basedow chez l'Homme	49
Figure 4 : Mécanisme lors du développement de la maladie d'Hashimoto chez l'Homme	50
Figure 5 : Compétition lors du dosage de la T4libre	60
Figure 6 : Dosage des anticorps anti-thyroglobuline	62

Table des graphiques :

Graphique 1 : Répartition de la population popAATg+ et popAATg- par âge	66
Graphique 2 : Boite de dispersion de l'âge des populations popAATg+ et popAATg-	67
Graphique 3 : Comparaison de classes d'âge entre les différentes populations	68
Graphique 4 : Répartition de la population AATg+ par le sexe et le statut reproducteur	69
Graphique 5 : Répartition de la population AATg- par le sexe et le statut reproducteur	70
Graphique 6 : Répartition des populations comparées par statut reproducteur	71
Graphique 7 : Répartition des populations popAATg+ et popAATg- en fonction du format de l'animal	74
Graphique 8 : Profil clinique de la population AATg	75
Graphique 9 : Boite de dispersion de l'ancienneté des signes cliniques des populations popAATg+ et popAATg-	76
Graphique 10 : Répartition des dosages de cholestérol des populations popAATg- et popAATg+	81
Graphique 11 : Boite de dispersion de la T4libre moyenne des populations popAATg+ et popAATg-	82
Graphique 12 : Répartition des populations popAATg- et popAATg+ en fonction des valeurs de T4libre moyenne.	83
Graphique 13 : Boite de dispersion de la TSH des populations popAATg+ et popAATg-	84
Graphique 14: Répartition des populations popAATg+ et popAATg- en fonction des valeurs de TSH.	85
Graphique 15 : Répartition des populations popAATg+ et popAATg- en fonction du titrage enn AATG	87

Table des tableaux :

Tableau I : Les principaux signes de l'hypothyroïdie canine	31
Tableau II : Comparaison des effectifs et pourcentages des races au sein des populations popAATg+, popAATg- et popLDHvet.....	72
Tableau III : Récapitulatif des analyses statistiques réalisées sur les signes cliniques entre les populations popAc, popHOT I et popAATg+.....	80
Tableau IV : Effectifs des populations popAATg+ et popAATg- en fonction de l'interprétation diagnostique à l'aide du dosage de T4libre	84
Tableau V : Répartition des populations popAATg+ et popAATg- en fonction de l'interprétation diagnostique par le dosage de TSH.	86
Tableau VI : Récapitulatif des analyses statistiques réalisées sur les signes cliniques entre les groupes de la population popAATg+	88

Table des annexes :

Annexe 1 : Feuilles de commémoratifs	103
Annexe 2 : Tableaux des données	104
Annexe 3 : Tableaux des données statistiques	113

Liste des abréviations :

Anticorps anti-thyroglobuline : AATg

Thyroxine : T4

Triiodothyronine : T3

Thyroid stimulating hormon : TSH

TSH canine : c.TSH

TSH humaine : h.TSH

Thyrotropin-releasing hormone : TRH

Introduction

L'hypothyroïdie est une dysendocrinie parmi les plus fréquentes et les plus étudiées dans l'espèce canine, par de nombreux auteurs. Les causes peuvent être soit un défaut de fonctionnement de la thyroïde soit un déficit de stimulation de la thyroïde. Aujourd'hui, il semblerait qu'environ la moitié des cas d'hypothyroïdie primaire soit issue d'un processus immun. L'autre moitié serait due à une atrophie dite « idiopathique » de la thyroïde, mais qui pourrait être en grande partie l'évolution naturelle de la maladie. Chez le chien, les anticorps mis en causes principalement sont les anticorps anti-thyroglobuline (AATg).

Le diagnostic actuel repose tout d'abord sur un examen clinique associé à des tests biologiques (dosage de la T4totale ou T4libre, TSH). Dans le cas où ces tests confirment l'hypothyroïdie, ils peuvent être complétés par un dosage des AATg. Le premier signe biologique, qui semble pouvoir être mis en évidence dans la mise en place de la maladie, est la présence de ces anticorps.

L'étude réalisée ici s'intéresse aux résultats des dosages d'AATg. Cette étude a été menée sur des animaux suspectés d'être hypothyroïdiens et pour lesquels les vétérinaires traitants ont envoyé leurs prélèvements au LDHvet d'ONIRIS-Nantes.

L'objectif est ici de mettre en évidence la présence de ces AATg comme élément diagnostic majeur d'une hypothyroïdie à médiation immune. L'objectif pour les cliniciens est de pouvoir mettre en évidence l'affection plus tôt afin de mettre en place le traitement adapté le plus précocement possible, et ainsi de suivre l'évolution de la maladie et les effets des traitements.

Cette étude se présentera en deux parties. La première partie reviendra sur la bibliographie actuelle sur l'hypothyroïdie canine, tandis que la seconde partie sera consacrée à l'étude expérimentale qui nous intéresse particulièrement ici.

Partie bibliographique :
Mise au point bibliographique sur l'hypothyroïdie
canine et la thyroïdite à médiation immune

I. Rappel : Mise au point bibliographique sur l'hypothyroïdie canine

A. Etiologie

L'hypothyroïdie canine est l'**insuffisance de production** d'hormones thyroïdiennes ou un **défaut d'activité** de celles-ci. Le fonctionnement de la glande thyroïde est **régulé par l'hypophyse** elle-même sous l'influence du système nerveux central par l'intermédiaire de l'hypothalamus. L'hypothyroïdie peut donc avoir diverses origines. La classification distingue l'hypothyroïdie primaire, atteinte de la glande thyroïde de l'hypothyroïdie secondaire due à un déficit de la sécrétion de TSH.

1. Hypothyroïdie primaire.

L'organe atteint est la glande thyroïde. Elle représenterait jusqu'à **95 % des chiens hypothyroïdiens** [11]. Les signes cliniques ne sont visibles que lorsqu'une grande partie du tissu thyroïdien est détruit [30].

a. Forme congénitale

Cette forme touche les **très jeunes chiens**. Cette affection est probablement **rare**, mais probablement aussi sous diagnostiquée la plupart des individus touchés ayant espérance de vie faible. Il s'agit d'une **dysgénésie**. La différence doit être faite avec un nanisme hypophysaire puisque les signes cliniques évocateurs (crétinisme et nanisme) sont similaires.

b. Forme acquise

Les individus touchés sont des chiens **adultes**.

i. Thyroïdite lympho-plasmocytaire

Cette affection toucherait la **moitié des chiens hypothyroïdiens** au moment du diagnostic. Elle est caractérisée histologiquement par une infiltration lymphocytaire, plasmocytaire et de macrophages entraînant une destruction progressive des follicules et un

remplacement du tissu fonctionnel par un tissu conjonctif fibreux. La thyroïdite est à **médiation immune** avec une part de réponse cellulaire et humorale. Elle évolue vers une atrophie de la thyroïde qui correspond probablement à l'ancienne terminologie « idiopathique ».

ii. Atrophie de la thyroïde

Cette affection est la **deuxième cause** la plus fréquente au moment du dépistage d'hypothyroïdie primaire. Le tissu thyroïdien fonctionnel est remplacé progressivement par un tissu conjonctif et adipeux. Aucune cellule inflammatoire n'est présente. L'hypothèse la plus probable est que l'atrophie serait le **dernier stade de la thyroïdite lympho-plasmocytaire**. Les animaux sont d'un âge plus élevé dans cette affection qu'avec la thyroïdite et il a été démontré que la concentration en anticorps anti-thyroglobuline et anti-hormones thyroïdiennes diminue jusqu'à s'annuler après quelques mois ou années. La différence entre l'atrophie idiopathique et l'atrophie secondaire à un défaut de TSH ne peut être faite que par analyse histologique (les cellules folliculaires étant de petite taille et sans aucune signe de dégénérescence).

Remarque : Les glandes parathyroïdes restent intactes dans les 2 cas.

iii. Forme tumorale

Il existe quelques néoplasies pouvant être responsable d'hypothyroïdie que ce soit ou non une tumeur primitive. Seulement, pour être détectée cliniquement, la tumeur doit avoir détruit au minimum 75% du tissu fonctionnel. Or la plupart des tumeurs thyroïdiennes n'atteignent qu'un seul des deux lobes. Cette affection est donc sûrement sous diagnostiquée. Selon certains auteurs seulement 10% des tumeurs thyroïdiennes seraient mises en évidences [11].

iv. Effet iatrogène d'anti-thyroïdiens

L'administration d'anti-thyroïdiens puis leur arrêt peut entraîner une hypothyroïdie fonctionnelle pendant quelques semaines.

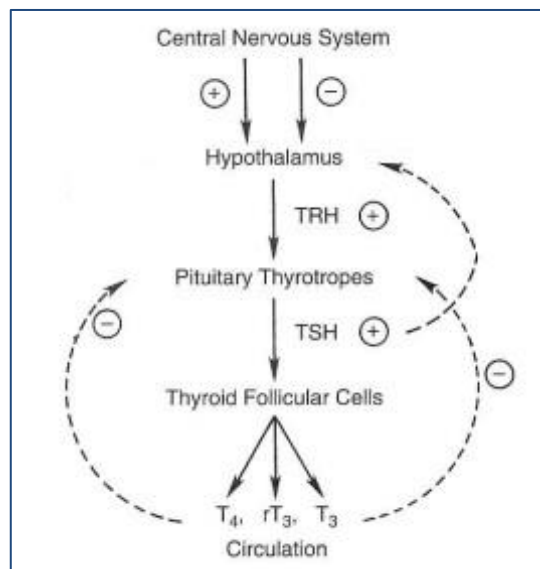


Figure 1 : Régulation de la fonction thyroïdienne [11]

Les hormones thyroïdiennes influence la régulation de leur production par un rétrocontrôle négatif au niveau de la sécrétion de TSH.

2. Dérèglement de la fonction thyroïdienne

L'origine de l'hypothyroïdie dans ce cas est due à un dérèglement de la régulation de la thyroïde.

a. Atteintes hypophysaires

Les anomalies congénitales sont rapportées dans toutes les espèces mais le Berger Allemand semble plus touché. Cela s'explique par une mutation génétique entraînant une atrophie de la poche de Rathke qui comprime le développement de l'hypophyse et par conséquence un déficit en hormones hypophysaires, dont la Growth Hormone (GH) qui est en grande partie responsable du nanisme.

b. Tumeurs hypophysaires

La présence d'une tumeur au sein de l'hypophyse peut entraîner la destruction des cellules sécrétrices d'hormones. Une **polyendocrinopathie** est souvent décrite : diabète insipide, hypocorticisme, hypothyroïdie,... La tumeur la plus fréquemment répertoriée est

une **tumeur fonctionnelle corticotropique** [11]. Dans ce cas, l'hypothyroïdie est dûe à une suppression de la fonction sécrétrice de la TSH, et non à une atteinte des cellules thyroïdiennes.

c. Diminution de la sécrétion en TSH

Une diminution de la concentration de la TSH sans atteinte de la glande thyroïde est classiquement appelée « **euthyroid sick syndrom** » et existe chez des individus euthyroïdiens présentant une **affection concomitante**. Ces maladies peuvent être très variées : rénale, hépatique, nerveuse, diabétique, obésité voire même des cas de carences alimentaires. Des origines iatrogènes sont aussi décrites. Le mécanisme en jeu est probablement une réponse adaptative de l'organisme à l'inflammation qui entraîne une diminution des activités cellulaires en raison d'une de ces maladies [11].

La présence de ce syndrome implique des modifications de la régulation thyroïdienne et **interfère avec les tests** de la fonction thyroïdienne. Il devient ainsi plus difficile d'interpréter les résultats et de conclure sur la cause de l'hypothyroïdie lorsqu'une autre affection est présente en même temps.

3. Hypothyroïdie tertiaire

Cette affection est caractérisée par un déficit en TRH. Elle est très peu décrite chez le chien.

L'hypothyroïdie est donc l'insuffisance de production des hormones thyroïdiennes ou un défaut d'activité de celles-ci. Cette maladie peut avoir différentes causes. Une atteinte de la glande thyroïde correspond à une hypothyroïdie primaire. Elle rassemble différentes formes : congénitale (dysgénésie de la glande thyroïde) et acquise (thyroïdite lymphoplasmocytaire, atrophie, tumorale et iatrogène). Une atteinte de la sécrétion de TSH au niveau de l'hypophyse entraîne également un dérèglement de la fonction thyroïdienne. Les causes principales sont alors une atteinte congénitale (atrophie de la poche de Rathke comprimant l'hypophyse), un processus tumoral ou le syndrome « euthyroid sick syndrom » (individus euthyroïdiens avec une affection concomitante). L'hypothyroïdie par déficit de sécrétion en TRH est très peu décrite

B. Epidémiologie

1. Age

L'âge d'apparition de l'hypothyroïdie est **très variable**.

Pour la forme congénitale, l'âge d'apparition des signes cliniques est peu connu du fait du nombre cas et de la forte mortalité des individus atteints, mais elle est plus rapidement atteinte sur les chiens de grand format.

La thyroïdite survient plutôt chez le **jeune adulte** (environ < 5 ans). L'apparition des signes cliniques est souvent retardée et se situe entre 4 et 6 ans en moyenne selon les auteurs [31][15]. Les hypothyroïdies fonctionnelles peuvent apparaître à tout âge et particulièrement avec le vieillissement.

2. Sexe

Les auteurs s'accordent sur l'**absence de prédisposition sexuelle** [30]. Dans une étude sur la prévalence des anticorps anti-thyroglobuline [31], les chiens stérilisés semblent plus représentés que les entiers. Mais cette tendance ne se retrouve pas dans d'autres études [15].

3. Race

Les différentes études [15] mettent en évidence une prévalence importante de certaines races. Il est important de noter de grandes variations de répartition des races entre les différents pays. En effet, certaines races étant plus représentées dans certains pays, les chiffres établis ne sont valables que pour une zone géographique donnée. Dans une étude menée à l'université de Michigan, les chiens de **pures races sont plus atteints** (75% et 25% pour les races croisées) et parmi elles : le Golden Retriever (13%), le Cocker Spaniel (9%), le Labrador (8%), le Shetland Sheepdog (6%), le Beagle (4,4%) et le Doberman Pinscher (4,5%).

Il est intéressant d'utiliser une étude réalisée en France [26] afin de comparer ces chiffres à ceux de notre étude. Les races sur-représentées dans la population hypothyroïdiennes sont le Cocker spaniel (4,9%), le Griffon Khortals (2,6%), le Léonberg (2,6%) et le Bearded collie (2%). Il est important de remarquer que certaines races sont aussi

sous représentées dans cette population étudiée : le Caniche, le Berger Allemand et le West Highland White Terrier.

En cas de prédispositions, il est possible qu'elle soit d'**origine familiale**. Plusieurs études ont été menées sur des colonies présentant plusieurs cas d'hypothyroïdie [8][17]. La première a été menée chez des Borzois et la seconde chez des Beagles présentant des tumeurs thyroïdiennes. Certaines lignées familiales semblent davantage touchées par des affections thyroïdiennes.

L'hypothyroïdie touche donc différentes populations. Dans le cas de la thyroïdite, les individus touchés sont principalement des jeunes adultes avec une apparition des signes cliniques entre 4 et 6 ans. Il ne semble pas y avoir de prédisposition sexuelle. Les races les plus atteintes varient selon les différents pays d'étude mais il s'agit en majorité de chiens pures races avec des chiens de format moyen à grand (Golden retriever, Cocker spaniel, Griffon Khortals, ...). Une origine familiale est suspectée dans certaines races.

C. Signes cliniques

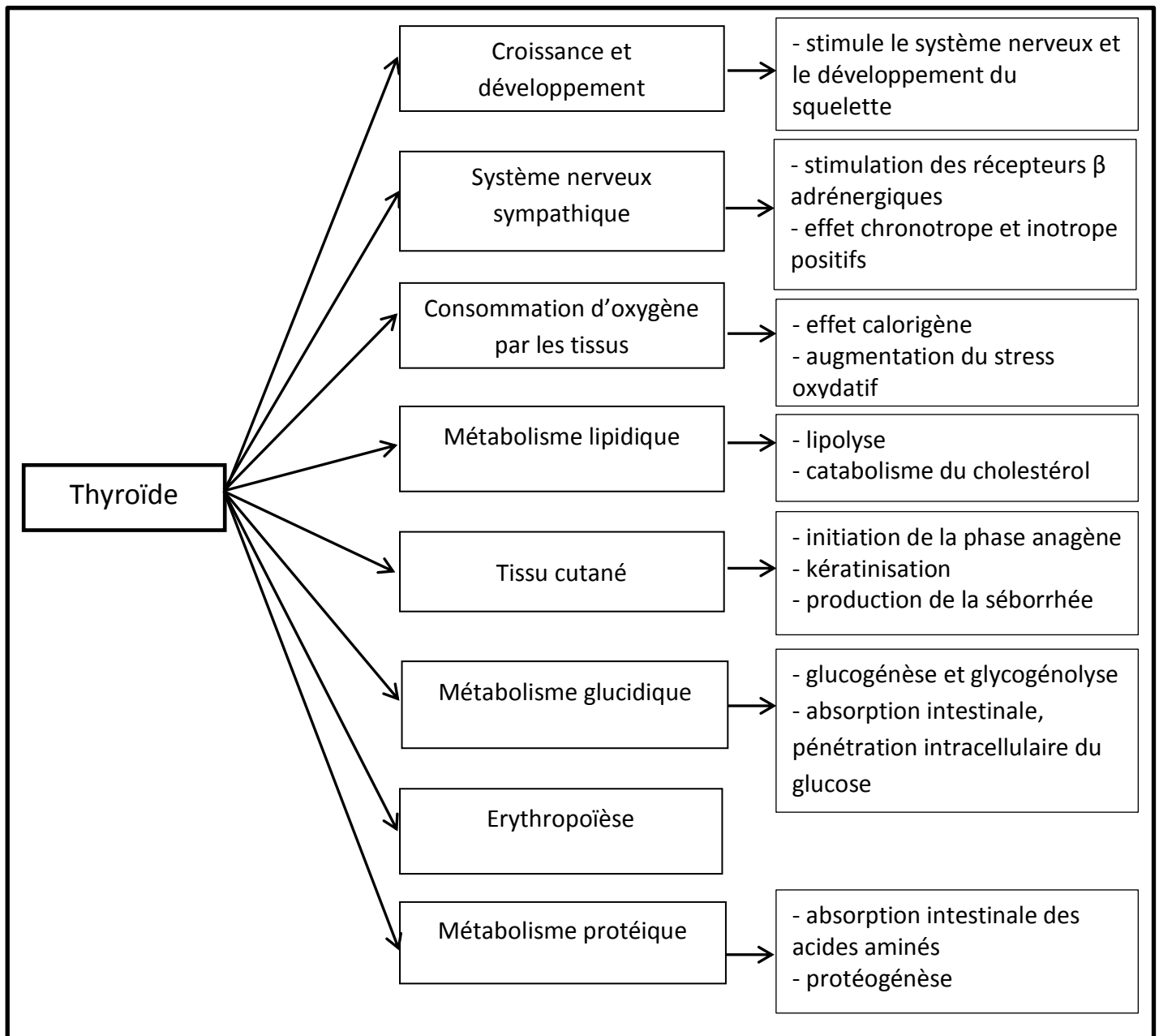


Figure 2 : Rappel de la physiologie des effets des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont des effets sur l'ensemble de l'organisme en contrôlant notamment le métabolisme général et les métabolismes spécifiques.

Les hormones thyroïdiennes agissent sur l'ensemble de l'organisme. De ce fait une diminution de leurs concentrations entraîne un dysfonctionnement de nombreuses fonctions. Cela explique les signes cliniques **très variés et très peu spécifiques** lors d'hypothyroïdie. De plus l'apparition des signes cliniques ne se fait que **tardivement** après le début de l'affection, lorsque 80% de la glande est atteinte [11]. Ceux-ci apparaissent donc progressivement et sont assez frustrés en début d'évolution.

Nous pouvons rassembler ces signes cliniques selon leur fréquence [32].

Tableau I : Les principaux signes de l'hypothyroïdie canine

Les signes cutanés et généraux sont les signes les plus fréquemment rencontrés.

Signes fréquents	Signes peu fréquents
Léthargie	Problèmes neuromusculaires
Prise de poids	Infertilité chez la femelle
Alopécie des zones de frottements	Bradycardie
Pyodermite	Myxœdème
Séborrhée	Problèmes oculaires
Faiblesse, intolérance à l'exercice	Problèmes digestifs

1. Signes généraux

Les signes généraux sont principalement dûs à une **diminution du métabolisme**. Les chiens hypothyroïdiens dépensent 15% d'énergie en moins par jour que les chiens cliniquement sains [16]. Après un traitement à l'aide de levothyroxine, la dépense énergétique des chiens traités redevient quasiment normale.

Les principaux signes sont la **léthargie, la prise de poids, l'intolérance à l'exercice et au froid et l'obésité**. Il est difficile de différencier l'obésité liée à un manque d'exercice de l'individu de celle dû à un apport quotidien en nourriture trop important, mais il apparaît qu'un chien hypothyroïdien est souvent obèse. Les signes cliniques sont frustes et difficilement objectivables en début d'évolution.

2. Signes cutanés

[11][30][32]

Ce sont les principaux signes d'appel avec les signes généraux. Ils sont **très souvent présents**. Il existe une grande variété de signes cutanés liés à l'hypothyroïdie. Par ordre de fréquence décroissante il s'agit de :

L'**alopécie** se retrouve dans un peu moins de la moitié des cas. Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires pour l'initiation de la phase anagène du cycle folliculaire. Les principales zones atteintes sont les **zones de frottement** comme la queue (queue de rat), le cou, la face ventrale du thorax, les flancs et parfois le chanfrein. La forme la plus souvent notée est une alopécie symétrique et bilatérale mais des formes focales sont souvent décrites. Les zones d'alopécie sont très souvent hyperpigmentées.

La **séborrhée** est un signe clinique que présente dans un quart des chiens hypothyroïdiens. Elle est souvent associée à une hyperkératose et à un squamosis.

Le myxoedème est une accumulation de mucopolysaccharides et d'acide hyaluronique dans la peau entraînant une expression du visage assez caractéristique : le masque tragique. Ce signe cutané reste exceptionnel et n'apparaît le plus souvent que lorsque l'hypothyroïdie est très sévère.

Une infection secondaire de la peau est régulièrement notée (14%). Cette **pyodermite** apparaît en partie en raison d'une baisse immunitaire induite par l'hypothyroïdie mais aussi à cause d'un état hyperséborrhéique. L'agent infectieux le plus souvent isolé est *Malassezia*.

L'otite externe peut aussi faire partie du tableau clinique. Elle apparaît dans moins d'un quart des cas.

3. Signes neuromusculaires

[11][30][32]

Les signes neuromusculaires peuvent être **très variés mais sont peu spécifiques**. Les principaux signes retrouvés sont un déficit proprioceptif, une paralysie du nerf facial, un syndrome vestibulaire périphérique, une myélopathie cervicale et une paralysie laryngée.

Ces signes ne sont présents que dans un nombre restreint de cas : environ 5% des individus hypothyroïdiens présentent un syndrome vestibulaire et une paralysie du nerf facial. Une **polyneuropathie** doit être évocatrice d'une hypothyroïdie.

Exceptionnellement un mégaoesophage est décrit.

Un coma dit « myxoedémateux » est parfois également décrit. Il s'agit d'une diminution importante de l'état de conscience associée à une faiblesse, une bradycardie et une hypothermie.

Les chiens atteints présentent une hypercholestérolémie pouvant être à l'origine de problèmes vasculaires au niveau cérébral notamment. D'autres signes plus anecdotiques peuvent donc apparaître comme des convulsions sans qu'ils ne soient particulièrement décrits dans le tableau clinique de l'affection.

Des troubles musculaires sont aussi décrits [43][44]. La première étude a permis de montrer qu'il n'y avait pas de lien a priori entre hypothyroïdie et déficit périphérique nerveux moteur ou sensitif. Seulement des myopathies subcliniques peuvent se déclarer suite à une hypothyroïdie avec notamment des anomalies. Celles-ci sont notées lors des biopsies musculaires comme une atrophie de type 2 des fibres musculaires ou des inclusions mitochondriales anormales. Seulement il est difficile d'établir un lien avec l'hypothyroïdie, d'autres affections immunes pourraient en être aussi à l'origine.

4. Signes cardiovasculaires et hématologiques

[11][25][45][52]

Les signes cliniques liés à la fonction cardiovasculaire sont difficiles à objectiver par un examen clinique. Les principaux signes détectables sans examen complémentaire sont la **bradycardie**, présente dans 10% des cas [32], et un **choc précordial de faible intensité** [52]. Par la baisse du métabolisme induit par l'hypothyroïdie, l'activité de l'ATPase Na⁺/K⁺ diminue ce qui entraîne une baisse de la contractilité cardiaque.

L'utilisation d'un électrocardiogramme permet d'investiguer plus en profondeur le dysfonctionnement cardiaque lors d'hypothyroïdie. Les principales anomalies retrouvées sont une diminution de l'onde P et R et une inversion de l'onde T. Des blocs atrioventriculaires de type 1 et 2 sont aussi régulièrement décrits. La présence de fibrillation atriale associée à l'hypothyroïdie est discutée, dans une étude sur 162 chiens hypothyroïdiens aucun n'a présenté ce signe [48], tandis que d'autres auteurs évoquent une association entre hypothyroïdie et fibrillation atriale [52].

L'échocardiographie met en évidence un élargissement du ventricule gauche en systole, un amincissement de la paroi interventriculaire, une diminution de la fraction de raccourcissement et une augmentation de la phase pré-éjection [52]. Il n'y aurait pas de relation avérée entre l'hypothyroïdie et la cardiomyopathie dilatée du chien, mais certains auteurs gardent l'hypothyroïdie comme cause de cette maladie [3].

L'autre signe hématologique régulièrement cité est un **trouble de la coagulation** (augmentation du temps de saignement de la muqueuse buccale) lié à un déficit en facteur de Von Willebrand. Ce facteur intervient dans la cascade de coagulation et notamment dans l'hémostase primaire, ce déficit entraîne une réduction de l'agrégation plaquettaire et une augmentation de la fragilité capillaire. Seulement différentes études tendent à montrer que l'hypothyroïdie n'entraîne pas de déficit en facteur de von Willebrand [33]. En effet, les animaux prédisposés à la maladie de von Willebrand (comme le Berger Allemand) sont aussi parmi les races les plus représentées dans l'hypothyroïdie entraînant parfois la présence concomitante de ces affections sans qu'il n'y ait de lien démontré.

5. Signes digestifs

[11][32]

Les signes digestifs ne sont **ni fréquents et ni spécifiques**. Des épisodes de diarrhée et de constipation sont rapportés par les auteurs. L'hypothèse principale avancée pour expliquer ces signes est un désordre du contrôle de l'activité électrique des muscles lisses.

6. Signes oculaires

[11][14]

Ces signes cliniques ne sont **pas fréquents** et seraient plutôt des **conséquences** d'anomalies engendrées par l'hypothyroïdie, notamment l'hyperlipémie, avec notamment des dépôts lipidiques cornéens pouvant apparaître.

Le lien entre hypothyroïdie et lésions oculaires est parfois difficile à établir, ce que certaines études tendent à prouver (absence de signes oculaires jusqu'à 9 mois après l'induction d'une hypothyroïdie sur des Beagles, [29]).

7. Signes comportementaux

[11]

Des anomalies comportementales sont souvent rapportées associées à l'hypothyroïdie, une partie sont associés aux signes généraux. L'une des principales est l'**agressivité**. Seulement certaines études [7] tendent à prouver qu'il n'a pas de lien entre les agressions et l'hypothyroïdie. Au contraire les chiens suivis pour des troubles du

comportement présentent une concentration en T4total supérieure au groupe de contrôle. Les principaux troubles comportementaux sont ceux notés dans les troubles généraux comme la léthargie par exemple.

8. Signes liés à la reproduction

a. Chez le mâle

Chez le mâle, l'hypothyroïdie ne semble pas impacter de manière très marquée la fonction reproductrice du mâle. Une diminution du comportement sexuel est notée, mais il est difficile de savoir si elle est liée à une atteinte directe de l'activité gonadique ou une conséquence de la léthargie induite par l'hypothyroïdie [20].

b. Chez la femelle

Les études ont porté sur deux conditions différentes : l'impact d'une hypothyroïdie à long terme et à court terme sur la reproduction de chiennes. Dans le premier cas, l'affection est mise en place par l'injection d'iode 131 aux chiennes Beagle étudiées. Les principaux effets observés sont une **mortalité durant le part, un poids à la naissance des chiots en moyenne plus faible** que chez les chiennes euthyroïdiennes. La fertilité n'a pas pu être objectivée dans cette étude [35].

A court terme sur des chiennes hypothyroïdiennes induites, il semble qu'il n'y ait **pas d'impact** répertorié sur la fertilité [34].

Les hormones thyroïdiennes ont donc des effets sur l'ensemble de l'organisme en contrôlant notamment le métabolisme général et les métabolismes spécifiques. Une hypothyroïdie se manifeste donc par des signes très variés et peu spécifiques. Les principaux sont des signes généraux (léthargie, prise poids et intolérance à l'effort) et cutanés (alopécie des zones de frottements, pyodermite et séborrhée). D'autres signes peuvent être présents : neuro-musculaires, cardiovasculaires, digestifs, oculaires, comportementaux et liés à la reproduction).

D. Diagnostic

1. Eléments diagnostiques non spécifiques

a. Biochimie

Une des principales anomalies biochimiques est l'**hyperlipémie** et notamment l'**hypercholestérolémie** (80% des cas [30]).

L'hypercholestérolémie entraîne une **artériosclérose** : des dépôts de cholestérol se font sur les parois artérielles modifiant ainsi l'hémodynamique. Ces anomalies vasculaires peuvent entraîner certains signes particuliers comme des hémorragies rétinienne.

Les autres anomalies sont une **augmentation modérée** de certaines enzymes (**aspartate- et alanine- transaminases, des phosphatases alcalines**) présentes dans 30% des cas [30], une augmentation des gamma glutamine-transpeptidases et une légère augmentation de la créatine kinase (35% des cas [30])

Une légère augmentation de la fructosamine est aussi souvent rapportée par les auteurs.

b. Hématologie

Les modifications hématologiques sont peu nombreuses. L'anémie est le principal signe, il touche moins d'un tiers des chiens hypothyroïdiens [32]. Il s'agit d'une **anémie non régénérative normochrome et normocytaire**. Lors d'hypothyroïdie, une diminution de l'érythropoïèse est observée probablement due à une absence de stimulation des hormones thyroïdiennes sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire.

2. Éléments diagnostiques spécifiques de la fonction thyroïdienne

[11][12][30]

a. Dosage de la T4

Le dosage de la thyroxine peut être réalisé sur deux fractions la T4totale qui est principalement liée aux protéines de transport et la T4libre.

i. T4totale

La technique la plus communément utilisée pour doser la T4totale est une technique **immunologique**.

- Principe du dosage immunologique : deux techniques différentes existent.
 - * Compétition entre l'hormone à doser avec un analogue marqué de l'hormone ou un anticorps dirigé contre celle-ci.
 - * Fixation de l'hormone à un anticorps marqué dirigé contre celle-ci.

Les valeurs de référence varient en fonction de l'anticorps utilisé. Chaque laboratoire possède donc ses propres valeurs de référence, qui ont été établies en fonction des réactifs utilisés.

Compte tenu des variations des valeurs de références et des différentes techniques utilisables, il est difficile d'avoir des valeurs de sensibilité ou de spécificité du test. Elles varient forcément en fonction du seuil que le laboratoire ou le clinicien fixe comme étant décisionnel.

Il peut exister des **interférences** à ces tests. En effet, la présence d'**anticorps endogènes** dirigés notamment contre les hormones thyroïdiennes peut altérer les résultats de ces dosages. En effet, lorsque ces anticorps sont fixés aux hormones thyroïdiennes, le dosage fondé sur la seule interaction anticorps-hormone est perturbé. Ces anticorps peuvent être présents aussi bien chez des chiens eu-, hyper-, ou hypothyroïdiens.

Un autre élément peut interférer avec le dosage de la T4totale, il s'agit de la **concentration en protéines de transport**. En effet, la valeur de la T4totale est directement liée à celle-ci. Un animal en hypoprotéïnémie peut avoir une valeur basse de T4totale sans que celui-ci ne soit hypothyroïdien.

Il est important de noter qu'il existe des **variations journalières** de la concentration en T4totale ainsi que pour la T4libre aussi. Une étude [19] met en évidence des variations au cours de la journée des hormones thyroïdiennes. Il semble que la concentration en T4totale soit à son maximum entre 11h et 14h, de même que la concentration en T4 libre. Cependant, il ne semble pas exister de variations de la concentration en T3. Ces variations expliquent qu'il est plus intéressant pour un laboratoire d'avoir deux prélèvements espacés dans le temps d'une même journée pour objectiver d'éventuelles fluctuations. D'autres études ont montrés des variations au cours de l'année des concentrations de ces hormones mais aucune n'a été menée récemment en France permettant d'utiliser ces résultats pour notre étude.

Ce dosage de la T4totale possède des caractéristiques qui en font un **test intéressant** mais plusieurs éléments peuvent interférer avec la concentration en T4totale.

ii. T4libre

La technique utilisée est aussi **immunologique**.

La T4 interagit avec les protéines totales, la fixation à celles-ci dépend de conditions. La concentration en hormones et protéines de transport (albumine et globulines principalement), le pH sanguin et d'autres éléments interviennent dans cet équilibre. Cependant, la T4libre est moins sensible aux variations que la T4totale en raison de la loi d'action des masses régissant la réaction : anticorps + hormone -> anticorps-hormone. De ce fait, le dosage de la T4libre est un **test très intéressant et plus adapté** que la T4totale au **diagnostic** de chiens hypothyroïdiens ainsi qu'à l'**évolution sous traitements**.

De même que pour les valeurs de la T4totale, chaque laboratoire établit ses propres valeurs de référence. La sensibilité et la spécificité de ce dosage sont aussi dépendants des choix de seuils de décision.

b. Dosage de la T3

La production de cette hormone est principalement intracellulaire par désiodation de la T4 directement. Le dosage de la T3 est pour cela **rarement effectué** en routine car la concentration en T3 est **peu représentative** de son activité. Les techniques sont identiques.

c. Dosage de la TSH canine (c.TSH)

Le dosage à la c.TSH est souvent **associé au dosage de la T4**.

Il existe cette fois des valeurs de référence utilisables quel que soit le laboratoire puisqu'un seul anticorps est disponible pour le dosage de la c.TSH. Les valeurs de référence sont de 0,02ng/mL à 0,45ng/mL [6]. L'interprétation de ce test dans le cadre de l'hypothyroïdie est une valeur de c.TSH supérieure à 0,45ng/ml. Ainsi lorsque la T4totale est basse et la c.TSH élevée par rapport aux valeurs de référence d'un chien sain, le diagnostic d'hypothyroïdie est confirmé. Cela permet d'exclure les variations de la concentration en T4totale non liées à une atteinte de la thyroïde.

La sensibilité de ce test est d'au moins 80% et sa spécificité d'environ 90% pour un seuil de 0,7 ng/ml [22].

d. Dosage des anticorps auto-immuns

i. Anticorps anti-thyroglobuline

Les anticorps anti-thyroglobuline sont intéressants à doser en cas d'hypothyroïdie avec une augmentation de la TSH, puisque beaucoup d'hypothyroïdies sont dûs à une thyroïdite à médiation immune. Les anticorps anti-thyroglobuline sont les **premiers signes biologiques** à apparaître lors de l'atteinte de la thyroïde.

Ce dosage se réalise par un dosage **immunoenzymatique** : deux éléments sont mis en réaction : la thyroglobuline et des anticorps anti-anticorps canins marqués par une peroxydase.

La valeur seuil pour une bonne sensibilité fixée au LDHvet Nantes à partir de laquelle le dosage d'anticorps anti-thyroglobuline est en faveur d'une hypothyroïdie est de 90% (seuil positif du kit utilisé) avec une bonne spécificité au-dessus de 120%.

Des études ont montré que la présence de ces anticorps peut interférer avec les dosages des hormones thyroïdiennes et notamment pour la T4. En effet, une partie de la thyroxine est fixée à ces anticorps et réagit plus ou moins lors du dosage diagnostique. Cela signifie que lorsqu'il existe la présence d'anticorps anti-thyroglobuline, les résultats du dosage sont probablement erronés.

ii. Anticorps anti-hormones thyroïdiennes

Des anticorps anti-hormones thyroïdiennes ont été mis en évidence chez certains individus. Selon une étude sur des chiens tout venant (78 982 cas)[40], 4,2% des chiens étudiés ont des anticorps anti-T3 et 0,2% anti-T4 (1,66% dans [31]). Ceux-ci pourraient **interférer dans le dosage des hormones thyroïdiennes**. La T3 et la T4 sont des haptènes et ne sont pas des antigènes. L'origine de ces anticorps serait liée aux réactions anti-thyroglobuline. La T3 et la T4 étant intrinsèques à la thyroglobuline, la réaction immunitaire

dirigée contre la thyroglobuline entraîne le développement d'anticorps anti-hormones thyroïdiennes [31].

e. Echographie de la thyroïde

L'aspect normal et pathologique de la thyroïde en échographie a été décrit dans différentes études [5][12]. La capsule entourant la glande présente une surface lisse, le tissu thyroïdien est souvent hyperéchogène ou isoéchogène, comparé aux muscles environnant. L'aspect échographique varie très peu en fonction des différentes races. L'échographie peut aussi permettre de guider une biopsie. Cet examen est le plus spécifique dans le diagnostic de la thyroïdite lymphoplasmocytaire.

Pour le diagnostic d'hypothyroïdie, des signes biochimiques ou hématologiques non spécifiques peuvent donc être présents. Les principaux sont l'hypocholestérolémie, l'augmentation modérée des enzymes hépatiques et une anémie. La mise en évidence d'une hypothyroïdie peut se faire par une exploration spécifique de la fonction thyroïdienne. Les dosages de la T4 et de la c.TSH sont souvent associés. Le dosage de la T4 libre semble plus intéressant que celui de la T4 totale puisque la première est moins sensible aux variations que la seconde. Associé à ces explorations, le dosage de certains anticorps peut être intéressant. Des anticorps anti-thyroglobuline peuvent être présents (premier signe biologique) et informent sur l'origine de l'hypothyroïdie (thyroïdite à médiation immune). De plus, ils peuvent interférer avec le dosage de la T4 tout comme les anticorps anti-hormones thyroïdiennes.

E. Traitement

Le traitement de l'hypothyroïdie repose sur la **complémentation en hormones thyroïdiennes**.

La molécule de choix est la **lévothyroxine synthétique** [30]. En France, les présentations disponibles sont le Forthyron NDV (lévothyroxine) dosé à 1,33µg/mg de comprimé commercialisé par DECHRA © et le Leventa NDV (lévothyroxine) dosé à 100µg/mL commercialisé par MSD Santé animal©. Une nouvelle présentation existe depuis avril 2016 : Thyroxanil NDV (lévothyroxine) dosé à 600 µg par comprimé de taille L et 200µg par comprimé de taille S commercialisé par Le Vet Pharma©. Les recommandations sont une dose de **10 à 20µg/kg/jour en une à deux prises**.

Les premières modifications cliniques seront sur l'état général de l'animal avec une diminution de la léthargie après quelques jours de traitement et des anomalies cutanées en quelques semaines

Le contrôle du traitement se fait par des prises de sang réalisées trois à six heures après la prise du traitement. Le premier suivi peut se faire dès 2 semaines après le début du traitement.

Les critères de contrôle doivent prendre en compte la T4 et la c.TSH.

Les cas de surdosage sont exceptionnels. Les signes sont une polyurie-polydipsie, perte de poids, polyphagie, tachycardie et hyperactivité.

Le **pronostic** en cas d'hypothyroïdie primaire est **bon** après la mise en place du traitement. L'espérance de vie ne semble pas diminuée chez les chiens hypothyroïdiens, mais il n'existe pas d'études l'explorant. Chez les chiens atteints d'hypothyroïdie secondaire le pronostic reste plus réservé et est lié aux maladies intercurrentes.

Le traitement de l'hypothyroïdie repose donc sur la complémentation en hormones thyroïdiennes synthétiques (lévothyroxine). La dose recommandée est de 10 à 20 µg/kg/jour en une à deux prises. Une amélioration clinique peut être visible quelques jours après l'initiation du traitement. Le contrôle du traitement de l'hypothyroïdie se fait par le dosage de la T4 et la c.TSH. Ainsi, le pronostic dans le cas d'hypothyroïdie primaire semble bon.

II. Thyroïdite à médiation immune

A. Rappel : Etiologie et processus d'installation d'une maladie auto-immune

[53]

Une maladie auto-immune peut être déclenchée par une réponse normale du système immunitaire face à un antigène du soi non connu du système immunitaire ou suite à une réponse anormale face à un antigène exogène.

Dans le premier cas, le facteur déclenchant peut être la présentation d'antigènes normalement cryptiques aux cellules présentatrices d'antigène. Ceci peut découler d'une altération d'une structure moléculaire ou d'un tissu libérant des protéines intracellulaires en grande quantité ou de la synthèse de protéines anormales. Une autre hypothèse est l'apparition d'un agent infectieux mimant un antigène du soi.

Dans le cas d'une réponse immunitaire anormale, un défaut du système de contrôle est présent. Celui-ci peut être dû à une infection virale, un défaut d'apoptose ou encore un phénomène de microchimérisme. Le défaut d'apoptose correspond aux cellules immunitaires réactives aux antigènes du soi qui ne sont pas détruites et restent actives dans l'organisme. L'infection virale intervient comme un stimulus déclenchant la prolifération de cellules auto-réactives et donc un phénomène auto-immun. Le microchimérisme se déroule lors d'une gestation avec le passage de cellules fœtales dans la circulation maternelle qui provoquent une réaction immunitaire après la gestation.

B. Chez l'Homme

[36]

Chez l'Homme, il existe deux types de thyroïdites auto-immunes : la maladie d'Hashimoto (<5 % de la population des pays occidentaux) et la maladie de Grave-Basedow (<0,2 % de cette population). La première est caractérisée par une hypothyroïdie tandis que la seconde est caractérisée par une hyperthyroïdie.

1. Anticorps mis en cause

[1]

Dans la maladie d'Hashimoto, les principaux anticorps retrouvés sont des **anticorps anti-thyroperoxydase** présents chez 95% des patients. Les **anticorps anti-thyroglobuline** et les **anticorps anti-récepteur à la h.TSH** sont aussi retrouvés respectivement dans 50 à 60 % des cas et dans 6 % des cas.

Dans la maladie de Grave-Basedow, les principaux anticorps retrouvés sont ceux **anti-récepteur à la h.TSH** dans 80 à 100 % des individus puis ceux **anti-thyroperoxydase** dans 45 à 80 % des cas puis les anticorps **anti-thyroglobuline** dans 12 à 30 % des patients.

La présence de ces anticorps ne traduit pas systématiquement un caractère pathologique.

Les anticorps anti-thyroperoxydase ont la capacité à fixer le complément. Leur rôle dans le développement de maladies auto-immunes serait à relier avec cette propriété. Il semblerait que les anticorps anti-thyroglobuline auraient la même capacité [50].

Les anticorps anti-thyroglobuline sont principalement des immunoglobulines G 1 et 4.

2. Origine génétique

[54]

Les gènes pouvant intervenir dans l'autoimmunité chez l'Homme sont à différencier selon le niveau auquel ils peuvent avoir un rôle. Historiquement le premier gène découvert étant impliqué dans les maladies de Grave-Basedow et d'Hashimoto est le gène HLA-DR3

a. Gène HLA DR

Le gène HLA (human leukocyte antigen) code pour les **molécules du CMH** (complexe majeur d'histocompatibilité). Il joue un rôle majeur dans de nombreuses maladies à médiation immune. Certains auteurs ont démontré la présence de certains acides aminés (arginine en position HLA DR β Arg 74) augmentant la probabilité de développer la maladie de Grave-Basedow contrairement au glutamate qui, à la même position, diminuerait cette probabilité. Concernant la maladie d'Hashimoto, ce même acide aminé (arginine 74) semble conférer le plus de risque pour cette maladie. D'autres acides aminés dans la séquence semblent aussi jouer un rôle plus mineur. Selon certains auteurs, une action synergique entre des gènes HLA DR et ceux codant pour la thyroglobuline, augmente le risque de développer la maladie de Grave-Basedow.

b. Gène CTLA 4

Le gène CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated factor 4) intervient dans la **sélection négative**. Différentes mutations existent pour ce gène, sans qu'une seule ne soit clairement identifiée comme responsable dans la maladie de Grave-Basedow ou d'Hashimoto.

c. Gène codant pour CD40

Le gène CD 40 s'exprime dans les lymphocytes B et les cellules présentatrices d'antigènes. Son rôle serait important dans le développement de la maladie de Grave-Basedow. En effet, la mutation de ce gène entraîne une **diminution du seuil d'activation des lymphocytes réactifs** contre les auto-antigènes thyroïdiens. De plus, chez des souris présentant une expression du gène CD 40 plus importante que la normale, un niveau d'anticorps anti-récepteur à la TSH élevé est retrouvé [18]. Seulement cette mutation du gène ne semble pas indispensable pour le développement des maladies thyroïdiennes. Une étude sur des souris ne pouvant exprimer ce gène montre que l'apparition de la maladie de Grave-Basedow reste possible chez ces individus [18].

d. Gène codant pour la phosphatase tyrosine-protéine 22

Son rôle est proche de celui de CTLA 4, il intervient dans la **sélection négative des lymphocytes T**. Le mécanisme semble particulier : la mutation de ce gène entraîne une sélection négative plus importante déclenchant la libération de lymphocytes T du thymus vers la circulation.

e. Gène codant pour la thyroglobuline

Sur le gène codant pour la thyroglobuline, trois variations ont été recensées dans la séquence d'acide aminé. Le mécanisme serait une **modification de la présentation de peptides** de la thyroglobuline aux cellules présentatrices d'antigène.

f. Gène codant pour le récepteur à la TSH

Les études actuelles ne s'accordent pas toutes sur son implication.

3. Facteurs environnementaux

L'impact de l'environnement semble indispensable pour le déclenchement de la maladie auto-immune. En effet des jumeaux monozygotes ne développent pas tous les deux systématiquement l'affection mais seulement entre 35 et 55% d'entre eux. De plus en une trentaine d'année en Australie, une augmentation significative de la maladie d'Hashimoto a été notée ce qui ne pourrait pas s'expliquer uniquement par des facteurs génétiques. Il y a donc une implication de facteurs extérieurs [2][36].

a. Régime iodé

[9][41][42]

L'apport quotidien en iode recommandé est de 150 µg/jour. Seulement en Amérique du Nord, une étude rapporte un apport moyen dans la population de 0,5 à 1 mg/jour [41]. Aujourd'hui l'impact de ce régime sur les maladies thyroïdiennes et le mécanisme exact semblent rester inconnus. L'élément clé semble être le **rapport alimentaire entre l'iode et le sélénium**. L'iode participerait à différents niveaux du déclenchement de la maladie auto-immune, tout d'abord en **augmentant la présentation des antigènes cryptiques** de la thyroglobuline aux cellules présentatrices d'antigène. La fixation de l'iode sur la thyroglobuline entraîne un **changement de conformation** de la molécule. Ensuite, l'iode permet **l'activation des cellules immunitaires** (macrophages, maturation des cellules dendritiques, augmentation des lymphocytes T circulants). Suite à un apport en excès d'iode chez des souris, un taux élevé d'anticorps anti-thyroglobuline a été noté.

La concentration en sélénium est basse chez les patients nouvellement diagnostiqués et la complémentation en sélénium entraîne une diminution du taux d'anticorps auto-immuns dirigés contre des antigènes de la thyroïde. Cependant, aucun lien n'a été pour l'instant mis en évidence [28].

b. Iatrogène

[37][55]

Deux molécules sont principalement mises en évidence : l'**interféron α** (IFN α) (incidence de 27,7% de la maladie de Graves-Basedow chez des patients traités par cette molécule) et l'**amiodarone**.

L'interféron α est utilisé dans le traitement d'hépatite chronique. L'hypothèse de son implication est que, suite à l'administration de cette molécule, une augmentation de la sécrétion de l'interféron γ et de l'interleukine 6, entraîne une **modification de la réponse immunitaire** l'orientant vers les **lymphocytes Th1** (suppression de la régulation des lymphocytes T régulateurs, expression de molécules du CMH de classe 1 sur les thyrocytes). Une autre hypothèse est que cet interféron favorise la présentation des auto-antigènes thyroïdiens et stimule la production d'auto-anticorps (présence d'anticorps anti-thyroperoxydase jusqu'à 44% et anti-thyroglobuline jusqu'à 10% chez les patients sous traitement).

L'amiodarone est aussi souvent citée par les auteurs. Aujourd'hui plus de 50% des patients ayant reçu un traitement de long court à l'amiodarone présentent des anomalies dans leurs valeurs thyroïdiennes [27]. Cette molécule contient notamment deux atomes d'iode. Sa dégradation entraîne la libération d'iode en grand nombre et bloque ainsi l'incorporation d'iode par la thyroïde (effet Wolff-Chaikoff). Ce phénomène doit être temporaire (2 semaines) mais dans certains cas, une hypothyroïdie se met en place. Dans ces cas, un état subclinique précédant le traitement à l'amiodarone semble déjà présent (anticorps anti-thyroïdiens détectés). Ce traitement ne serait peut-être qu'un élément déclencheur [27].

c. Agents infectieux

[28]

Un rôle des micro-organismes de l'environnement semble aujourd'hui accordé par les auteurs.

L'implication d'agents infectieux pourrait se faire de différentes manières. Par exemple, une infection virale entraîne la production d'interféron α . Celui-ci serait capable d'augmenter l'expression de certains auto-antigènes comme ceux de la thyroglobuline [18]. Une interaction entre environnement et facteurs génétiques semble donc exister.

Différents agents infectieux ont été étudiés. Concernant *Yersinia enterocolitica* (agent le plus fréquemment cité), il semble que son implication ne soit pas définitivement démontrée dans la maladie de Grave-Basedow. Par exemple, une étude montre la présence

d'anticorps dirigés contre *Yersinia enterocolitica* en nombre significativement plus important dans la population atteinte de la maladie de Graves-Basedow que dans une population saine. Seulement elle ne réussit pas à démontrer un lien de causalité. Cette relation semble remise en cause par d'autres auteurs [10], pour lesquels aucun lien ne semble évident dans leur étude prospective.

Le rôle du virus de l'hépatite C dans le déclenchement de la thyroïdite auto-immune semble accepté par de nombreux auteurs. Une des hypothèses retenues est le fait que ce virus peut mimer les structures de certains composants thyroïdiens et donc initier le processus auto-immun (les homologies entre certains génotypes du virus et certaines molécules thyroïdiennes peuvent aller de 62 à 100% de similitude). De plus, l'infection par ce virus entraîne la sécrétion de certaines molécules ayant différents effets (anti-apoptotique sur les lymphocytes, augmentation de la production de lymphocytes B et donc potentiellement production d'auto-anticorps). Le traitement de cette affection passe par l'administration d'interféron α qui comme vu plus haut fait aussi partie des facteurs favorisant le déclenchement de la maladie [37].

d. Fumée

[2][28]

Fumer est un facteur de risque dans le développement de la maladie de Graves-Basedow et peut être un facteur protecteur dans la maladie d'Hashimoto. Certaines études montrent qu'il y aurait une augmentation du risque de développement des anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase.

e. Produits chimiques

[55]

Plusieurs produits chimiques utilisés dans les industries pétrochimiques ont été étudiés et augmenteraient la prévalence de maladies auto-immunes thyroïdiennes. Les principaux éléments mis en évidence sont les **hydrocarbures polyaromatiques et le biphenyl polyhalogénés**. Le mécanisme n'est pas, pour autant, expliqué pour le moment.

f. Microchimérisme foetal

[55]

Ce phénomène correspond à la **présence de cellules fœtales** dans la circulation sanguine maternelle durant la grossesse. Différentes études suggèrent que ce phénomène entrainerait le **développement de phénomènes immuns** : en effet, selon les études les mères sont prédisposées à développer cette maladie et dans 28 à 83 % des cas, ces cellules sont retrouvées dans la thyroïde de patients atteints de la maladie d'Hashimoto. Mais à l'heure actuelle, il est encore difficile d'affirmer que ces cellules soient un facteur déclenchant ou favorisant.

4. Mécanismes de la thyroïdite à médiation immune

[36]

Le début du mécanisme, identique dans les deux maladies humaines, s'initie par un agent extérieur qui déclenche le processus. Cet agent entraîne deux choses : **la présentation d'un autoantigène** aux cellules présentatrices d'antigènes, les cellules dendritiques CD8+, puis la **reconnaissance par les lymphocytes T CD4+** de cet antigène [41].

Une fois les lymphocytes T CD4+ activés, on observe une différence entre la maladie de Graves-Basedow et d'Hashimoto.

a. Maladie de Grave-Basedow

Les lymphocytes T CD4+ sécrètent des **cytokines Th2**, principalement des **interleukines 10 et 4**. La présence d'**interféron γ** est importante à ce stade. Cela implique les lymphocytes T helper 1. Cependant, la réponse immunitaire dans la maladie de Grave-Basedow fait principalement intervenir les **lymphocytes T helper 2**. La sécrétion d'interleukines 10 et 4 et d'interféron gamma stimule la **différenciation des lymphocytes B** sécréteurs d'anticorps. Dans cette affection, les principaux anticorps sécrétés sont les anti-récepteurs à la h.TSH, les anti-thyroperoxydases et les anti-thyroglobulines. Ces premiers vont se fixer sur les récepteurs à la h.TSH sur les thyrocytes, déclenchant une stimulation de ceux-ci. Des **facteurs de croissance** sont synthétisés et une **néovascularisation** apparaît. Ces deux éléments conduisent à une **hyperthyroïdie**. Les anticorps anti-thyroperoxydase vont alors fixer et bloquer la thyroperoxydase. Ce complexe formé est reconnu par des macrophages ou des monocytes et entraîne une production d'autres cytokines : interleukine 1 et TNF α. La première agit sur différents axes : promoteur de l'inflammation, stimulation de la production de cytokine par les lymphocytes Th 2, stimulation de la synthèse d'interféron gamma,... La seconde est un médiateur clé de l'inflammation [53].

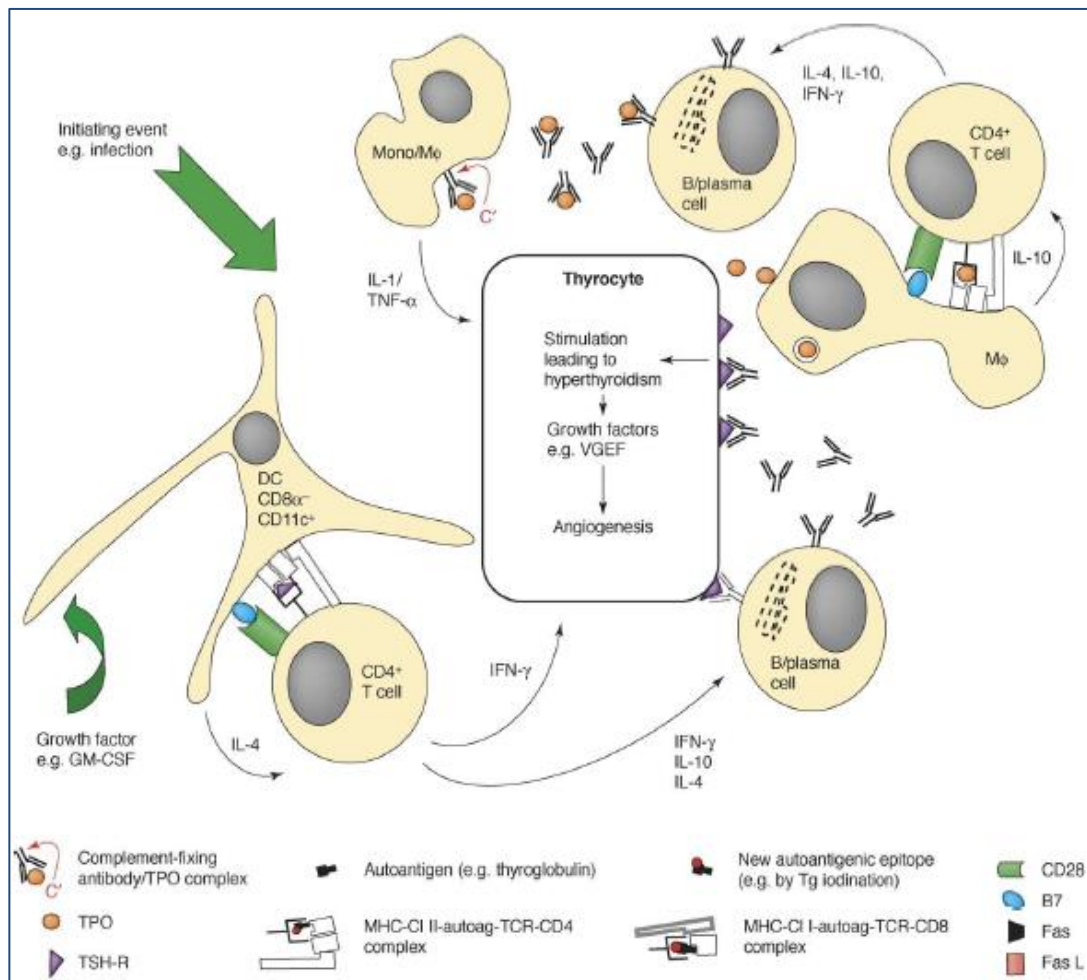


Figure 3 : Mécanisme lors du développement de la maladie de Grave-Basedow chez l'Homme [36]

Une fois, l'antigène présenté aux lymphocytes T CD4+ par l'intermédiaire des cellules dendritiques CD8+, des cytokines (IL-10 et IL-4 principalement) sont sécrétées. Celles-ci stimulent la différenciation des lymphocytes B sécréteurs d'anticorps, notamment anti-récepteur à la h.TSH, anti-péroxydases et anti-thyroglobuline. Les premiers stimulent les thyrocytes et conduisent à l'hyperthyroïdie.

b. Maladie d'Hashimoto

Les lymphocytes T CD4+ sécrètent des **cytokines Th1 : interleukines 2 et 12 et interféron γ**. Les principaux **lymphocytes T helper** dans la maladie d'Hashimoto sont de type **1** contrairement à la maladie de Grave-Basedow. Ces cytokines permettent l'**activation de lymphocytes CD8+ cytotoxiques**. Ces derniers se fixent aux thyrocytes par l'intermédiaire de molécules d'adhésion notamment ICAM-1. Cette fixation demande, de plus, la présence d'un autoantigène (par exemple la thyroglobuline) et entraîne au sein de la cellule une cascade d'activation d'enzymes. Un **phénomène d'apoptose** se met en place.

L'importance de l'interleukine 12 dans la sévérité de la maladie a été mise en évidence sur des souris génétiquement incapables de synthétiser cette interleukine. La thyroïdite observée était moins sévère et non granulomateuse [39].

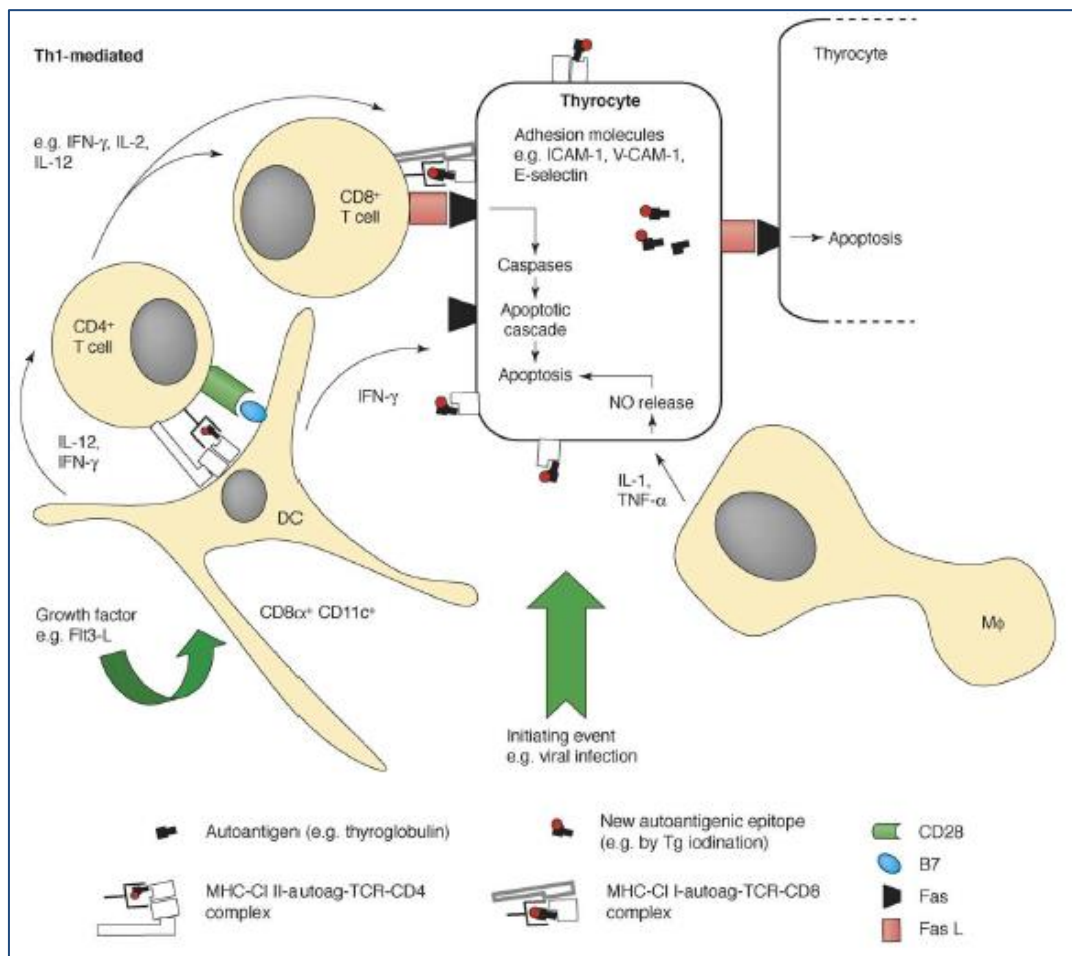


Figure 4 : Mécanisme lors du développement de la maladie d'Hashimoto chez l'Homme [36]

Une fois, l'antigène présenté aux lymphocytes T CD4⁺ par l'intermédiaire des cellules dendritiques CD8⁺, des cytokines (interféron γ, IL-2 et IL-12 principalement) sont sécrétées. Des lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques sont ainsi activés, se fixent sur les thyrocytes et déclenchent donc une apoptose de celles-ci.

Chez l'Homme, deux maladies principales sont donc décrites : la maladie d'Hashimoto et de Grave-Basedow. Les anticorps mis en évidence sont les anticorps anti-peroxydase, anti-thyroglobuline et anti-récepteur à la h.TSH. Différents gènes ont été mis en évidence notamment les gènes HLA DR, le gène codant pour CD 40, ... L'intervention de facteurs environnementaux dans le développement de ces maladies à médiation immune semble indispensable. Parmi les facteurs étudiés, les principaux sont le régime iodé, certains agents infectieux ou encore des origines iatrogènes. Les mécanismes dans ces deux maladies font intervenir tout d'abord des cellules présentatrices d'antigènes puis les lymphocytes CD4+ qui sécrètent des cytokines différentes selon les affections. Ces dernières entraînent dans la maladie d'Hashimoto une apoptose des thyrocytes et dans la maladie de Grav-Basedow une stimulation des thyrocytes.

C. Chez le chien

1. Anticorps mis en cause

Des anticorps anti-hormones thyroïdiennes sont aussi présents chez certains chiens euthyroïdiens et hypothyroïdiens. La prévalence de ceux-ci est plus élevée chez des individus présentant par ailleurs des anticorps anti-thyroglobuline [38].

Les anticorps mis en évidence sont dirigés contre deux antigènes thyroïdiens : la thyroglobuline et la thyroperoxydase. La thyroglobuline fixe la colloïde. La thyroperoxydase se situe sur les membranes des cellules folliculaires et fixe l'iode sur la thyroglobuline à l'origine des hormones.

Les anticorps anti-thyroperoxydase sont ceux qui sont le plus souvent mis en évidence en humaine dans la maladie d'Hashimoto (comme décrit dans la partie II.B.1) mais chez le chien seulement un quart des individus en serait porteur au moment du diagnostic [11][49]. Les chiffres de la prévalence varient selon les auteurs.

2. Origine génétique

Il semble tout d'abord qu'il y ait une **héritabilité très forte** dans le déclenchement de cette maladie. Dans des colonies de Beagles ou Barzoïs, la prévalence a été étudiée et a montré une valeur plus élevée que dans d'autres colonies [8]. Une origine génétique a donc été recherchée par différentes études en partant des gènes découverts chez l'Homme.

Les éléments trouvés actuellement sont une influence d'un **gène DLA** (dog leucocyte antigène) qui varierait selon les races [24]. L'étude a porté sur la présence du gène DLA-DQA1*00101. En effet, certaines races semblent présenter un lien entre une hypothyroïdie et l'expression de certaines molécules du CMH codées par ce gène de part une représentation plus importante de celui-ci dans la population. Les races impliquées sont le **Doberman, le Rhodesian Ridgeback et le Setter anglais**. Le mécanisme n'est cependant pas expliqué pour le moment.

Ce lien a été mis en évidence la première fois chez les Doberman Pinchers avec la présence d'un complexe DLA de classe 2 non connu auparavant [23].

Une étude récente a mis en évidence une autre influence génétique dans le développement de l'hypothyroïdie canine [4]. Celle-ci a été faite sur trois races uniquement : le Setter Gordon, le Rhodesian Ridgeback et l'Hovawart. Il s'agit d'un locus particulier situé sur le chromosome 12 et retrouvé chez les chiens de ces trois races prédisposées à la thyroïdite lympho-plasmocytaire. Cet haplotype comprend trois gènes différents, qui, a priori, n'ont pas de lien avec la mise en place d'une maladie auto-immune. Il serait intéressant d'observer si cette caractéristique est partagée avec d'autres races et d'étudier le mécanisme par lequel cette région intervient.

3. Facteurs environnementaux possibles

Aujourd'hui aucun facteur n'est avéré dans le déclenchement de la thyroïdite lympho-plasmocytaire. Des hypothèses sont à l'étude.

a. Vaccination

L'impact de la vaccination sur l'incidence de la thyroïdite lympho-plasmocytaire a été étudié [47]. Il semble qu'**aucun lien direct** ne soit mis en évidence entre ceux-ci, bien qu'une

étude antérieure démontre qu'une vaccination anti-rabique entraîne une augmentation significative des anticorps canins anti-thyroglobuline [46].

b. Agents infectieux

Chez l'Homme, différents agents infectieux ont été mis en évidence comme facteur prédisposant ou déclenchant des maladies thyroïdiennes à médiation immune. **Aucune publication** ne fait état aujourd'hui d'un agent infectieux qui serait impliqué dans la thyroïdite lympho-plasmocytaire.

La recherche de l'impact de certains virus serait intéressante. Seulement quels virus étudier en premier : par analogie avec ceux découverts chez l'Homme ou alors par une étude rétrospective sur les antécédents de chiens hypothyroïdiens.

c. Iatrogène

Certaines molécules ont démontré leur influence dans le développement de maladies à médiation immune chez l'Homme, mais aucune dans l'espèce canine.

4. Mécanismes

Le mécanisme n'est pas encore établi clairement. La partie suivante revient sur les hypothèses développées actuellement concernant la mise en place de la thyroïdite lympho-plasmocytaire chez le chien.

Selon certains auteurs [15], la thyroïdite lympho-plasmocytaire pourrait se décrire en 4 stades différents.

Le premier stade est l'**état subclinique** caractérisé par la présence d'une infiltration locale et périphérique de lymphocytes sans altération des follicules. A ce stade des **anticorps anti-thyroglobuline** sont présents dans le sérum.

Le deuxième stade est l'**hypothyroïdie subclinique associée à la présence d'anticorps**. Lorsque plus de 60 à 70% de la glande thyroïdienne sont atteints, la concentration en **c.TSH augmente**, ce qui stimule la partie encore fonctionnelle de la thyroïde. Histologiquement cela se définit par un changement de la forme des cellules folliculaires : elles ne sont plus cuboïdales mais en forme de colonnes. Aux analyses, la présence d'anticorps anti-thyroglobuline et une augmentation de la concentration en TSH

sont les seules anomalies. Les hormones thyroïdiennes (T4 et T3) conservent des valeurs dans les normes.

Le troisième stade est celui de l'**hypothyroïdie clinique toujours avec la présence d'anticorps anti-thyroglobuline**. Le tissu fonctionnel est quasiment entièrement remplacé par un tissu conjonctif fibreux. La concentration en **T4 diminue fortement**, les anomalies présentes aux analyses dans le stade précédent se retrouve encore ici. L'apparition des signes cliniques ne se ferait qu'un an après ce stade (une étude sur une hypothyroïdie induite chez des Beagles [21]).

Le dernier stade est celui de l'**hypothyroïdie atrophique non inflammatoire**. Cette hypothèse s'expliquerait par l'**absence d'anticorps circulants** ainsi que les cellules inflammatoires dans la thyroïde. Il s'agirait de savoir quelle part ce stade prend dans l'atrophie idiopathique de la thyroïde. Selon certains auteurs, l'atrophie idiopathique ne serait qu'une étape très avancée de la thyroïdite lympho-plasmocytaire.

Actuellement, les seules études menées sur les mécanismes possibles de la mise en place de la thyroïdite lympho-plasmocytaire nous informe sur les points suivants [51]. La présence d'**anticorps-anti-thyroglobuline** se traduit chez les hypothyroïdiens par une **réponse du système immunitaire** avec une augmentation de la population de **lymphocytes T CD4+** par rapport à la population euthyroïdienne. Seulement, il existerait un rôle indispensable des **lymphocytes T CD8+** puisque les individus dépourvus de ces cellules ne sont pas capables de développer une maladie auto-immune thyroïdienne.

Chez le Chien, les anticorps mis en évidence sont donc des anticorps anti-thyroglobuline, anti-thyroperoxidase et anti-hormones thyroïdiennes. Une origine génétique est suspectée du fait de la forte héritabilité dans certaines colonies. Les facteurs génétiques seraient un gène DLA et un locus présent dans certaines races. Des facteurs environnementaux (vaccination, agents infectieux et iatrogène) sont aussi recherchés sans qu'un lien ne soit établi actuellement. Le mécanisme n'est pas expliqué. Différents stades de la maladie sont établis : le premier avec une infiltration lymphocytaire et la présence d'anticorps anti-thyroglobuline, le deuxième (hypothyroïdie subclinique) avec la présence de ces anticorps, le troisième (hypothyroïdie clinique) avec la persistance des anticorps et le dernier stade avec une hypothyroïdie atrophique non inflammatoire. Le rôle des anticorps anti-thyroglobuline reste encore à déterminer.

Aujourd'hui, la thyroïdite lympho-plasmocytaire est une des entités de l'hypothyroïdie canine. Des anticorps anti-thyroglobuline sont présents en début d'évolution de la maladie. Ceux-ci sont utilisés dans le suivi des traitements. Certaines études ont montré que ce suivi était indispensable pour la mise en place du traitement substitutif de la thyroïde [13]. Il semble donc intéressant de pouvoir étudier la présence de ces anticorps anti-thyroglobuline dès le diagnostic de l'hypothyroïdie primaire.

Partie expérimentale

Etude expérimentale

L'étude porte sur une population de chiens hypothyroïdiens primaires présentés au LDHvet Nantes-Oniris ayant un titre d'anticorps anti-thyroglobuline sanguins. Nous intéresserons aux caractéristiques de cette population (épidémiologique, cliniques, biologiques).

I. Matériel et méthodes

A. Animaux

1. Population étudiée : popAATg

a. Critères d'inclusion

Parmi tous les chiens, dont les prélèvements sanguins ont été envoyés au LDHvet de Nantes-Oniris entre 20 mai 2015 et 28 avril 2016 pour des dosages destinés à confirmer une suspicion d'**hypothyroïdie** par leur vétérinaire traitant (sur les bases de l'anamnèse, de l'examen clinique et d'un bilan biologique classique le plus souvent), ont été inclus les chiens confirmés hypothyroïdiens dont **le titrage en anticorps anti-thyroglobuline a été réalisé**. Ce dosage était proposé aux vétérinaires en complément de leur demande pour le diagnostic d'hypothyroïdie (dosage de la **T4libre** et/ou de la **TSH**). Ces chiens ont ensuite été répartis en deux groupes : **popAATg+** dont le titrage des anticorps anti-thyroglobuline **était supérieur à 90% du seuil de positivité** et **popAATg-** dont le titrage **était inférieur à 90% du seuil de positivité** et dont **la concentration en TSH est supérieure à 0,5ng/mL**.

b. Critères d'exclusion

Certains individus sélectionnés ont été exclus de l'étude, lorsque l'ensemble des données était incomplet, en particulier les **dossiers d'accompagnement des prélèvements mal référencés**, le manque de données ou de champs ou des résultats incomplets pour les dosages de T4 et TSH.

2. Autres populations

Afin d'analyser au mieux les résultats de notre étude, nous avons choisi de les comparer à d'autres populations. Les populations choisies sont celles d'études préalables réalisées à l'occasion de thèses vétérinaires au sein du LDHvet et portant sur des chiens hypothyroïdiens.

Ces études sont au nombre de deux : la population GAIGNEUR (notée par la suite **popAc**) [13] et la population LABALETTE (notée par la suite **popHOT I**) [26]. La première correspond à une étude de 2008 sur la **mesure des anticorps anti-thyroglobuline** de 86 **chiens hypothyroïdiens présentés pour un contrôle de traitement**. La seconde est une étude de 2005 sur le **traitement de l'hypothyroïdie primaire** de 347 chiens. Dans les deux cas, des dosages d'anticorps anti-thyroglobuline ont été effectués sur une partie (popHOT I) ou l'ensemble (popAc) des chiens inclus dans ces études.

La population de référence, à laquelle la population d'étude est comparée, correspond à tous les chiens présentés au LDHvet en 2014. Cette population sera notée popLDHvet.

B. Méthodes

1. Protocole

Les prélèvements sanguins ont été **réalisés par les vétérinaires traitants**. Le sang devait être récolté dans un tube hépariné ou sec. Compte tenu des variations au cours de la journée des valeurs de la T4, le LDHvet recommande de réaliser **deux prises de sang entre 45 et 90 minutes d'écart**. Le plasma ou le sérum est ensuite expédié au LDHvet accompagné de la feuille de commémoratifs par envoi postal rapide. Les dosages sont ensuite effectués sur les **deux prises de sang pour la T4libre**, sur **un seul échantillon pour la TSH et les anticorps anti-thyroglobuline**.

2. Techniques d'analyses

a. Dosage de la T4 libre

Le dosage se fait par un kit de dosage **radio-immunologique** de la **thyroxine libre** commercialisé par IMMUNOTECH (**non spécifique de l'espèce canine et validé par le LDHvet**). Le dosage se fait sur tube sec. Le sérum ou le plasma doit être conservé avant le dosage entre 2 et 8°C pendant 48 heures maximum ou congelé à – 20°C pendant 3 mois maximum.

L'échantillon à doser est mis à incuber avec un anticorps monoclonal spécifique de la thyroxine et un analogue marqué et biotinylé de la thyroxine. Le tube contenant l'ensemble de ces éléments est recouvert d'une protéine, l'avidine. L'analogue et la thyroxine présente dans l'échantillon entrent en compétition pour la fixation sur l'anticorps. Les complexes anticorps-analogues se fixent sur l'avidine grâce à la biotine. A la fin de l'incubation, le contenu du tube est vidé, seuls restent les complexes fixés. **La radioactivité mesurée est inversement proportionnelle à la concentration en thyroxine des prélèvements.**

Durant l'incubation, d'autres éléments peuvent entrer en compétition avec la thyroxine ou son analogue pour la fixation à l'anticorps dans le dosage ou à des anticorps présents dans le prélèvement (anti-hormones thyroïdiennes ou anti-thyroglobulines) ou encore à des protéines de transport.

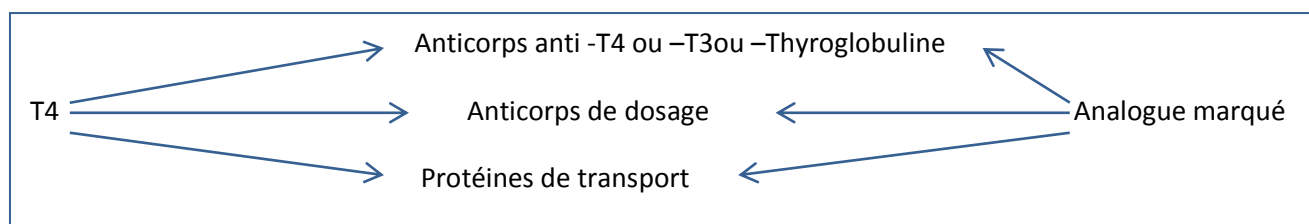


Figure 5 : Compétition lors du dosage de la T4 libre

*Lors de ce dosage, différents éléments entrent en compétition pour la fixation de la T4 avec l'anticorps monoclonal pouvant entraîner des **variations des valeurs estimées**.*

Le seuil de détectabilité du kit est de 0,4 pmol/L. La valeur maximale mesurable est de 75 pmol/L. La répétabilité et la reproductibilité du test ont un coefficient de variation inférieur à 10% (données du fournisseur).

b. Dosage de la TSH

La technique utilisée dans cette étude est un dosage avec un détecteur **immunologique par chimioluminescence**. Le kit utilisé est IMMULITE 1000 Canine TSH (seul kit commercialisé pour **l'espèce canine**).

L'échantillon est mis en incubation dans un tube avec des anticorps anti-TSH monoclonaux et des anticorps anti-TSH polyclonaux. Les premiers sont fixés sur une bille tandis que les seconds sont libres dans la partie liquide. Les anticorps polyclonaux sont liés à une enzyme à activité phosphatase alcaline capable de créer une réaction lumineuse. La TSH de l'échantillon se fixe sur les anticorps monoclonaux et les anticorps polyclonaux viennent se fixer sur la TSH et par conséquent sur la bille. Après incubation, un lavage est effectué pour éliminer les anticorps polyclonaux non fixés. La **bioluminescence est proportionnelle à la concentration de TSH présente dans le prélèvement**.

Le seuil de détectabilité est de 0,01ng/mL. La répétabilité du test a un coefficient de variation inférieur à 5% et la reproductibilité inférieur à 8,2% (données du fournisseur).

c. Dosage des anticorps anti-thyroglobuline

Le kit utilisé est **spécifique** des anticorps anti-thyroglobuline canins et produit par IVD Technologies (Canine Thyroglobulin Auto-Antibody Test Kit). L'échantillon peut être du sérum ou du plasma hépariné. Après dilution (au centième), le prélèvement est mis à incuber avec de la thyroglobuline fixée dans un micro-puits. Un lavage est ensuite effectué et permet d'éliminer les anticorps de dosage non fixés. Des anticorps anti-AATg conjugués à une enzyme à activité peroxydase (HRP) sont ensuite ajoutés et se fixent au complexe anticorps-thyroglobuline. Après un nouveau lavage, ce dernier réagit avec du tétraméthylbenzidine (TMB). Une réaction colorée se produit et **l'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité de d'anticorps anti-thyroglobuline**.

La sensibilité est de 93% et la spécificité de 99%. La répétabilité a un coefficient de variation inférieur à 10% et une reproductibilité inférieure à 4,3% (données du fournisseur).

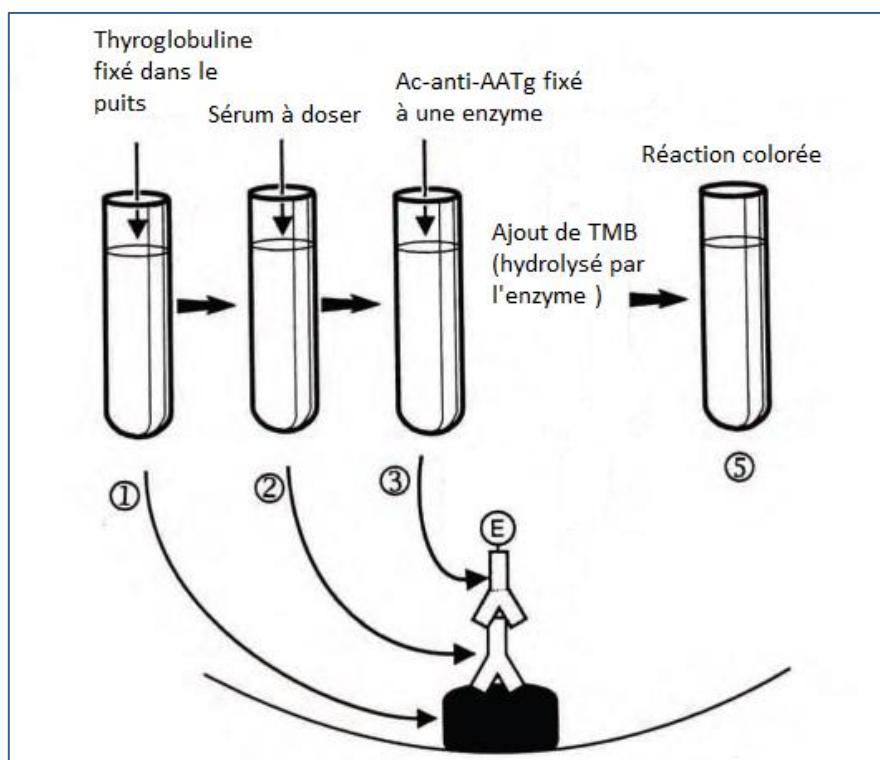


Figure 6 : Dosage des anticorps anti-thyroglobuline [13]

Le prélèvement est mis à incuber dans un micro puits comprenant de la thyroglobuline fixée. Les anticorps anti-thyroglobuline se fixe sur celle-ci, puis un anticorps anti-AATg lié à une enzyme est ajouté. Une réaction colorée se produit avec l'ajout de TMB.

3. Variables utilisées

Les données cliniques sont **collectées à l'aide des feuilles de commémoratifs remplies par les vétérinaires traitants** et envoyées avec les prélèvements (Annexe 1).

Les variables sont classées en différentes catégories : liée à **l'épidémiologie**, à la **clinique** de l'animal, aux **signes biologiques** et au **traitement**.

a. Epidémiologie

Ces variables sont de cinq types :

- La race (ou croisement).
- L'âge en années.
- Le sexe : mâle/femelle, castré/entier.
- Dernières chaleurs : temps écoulé depuis les dernières chaleurs exprimé en mois.
- Le format de l'animal : qui permet de classer entre quatre formats les animaux en fonction de leur race et du poids « idéal » de celle-ci (poids fourni par les standards de la race) : Grand format (chien de plus de 40kg), format moyen (chien entre 11 et

25 kg), format moyen-grand (chien entre 25 et 40 kg) et petit format chien de 10kg et moins).

b. Signes cutanés

- Dépilations symétriques : oui/non
- Dépilations bilatérales : oui/non
- Peau épaissie : oui/non
- Peau séborrhéique : oui/non
- Pigmentation anormale : oui/non
- Description de l'aspect du poil
- Diagnostic antérieur d'atopie canine : oui/non
- Calcinose : oui/non
- Comédons : oui/non
- Prurit : oui/non
- Pyodermite : oui/non

c. Signes nerveux ou comportementaux

- Diminution de l'intérêt pour les activités habituelles : oui/non
- Plaies de léchage ou léchage intensif : oui/non
- Tournis : oui/non
- Malpropreté : urinaire/fécale/non
- Comportement exploratoire: augmenté/diminué/sans modification
- Destruction : oui/non
- Peurs, anxiétés : oui/non
- Agressivité : oui/non

d. Signes généraux

- Polyurie-polydipsie : oui/non
- Fatigabilité : oui/non
- Polyphagie : oui/non
- Anorexie : oui/non
- Dysorexie : oui/non
- Distension abdominale : oui/non
- Amyotrophie : oui/non
- Perte de poids : oui/non
- Prise de poids : oui/non
- Laxité ligamentaire : oui/non
- Diarrhée : oui/non
- Vomissements : oui/non
- Signes cardiaques anormaux : description
- Signes nerveux : description

- Divers autres signes cliniques : description

e. Signes anormaux liés à la reproduction

- Hypertrophie testiculaire : oui/non
- Atrophie testiculaire : oui/non
- Monorchide/cryptorchide : oui/non
- Anoestrus : oui/non
- Galactorrhée de pseudo gestation : oui/non
- Galactorrhée permanente : oui/non

f. Signes biologiques

Les valeurs biologiques rapportées sont le cholestérol, les triglycérides, le glucose, la créatinine, l'urée, les activités des enzymes PAL et ALAT, le sodium, le potassium, le calcium, les phosphates, l'albumine, les protéines totales, la densité urinaire et la numération et les formule sanguines.

g. Traitement

Les informations liées à un éventuel traitement préalablement mis en place sont aussi recueillies. Ces informations sont : le nom commercial du produit, la dose, le nombre de prises par jour, la date à laquelle le traitement a été mis en place et l'évaluation subjective de son efficacité clinique du traitement.

C. Analyse statistique

L'analyse statistique est effectuée à l'aide de deux logiciels : **Microsoft Excel**© (Microsoft Office, 2010) et **R**© (R Foundation, 3.2.3). Le premier est utilisé pour créer un tableur avec l'ensemble des données et le second pour effectuer les analyses statistiques.

Les résultats sont donnés en médiane (minimum et maximum) et en moyenne. Les comparaisons des variables qualitatives entre les différentes populations ont été effectuées grâce à des tests de Khi-deux. Lorsque ceux-ci étaient significatifs, une modélisation linéaire était réalisée. Les données ne suivant pas une loi normale, la comparaison des variables quantitatives a été réalisée à l'aide de test de Mann-Whitney. Pour ces études statistiques, nous avons choisi de fixer **un seuil de significativité de 5%** (risque d'erreur accepté, $p\text{-value} < 0,05$).

II. Résultats de l'étude

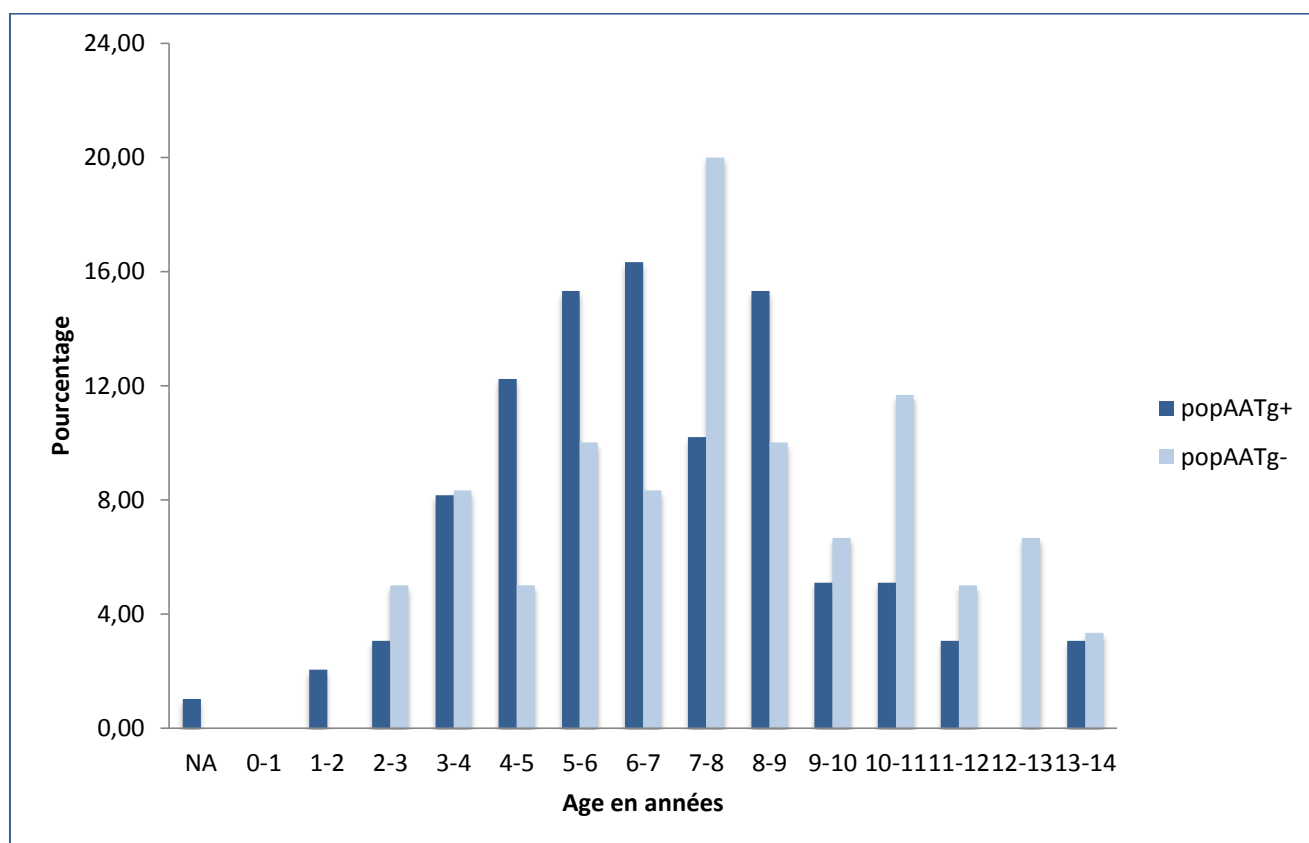
A. Présentation et analyse des résultats

Les données collectées sont rassemblées à l'aide du logiciel Excel© (Microsoft Office) (Annexe 2). Chaque ligne du tableau correspond à un individu. Chaque colonne correspond à une des variables décrites précédemment. L'exploitation des données a été faite à l'aide du logiciel R. A chaque fois que cela était possible, les résultats ont été comparés aux différentes populations de référence.

1. Description épidémiologique des populations d'étude

L'objectif de cette partie est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe, race) des chiens **popAATG+** et **popAATg-** (présence ou absence d'anticorps anti-thyroglobuline, respectivement) et de les comparer par la suite avec les populations popAc (l'étude précédente sur une population d'hypothyroïdiens avec des AATg, 86 chiens [13]), popHOT I (l'étude sur une population de chiens hypothyroïdiens primaires, 347 chiens [26]) et popLDHvet (chiens présentés au LDHvet pour analyse biologique au cours de l'année 2014, 26 919 chiens).

a. Age

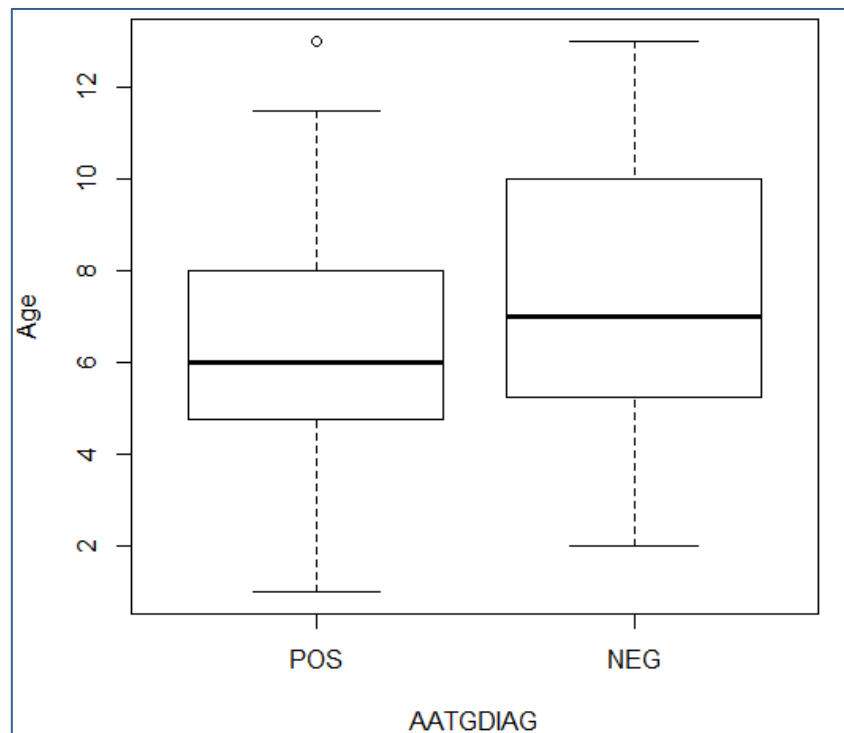


Graphique 1: Répartition de la population popAATg+ et popAATg- par âge

La population popAATg+ présente une médiane à l'âge de 6 ans avec des effectifs plus importants pour les individus entre 4 et 9 ans contre 7 ans pour popAATg-.

L'âge au moment du prélèvement de la population popAATg+ est connu pour la majorité des cas (95 sur 96 données disponibles). L'âge moyen est de **6,4 ans** avec un écart type de 2,6 ans. La tranche d'âge la plus représentée est celle **de 4 à 8 ans (55%)**.

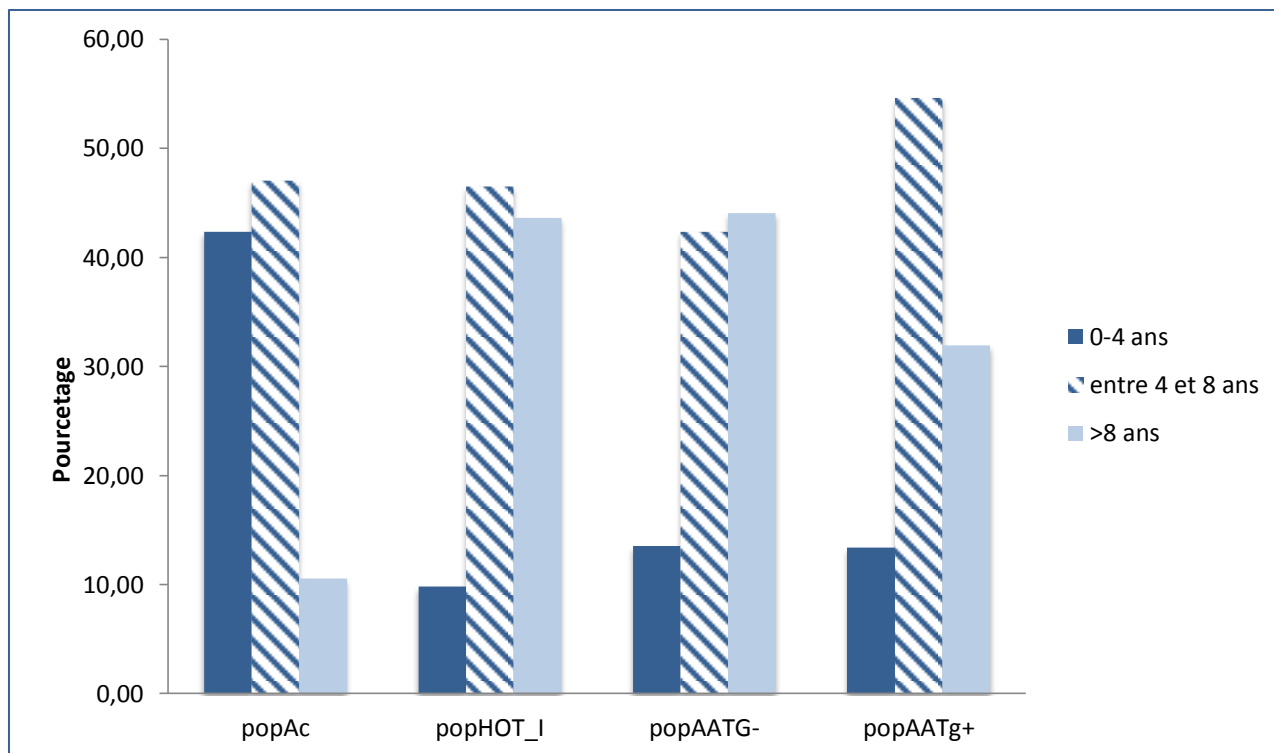
La population popAATg- (59 sur 59 données disponibles) a un âge moyen de **7,4 ans** avec un écart type de 2,9 ans. Elle présente la classe d'âge « **plus de 8 ans** » comme la plus représentée (44% contre 42% pour la classe 4-8ans).



Graphique 2 : Boite de dispersion de l'âge des populations popAATg+ et popAATg-

La population popAATg- présente une dispersion plus importante et une médiane légèrement supérieure.

La médiane de la population popAATg- est **légèrement supérieure** (7, minimum : 1, maximum : 13) à celle de la population popAATg+ (6, minimum : 2, maximum : 13) et présente une **dispersion plus importante** que la population popAATg+ avec une répartition qui semble **plus âgée** pour popAATg-. Une différence significative a pu être mise en évidence entre ces populations (Mann-Whitney, $p=0,025$), avec une population popAATg+ plus jeune.



Graphique 3 : Comparaison de classes d'âge entre les différentes populations

Dans les populations popAATg+, popAc et popHOT I, la classe d'âge la plus représentée est celle de 4 à 8 ans tandis que pour les chiens de la popAATg-, il s'agit de la classe d'âge plus de 8ans.

L'étude statistique a été menée sur les classes d'âge suivantes : 0-4 an, 4-8 ans et plus de 8 ans.

La classe d'âge la plus représentée est celle des individus entre 4 et 8 ans pour les trois populations de chiens hypothyroïdiens, mais se répartissent différemment dans les autres classes d'âge. La moyenne d'âge de la population popAATg+ est de 6,4 ans et de 7,4 pour popAATg- contre 5,2 pour popAc et 7,3 pour popHOT I.

En revanche, en les regroupant en 2 classes ($p=0,13$) : plus ou moins de 8 ans, aucune différence significative n'est mise en évidence.

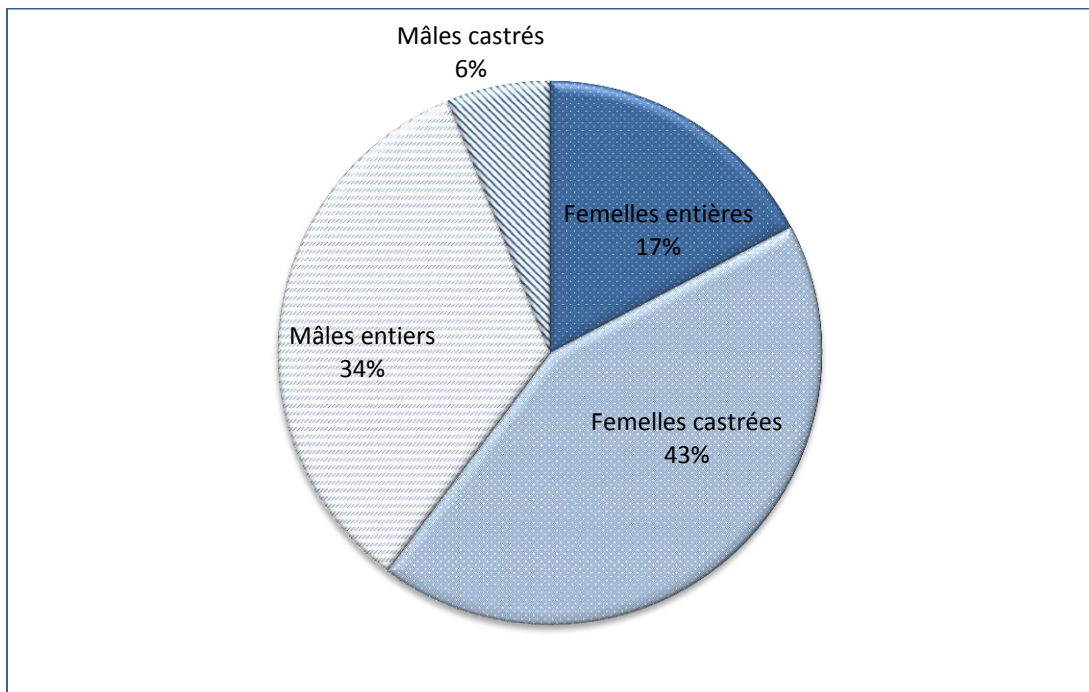
La répartition des populations est **significativement différente entre les trois populations d'hypothyroïdiens (popAATg+, popAC et popHOT I)** (Khi-deux, popAATg+/popAc : $p=0,02$, popAATg+/popHOT I : $p<0,01$), avec pour popAc une répartition plus importante vers les classes les plus jeunes et pour popHOT I vers les classes les plus âgées. La répartition est **significativement différente** entre les populations popAATg- et popAC (Khi-deux, $p<0,001$), avec une répartition vers les **classes les plus âgées** pour la population d'étude. Mais **aucune différence significative** n'existe entre les populations popAATg- et popHOT I (Khi-deux, $p=0,65$).

b. Sexe

Deux éléments sont analysés dans cette catégorie : **le sexe et le statut reproducteur** (castrés ou entiers). Les données concernant le sexe et le statut reproducteur étaient disponibles pour tous les chiens de l'étude.

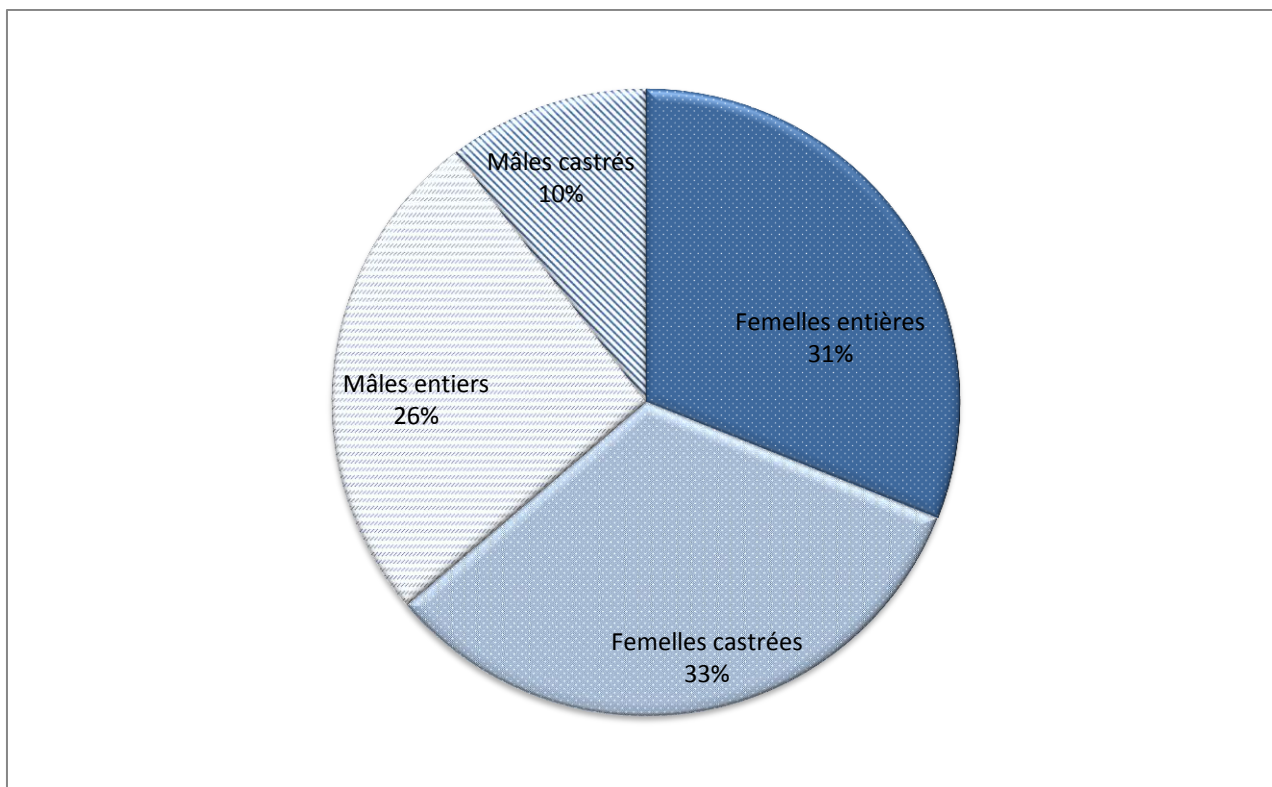
Les différentes populations sont découpées en quatre catégories : femelles stérilisées, femelles entières, mâles castrés et mâles entiers.

Les **femelles stérilisées** de la population popAATg+ représentent presque **la moitié** des individus contre seulement un tiers de **mâles entiers**. 60% des chiens sont des femelles.



Graphique 4 : Répartition de la population AATg+ par le sexe et le statut reproducteur

La population popAATg+ comprend majoritairement des femelles stérilisées. Les mâles castrés sont très peu représentés dans cette population avec seulement 6% des cas.



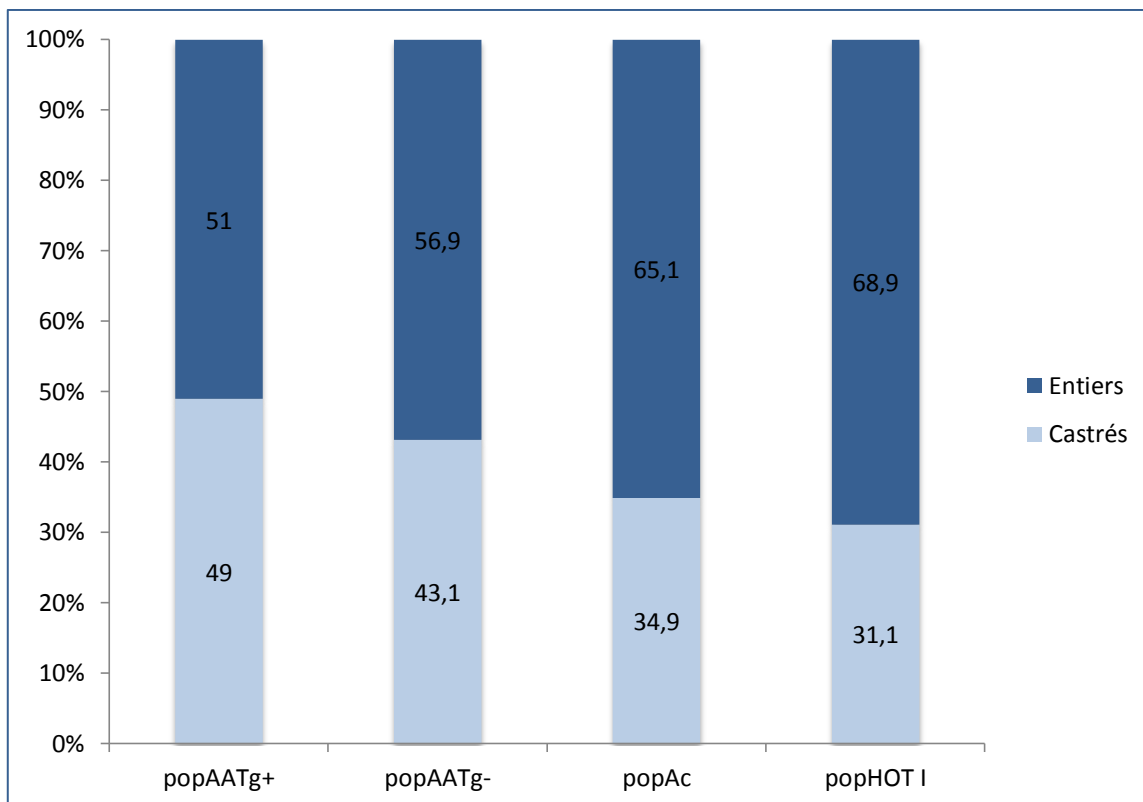
Graphique 5 : Répartition de la population AATg- par le sexe et le statut reproducteur

La population popAATg- comprend un tiers de femelles castrées, un tiers de femelles entières et un quart de mâles entiers.

Les chiens de popAATg- présentent une répartition différente : autant de femelles est représenté (**deux tiers** avec une sur deux stérilisée) et **un quart de mâles entiers**.

Aucune différence n'a été mise en évidence dans la répartition des sexes (Khi-deux, $p=0,16$). En testant un seul groupe (un sexe et statut reproducteur) face au reste de la population (exemple femelle stérilisée face aux trois autres groupes), il existe une **différence significative uniquement** entre les deux populations pour les **femelles entières** ($p=0,048$), plus nombreuses dans la popAATg-.

La comparaison avec les autres populations montre que la population **popAATg+** comprend **significativement plus d'animaux castrés** que les populations de référence ($p=0,043$ par rapport à la population popAc et $p=0,009$ par rapport à la population popHOT I) (Graphique 6)



Graphique 6 : Répartition des populations comparées par statut reproducteur

Les individus castrés sont minoritaires dans chaque population mais leur proportion est plus importante dans les populations d'étude.

c. Race

La race de l'animal est une information présente dans 96% des fiches remplies et envoyées par les vétérinaires. La principale difficulté a été de classer les chiens identifiés comme « croisé ». Nous avons fait le choix de les rassembler dans la classe « croisé », sans tenir compte de la race.

Tableau II : Comparaison des effectifs et pourcentages des races au sein des populations popAATg+, popAATg- et popLDHvet

La population AATg+ présente une diversité de races importantes. En bleu sont les races sur-représentées par rapport à la population popLDHvet.

Race	popAATg+		popAATg-		popLDHvet
	Effectifs	Pourcentage	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage
Croisé	14	12,7	9	15,3	
Setters	13	11,8	3	5,1	1,426
Labrador	10	9,1	4	6,8	6,87
Eurasier	7	6,4	2	3,4	0,144
Griffon Khortal	7	6,4	1	1,7	1,025
Boxer	4	3,6	5	8,5	3,14
Golden Retriever	4	3,6	4	6,8	3,87
Cavalier King Charles	4	3,6	0	0	2,194
Berger Allemand	4	3,6	3	5,1	5,58
Coton de Tuléar	3	2,7	0	0	0,972
Epagneuls	3	2,7	2	3,4	2,437
Cocker	3	2,7	1	1,7	4,7
Beagle	2	1,8	0	0	0,999
Bouvier Bernois	2	1,8	1	1,7	1,067
Dogue du Tibet	2	1,8	0	0	0,057
Montagne des Pyrénées	2	1,8	0	0	0,197
Beauceron	0	0	2	3,4	1,17
Berger Belge	0	0	2	3,4	0,22
Berger des Podhales	0	0	2	3,4	0,03
Bull Terrier	0	0	2	3,4	0,4
Jack Russel	0	0	2	3,4	2,02
Scottish Terrier	0	0	5	8,5	0,59
Teckel	0	0	2	3,4	1,79

Nous avons choisi de comparer les effectifs de races uniquement à la population popLDHvet, les autres populations comprenant des effectifs trop faibles, pour permettre une analyse fiable. L'analyse statistique a permis de mettre en évidence plusieurs éléments intéressants. Trois races sont significativement **sur-représentés** dans la population

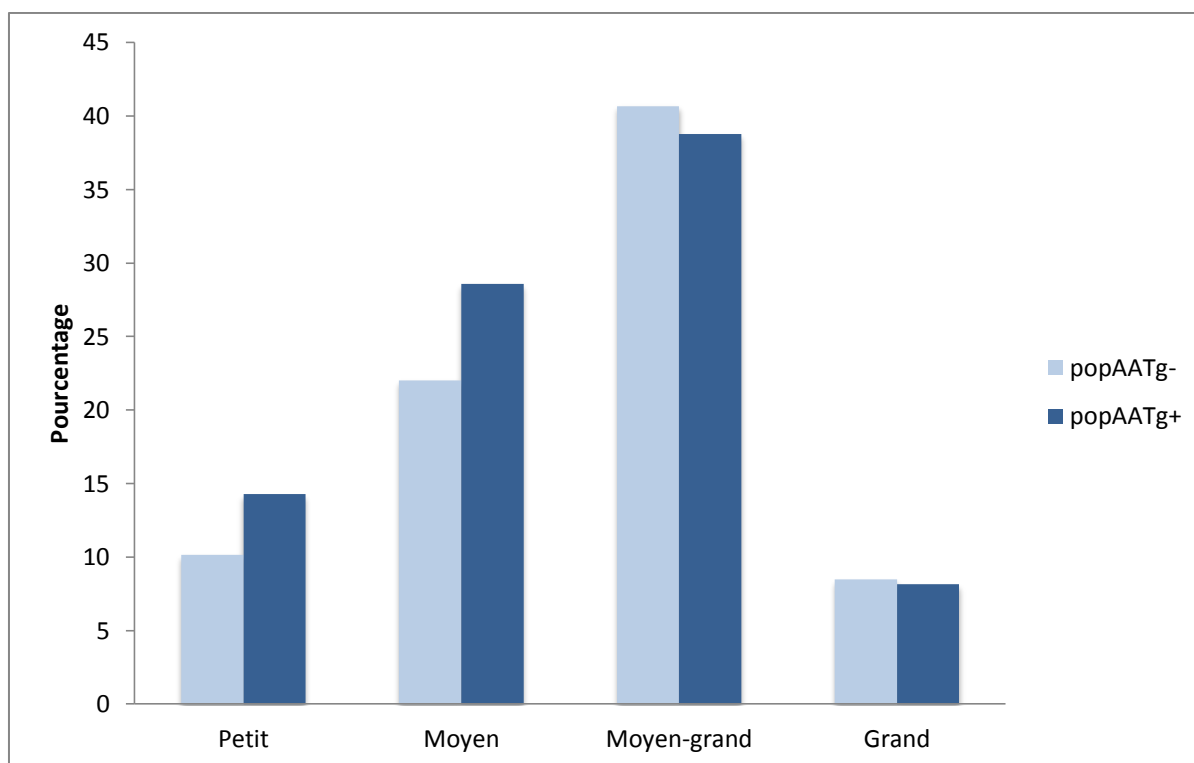
popAATg+ : **les Setters** ($p<0,01$), **les Eurasiers** ($p=0,01$) et **les Griffon Khortals** ($p=0,04$). Au sein de la population popAATg-, seul le **Scottish Terrier est significativement sur-représenté** (Khi-deux, $p<0,01$) par rapport à la population popLDHvet. Compte tenu, des faibles effectifs, nous avons choisi de ne pas comparer les deux populations d'étude (popAATg+ et popAATg-) entre-elles.

d. Poids et format

Les données de la bibliographie [11] s'accordent sur une représentation plus importante des races moyenne à grande dans la population d'hypothyroïdiens primaires. Nous avons décidé d'analyser le format. A partir des feuilles de commémoratifs, nous avons attribué à chaque race un format. Pour cela nous avons pris les standards de la race au niveau du poids puis découper de la façon suivante : petit format (chien de moins de 10kg), format moyen (chien entre 10 et 25 kg), format moyen-grand (chien entre 25 et 40kg) et grand format (chien de plus de 40kg).

Dans la population popAATg+, les formats **moyen et moyen-grand** sont les **plus représentés** avec respectivement 28% et 38% des chiens. (Graphique 7)

Dans la population popAATg-, les **mêmes groupes** de races sont les **plus représentés** (22% pour les formats moyens et 41% pour les formats moyen-grands). **Aucune différence significative** n'est mise en évidence concernant la répartition du format racial des chiens entre les popAATGg+ et popAATg- ($p=0,84$).



Graphique 7 : Répartition des populations popAATg+ et popAATg- en fonction du format de l'animal

Les races moyennes à grandes semblent être les races les plus représentées au sein de ces deux populations.

Nous avons par la suite comparé aux données du LDHvet (popLDHvet). **Une différence significative est notée** (Khi-deux, $p < 0,001$ pour la population popAATg+, $p = 0,001$ pour la population popAATg-). Les formats moyen et moyen-grands sont significativement **sur-représentés** par rapport à la population tout venant popLDHvet.

Les chiens atteints de thyroïdite à médiation immune en phase active (présence d'anticorps anti-thyroglobuline) sont plus jeunes et plus fréquemment castrés que ceux atteints d'hypothyroïdie avec une TSH élevée mais sans anticorps détectables.

Les chiens de race Setter, Eurasier et Griffon Khortals semblent plus touchés par une thyroïdite à médiation immune, ce qui concorde avec le fait que les formats des chiens entre 11 et 40kg qui sont aussi plus fréquemment atteints.

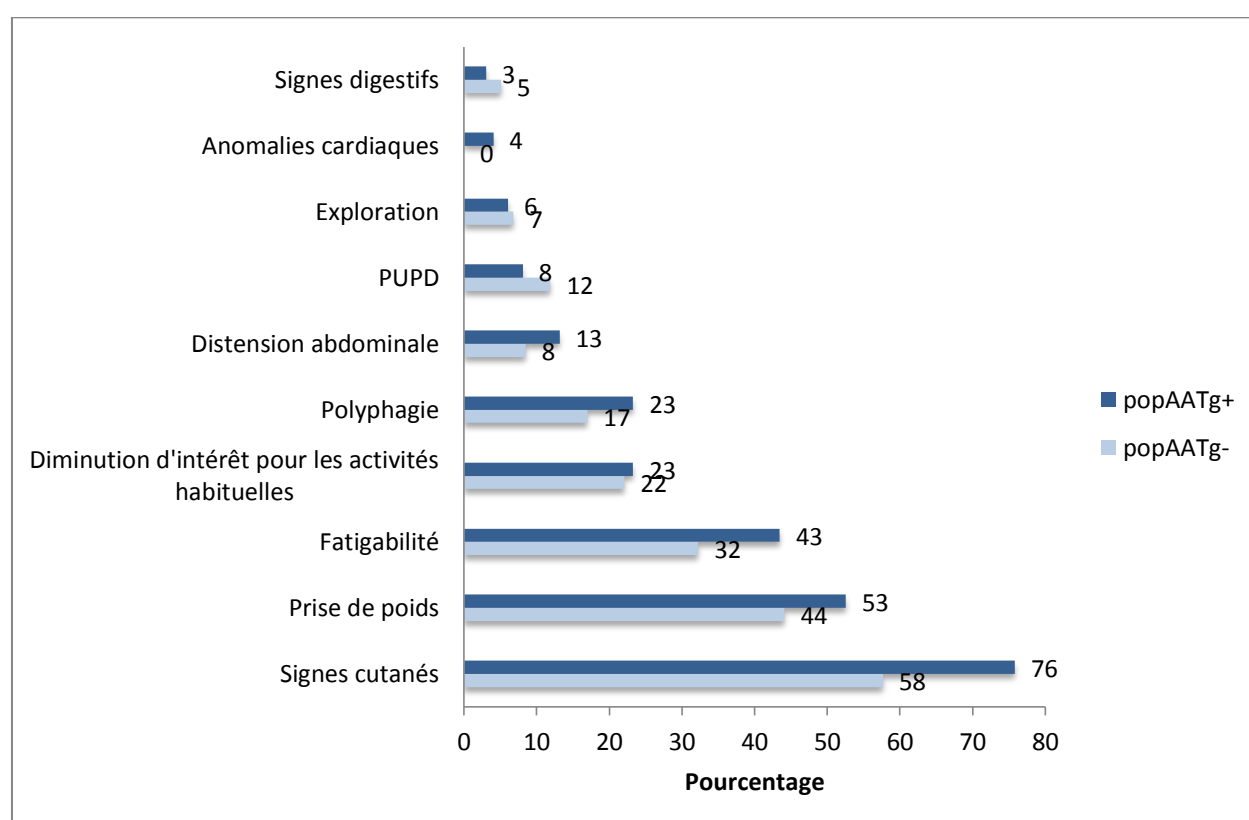
En revanche, le Scottish Terrier est surtout atteint d'hypothyroïdie due à une autre cause que la thyroïdite autoimmune (absence d'anticorps anti-thyroglobuline et TSH élevée).

2. Description des signes cliniques

Les signes cliniques sont très variés lors d'hypothyroïdie. Il a donc été nécessaire d'analyser après regroupement en catégories rassemblant plusieurs signes cliniques (signes généraux, signes comportementaux, signes cutanés, etc)

a. Profil clinique de la population

Le profil clinique décrit ici permet d'avoir une vue d'ensemble des signes et de leur fréquence pour les deux populations étudiées popAATg+ et popAATg-.



Graphique 8 : Profil clinique de la population AATg

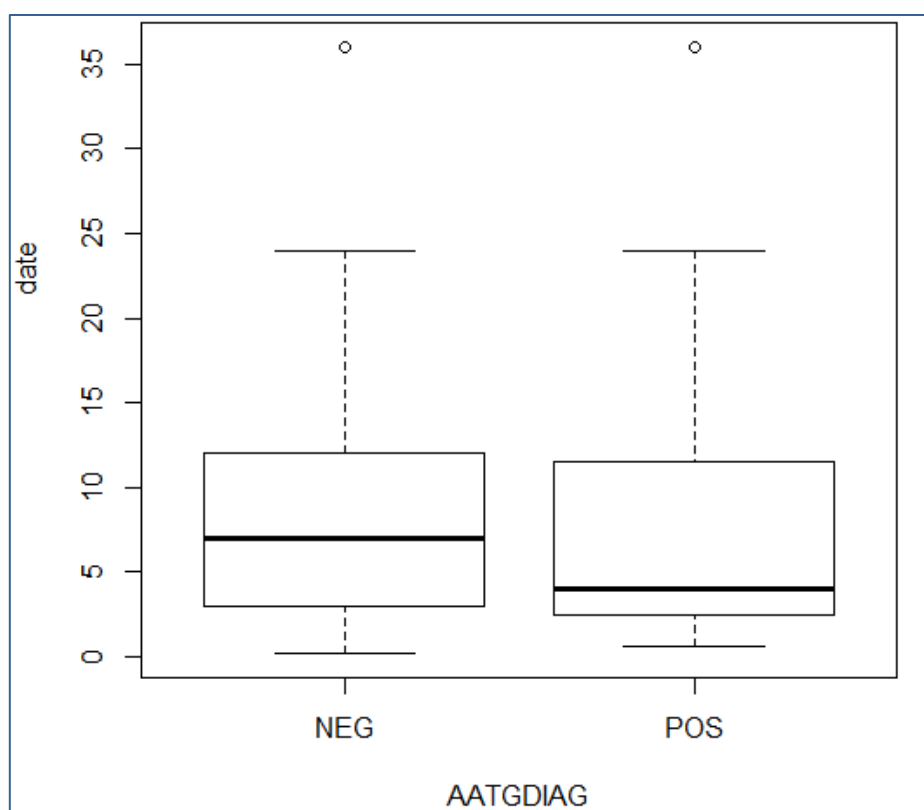
Les populations popAATg+ et popAATg- présentent un profil clinique avec principalement des signes cutanés et généraux. Les deux profils semblent assez proches en termes de fréquence d'apparition des signes cliniques généraux mais les signes cutanés sont plus présents chez popAATg+.

Nous décrirons plus en détail les signes par catégories. Les signes les plus fréquemment mis en évidence sont des signes cutanés. Ils sont présents chez les trois quarts des animaux hypothyroïdiens dans la population popAATg+. Les autres signes régulièrement

présents sont des signes généraux (tels que prise de poids et fatigabilité). Les changements de comportement notés par les propriétaires font aussi partie des signes d'appel. Une perte d'intérêt pour les activités habituelles est présente chez près d'un quart des animaux de l'étude.

Les **profils cliniques ne diffèrent pas significativement** entre les deux populations d'étude ($p=0,83$).

b. Antériorité des signes



Graphique 9 : Boîte de dispersion de l'ancienneté des signes cliniques des populations popAATg+ et popAATg-

La médiane de la population popAATg+ est inférieure à celle de popAATg- mais les dispersions semblent proches entre ces deux populations.

En moyenne, les signes étaient présents **depuis 7 mois** (écart-type de 8,4 mois) pour chez les chiens de la popAATg+ et de **11 mois** pour ceux de la popAATg- (écart-type de 10 mois). En revanche, la médiane de la popAATg+ est supérieure (7 mois) à celle de la population popAATg- (4 mois), avec des dispersions équivalentes entre les deux populations. L'ancienneté de l'apparition des signes cliniques n'est **pas significativement** (Mann Whitney, $p=0,25$) plus rapide lorsque des anticorps anti-thyroglobuline sont présents.

Au sein de chaque population d'étude, nous avons aussi séparé en deux groupes en fonction de l'ancienneté des signes : ceux dont les signes étaient présents depuis 8 mois et plus et ceux dont les signes étaient présents depuis moins de 8 mois. Il n'existe **pas de différence significative** entre ces deux groupes (Khi-deux, $p=0,16$).

c. Signes généraux

Les signes généraux sont parmi les signes les plus fréquemment rencontrés dans la population popAATg+ (89 données disponibles), 59 % ($n=60$) chiens présentent **au moins l'un des signes suivants** : la prise de poids (53%), la polyphagie (23%), la distension abdominale (13%) et la polyurie-polydypsie (9%).

Au sein de la population popAATg- (50 données disponibles), les signes généraux sont aussi les plus fréquemment rencontrés : la prise de poids dans 44%, la polyphagie dans 17%, la distension abdominale dans 8% et la polyurie-polydypsie dans 12% des cas.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux populations d'étude concernant la fréquence d'apparition de chacun de ces signes (Khi-deux, $p=0,20$ pour la prise de poids, $p=0,33$ pour la polyphagie, $p=0,36$ pour la distension abdominale, $p=0,59$ pour la PUPD).

d. Signes cutanés

Les signes cutanés font partie de principaux signes d'appel de l'hypothyroïdie. Dans notre population **popAATg+** (93 données disponibles), ces signes sont **présents** chez 75 chiens inclus (**76%**). Parmi ceux-ci, 36 individus présentent un aspect anormal du poil (37%) avec comme descriptions principales sec (25%), terne (19%) et clairsemé (17%).

Les autres anomalies cutanées sont des dépilations qui peuvent être bilatérales dans 60% des cas et/ou symétriques dans 47%. Les dépilations sont bilatérales et symétriques chez 32 individus soit 33%.

Les anomalies de l'aspect de la peau sont aussi répertoriées : elle peut être épaissie (20%), séborrhéique (29%), fine (24%) ou sèche (25%). La mélanose est présente dans 23% des individus avec des signes cutanés.

D'autres signes sont aussi présents : pyodermite (25%), comédons (11%), prurit (25%) et calcinose (5%).

Un seul animal présente un myxoedème.

Au sein de la population **popAATg-** (49 données disponibles), 58% ($n=34$) chiens présentent **au moins un signe** d'anomalie cutanée. Un poil anormal est noté chez 17 chiens (29%) avec comme principales anomalies notées : un poil sec (6 chiens), un poil terne (4), un poil cassant (2) ou gras (2).

Des dépilations sont aussi souvent répertoriées bilatérales dans 25% des cas et/ou symétriques dans 24%.

Des anomalies de la peau sont aussi notées : séborrhéique (18%), sèche (13%), fine (11%) et épaissie (9%). Une mélanose est rapportée dans 10% des cas.

D'autres signes sont présents : pyodermite (7%) et du prurit (4%).

Aucune **différence** significative n'a été mise en évidence **entre les deux populations popAATg+ et popAATg-**. Il y a **significativement plus de signes cutanés** dans la population **popAATg+** (Khi-deux, $p=0,01$).

La silhouette présente sur la feuille de commémoratifs (Annexe 1) a été utilisée dans 26% (25 cas) de la population popAATg+. Pour interpréter la silhouette, nous avons choisi de la découper en zones : flancs, dos, queue, cou, membres, ventre, thorax, oreilles et chanfrein. Les localisations préférentielles des anomalies cutanées sont les flancs (31%) et la queue (34%). Les membres postérieurs (de la cuisse à l'extrémité des doigts) présentent des lésions dans 24% des cas. Les autres localisations citées par les vétérinaires traitants sont le dos (17%), le ventre (17%) et le cou (14%).

Dans la population popAATg-, les anomalies cutanées sont principalement notées au niveau de la queue et des flancs (45% chacun). Les autres localisations sont le dos (20%) ou le cou (20%).

Il n'existe **pas de différence significative** entre les deux silhouettes des deux populations popAATg+ et popAATg- (Khi-deux, $p=0,18$).

e. Signes comportementaux

Les signes comportementaux font partie des signes d'appel de l'hypothyroïdie. Dans la population popAATg+, 49 chiens (**50%**) présentent des signes comportementaux dont une fatigabilité (43%), un désintérêt pour les activités habituelles (23%) et un comportement d'exploration diminué (8%).

Les signes comportementaux sont aussi très présents au sein de la population popAATg- : 24 chiens soit **41%** ont au moins une anomalie au niveau de leur comportement dont 32% une fatigabilité, 22% un désintérêt pour les activités habituelles et 7% un comportement d'exploration diminué.

Aucune différence significative sur la fréquence des signes comportementaux n'est mise en évidence entre les deux populations d'étude (Khi-deux, $p=0,26$).

f. Signes nerveux et musculaires

Les signes nerveux rapportés sont rare de la population popAATg+ : des crises épileptiformes (1 cas), une tête penchée (1 cas) et une neuropathie (1 cas).

Les anomalies musculaires rapportées sont de l'amyotrophie pour un chien présentant par ailleurs une polyphagie et une laxité ligamentaire pour 3 autres (3%).

Au sein de la population popAATg-, de l'amyotrophie est rapportée dans 3 cas (5%) et une laxité ligamentaire est notée sur 2 chiens.

Il est important de noter que trois chiens présentent un masque tragique.

Compte tenu du faible nombre de ces cas, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée.

g. Signes cardiovasculaires et hématologiques

La seule anomalie cardiovasculaire rapportée ici est la bradycardie. Elle a été notée chez 5 chiens de la population popAATg+ soit 5% des cas, et jamais dans la population popAATg-.

Aucune analyse statistique n'a pu être réalisée.

h. Signes digestifs

Dans la population popAATg+, ces signes sont **rares** : seuls trois chiens présentent pour l'un de la diarrhée et les deux autres des vomissements.

Trois chiens de la population popAATg- présentent de la diarrhée et un seul des vomissements.

L'analyse statistique n'a pas pu être réalisée compte tenu des faibles effectifs de cas.

i. Signes liés à la reproduction

Les signes liés à la reproduction sont **très peu nombreux au sein de notre étude**. Un animal présente une atrophie testiculaire. Chez les femelles entières, trois femelles présentent un anoestrus et deux une galactorrhée qualifiée de pseudogestation.

j. Signes divers

Certains signes particuliers sont rapportés : un chien (1%) présente des signes de frilosité et deux des otites (1,9%) dans la popAATg+.

Nous avons, par la suite, réalisé une analyse statistique entre la fréquence de chacun de ces signes au sein de la population popAATg+ par rapport aux populations de référence popAc et popHOT I. Il n'y a **pas de différence significative** pour aucun des signes précédemment énumérés (TableauIII).

Tableau III : Récapitulatif des analyses statistiques réalisées sur les signes cliniques entre les populations popAc, popHOT I et popAATg+.

Il n'existe pas de différence significative au niveau de la fréquence d'apparition des signes cliniques entre popAATg+ et les deux autres populations.

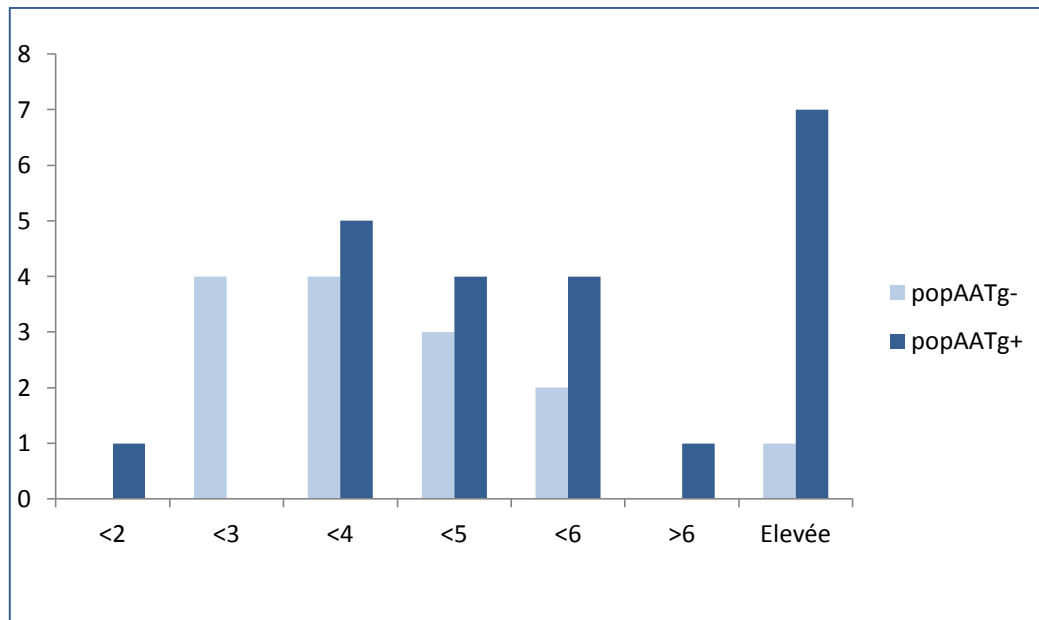
Signes cliniques	popAc	popHOT I
Prise de poids	0,98	0,98
Signes cutanés	0,42	0,15
Fatigabilité	0,06	0,82
Désintérêt pour les activités habituelles	0,67	0,47
Polyphagie	0,27	0,45
PUPD	0,20	0,06

Lorsque la thyroïdite est en phase active (présence sanguine d'AATg), les signes cutanés sont plus fréquents. En revanche, les signes généraux et l'ancienneté de l'émergence clinique ne semblent pas différer des autres cas d'hypothyroïdie.

3. Description des paramètres biochimiques

Compte tenu du faible nombre de cas pour lesquels les valeurs biochimiques sont renseignées, le choix a été fait de ne présenter que les valeurs du **cholestérol**.

22 chiens présentent une hypercholestérolémie dans la population popAATg+ et 14 pour la popAATg-. De nombreux résultats renseignés par les vétérinaires sont « supérieurs à » (1 individu « supérieur à 3 », 3 cas « supérieur à 4 », 4 chiens « supérieur à 5 »). L'interprétation est donc **difficile** et l'analyse statistique n'a pas pu être réalisée.



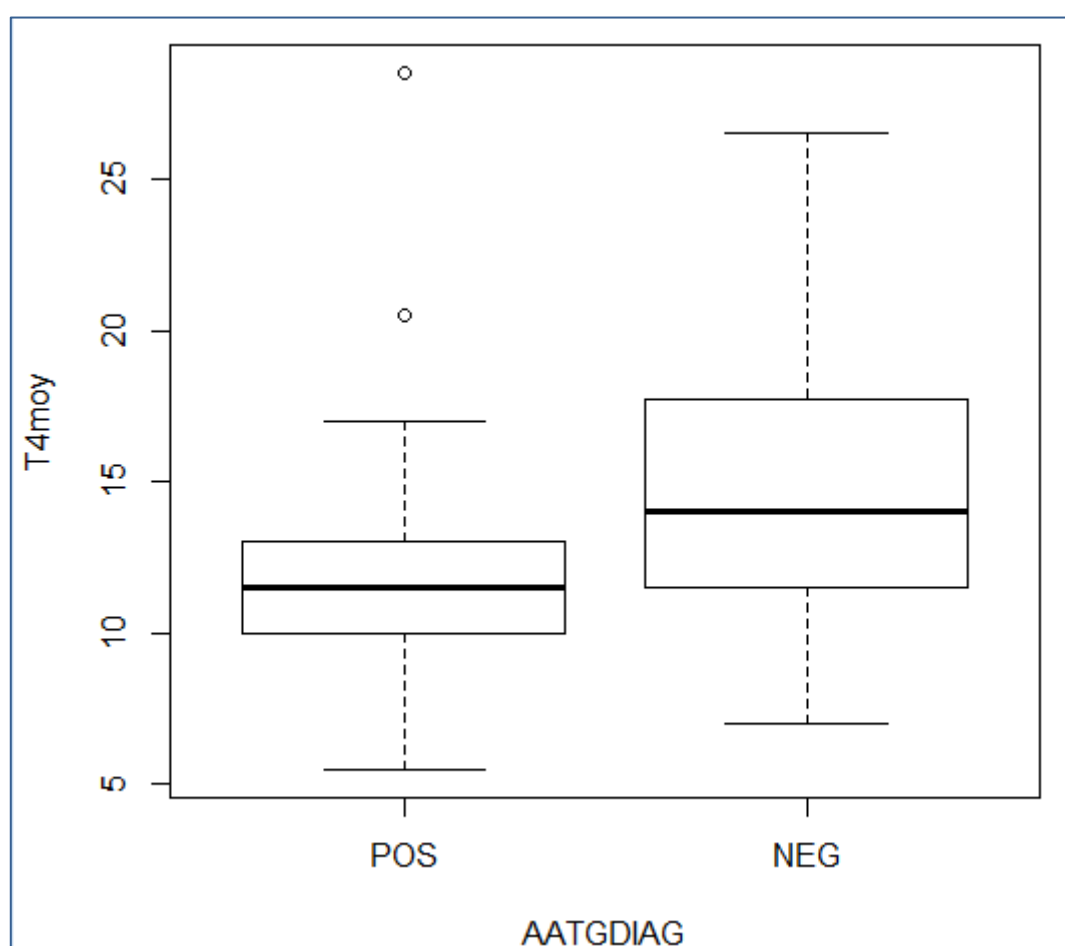
Graphique 10 : Répartition des dosages de cholestérol des populations popAATg- et popAATg+

L'interprétation est difficile compte tenu des nombreuses données manquantes. Nous pouvons néanmoins noter que l'ensemble des valeurs de cholestérol sont supérieures aux valeurs de référence d'un chien sain.

4. Paramètres biologiques de la thyroïde : T4libre, TSH et anticorps anti-thyroglobuline

Pour chaque dossier, deux dosages de T4libre ont été effectués selon le protocole fourni par le LDHvet. Pour chaque cas, une interprétation a été réalisée par le service du LDHvet Nantes-Oniris, donnant lieu à deux statuts différents : HO (hypothyroïdie = dont les deux dosages de T4libre sont inférieures à 17pmol/L) ou N (normal= valeurs de T4libre dans les valeurs de référence pour un chien sain soit 18 à 40 pmol/L).

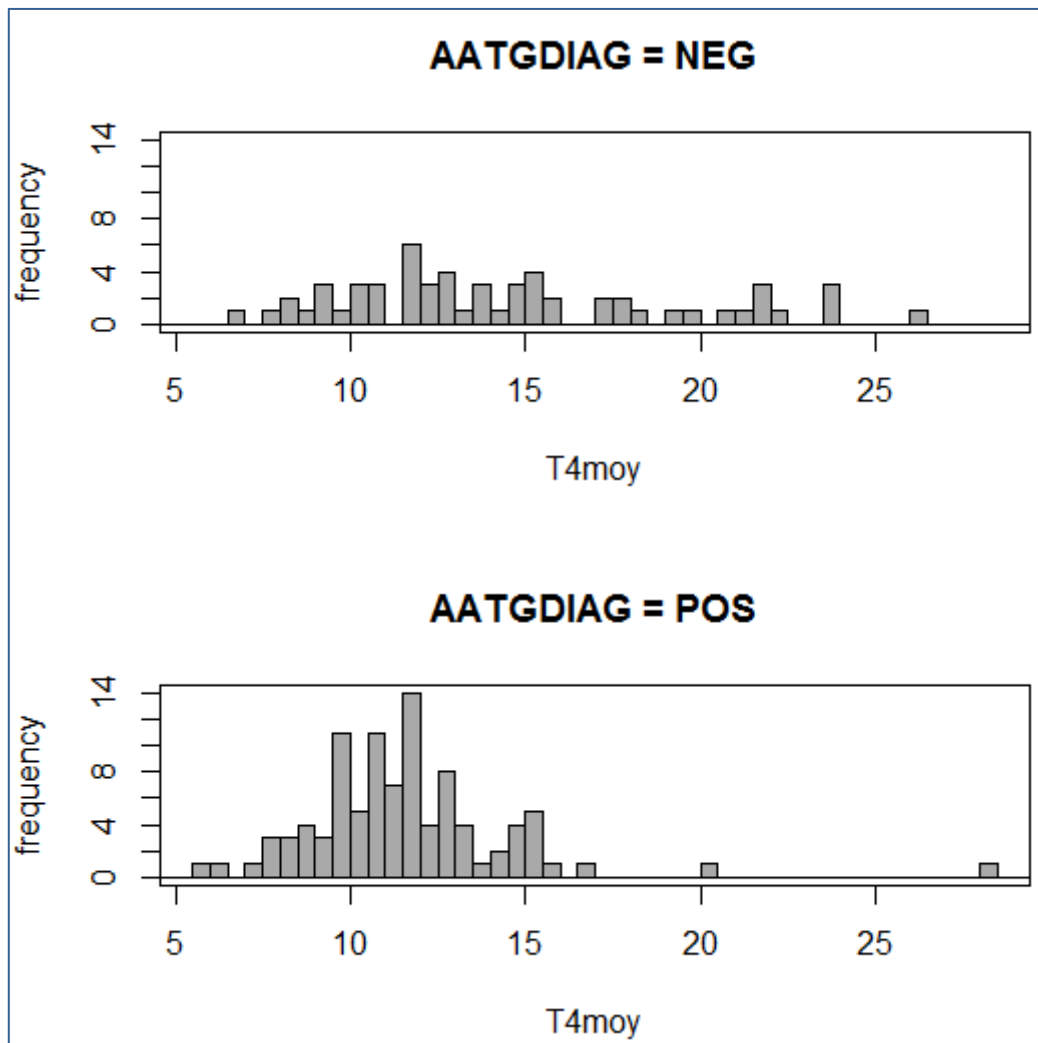
a. Dosage de la T4libre



Graphique 11 : Boite de dispersion de la T4libre moyenne des populations popAATg+ et popAATg-

Les valeurs moyennes de T4libre sont plus élevées et plus dispersées dans la population popAATg-

La **dispersion** des valeurs de T4libre moyenne est **plus large** dans la population popAATg- avec une **médiane plus élevée** (14 pmol/L, minimum : 7pmol/L, maximum : 26,5pmol/L) que dans la population popAATg+ (11,5pmol/L, minimum : 5,5pmol/L, maximum : 28,5pmol/L). L'analyse permet de mettre en évidence une **différence significative des valeurs de T4libre** entre popAATg+ et popAATg- (Mann-Whitney $p < 0,01$).



Graphique 12 : Répartition des valeurs de T4libre moyenne des populations popAATg+ et popAATg-.

La population popAATg+ présente plus de chiens avec de faible T4libre.

Nous avons décidé de créer deux groupes en fonction de la valeur de T4libre moyenne. La valeur seuil (14pmol/L) a été choisie à l'aide de l'histogramme précédent. L'analyse statistique a permis de mettre en évidence une **différence significative** montrant plus de chiens ayant une T4libre moyenne **supérieure à 14** dans la population **popAATg-** que dans la population popAATg+.

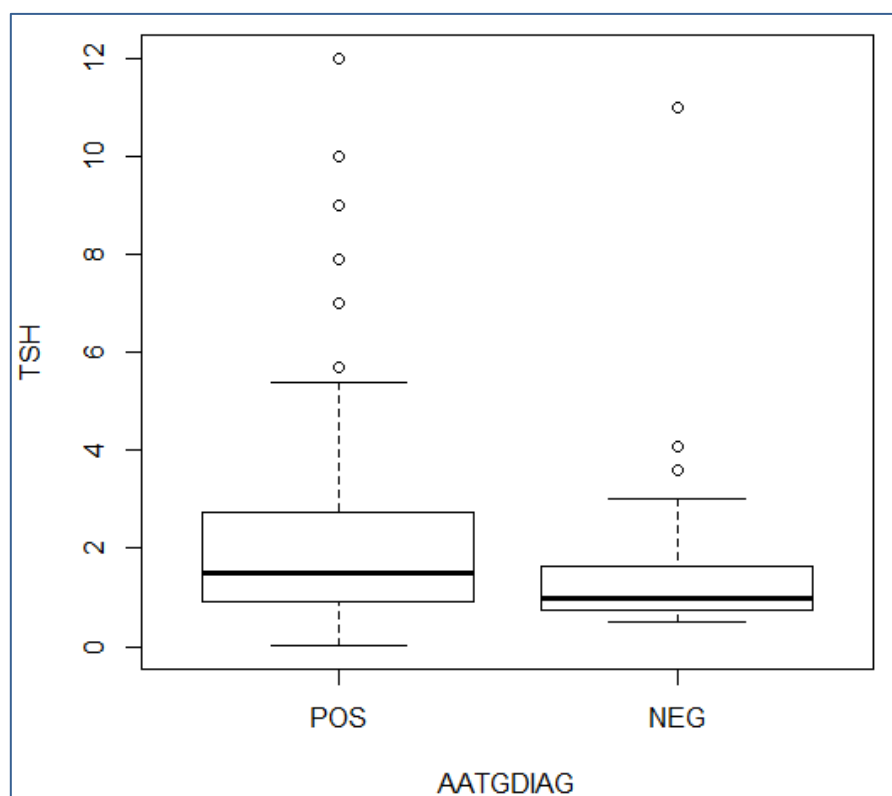
Tableau IV : Effectifs des populations popAATg+ et popAATg- en fonction de l'interprétation diagnostique du dosage de T4libre

La population popAATg- présente plus d'individus dont la moyenne de la T4libre est supérieure à 17pmol/L (28,8% dans popAATg- et 3,2% dans la popAATg+).

	Interprétation de la T4libre	
	HO	N
popAATg+	93	3
popAATg-	42	17

Nous avons réalisé une analyse statistique mettant en évidence une **différence significative**. Cela signifie donc que l'interprétation du dosage en T4libre est significativement différente selon la population à laquelle appartient l'individu. A l'aide d'un modèle linéaire généralisé, la population popAATg+ comprend **12,5 fois plus de chiens** avec une valeur de T4libre moyenne inférieure à 17pmol/L ($p < 0,01$, OR = 12,54, pour un intervalle de confiance de 95% 1,38-4,02, pour HO avec N=1).

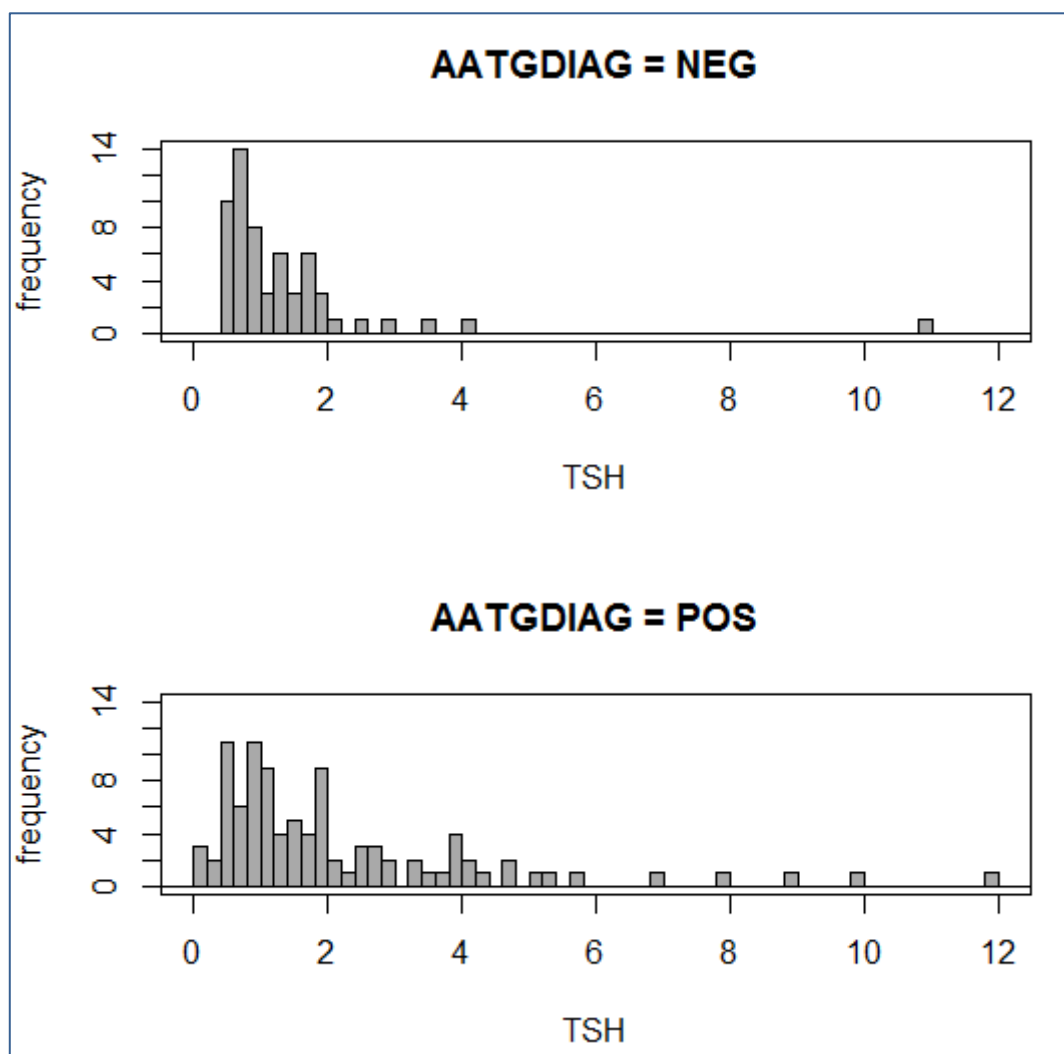
b. Dosage de la TSH



Graphique 13 : Boite de dispersion de la TSH des populations popAATg+ et popAATg-

La dispersion est plus importante au sein de la population popAATg+ avec une médiane supérieure par rapport à la population popAATg-.

A l'aide du graphique précédent, nous pouvons noter une **dispersion moins importante** des valeurs de TSH au sein de la population popAATg- dont la **médiane** (1µg/L, minimum : 0,1, maximum : 10) est **légèrement inférieure**, par rapport à la population popAATg+ (1,5 µg/L, minimum : 0,5, maximum : 4,1).



Graphique 14: Répartition des populations popAATg+ et popAATg- en fonction des valeurs de TSH.

Dans nos deux populations, les chiens ont majoritairement des valeurs de TSH inférieure à 2µg/L

En regroupant les chiens en fonction de la concentration en TSH en deux groupes (<2 et ≥2 µg/L) en fonction de la dispersion des valeurs des titrages en AATg dans l'histogramme précédent, une **différence significative** (Khi-deux, $p < 0,001$) est mise en évidence entre les populations popAATg+ et popAATg-. Cette dernière présente donc **significativement plus d'individus** dans le groupe « TSH<2 » que la seconde.

Comme pour la T4libre, le dosage de la TSH donne lieu à une interprétation avec deux statuts cette fois-ci : HE (hyperTSHémie compatible avec une hypothyroïdie primaire, ce diagnostic est établi pour un chien ayant une concentration en TSH supérieure à 0,45µg/L et des concentrations en hormones thyroïdiennes inférieure à 17pmol/L) et DISC

(discordant, ce diagnostic est établi pour un chien dont les paramètres discordent avec le diagnostic classique d'hypothyroïdie, c'est à dire une concentration en TSH est élevée mais des valeurs de T4libre dans les valeurs de référence d'un chien sain ou TSH dans les valeurs de référence d'un chien sain ($<0,45\mu\text{g/L}$), mais une T4libre inférieure à 17pmol/L et un titrage en AATg positif).

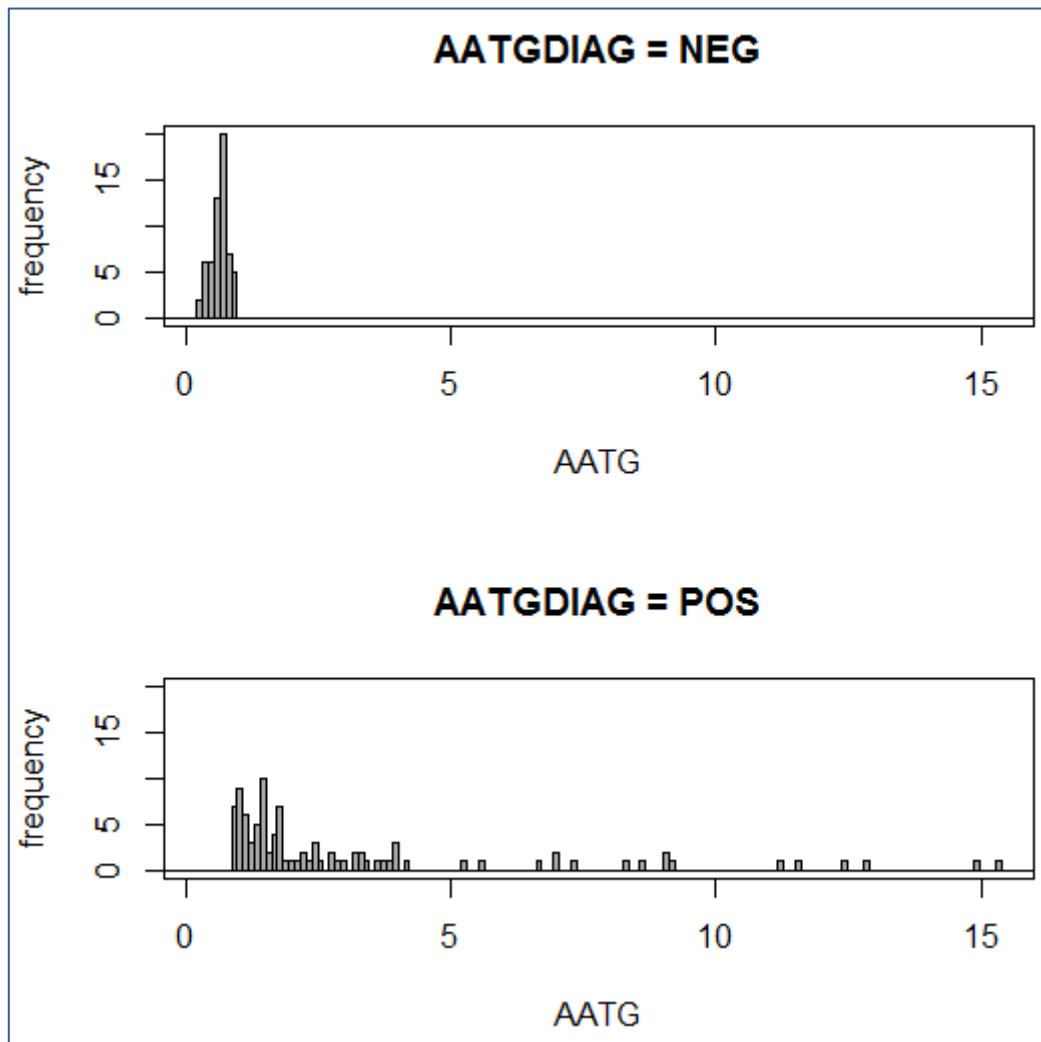
Tableau V : Répartition des populations popAATg+ et popAATg- en fonction de l'interprétation diagnostique par le dosage de TSH.

La population popAATg+ présente moins de chiens avec une TSH discordante par rapport au dosage de T4libre

	Interprétation de la TSH	
	HE	DISC
popAATg+	88	8
popAATg-	42	17

Une analyse statistique sur ces deux groupes met en évidence une différence significative entre les populations popAATg+ et popAATg-. A l'aide d'un modèle linéaire généralisée, il existe **environ 4,5 fois plus de chiens** appartenant au groupe **DISC dans la population popAATg-** que dans la population popAATg+ ($p<0,01$, OR : 4,5, pour un intervalle de confiance de 95% : 1,83-11,69, pour HE avec DISC=1)

c. Dosage des anticorps anti-thyroglobuline



Graphique 15 : Répartition des populations popAATg+ et popAATg- en fonction du titrage enn AATG

Au sein de la population popAATg+, il semble que les effectifs soient plus importants pour un titrage inférieur à 2.

Dans la population popAATg+, il semble qu'il existe deux valeurs qui marquent une différence importante d'effectifs : 200% et 400% supérieure au seuil de positivité du test. Au sein de la population popAATg-, il ne semble pas qu'il y ait de différence d'effectifs.

La quantité d'anticorps et la fréquence d'apparition des signes cliniques ont été étudiées conjointement. Nous avons donc décidé de séparer notre population popAATg+ en plusieurs groupes selon de la valeur du titrage en AATg : entre 90 et 200% supérieur au seuil de référence, entre 200 et 400%, entre 400% et 900% et plus de 900%.

Cependant, **aucune différence significative** n'a été mise en évidence entre ces groupes.

Tableau VI : Récapitulatif des analyses statistiques réalisées sur les signes cliniques entre les groupes de la population popAATg+

Il n'existe pas de différence significative au niveau de la fréquence d'apparition des signes cliniques entre des chiens ayant des valeurs d'AATg différents au sein de la population popAATg+.

Signes cliniques	p
Prise de poids	0,87
Signes cutanés	0,20
Signes comportementaux	0,60
Polyphagie	0,44
PUPD	0,42

B. Interprétation des résultats

1. Résumé et interprétation des résultats obtenus

Les chiens atteints de thyroïdite à médiation immune en phase active (présence d'AATg) sont plus jeunes et plus fréquemment castrés que ceux atteints d'hypothyroïdie de cause indéterminée.

La thyroïdite lympho-plasmocytaire touche des individus plus jeunes que les autres causes d'hypothyroïdie. De plus, ces chiens sont plus souvent des chiens stérilisés.

Les chiens de race Setter, Eurasier et Griffon Khortals sont plus touchés par une thyroïdite à médiation immune. Ces races étant par ailleurs de format moyen-grand et donc dans la catégorie « races de format moyen et moyen-grand » qui sont aussi plus fréquemment atteints. Une prédisposition pour les races de format moyen et moyen-grand (notamment les trois races citées ci-dessus) est présente dans les cas de thyroïdite lympho-plasmocytaire

En revanche, le Scottish Terrier est surtout atteint d'hypothyroïdie due à une autre cause que la thyroïdite autoimmune (absence d'anticorps anti-thyroglobuline et TSH élevée) et semble donc aux hypothyroïdies fonctionnelles ou à une atrophie idiopathique de la thyroïde.

En phase active de la thyroïdite, les signes cutanés sont plus fréquents. Par contre, les signes généraux et l'ancienneté des signes cliniques ne semblent pas différer des autres cas d'hypothyroïdie.

La présence d'AATg prédispose à l'apparition de signes cutanés dans l'hypothyroïdie canine. La fréquence et l'intensité des signes cliniques ne sont pas corrélées à une valeur plus élevée d'AATg, donc à l'intensité de la phase active. Aucune différence n'est mise en évidence entre les signes cliniques et leur fréquence des populations présentant des valeurs différentes d'AATg supérieures au seuil de positivité.

En présence d'AATg, il y a significativement plus souvent une valeur de TSH supérieure et de T4libre inférieure aux valeurs de référence d'un chien sain qui conduisent à proposer un diagnostic d'hypothyroïdie « primaire ».

En présence d'AATg, il y a significativement plus de chances d'obtenir des valeurs de TSH et de T4libre correspondant à une hypothyroïdie primaire, donc leur présence est associée à une hypothyroïdie primaire.

Au contraire en l'absence d'AATg, les hypothyroïdies fonctionnelles semblent plus fréquentes.

III. Discussion

A. Matériels et méthodes

1. Choix des populations étudiées et des critères d'inclusion/exclusion

La principale difficulté afin de créer les populations d'étude a été de décider d'écarter subjectivement certains dossiers dans lesquels il manquait des données importantes. Cela a entraîné un biais d'échantillonnage, qui n'a pas été compensé par une augmentation de la taille de l'échantillon, puisque l'étude était limitée à une année scolaire. De plus, un certain nombre de cas présente un titrage en AATg douteux (compris entre 90% et 100% du seuil de référence) et a été incorporé soit dans la population popAATg- soit dans popAATg+ en fonction des dosages de T4libre et de TSH, ce qui a créé un biais supplémentaire.

2. Choix des populations de référence

Nous avons fait le choix de prendre trois populations de référence. La population popLDHvet ne représente pas la population canine française puisque la plupart des individus sont médicalisés et suspectés de dysendocrinie ou de maldigestion, il existe notamment dans celle-ci des sur-représentations des chiens pure race (en raison des prédispositions raciales à certaines maladies). De plus, il ne s'agit pas non plus d'une population d'animaux tout venant puisqu'ils présentent souvent des anomalies cliniques ou biologiques. Seulement cette population de grande taille permet de s'approcher d'une **population canine française médicalisée**.

Les populations popAc et popHOT I représentent toutes les deux des échantillons de chiens diagnostiqués hypothyroïdiens (par les signes cliniques et les paramètres biologiques). Le choix d'avoir comme référence deux groupes d'individus hypothyroïdiens semblait intéressant pour plusieurs raisons. Premièrement, confronter le profil clinique et

épidémiologique des populations avec et sans AATg (individus confirmés ou seulement suspects hypothyroïdiens) à des populations d'hypothyroïdiens. Deuxièmement, étant deux populations extraites de la population canine française, cela permet d'éviter certains biais (races les plus présentes, médicalisation des animaux, habitudes des vétérinaires,...) par rapport à des études réalisées dans d'autres régions géographiques. La principale difficulté réside principalement au niveau des répartitions de l'âge des populations, en effet les individus appartenant à popAc et popHOT I sont des hypothyroïdiens et traités à un stade plus avancé que les individus de popAATG+. Au sein de la population popHOT I, nous ne connaissons pas la proportion des différentes atteintes thyroïdiennes (par exemple combien sont touchés par une thyroïdite à médiation immune), les anticorps anti-thyroglobuline n'ont pas été titrés pour chaque individu de la population : en effet seuls 47 des 347 chiens de l'étude ont eu un titrage des AATg. Pour la population popAc, les critères d'inclusion était le titrage positif d'AATg, mais qui à l'époque était réalisé principalement sur des chiens jeunes adultes et non systématiquement sur des animaux hypothyroïdiens comme dans notre étude.

3. Choix des protocoles d'exploration et des variables utilisées

a. Choix du protocole d'exploration

Le choix d'utiliser le dosage de la T4libre plutôt que la T4totale permet en théorie de s'affranchir des variations liées aux protéines sanguines. En pratique, chaque individu présente un système différent d'interactions protéines-hormone. En revanche, l'utilisation de la moyenne deux prélèvements systématiquement séparés d'environ 90 minutes diminue le biais des variations de la thyroxinémie au cours de la journée et dû au stress.

b. Variables

L'interprétation des feuilles de commémoratifs (Annexe 1) a été une des parties les plus difficiles à réaliser. En effet, différentes parties sont présentes sur cette feuille : animal, propriétaire, signes cliniques, signes biologiques, traitement et suspicion. La partie « signes cliniques » correspond principalement à un ensemble de case à cocher en cas de présence de signes ce qui permet d'éliminer le biais de l'interprétation. Seulement certains critères (aspect du poil, pigmentation, silhouette à compléter) sont des questions ouvertes. Nous

avons dû choisir de regrouper les termes utilisés par les vétérinaires afin d'interpréter notamment l'aspect du poil ce qui peut créer des biais d'interprétation.

De même, l'utilisation des données de la silhouette a nécessité de découper en zones, l'animal pour regrouper les régions indiquées par les vétérinaires par souci d'homogénéité. Le découpage utilisé dans la population popHOT I a été partiellement repris, mais nous n'avons l'information que pour 37% des chiens présentant des signes cutanés l'information de la localisation des lésions. Le nombre total de données de l'étude est de 45, il n'a été possible d'exploiter que de façon descriptive les données.

B. Profil épidémiologique de la population AATg

1. Age

Au sein de la population popAATg+, la classe d'âge la plus représentée est celle de 4-8 ans ce qui correspond aux données des auteurs qui considèrent que le jeune adulte est le plus touché dans la thyroïdite lympho-plasmocytaire [11][32].

Il aurait été intéressant d'avoir une étude avec **un nombre plus important de cas**. En effet, une classe d'âge (4-8 ans) ressort de notre étude par rapport aux chiens hypothyroïdiens tout venant, ainsi qu'un âge plus jeune d'apparition de la thyroïdite que dans les autres hypothyroïdies. Avec de plus grands effectifs, cette analyse serait d'autant plus pertinente.

2. Sexe

Les facteurs sexe et statut reproducteur sont souvent intéressants à étudier dans les cas de dysendocrinie. Actuellement, de plus en plus de chiens sont stérilisés jeunes. Sur la population du LDHvet, 78% des animaux (sur 18108 chiens au total) étaient entiers sur les données récoltées durant l'année 2000 et plus que 57% (sur 26919 individus au total) en 2014. Cela peut expliquer la proportion plus importante d'animaux stérilisés dans notre population par rapport aux populations popAC et popHOT I, indépendamment de l'influence de l'hypothyroïdie.

Il est intéressant de noter que les femelles entières sont sous-représentées dans la population popAATg+. Or, en théorie elles devraient être plus représentées dans les

maladies à médiation immune en raison des perturbations des processus immunitaires, liées à la reproduction.

3. Race

L'analyse des races est compliquée par différents problèmes. Le premier est un **manque d'effectifs** dans de nombreuses races (très nombreuses chez le chien, des effectifs de populations très importants auraient permis de limiter ce fait). D'autre part que la mention « croisé » soit notée, un certain nombre d'individus n'appartiennent pas à une race pure et est seulement assimilé à la race la plus marquante sans être noté « croisé ». Cela s'explique par le fait que les vétérinaires n'ont pas toujours l'information ou ont tendance à vouloir plaire aux propriétaires, lorsqu'ils remplissent la feuille de commémoratifs. Il est difficile d'interpréter cette information. De plus, comparer notre population aux autres populations d'hypothyroïdiens primaires afin de détecter si une race serait plus présente dans les cas de thyroïdite dépend d'un facteur : l'engouement envers certaines races (par exemple récent pour les Jack Russel et les Bouledogues) à des populations de référence.

Le Scottish Terrier est une race connue pour être prédisposée pour une atteinte hépatique : hépatopathies vacuolaires idiopathiques qui toucherait 65% de la population de cette race. Cette atteinte hépatique comme toute autre atteinte métabolique peut entraîner des modifications de la régulation thyroïdienne. Cela correspond au « euthyroid sick syndrom ». La représentation importante de cette race dans ces hypothyroïdies fonctionnelles peut donc en être liée à cette prédisposition hépatique.

4. Format/poids

Le choix a été fait d'analyser le poids et le format. Divers biais peuvent interférer. En effet, nous avons dû tout d'abord attribuer aux races un format, pour cela nous avons pris les standards de la race au niveau du poids puis découper de la façon suivante : petit format (poids standard inférieur à 10 kg), format moyen (entre 10 et 25kg), format moyen-grand (entre 25 et 40 kg) et grand format (plus de 40 kg). Il existe un biais subjectif par l'auteur de ce choix notamment pour les poids standards pouvant appartenir à deux catégories.

L'utilisation du paramètre poids est difficile puisque de nombreux chiens de l'étude présente un surpoids. Il semblait donc plus intéressant de se tenir uniquement au paramètre format pour l'analyse statistique.

Dans notre étude, les races de format moyen et moyen-grand sont plus représentées mais pas de manière significative. Les données de la littérature mettent en avant une prévalence plus importante des races moyennes à grandes, mais les races de petites tailles peuvent tout autant être touchées [11] comme ce que nous retrouvons dans notre étude.

C. Signes cliniques et biologiques des populations popAATg+ et pop AATg-

1. Ancienneté des signes

La date d'apparition des signes cliniques n'est fournie que dans environ la moitié des cas (53%) dont sept où l'information « quelques mois ou années » est présente. Pour ces derniers cas, le choix a été fait d'attribuer à ces dénominations une valeur (quelques mois = 4mois, quelques années = 36 mois). Ce choix peut être source d'erreur même si elle minimise le biais des données. En effet, il est décrit qu'entre le début du déclenchement du processus de la thyroïdite lympho-plasmocytaire et l'apparition des signes cliniques, il y a un décalage puisqu'une grande partie du tissu thyroïdien doit être détruite pour entraîner une nette baisse de T4 pour que des signes apparaissent.

2. Signes généraux

Les signes généraux sont présents dans 60% des cas des deux populations dont la prise de poids, qui représente environ la moitié des cas (53% dans la population popAATg+ et 44% dans popAATg-). Cela justifie que dans la littérature ce soient des signes d'appel de l'affection.

Au sein des signes généraux, la prise de poids et l'obésité sont souvent rapportés. Aujourd'hui, nous savons que l'hypothyroïdie modifie le métabolisme général, et notamment une baisse des besoins énergétiques et une accumulation de lipides (diminution

de la lipolyse et du catabolisme du cholestérol). Cependant, l'obésité peut en retour perturber les équilibres hormonaux au sein de l'organisme et peut donc intervenir dans la mise en place d'hypothyroïdie. Il est donc difficile de savoir aujourd'hui si la prise de poids ou l'obésité favorise l'apparition de la thyroïdite ou en est une des conséquences. Dans les deux cas, un cercle vicieux peut s'installer, ce qui explique que les deux processus soient souvent associés.

3. Signes cutanés

Les signes cutanés dans les populations popAATg+ et popAATg- sont présents dans environ **75% et 60% des cas**, respectivement, avec une alopecie bilatérale dans 60% et 25% des chiens et symétrique dans 47% et 24%. Les données de la littérature rapportent environ 90% des chiens présentent un signe cutané. Les alopecies bilatérales et symétriques sont rapportées par les auteurs dans environ la moitié des cas, ce qui correspond principalement à la population popAATg+. En revanche, la population popAATg- présente moins de signes cutanés que les informations données par d'autres études.

L'un des signes les plus souvent rapportés par les auteurs est la séborrhée (un quart des cas). Dans notre étude, une peau séborrhéique est rapportée dans 29% de la population popAATg+ et seulement 18% de la population popAATg-.

Les signes cutanés faisaient partie des signes d'appel classiques. Il paraît donc naturel qu'ils soient les plus souvent rapportés par les vétérinaires, puisque ceux-ci associent des alopecies symétriques et bilatérales à une dysendocrinie et chez le chien l'hypothyroïdie est rapidement testée.

Nous avons mis en évidence que les valeurs moyennes de T4libre sont significativement inférieures chez les chiens possédant des AATg. Nous pouvons faire l'hypothèse qu'avec une T4libre plus basse, les signes cliniques sont plus marqués et notamment les signes cutanés. Il est possible que les chiens à AATg ne soient pas des hypothyroïdiens primaires mais que le processus immun de l'hypothyroïdie ne soit que débutant.

4. Signes comportementaux

Avec les signes cutanés et généraux, ils font partie des principaux signes d'appel. La population popAATg+ présente 50% de chiens avec au moins un signe comportemental et 41% dans la seconde population popAATg-. Les données bibliographiques semblent proches

de celles des populations d'étude (la léthargie est présente dans 48% des chiens hypothyroïdiens [11]).

5. Signes digestifs

Les signes digestifs sont **peu fréquents et peu spécifiques** (diarrhée et vomissements principalement). Notre étude ne met en évidence que 3% présentant ces signes de la population popAATg+ et 5% pour popAATg- ce qui correspond aux données bibliographiques, peu spécifiques de l'hypothyroïdie.

6. Signes cardiovasculaires

La seule anomalie cardiovasculaire rapportée par les vétérinaires traitants par l'intermédiaire des feuilles de commémoratifs est la **bradycardie** présente dans 7% des cas de popAATg+. En comparant cette donnée à la littérature, notre étude semble sur ce point correspondre à ce que les auteurs retrouvent dans leurs études [11][32].

Le point intéressant à soulever est qu'en consultation la fréquence cardiaque des animaux est souvent plus élevée qu'en situation quotidienne. Certaines bradycardies sont probablement masquées par le stress suscité par la visite chez le vétérinaire. Nous pouvons donc estimer que **la prévalence de ce signe clinique est sous-estimée dans notre population**. Des arythmies sont aussi rapportées dans ces études. Cet élément n'est pas exploré ici.

7. Signes nerveux et musculaires

Au sein des populations d'étude, les signes neurologiques ou musculaires sont peu nombreux : 6 chiens présentant chacun un seul signe. La littérature rapporte des signes neuromusculaires très variés et peu spécifiques. Nos données correspondent à ce qui est rapporté dans la littérature : en effet les signes présents ici sont tous différents chez les rares chiens décrits avec une atteinte neuromusculaire.

Il est intéressant de noter que dans la population popAATg-, **trois** individus présentent un signe clinique très particulier de l'hypothyroïdie : le **masque tragique**. La fréquence d'apparition de celui-ci est exceptionnelle, bien qu'on le présente comme un élément caractéristique de l'hypothyroïdie canine.

8. Signes liés à la reproduction.

Dans notre étude, seul un signe chez le mâle est répertorié : une atrophie testiculaire. La littérature nous rapporte que les signes liés à la reproduction sont très peu nombreux. Sur les mâles, il ne semble pas que l'hypothyroïdie entraîne une quelconque modification de la fonction reproductrice [21]. Mais très peu d'individus ont une réelle activité de reproduction, ce signe est peu visible à priori.

Concernant les femelles, trois femelles présentent un anoestrus et deux une galactorrhée. Les signes rapportés par les auteurs sont principalement lors de la mise-bas [35]. Dans notre étude, seulement 18 femelles entières sont présentes et une seule a eu une portée récemment (2 mois auparavant). Nos données sont trop faibles pour explorer ce lien.

9. Signes biologiques

Pour la partie « signes biologiques », certains vétérinaires indiquaient l'ensemble des résultats biochimiques. Mais de nombreux dossiers ne comportaient que quelques valeurs ou seulement l'annotation normale ou augmentation et n'ont pas pu être exploités. Ces choix ont donc limités le nombre de cas inclus dans l'analyse des signes biologiques. C'est pour cette raison qu'à la fin seules les données concernant le cholestérol ont été utilisées. En effet, les données de la littérature décrivent classiquement une hypercholestérolémie [11]. Parmi ces données, plusieurs indiquaient juste « supérieur à » avec des valeurs seuils différentes. Nous avons donc dû les classer dans une catégorie séparée : « élevée ». Compte tenu du faible nombre de cas, il est impossible de comparer nos données à celle de la littérature.

Nous avons fait le choix de ne pas interpréter les valeurs de numérations et les formules. En effet seulement sept vétérinaires avaient fournis les données. L'interprétation aurait été peu représentative de la population.

Il ressort de cette étude qu'en présence d'AATg les signes cutanés sont plus présents et plus marqués. Les autres signes cliniques classiquement retrouvés en cas d'hypothyroïdie (fatigabilité, prise de poids, changement de comportement) semblent, en revanche également, présents chez l'ensemble des individus hypothyroïdiens. Il est intéressant de noter qu'il n'a pas été montré que l'intensité ou la fréquence des signes cliniques ne sont pas dépendant de l'intensité de production de ces anticorps. Il est possible qu'une partie des individus ne présentant pas d'AATg ne soient pas atteints d'une affection de la thyroïde mais plutôt d'une maladie entraînant une anomalie de la régulation thyroïdienne pouvant entraîner des signes cliniques plus frustrés. Cependant on ne peut exclure que dans certains cas, il s'agisse d'une thyroïdite débutante ou entraînant une production d'anticorps différents (anti-péroxydase, anti-thyroxine et/ou thyronine).

D. Paramètres biologiques de la thyroïde

1. Dosages de la T4libre et la TSH

L'analyse de ces deux paramètres biologiques a permis de mettre en évidence que dans la population popAATg-, il existe plus d'individus ayant une T4libre dans les valeurs de référence avec une TSH élevée. Il apparaît qu'en absence d'AATg, les chiens soient plus souvent atteints de maladies qui affectent la régulation de la glande thyroïde que le fonctionnement de celle-ci. Il s'agit donc peut-être seulement d'hypothyroïdies fonctionnelles.

Cependant il faut noter que pour la population popAATg-, nous n'avons sélectionné que les individus présentant une concentration en TSH supérieure à 0,45ng/L. Ce choix biaise forcément l'interprétation ci-dessus.

Concernant la population popAATg+, il y a huit chiens présentant une TSH « discordante » avec les valeurs de T4libre, dont trois une T4libre dans les valeurs de référence. Pour ces trois derniers, l'hypothèse la plus vraisemblable est qu'ils soient en début d'évolution de la thyroïdite. En effet en début du processus, des anticorps sont présents avec une concentration en TSH supérieure aux valeurs de référence qui compense entièrement l'atteinte de la thyroïde d'où une concentration en T4libre dans les valeurs de référence. Pour les cinq autres chiens, la TSH est dans les valeurs de référence mais la T4libre est inférieure à 17pmol/L. L'hypothèse sur ces individus est que le processus à médiation immune serait plus avancé. Dans ce cas, la TSH diminuerait pour revenir dans les

valeurs de référence. Il y a une stabilisation du système régulateur qui ne tente plus d'essayer de compenser l'atteinte thyroïdienne. Dans tous les cas, on peut aussi imaginer que la présence d'AATg modifie notablement les valeurs mesurées.

Il serait intéressant dans une autre étude de suivre l'évolution de ces individus et notamment des AATg pour confirmer ou infirmer ces hypothèses concernant les causes l'évolution de ces maladies.

2. Titration des anticorps anti-thyroglobuline

D'après les données du fabricant du kit pour doser les AATg, les valeurs comprises entre 90 et 120% supérieur au seuil de référence sont des valeurs douteuses. Nous avons choisi de ne pas séparer la population popAATg+ en deux autres populations avec une positive et une douteuse afin de conserver des tailles de populations relativement grandes. Afin de ne pas exclure cette information nous avons décidé d'analyser les éléments mis en évidence comme significatifs entre comparant les populations dont les individus ont un titrage compris entre 90 et 120% du seuil et ceux dont le titrage est supérieur à 120%. Aucune différence significative n'a été mise en évidence (par exemple concernant les signes cutanés, Khi-deux, $p=0,203$). Mais d'autres études sont nécessaires avec des populations plus grandes et individualisées.

De plus, la présence des AATg est liée à une augmentation de fréquence d'apparition des signes cutanés mais il n'y a pas de corrélation entre la quantité d'anticorps anti-thyroglobuline et la fréquence et l'intensité des signes cliniques. L'intensité de l'atteinte thyroïdienne ne semble pas pouvoir être liée par la concentration mesurée de ces anticorps, bien que cela impacte probablement la concentration en T4libre,

Il est intéressant de réfléchir sur la population popAATg-. Les individus appartenant à cette population peuvent être de deux types : soit des chiens ayant eu une thyroïdite lympho-plasmocytaire dont le processus immunitaire est terminé (donc peu d'anticorps sont encore produits), soit des chiens ayant une atteinte thyroïdienne sans médiation immunitaire, soit un éventuel impact dû à une perturbation de la régulation. Une autre hypothèse doit être évoquée : il existe la possibilité qu'une thyroïdite à médiation immunitaire intervient non pas par des anticorps anti-thyroglobuline mais par d'autres anticorps (par exemple : anti-peroxydase). Dans le premier cas, les paramètres biologiques de la thyroïde devraient être : une T4libre inférieure à 17pmol/L et une TSH soit élevée soit dans les valeurs de référence d'un chien sain pour une évolution encore plus importante. Dans le second cas, il peut s'agir soit d'une atrophie idiopathique de la thyroïde (T4libre basse, TSH élevée ou dans les valeurs de référence) soit d'un « euthyroid sick syndrom » (T4libre basse, TSH dans les valeurs de référence).

Conclusion

L'étude présente une analyse de deux populations au moment du diagnostic d'hypothyroïdie : l'une dont les individus produisent des anticorps anti-thyroglobuline et l'autre dont les chiens n'en possèdent pas. Elle s'est portée sur différents points : l'épidémiologique, la clinique et les paramètres biologiques de la thyroïde. Ces deux populations ont été comparées à trois autres populations : deux d'hypothyroïdiens primaires et une tout venant.

L'étude confirme que les races les plus touchées par l'hypothyroïdie due à une thyroïdite lympho-plasmocytaire sont les races moyennes à grandes avec une prédisposition pour les races Setter, Eurasier et Griffon Khortal. Le Scottish Terrier est le seul identifié comme présentant un fort risque de développement d'une hypothyroïdie fonctionnelle, probablement en lien avec sa forte prédisposition aux hépatopathies. Les animaux stérilisés sont plus souvent représentés en cas de thyroïdite à médiation immune. La thyroïdite atteint plus précocement les animaux que les autres affections thyroïdiennes. Lors de la phase active de la thyroïdite (présence d'anticorps anti-thyroglobuline dans le sang), les signes cutanés sont plus fréquemment observés que dans les autres cas d'hypothyroïdies.

Les mesures des autres paramètres biologiques de la thyroïdite (TSH et T4libre) met en évidence qu'en absence d'anticorps anti-thyroglobuline, les chiens seraient plus souvent atteints par des maladies affectant la régulation de la thyroïde qu'entraînant une lésion thyroïdienne.

A la suite de cette étude, une question se pose pour les individus ne présentant pas d'anticorps anti-thyroglobuline, malgré des concentrations sanguines de T4libre basse et surtout de TSH ne pourraient-ils être atteints par une maladie qui dérègle la fonction thyroïdienne, mais sans lésions thyroïdiennes. Le suivi de l'évolution de la maladie de ces animaux est donc indispensable, pour mieux connaître le processus pathologique.

Aujourd'hui peu d'études existent sur les suivis à moyen et long terme de l'évolution du titrage d'anticorps anti-thyroglobuline chez les chiens hypothyroïdiens. Il serait intéressant d'étudier l'évolution clinique et biologique concomitamment à la cinétique des anticorps pour connaître l'évolution du processus à médiation immune et ses conséquences sur la clinique des animaux. Bien que l'hypothyroïdie canine soit un grand classique de l'endocrinologie canine son étiologie doit encore être étudiée et connue.

Annexe 1 : Feuilles de commémoratifs

DATE DE PRELEVEMENT : (Nous permet de connaître la durée de l'acheminement postal)

COCHER LE(S) DOSAGE(S) DEMANDÉ(S)

VÉTÉRINAIRE :

e-mail (Pour envoi rapide des résultats) :

Règlement joint : oui ☐ non ☐

En cas d'incidents ou de modifications des protocoles recommandés, le précisez SVP :

IMPORTANT : Nous signaler si dossier suivi ☐

Si possible REF LABO :

CORTISOL

Stimulation à l'ACTH ☐

Contrôle de traitement (Trousseau (Sétiplaine)) ☐

Reper la mention inutile ☐

Autres : Reper la mention inutile ☐

Cortisol sérique / Freinage à la dexaméthasone ☐

ALDOSTERONE - Stimulation à l'ACTH ☐

T4 LIBRE

2 PS sans stimulation (Variations Physiologiques) ☐

T0 - T0 + 60 à 90 min ☐

Contrôle de traitement ☐

(Attention voir Protocole au verso) ☐

Hyperthyroïdie ☐

Chat ☐

T4 Libre unique ☐

T4 Libre + Créatinine + ALAT ☐

TSH Canine (Uniquement chez le chien) ☐

Anticorps Anti-thyroglobuline ☐

ESTRADIOL ☐

PROGESTERONE ☐

TESTOSTERONE ☐

Stimulation HCG ☐

PS de Stimulation ☐

CPSE ☐

PROTOSOL (DES DOSAGES GONADIQUES APRÈS STIMULATION PAR L'ACTH) ☐

Estrogène - Progesterone ☐

17(OH) Progesterone - Androstenedione ☐

PROLACTINE ☐

INSULINE ☐

PROCTOSAMINE ☐

IGF1 ☐

ACIDES BILIAIRES ☐

AUTRES PRELEVÉS ☐

ANIMAL NOM :

SEXE ☐ M ☐ F ☐ CASTRE(E) ☐

CHEN ☐ **CHAT** ☐ **AUTRE** ☐

RACE :

DATE DES DERNIÈRES CHALEURS :

Date de Naissance : / /

Poids kg

PROPRIÉTAIRE

NOM

ADRESSE :

Prénom : **Code Postal :** **VILLE :**

SIGNES CLINIQUES : **DATE D'APPARITION :**

> SIGNES CUTANÉS :

Dépilations ☐ bilatérales ☐ ☐ symétriques ☐

Pigmentation :

Aspect du poil :

Calcinose ☐ Cornéons ☐ Prurit ☐ Pyodermite ☐

> SIGNES CLINIQUES ASSOCIÉS :

- Polyuro-polydipsie ☐ - Laxité ligamentaire ☐

- Fatigabilité ☐ - Diarrhée ☐

- Polyphagie ☐ - Vomissements ☐

- Anorexie ☐ - Troubles cardiaques ☐

- Dysorexie ☐ - Lesquels :

- Distension abdominale ☐ - Hyperexcitation des membres ☐

- Amyotrophie ☐ - postérieurs ☐

- Perte de poids ☐ - Troubles nerveux ☐

- Pisse de poids ☐ - Lesquels :

> SIGNES COMPORTEMENTAUX :

- Diminution de l'intérêt pour les activités habituelles ☐

- Pisse de léchage - léchage intensif ☐ - Inornis ☐

- Malpropreté : urinaire/fécale ☐ - éliminée ☐

- Exploration : augmentée ☐ - Diminué ☐

- Destructions ☐ - Peurs ☐

- Perte d'apprentissages ☐ - non ☐ - oui ☐

- Agressivité : non ☐ - oui ☐

- Péchés :

LOCALISATIONS

SIGNES BIOLOGIQUES : cf résultats ci-joint ☐

Cholestérol : Trig : Glucose : Créatinine : Urée : PAL : ALAT : Na⁺ : K⁺ :

Calcémie : Phosphates : Albumine : Protéines totales : D.U. : NF : ☐ RAS ☐ Anomalies : Autres :

TRAITEMENTS ENTREPRIS AVANT LES PRELEVEMENTS : (Dose, durée, efficacité éventuelle, etc...)

EFFICACITÉ DU TRAITEMENT : très satisfaisant satisfaisant partiel nul

REMARQUE (S) :

SUSPICION : Hyperthyroïdie Hypothyroïdie Hypercorticisme Hypocorticisme Diabète Insulinisme Hypogonadisme Tumeur testiculaire Autre(s) :

Annexe 2 : Tableaux des données

	1	Num_doss	Date	Nom_anim	Race	Croisé	Age	Classeage	Poids	Sexe	Stérilisé	Sexe_sté	Demière	T4_1	T4_2	T4mo	T4DIAG	ClasseT4	ClasseT4TSH	TSHDIAG	ClasseT4	AATG	AATGDIAG	Cortisol
	2	20164094	04/03/16	GARRIGUE	Griffon Khorlat	Croisé	NA	8 >=8	37 F	E	FE	n	0	8	10	9 HO	7-5-15	<12	0,7 HE	<2	0,9 POS	NA	NA	
	3	20164629	12/03/16	TITINE	Croisé	NA	10 >=8	13,8 F	13,8 F	C	FC	n	n	8	10	9 HO	7-5-15	<12	0,9 HE	<2	0,9 POS	205	344	
	4	20167447	26/04/16	HASLAN	Golden retriever	Golden retriever	NA	3,5 <4	43 M	E	ME	n	n	8	8	8 HO	7-5-15	<12	1,2 HE	<2	0,9 POS	NA	NA	
	5	20166355	08/04/16	HELEN	Montagne des pyr	Montagne des pyr	NA	4-4,8	90,8 M	E	ME	n	n	8	8	8 HO	7-5-15	<12	0,5 HE	<2	0,9 POS	NA	NA	
	6	20163300	20/02/16	NOISSETTE	Epagneul	Epagneul	NA	8,5 >=8	23,2 F	C	FC	n	n	10	10	10 HO	7-5-15	<12	2,1 HE	>=2	0,9 POS	220	496	
	7	20151391	24/07/15	COOKIES	Berger Allemand	Berger Allemand	NA	8 >=8	37,4 F	E	FE	NA	NA	13	11	12 HO	7-5-15	>=12	0,7 HE	<2	0,9 POS	NA	NA	
	8	20161552	26/01/16	GOUACHE	Berger Australien	Berger Australien	NA	4-4,8	24 F	E	FE	NA	NA	13	13	13 HO	7-5-15	>=12	4,3 HE	>=2	0,9 POS	NA	NA	
	9	20168011	17/02/16	HARCO	Labrador	Labrador	NA	4-4,8	NA	M	ME	n	n	11	12	11,5 HO	7-5-15	>=12	1,5 HE	<2	0,99 POS	20	273	
	10	20151428	06/08/15	ANNIE	Labrador	Labrador	NA	7-4,8	51 F	C	FC	n	n	6	5	5,5 HO	>=15	<12	1 HE	<2	1 POS	NA	NA	
	11	201515094	26/08/15	JASMIN	Petit Brabançon	Petit Brabançon	NA	1 <4	3,9 M	E	ME	n	n	9	9	9 HO	7-5-15	<12	12 HE	>=2	1 POS	NA	NA	
	12	201515212	27/08/15	BELLE	Setter	Setter	NA	9 >=8	NA	F	FE	NA	NA	11	10	10,5 HO	7-5-15	<12	0,9 HE	<2	1 POS	NA	NA	
	13	20167157	21/04/16	HEIDI	Labrador	Labrador	NA	4-4,8	44 F	C	FC	n	n	11	11	11 HO	7-5-15	<12	3,8 HE	>=2	1 POS	NA	NA	
	14	20163487	24/02/16	CORSILI	Bouvier Bernois	Bouvier Bernois	NA	8,5 >=8	59,5 M	E	ME	n	n	13	11	12 HO	7-5-15	>=12	1 HE	<2	1 POS	NA	NA	
	15	20159264	20/05/15	BLUES	Coton de Tuléar	Coton de Tuléar	NA	9 >=8	11 M	C	MC	n	n	14	13	13,5 HO	7-5-15	>=12	0,5 HE	<2	1 POS	NA	NA	
	16	20158924	15/05/15	TANGO	Croisé	Caniche	NA	13 >=8	10,7 M	C	MC	n	n	15	16	15,5 HO	>=15	>=12	0,6 HE	<2	1 POS	NA	NA	
	17	20161410	23/01/16	ERON	Berger Allemand	Berger Allemand	NA	5-4,8	53 M	E	ME	n	n	9	10	9,5 HO	7-5-15	<12	0,9 HE	<2	1,05 POS	NA	NA	
	18	20163775	27/02/16	GIN	Labrador	Labrador	NA	5-4,8	39 M	E	ME	n	n	8	9	8,5 HO	7-5-15	<12	2 HE	>=2	1,1 POS	23	319	
	19	2016182	06/01/16	TAHIRA	Croisé	Labrador	NA	7-4,8	39,7 F	C	FC	n	n	12	12	12 HO	7-5-15	>=12	0,7 HE	<2	1,1 POS	55	278	
	20	201521487	03/12/15	FICHELESEA	Leonberg	Leonberg	NA	5-4,8	50 F	E	FE	NA	NA	12	13	12,5 HO	7-5-15	>=12	4,1 HE	>=2	1,1 POS	NA	NA	
	21	20159444	22/05/15	ERA	Coton de Tuléar	Coton de Tuléar	NA	6-4,8	8,4 F	C	FC	n	n	13	11	12 HO	7-5-15	>=12	1,6 HE	<2	1,1 POS	NA	NA	
	22	20159960	30/05/15	FONZY	Croisé	Rotweiler	NA	8 >=8	40 M	C	MC	n	n	15	16	15,5 HO	>=15	>=12	2 HE	>=2	1,1 POS	NA	NA	
	23	20161698	28/01/16	SCHOUIM	Labrador	Labrador	NA	6-4,8	34 F	C	FC	n	n	11	11	11 HO	7-5-15	<12	9 HE	>=2	1,14 POS	NA	NA	
	24	20165910	02/04/16	DISCO	Setter anglais	Setter anglais	NA	8 >=8	24 M	E	ME	n	n	10	10	10 HO	7-5-15	<12	0,8 HE	<2	1,2 POS	NA	NA	
	25	201515222	08/07/15	CALYPSO	Setter	Setter	NA	7-4,8	40,3 M	C	MC	n	n	10	10	10 HO	7-5-15	<12	1 HE	<2	1,2 POS	45	168	
	26	201517140	26/09/15	MAX	Golden retriever	Golden retriever	NA	5-4,8	NA	M	ME	n	n	11	12	11,5 HO	7-5-15	<12	0,1 DISC	<2	1,2 POS	NA	NA	
	27	201516781	22/09/15	BANDY	Croisé	NA	8,5 >=8	14 M	E	ME	n	n	8	9	8,5 HO	7-5-15	<12	1,1 HE	<2	1,3 POS	NA	NA		
	28	201517683	05/10/15	TOTO	Boxer	Boxer	NA	10 >=8	40 M	E	ME	n	n	11	13	12 HO	7-5-15	>=12	0,03 DISC	<2	1,3 POS	NA	NA	
	29	20164126	04/03/16	DAIKA	Griffon Khorlat	Griffon Khorlat	NA	8 >=8	NA	F	FE	NA	NA	12	12	12 HO	7-5-15	>=12	3,4 HE	>=2	1,3 POS	NA	NA	
	30	201510200	09/06/15	DOMINO	Dalmatien	Dalmatien	NA	7-4,8	32 M	E	ME	n	n	16	15	15,5 HO	>=15	>=12	1,7 HE	<2	1,3 POS	NA	NA	
	31	20152612	11/02/16	ERA	Croisé	Berger	NA	6-4,8	20 F	C	FC	n	n	11	9	10 HO	7-5-15	<12	1,3 HE	<2	1,32 POS	NA	NA	
	32	20164194	05/03/16	FIBI	Beagle	Beagle	NA	5,5 <4,8	10,25 F	C	FC	n	n	10	10	10 HO	7-5-15	<12	1,1 HE	<2	1,4 POS	NA	NA	
	33	201511765	25/06/15	EDEN	NA	NA	6,5 <4,8	22 M	E	ME	n	n	n	10	12	11 HO	7-5-15	<12	3,9 HE	>=2	1,4 POS	NA	NA	
	34	201515767	07/09/15	LUNE	Croisé	Golden F	NA	13 >=8	16 F	E	FE	NA	NA	12	12	12 HO	7-5-15	>=12	5,1 HE	>=2	1,4 POS	143	484	
	35	201515200	27/08/15	BAGHEERA	Malamute	Malamute	NA	11 >=8	41 F	C	FC	n	n	13	13	13 HO	7-5-15	>=12	0,5 HE	<2	1,4 POS	NA	NA	
	36	201513378	23/07/15	LUNA	Croisé	Griffon	NA	4-4,8	NA	F	FE	NA	NA	11	11	11 HO	7-5-15	<12	1 HE	<2	1,4 POS	NA	NA	
	37	201522636	22/12/15	ISA	Berger Allemand	Berger Allemand	NA	2,5 <4	44 F	C	FC	n	n	16	15	15,5 HO	>=15	>=12	7,9 HE	>=2	1,41 POS	NA	NA	
	38	20166291	07/04/16	INDY	Griffon Khorlat	Griffon Khorlat	NA	3 <4	25 F	C	FC	n	n	10	12	11 HO	7-5-15	<12	0,5 HE	<2	1,5 POS	296	221	
	39	20165404	24/03/16	RAMSES	Lévrier	Lévrier	NA	5,5 <4,8	30 M	E	ME	n	n	10	10	10 HO	7-5-15	<12	1,5 HE	<2	1,5 POS	NA	NA	
	40	201513857	31/07/15	EASY	Coton de Tuléar	Coton de Tuléar	NA	6-4,8	7,2 F	C	FC	n	n	11	10	10,5 HO	7-5-15	<12	0,3 DISC	<2	1,5 POS	18	373	
	41	201516074	11/09/15	BELLE	Labrador	Labrador	NA	10,5 >=8	38,5 F	C	FC	n	n	11	11	11 HO	7-5-15	<12	1,7 HE	<2	1,5 POS	NA	NA	
	42	2016480	09/01/16	FIDJI	Landseer	Landseer	NA	5-4,8	51 F	C	FC	n	n	12	11	11,5 HO	7-5-15	<12	2,6 HE	>=2	1,53 POS	NA	NA	
	43	201520921	25/11/15	FAE	Montagne des pyr	Montagne des pyr	NA	5-4,8	56 F	C	FC	n	n	13	12	12,5 HO	7-5-15	>=12	2 HE	>=2	1,6 POS	NA	NA	
	44	201510338	05/06/15	GIADO	Setter anglais	Setter anglais	NA	4-4,8	24,85 M	E	ME	n	n	7	8	7,5 HO	7-5-15	<12	2 HE	>=2	1,6 POS	NA	488	
	45	201516761	21/09/15	HEDEN	Berger Allemand	Berger Allemand	NA	3,5 <4	36 F	E	FE	NA	NA	11	12	11,5 HO	7-5-15	<12	2,4 HE	>=2	1,7 POS	NA	NA	
	46	201517313	30/09/15	DAIKA	Beagle	Beagle	NA	8 >=8	16,2 F	C	FC	n	n	14	15	14,5 HO	7-5-15	>=12	5,7 HE	>=2	1,7 POS	NA	NA	
	47	2016329	08/01/16	CHAMBA	Dogue du Tibet	Dogue du Tibet	NA	9 >=8	42 F	E	FE	0,5	0,5	16	15	15,5 HO	>=15	>=12	0,4 DISC	<2	1,7 POS	NA	NA	
	48	201515375	31/08/15	ELIUM	NA	NA	6-4,8	31 M	E	ME	n	n	n	10	10	10 HO	7-5-15	<12	0,5 HE	<2	1,8 POS	NA	NA	
	49	20166314	07/04/16	GALENN	Akita Américain	Akita Américain	NA	5-4,8	NA	M	ME	n	n	11	12	11,5 HO	7-5-15	<12	0,6 HE	<2	1,8 POS	17	256	
	50	201517673	05/10/15	CALE	Setter	Setter	NA	9 >=8	23 F	C	FC	n	n	11	11	11 HO	7-5-15	<12	2,7 HE	>=2	1,8 POS	NA	NA	
	51	201523014	31/12/15	DOUG	Setter	Setter	NA	7-4,8	29 M	E	ME	n	n	12	12	12 HO	7-5-15	>=12	3 HE	>=2	1,8 POS	30	591	
	52	20159691	27/05/15	CALIE	Setter anglais	Setter anglais	NA	8 >=8	26 F	E	FE	MB2,5	MB2,5	13	13	13 HO	7-5-15	>=12	2,8 HE	>=2	1,8 POS	NA	NA	
	53	201511434	20/06/15	NA	Setter anglais	Setter anglais	NA	>=8	27,8 F	E	FE	7	7	14	15	14,5 HO	7-5-15	>=12	0,7 HE	<2	1,8 POS	24	386	
	54	201513528	25/07/15	KEATS	Croisé	Boxer	NA	5-4,8	44 M	C	MC	n	n	16	14	28,5 N	>=15	>=12	1 DISC	<2	1,8 POS	NA	NA	
	55	201510228	03/06/15	GERO	Eurasier	Eurasier	NA	4-4,8	32,6 M	E	ME	n	n	20	21	20,5 N	>=15	>=12	0,5 DISC	<2	1,9 POS	NA	NA	
	56	20161884	30/01/16	AFRICA	Dogue Allemand	Dogue Allemand	NA	11 >=8	58 F	C	FC	n	n	14	16	15 HO	>=15	>=12	1,7 HE	<2	1,9 POS	262	285	
	57	20166566	12/04/16	GRIBOUILL	Labrador	Labrador	NA	6-4,8	44 M	E	ME	n	n	12	13	12,5 HO	7-5-15	>=12	2 HE	>=2	2,1 POS	NA	NA	
	58	20162595	11/02/16	DORA	Setter anglais	Setter anglais	NA	7-4,8	23,2 F	C	FC	n	n	10	9	9,5 HO	7-5-15	<12	2 HE	>=2	2,2 POS	NA	NA	

1	Num. doss	Date	Nom. anim	Race	Croisé	Age	Classeag	Poids	Sexe	Stérilisé	Sexe. sté	Dernière	T4 (1)	T4 (2)	T4moy	T4DIAG	ClasseT	ClasseT4	TSH	TSHDIAG	ClasseTS	AATG	AATGDI	Cortisol
62	201521590	04/12/15	CYRA	Griffon Korthal		7	4-8	NA	F	C	FC	n	12	14	13	HO	7-5-15	>12	3,3 HE	>2	2,4 POS	NA	NA	
63	2016235	05/02/16	FESTA EPS	Cavalier King Char		6	4-8	10 F	C	FC	n	13	13	13	HO	7-5-15	>12	2,6 HE	>2	2,4 POS	NA	42	363	
64	201513282	22/07/15	LUU	Epagneul		10	>8	13 F	C	FC	n	12	12	12	HO	7-5-15	>12	0,9 HE	<2	2,5 POS	NA	53	75	
65	201512048	30/06/15	ISKO	Eurasier		2	<4	23 M	E	ME	n	12	12	12	HO	7-5-15	>12	3 HE	>2	2,7 POS	NA	NA	NA	
66	20166211	06/04/16	SULKY	Labrador		27	M	27 M	E	ME	n	13	13	13	HO	7-5-15	>12	1,2 HE	<2	2,8 POS	NA	NA	NA	
67	201514870	20/08/15	GIMS	Golden retriever		5	4-8	35 M	E	ME	n	11	11	11	HO	7-5-15	>12	1 HE	<2	2,9 POS	NA	NA	NA	
68	20166182	06/04/16	MAYA	Croisé	NA	7	5-8	24 F	C	FC	n	12	13	13	HO	7-5-15	>12	1,3 HE	<2	3 POS	NA	NA	NA	
69	20152359	17/12/15	EMIE	Cocker		13	4-8	13,4 F	C	FC	n	14	13	13	HO	7-5-15	>12	2,2 HE	>2	3,2 POS	NA	60	596	
70	20151359	19/06/15	UANE	Boxer		13	>8	NA	F	C	FC	n	14	16	15	HO	>15	>12	4,8 HE	>2	3,2 POS	NA	NA	NA
71	20164517	10/03/16	INDIE	Cane Corso		3	<4	39 F	C	FC	n	10	8	9	HO	7-5-15	<12	1,2 HE	<2	3,3 POS	NA	NA	NA	
72	201518007	10/10/15	CIMBA	Labrador		8	>8	31,6 M	E	ME	n	11	11	11	HO	7-5-15	<12	0,2 DISC	<2	3,3 POS	NA	NA	NA	
73	20162868	15/02/16	FONZY	Boxer		6	4-8	36 M	E	ME	n	8	8	8	HO	7-5-15	<12	1,3 HE	<2	3,4 POS	NA	25	293	
74	20159692	27/05/15	BETTY	Croisé	Labrador	4	5-8	42 F	E	FE	NA	13	14	13	HO	7-5-15	>12	1,5 HE	<2	3,6 POS	NA	NA	NA	
75	20162948	16/02/16	GORKA	Griffon Korthal		5	4-8	28 F	E	FE	NA	6	7	6	HO	<7,5	<12	2,7 HE	>2	3,74 POS	NA	NA	NA	
76	201510424	06/06/15	INOUE	Eurasier		1	<4	30 M	E	ME	n	9	11	10	HO	7-5-15	<12	2,6 HE	>2	3,8 POS	NA	NA	NA	
77	201512959	17/07/15	DIANE	Cavalier King Char		12	4-8	12,6 F	C	FC	n	12	12	12	HO	7-5-15	>12	4 HE	>2	3,9 POS	NA	NA	NA	
78	20166122	05/04/16	DELMA	Setter anglais		6	4-8	23 F	C	FC	n	11	9	10	HO	7-5-15	<12	1,2 HE	<2	4 POS	NA	133	337	
79	20152600	21/12/15	FIRENZE	Cavalier King Char		6	4-8	13 F	C	FC	n	15	15	15	HO	>15	>12	4 HE	>2	4 POS	NA	NA	NA	
80	201515378	31/08/15	ELIT	Setter anglais		6	4-8	24 M	E	ME	n	11	12	11	HO	7-5-15	<12	1,2 HE	<2	4,2 POS	NA	16	217	
81	201523501	19/12/15	BAYA	Shetland		10	>8	8 F	C	FC	n	15	15	15	HO	>15	>12	7 HE	>2	5,3 POS	NA	NA	NA	
82	201519365	30/10/15	GIPOV	Golden retriever		4	4-8	35 F	C	FC	n	10	10	10	HO	7-5-15	<12	1,1 HE	<2	5,6 POS	NA	24	308	
83	201518090	12/10/15	INDY	Setter anglais		3	<4	16 F	E	FE	NA	12	12	12	HO	7-5-15	>12	5,4 HE	>2	6,7 POS	NA	NA	NA	
84	201510886	12/06/15	DAIKA	Eurasier		7	4-8	NA	F	C	FC	n	15	13	14	HO	7-5-15	>12	2 HE	>2	7 POS	NA	NA	NA
85	201511239	18/06/15	BABOU	Boxer		8	5-8	28 F	C	FC	n	16	18	17	N	>15	>12	2 DISC	>2	7 POS	NA	10	403	
86	201514468	13/08/15	TSEN	Dogue du Tibet		8	>8	53 F	C	FC	n	8	8	8	HO	7-5-15	<12	0,6 HE	<2	7,3 POS	NA	NA	NA	
87	201515809	08/09/15	VEGAS	Epagneul breton		11	>8	20 M	E	ME	n	12	12	12	HO	7-5-15	>12	1,5 HE	<2	8,3 POS	NA	NA	NA	
88	201514937	21/08/15	GAIA OF BL	Eurasier		4	4-8	22 F	E	FE	NA	13	14	13	HO	7-5-15	>12	4 HE	>2	8,6 POS	NA	NA	NA	
89	201517627	05/10/15	ETAN	Griffon Korthal		6	4-8	45 M	E	ME	n	11	11	11	HO	7-5-15	<12	1,1 HE	<2	9,1 POS	NA	26	232	
90	201520292	14/11/15	IRON	Eurasier		2	<4	28 M	E	ME	n	16	16	16	HO	>15	>12	4,1 HE	>2	9,1 POS	NA	NA	NA	
91	201516620	19/09/15	CANNELLE	Basset Hound		8	>8	38 F	C	FC	n	12	12	12	HO	7-5-15	>12	1,7 HE	<2	9,2 POS	NA	19	205	
92	201513632	28/07/15	BESSIE	Croisé	Caniche	9	>8	91 F	C	FC	n	10	11	10	HO	7-5-15	<12	2 HE	>2	11,2 POS	NA	24	344	
93	201517518	02/10/15	HISTOIRE	Bouvier Bernois		3	5-4	44 F	C	FC	n	13	13	13	HO	7-5-15	>12	3,5 HE	>2	11,5 POS	NA	NA	NA	
94	201513703	29/07/15	RIWAN	Croisé	Berger	8	>8	32 F	C	FC	n	11	10	10	HO	7-5-15	<12	0,5 HE	<2	12,4 POS	NA	118	555	
95	201514773	19/08/15	TAMARA	Cocker		3	<4	NA	F	C	FC	n	9	10	9	HO	7-5-15	<12	1 HE	<2	12,9 POS	NA	NA	NA
96	201514073	06/08/15	HIGGY	Labrador		33	F	33 F	E	FE	NA	10	10	10	HO	7-5-15	<12	10 HE	>2	14,9 POS	NA	NA	NA	
97	201516590	19/09/15	FAIK	Setter anglais		5	5-4-8	26,3 M	E	ME	n	10	10	10	HO	7-5-15	<12	4,8 HE	>2	15,4 POS	NA	NA	NA	
98	20159625	21/05/15	DUNE	Griffon Fauve de B		7	4-8	22 F	E	FE	NA	13	13	13	HO	7-5-15	>12	1,8 HE	<2	0,6 NEG	NA	NA	NA	
99	20159695	27/05/15	CASSIA	Cane Corso		8	>8	50 F	E	FE	NA	17	19	18	N	>15	>12	0,7 DISC	<2	0,7 NEG	NA	109	167	
100	20159991	01/06/15	HALINKA	Boxer		3	<4	30 F	E	FE	NA	18	22	20	N	>15	>12	0,8 DISC	<2	0,6 NEG	NA	NA	NA	NA
101	201510359	05/06/15	ALASKA	Golden retriever		10	>8	43 F	C	FC	n	7	7	7	HO	<7,5	>12	2 HE	>2	0,5 NEG	NA	NA	NA	NA
102	201510372	05/06/15	ERMYNE	Berger des Podhal		6	4-8	43 F	E	FE	NA	13	13	13	HO	7-5-15	>12	1,7 HE	<2	0,7 NEG	NA	193	779	
103	201510614	09/06/15	ZELDA	Croisé	Griffon	11	>8	14,3 F	C	FC	n	13	13	13	HO	7-5-15	>12	0,8 HE	<2	0,5 NEG	NA	14	110	
104	2015E-09	10/06/15	ALADIN	Eurasier		10	>8	34 M	C	MC	n	12	13	13	HO	7-5-15	>12	2,2 HE	>2	0,4 NEG	NA	NA	NA	NA
105	201510760	11/06/15	BERTJE	Jack Russel		13	>8	10,45 F	C	FC	n	13	13	13	HO	7-5-15	>12	1,3 HE	<2	0,7 NEG	NA	NA	NA	NA
106	201511134	17/06/15	CAYENNE	Beauceron		8	>8	48 NA	NA	NA	n	13	13	12	HO	7-5-15	>12	0,5 HE	<2	0,9 NEG	NA	NA	NA	NA
107	201511212	18/06/15	EOLE	Boxer		6	4-8	23 F	E	FE	NA	16	16	16	HO	>15	>12	1,5 HE	<2	0,7 NEG	NA	18	348	
108	201511238	18/06/15	VASCO	Epagneul		11	>8	40 M	E	ME	n	15	15	16	HO	>15	>12	1,3 HE	<2	0,6 NEG	NA	NA	NA	NA
109	201511501	22/06/15	DJOY	Bouvier Bernois		6	5-4-8	65 F	C	FC	n	14	13	13	HO	7-5-15	>12	0,8 HE	<2	0,8 NEG	NA	NA	NA	NA
110	201511732	25/06/15	GAIA	Labrador		3	5-4	38,5 F	E	FE	NA	11	10	10	HO	7-5-15	>12	2 HE	>2	0,7 NEG	NA	NA	NA	NA
111	201512512	08/07/15	HORTENSIA	Petit levrier italien		3	5-4	3,7 F	C	FC	n	24	24	24	N	>15	>12	0,8 DISC	<2	0,2 NEG	NA	265	450	
112	201512629	10/07/15	AURA	Labrador		10	>8	34,6 F	C	FC	n	22	22	22	N	>15	>12	0,6 DISC	<2	0,5 NEG	NA	NA	NA	NA
113	201512640	10/07/15	IODA	Scottish Terrier		2	5-4	14 M	E	ME	n	16	16	16	HO	>15	>12	1,7 HE	<2	0,6 NEG	NA	89	391	
114	201512760	11/07/15	DIANE	NA		7	4-8	19,7 F	E	FE	NA	12	12	12	HO	7-5-15	>12	0,8 HE	<2	0,4 NEG	NA	NA	NA	NA
115	201513196	23/07/15	CECILLE	Teckel		8	5-8	5,3 F	C	FC	n	24	24	24	N	>15	>12	1 DISC	<2	0,9 NEG	NA	149	455	
116	201513299	21/07/15	NINA	Croisé	Labrador	7	4-8	42 F	E	FE	NA	15	15	15	HO	>15	>12	0,5 HE	<2	0,6 NEG	NA	NA	NA	NA
117	201513328	23/07/15	OSCAR	Braque de Weima		10	>8	36 M	C	MC	n	16	15	15	HO	>15	>12	1 HE	<2	0,6 NEG	NA	NA	NA	NA
118	201513400	24/07/15	BOSS	Setter		11	>8	17 F	C	FC	n	14	NA	NA	HO	7-5-15	>12	0,5 HE	<2	0,4 NEG	NA	NA	NA	NA
119	201513469	24/07/15	NEGA	Berger Allemand		9	>8	30 M	C	MC	n	17	18	17	N	>15	>12	0,5 DISC	<2	0,6 NEG	NA	NA	NA	NA
120	201513556	27/07/15	BERLIOZ	Boxer		9	>8	26 M	E	ME	n	17	18	17	N	>15	>12	0,5 DISC	<2	0,4 NEG	NA	NA	NA	NA

1	Num_dossier	Date	Nom_animal	Race	Croisé	Age	Classeage	Poids	Sexe	Stérilisé	Sexe_sté	Dernière	T4 (1)	T4 (2)	T4moy	T4DIAG	Classe4	Classe4 TSH	TSHDIAG	ClasseTS/AATG	AATGDIAG	Cortisol
121	201513897	01/08/15	CALIA	Bul Terrier		7,5	4-8	25,6 F	FC	C	FC	n	10	9	9,5	HO	7,5-15	<12	2 HE	>=2	0,7 NEG	NA
122	201515005	24/08/15	LEO	Ratier		10	>=8	8 M	ME	E	ME	n	8	9	8,5	HO	7,5-15	<12	0,9 HE	<2	0,7 NEG	117
123	201516484	17/09/15	CIMBA	Croisé	Labrador	8	>=8	41 M	ME	E	ME	n	11	11	11	HO	7,5-15	<12	1,5 HE	<2	0,9 NEG	NA
124	201517160	26/09/15	FIDGET	Golden retriever		5	4-8	34,4 F	FC	C	FC	n	11	11	11	HO	7,5-15	<12	0,8 HE	<2	0,2 NEG	NA
125	201519444	31/10/15	ULYSSE	Croisé	Dalmate	12	>=8	18,5 M	MC	C	MC	n	13	13	13	HO	7,5-15	>=12	3 HE	>=2	0,7 NEG	NA
126	201519708	05/11/15	BEBE	Croisé	Labrador	4	4-8	63 M	MC	C	MC	n	12	12	12	HO	7,5-15	>=12	0,8 HE	<2	0,7 NEG	NA
127	201519744		COBALT	Eurasier		8	>=8	41 M	ME	E	ME	n	12	12	12	HO	7,5-15	>=12	1,3 HE	<2	0,6 NEG	16
128	201520329	16/11/15	LOULA	Berger Belge		3,5	<4	23,3 F	FE	NA	FE	NA	14	14	14	HO	7,5-15	>=12	1 HE	<2	0,7 NEG	336
129	201520338	16/11/15	FALKO	Beauceron		5,5	4-8	49,5 M	ME	E	ME	n	14	14	14	HO	7,5-15	>=12	3,6 HE	>=2	0,7 NEG	587
130	201521895	09/12/15	TITOUNE	Epagneul		7	4-8	27,3 F	FE	NA	FE	NA	11	8	9,5	HO	7,5-15	<12	1,7 HE	<2	0,7 NEG	25
131	201522016	11/12/15	EVA	Dalmation		9	>=8	26 F	FC	C	FC	n	20	24	22	N	>=15	>=12	1,4 DISC	<2	0,42 NEG	NA
132	201522098	12/12/15	CHANEL	Labrador		2	<4	42,5 F	FE	E	FE	n	4	9	9,5	HO	7,5-15	<12	1,3 HE	<2	0,7 NEG	NA
133	201522241	16/12/15	DIABOLO	Golden retriever		7,5	4-8	35 M	ME	E	ME	n	12	12	12	HO	7,5-15	>=12	0,7 HE	<2	0,9 NEG	NA
134	201522783	24/12/15	DUNDEE	Scottish Terrier		7,5	4-8	15 F	FE	E	FE	NA	12	12	12	HO	7,5-15	>=12	4,1 HE	>=2	0,6 NEG	28
135	201522822	26/12/15	CHIPS	Scottish Terrier		7	4-8	15 M	ME	E	ME	n	14	16	15	HO	>=15	>=12	0,6 HE	<2	0,7 NEG	NA
136	201600796	14/01/16	TED	Caniche		13	>=8	13,4 M	ME	E	ME	n	20	22	21	N	>=15	>=12	1,8 DISC	<2	0,4 NEG	NA
137	201601123	20/01/16	UPSIE	Berger Belge		12	>=8	19 F	FC	C	FC	n	17	19	18	N	>=15	>=12	1 DISC	<2	0,56 NEG	NA
138	201601325	22/01/16	FLIEUR	Croisé	Berger	6,5	4-8	34,5 F	FE	E	FE	NA	12	12	12	HO	7,5-15	>=12	1,8 HE	<2	0,7 NEG	NA
139	201601719	28/01/16	KANA	Croisé	Berger	11	>=8	24 F	FC	C	FC	n	20	23	21,5	HO	>=15	>=12	1 DISC	<2	0,5 NEG	NA
140	201601997	02/02/16	KAYA	Bul Terrier		3	<4	19 F	FE	E	FE	NA	10	11	10,5	HO	7,5-15	<12	1,4 HE	<2	0,7 NEG	NA
141	201602443	08/02/16	BAZOOKA	Scottish Terrier		10	>=8	13 M	ME	E	ME	n	18	21	19,5	N	>=15	>=12	1,2 DISC	<2	0,6 NEG	33
142	201603686	26/02/16	ALKA	Labrador		6	4-8	44 M	ME	E	ME	n	9	7	8	HO	7,5-15	<12	0,7 HE	<2	0,69 NEG	NA
143	201604323	08/03/16	FLOU	Berger Allemand		7	4-8	35 M	ME	E	ME	n	23	25	24	N	>=15	>=12	0,5 DISC	<2	0,8 NEG	NA
144	201604615	11/03/16	GAYA	Boxer		5	4-8	30 F	FC	C	FC	n	15	16	15,5	HO	>=15	>=12	0,6 HE	<2	0,8 NEG	279
145	201604629	12/03/16	TITINE	Croisé	NA	10	>=8	13,8 F	FC	C	FC	n	8	10	9	HO	7,5-15	<12	0,9 HE	<2	0,9 NEG	205
146	201604825	15/03/16	GIN	Teckel		5	4-8	7,7 F	FC	C	FC	n	26	27	26,5	N	>=15	>=12	1 DISC	<2	0,7 NEG	NA
147	201605300	23/03/16	ENA	Griffon Korthal		7	4-8	32 F	FC	C	FC	n	10	12	11	HO	7,5-15	<12	1,2 HE	<2	0,7 NEG	NA
148	201605631	29/03/16	FLAVIA	Setter		5,5	4-8	45 F	FE	E	FE	n	2	15	15	HO	>=15	>=12	0,6 HE	<2	0,6 NEG	NA
149	201605653	29/03/16	HELLY	Jack Russel		4	4-8	7 F	FE	E	FE	NA	13	10	10	HO	7,5-15	<12	1,6 HE	<2	0,8 NEG	NA
150	201605670	29/03/16	LILAS	Cocker		9	>=8	16 F	FE	E	FE	NA	21	24	22,5	N	>=15	>=12	0,7 DISC	<2	0,8 NEG	NA
151	201605960	02/04/16	GIBI	Rhodesian Ridgeb		5	4-8	32 F	FC	C	FC	n	21	23	22	N	>=15	>=12	0,8 DISC	<2	0,75 NEG	NA
152	201606346	07/04/16	KAYA	Croisé	Berger	8	>=8	62 F	FC	C	FC	n	9	12	10,5	HO	7,5-15	<12	11 HE	>=2	0,7 NEG	NA
153	201606448	09/04/16	SIEVERT	Boxer		2	<4	44 M	ME	E	ME	n	12	17	14,5	HO	7,5-15	>=12	0,7 HE	<2	0,4 NEG	79
154	201606538	11/04/16	ELINA	Setter		7	4-8	23 F	FE	NA	FE	NA	18	19	18,5	N	>=15	>=12	1,1 DISC	<2	0,6 NEG	NA
155	201607090	20/04/16	URBAC	Berger Allemand		12,5	>=8	37 M	ME	E	ME	n	16	15	15,5	HO	>=15	>=12	0,8 HE	<2	0,5 NEG	NA
156	201607177	21/04/16	CHAMALLO	Golden retriever		4	4-8	48 M	MC	C	MC	n	9	8	8,5	HO	7,5-15	<12	2,5 HE	>=2	0,8 NEG	NA

1	DG	Date_ap	Interprét	Aspect_d	Dép_syn	Dép_bili	Peau_fin	Peau_sé	Peauép	Peau_sép	Pigments	Siouhett	Calcinosi	Comédor	Purrit	Pyodermi	Signescu	PUPD	Fatigabi	Polyphag	Anorexie	Distensi	Amyotrof	Perte_pos	Perte_pos	Prise_pos
2	n	NA	NA	cassant	n	n	n	n	n	n	n	flanc, ver	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
3	n	NA	NA	clairsemo	n	n	n	n	n	n	n	flanc	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
4	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	NA	NA	NA	NA	NA	n	n
5	HE	7	quelque	4 n	n	n	n	n	n	n	n	dos, cuis	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
6	HOT4	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
7	n	13	n	13 n	n	n	n	n	n	n	n	queue, cfn	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
8	n	1	n	1 n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
9	a_voir_a	quelque	36 n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
10	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
11	n	NA	NA	terne	n	n	n	n	n	n	n	queue	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
12	n	NA	NA	sec	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
13	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14	n	NA	NA	clairsemo	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
15	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	flanc	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
16	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
17	n	3	n	3 sec	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
18	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
19	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
20	AC	13	n	13 hirsute	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
21	n	5	n	5 NA	n	n	n	n	n	n	n	flanc	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
22	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
23	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
24	n	quelque	4	piqué	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
25	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
26	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
27	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
28	n	4	n	4 n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
29	n	NA	NA	sec	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
30	n	3	n	3 n	n	n	n	n	n	n	n	queue	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
31	n	NA	NA	terne	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
1	DG	Date_ap	Interprét	Aspect_d	Dép_syn	Dép_bili	Peau_fin	Peau_sé	Peauép	Peau_sép <th>Pigments</th> <th>Siouhett</th> <th>Calcinosi</th> <th>Comédor</th> <th>Purrit</th> <th>Pyodermi</th> <th>Signescu</th> <th>PUPD</th> <th>Fatigabi</th> <th>Polyphag</th> <th>Anorexie</th> <th>Distensi</th> <th>Amyotrof</th> <th>Perte_pos</th> <th>Perte_pos</th> <th>Prise_pos</th>	Pigments	Siouhett	Calcinosi	Comédor	Purrit	Pyodermi	Signescu	PUPD	Fatigabi	Polyphag	Anorexie	Distensi	Amyotrof	Perte_pos	Perte_pos	Prise_pos
32	n	12	n	12 sec	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
33	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	thorax, clo	n	n	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
34	HOT4	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
35	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
36	n	NA	NA	fin	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
37	n	5	n	5 sec	n	n	n	n	n	n	n	ventre, fin	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
38	n	4	n	4 clairsemo	n	n	n	n	n	n	n	flanc, qu	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
39	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
40	n	10	n	10 sec	n	n	n	n	n	n	n	ventre, din	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
41	n	2	n	2 n	n	n	n	n	n	n	n	arrière cin	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
42	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
43	n	2	n	2 jaunatre	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
44	HOT4	1	n	1 terne	n	n	n	n	n	n	n	oreilles	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
45	n	12	n	12 n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
46	n	NA	NA	terne, gr	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
47	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
48	n	NA	NA	laineux	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
49	n	24	n	24 n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
50	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
51	HOT4	quelque	4 n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
52	n	NA	NA	terne	n	n	n	n	n	n	n	queue	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
53	n	NA	NA	sec	n	n	n	n	n	n	n	queue	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
54	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
55	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
56	Polydys	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
57	n	24	n	24 n	n	n	n	n	n	n	n	ventre	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
58	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
59	n	quelque	4 n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
60	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	oreilles	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n

1	DG	Date_apl	Interprét	Aspect	dép_syn	Dép_bil	Peau_fin	Peau_sé	Peau_ep	Peau_sé	Pigments	Silhouette	Calcinosis	Comédor	Pruir	Pyodermi	Signescu	pUPD	Fatigabil	Polyphag	Anorexie	Distensi	Amotrof	Perte_po	Perte_po	Prise_po
61	n	NA	NA	gras	n	n	n	n	n	n	n	oreilles	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
62	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
63	n	11	11	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
64	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
65	n	0,66	0,66	laineux	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
66	n	quelque	4	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
67	n	NA	NA	clairsem	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
68	n	6	6	clairsem	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
69	HOT4	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
70	n	2	2	squamos	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
71	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
72	n	7	7	terne	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
73	n	2	2	clairsem	n	n	n	n	n	n	n	flanc, thic	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
74	n	quelque	4	terne	n	n	n	n	n	n	n	queue	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
75	n	3	3	cassant	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
76	n	7	7	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
77	Polydise	5	5	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
78	n	1	1	n	n	n	n	n	n	n	n	vente, thic	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
79	n	3	3	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
80	n	18	18	n	n	n	n	n	n	n	n	dos, extro	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
81	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
82	n	2	2	fin	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
83	n	3	3	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
84	n	36	36	sec	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
85	n	1	1	n	n	n	n	n	n	n	n	flanc, arin	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
86	n	NA	NA	sec	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
87	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
88	n	NA	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
89	n	2	2	cassant	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
90	n	NA	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
91	n	NA	NA	terne	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
92	n	12	12	laineux	n	n	n	n	n	n	n	cou	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
93	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
94	HOT4	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
95	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
96	n	NA	NA	piqué	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
97	n	12	12	n	n	n	n	n	n	n	n	membrein	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
98	n	7	7	fragile	n	n	n	n	n	n	n	oreilles	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
99	CORTN	22	22	squamos	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
100	n	NA	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
101	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	chanfrein	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
102	CORTHO	24	24	n	n	n	n	n	n	n	n	flancs	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
103	CORTN	36	36	sec	n	n	n	n	n	n	n	cou, dos	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
104	n	0,25	0,25	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
105	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
106	n	NA	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
107	CORTN	NA	NA	sec	n	n	n	n	n	n	n	flancs, cc	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
108	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
109	n	24	24	cassant	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
110	n	7	7	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
111	CORTSEU	NA	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
112	n	NA	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
113	CORTN	NA	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
114	n	12	12	gras	n	n	n	n	n	n	n	dos, que	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
115	CORTNM	1	1	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
116	n	24	24	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
117	n	0,5	0,5	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
118	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
119	n	NA	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	queue	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
120	n	4	4	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n

	Laxité_L1	Diarrhée	Vomisse	Troubles	Hyperext	Troubles	Désintér	Léchage	Tourmis	Malpropi	Destruct	Peurs	Perte_d	Troubles	Agressiv	Explorat	Autres	Hypertro	Atrophie	Monorch	Anoestr	Galactor	Galactor	Cholesté
1	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
2	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
3	n	NA	NA	n	n	n	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	n	n	n	n	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	NA	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA	n	NA	otite	NA	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
6	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
7	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
8	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
9	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
10	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3,08
11	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
12	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
13	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
14	NA	NA	NA	n	n	n	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4,52
15	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
16	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
17	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
18	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
19	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
20	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
21	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
22	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4,17
23	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
24	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5
25	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
26	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
27	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5,2
28	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
29	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
30	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
31	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3,47
1	Laxité_L1	Diarrhée	Vomisse	Troubles	Hyperext	Troubles	Désintér	Léchage	Tourmis	Malpropi	Destruct	Peurs	Perte_d	Troubles	Agressiv	Explorat	Autres	Hypertro	Atrophie	Monorch	Anoestr	Galactor	Galactor	Cholesté
32	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
33	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
34	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
35	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
36	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
37	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
38	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
39	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
40	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
41	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	>5
42	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
43	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
44	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
45	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
46	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
47	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
48	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
49	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
50	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
51	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4,15
52	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
53	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
54	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
55	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
56	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
57	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	>4
58	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
59	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
60	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
61	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5,12

1	Laxité	Diarrhée	Vomisse	Troubles Hyperext	Troubles Désinter	Léchage	Tournis	Malpropi	Destruct	Peurs	Perte_d	Troubles	Agressiv	Explorat	Autres	Hypertro	Atrophie	Monorch	Anoestr	Galactor	Galactor	Cholest
61	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5,12
62	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	>5
63	n	n	n	bradycar	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
64	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
65	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
66	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
67	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
68	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
69	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
70	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
71	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
72	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
73	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	>5
74	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
75	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
76	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3,2
77	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
78	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
79	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	1,9
80	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
81	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	14,8
82	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
83	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
84	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
85	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3,28
86	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
87	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
88	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
89	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
90	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
91	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3,92
92	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5,02
93	o	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
94	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4,98
95	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
96	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
97	n	n	n	bradycar	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
98	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
99	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
100	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
101	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5,07
102	o	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
103	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
104	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	4,15
105	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	5,01
106	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
107	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3,94
108	n	n	n	CMD	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
109	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
110	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
111	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
112	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
113	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
114	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	2,53
115	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
116	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
117	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
118	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
119	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	NA
120	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	3,57

Annexe 3 : Tableaux des données statistiques

Paramètres	Populations d'étude	popAATg- /popAATg+	popAATg +	popAATg +	popAATg+ /popAC	popAATg+/ popHOT I	popAATg+/ popLDHvet	popAATg- /popLDHvet
	Groupe d'analyse		<2	>0,9 - <1,2				
			>=2 - <4	>=1,2				
			>=4 - <9					
			>=9					
Age	0-4 ans, 4-8 ans, >8 ans	0,276	0,044	0,475	0,015	0,000	0,001	
	0-8 ans, >8 ans	0,128						
	Quantitatif	0,025						
Sexe	FE/FC/MC/ME	0,156			0,100	0,048	0,133	
	Castré/Entier	0,477			0,043	0,010	0,367	
	Mâle/Femelle	0,656			0,644	0,252	0,266	
Races	Labrador						0,562	
	Eurasier						0,013	
	Setters						0,002	
	Griffon Khortal						0,045	
	Golden Retriever						0,932	
	Berger Allemand						0,513	
	Boxer						0,845	
	Cavalier King Charles						0,543	
	Coton de Tuléar						0,356	
	Epagneul						0,169	
	Cocker						0,860	
	Beagle						0,622	
	Bouvier Bernois						0,655	
	Dogue du Tibet						0,196	
	Montagne des pyrénées						0,251	
	Scottish terrier							0,003
Poids		0,523						
Format		0,837					0,000	0,001

Paramètres	Populations d'étude	popAATg- /popAATg+	popAATg +	popAATg +	popAATg+ /popAC	popAATg+/ popHOT I
Ancienneté	Quantitatif	0,246				
	< 8 mois - >= 8 mois	0,163				
Profil clinique		0,829				
Signes cutanés		0,013	0,203	0,432	0,416	0,153
Silhouette		0,180				
Prise de poids		0,202	0,872		0,977	0,977
Signes comportementaux		0,257	0,597			
Fatigabilité					0,060	0,820
Désintérêt					0,670	0,472
PUPD		0,591	0,420		0,200	0,064
Polyphagie		0,331	0,439		0,271	0,450
Distension abdominale		0,361	0,969			
T4libre	<14 - >=14	0,000				
	Quantitatif	0,000				
	Diagnostic : HO-N	0,000		0,337		
TSH	<2 - >=2	0,000				
	Quantitatif	0,019				
	Diagnostic : HE-DISC	0,000		0,107		

Bibliographie :

- [1] Ai, J., Leonhardt J. and Heymann, W., 2003. "Autoimmune Thyroid Diseases: Etiology, Pathogenesis, and Dermatologic Manifestations." *Journal of the American Academy of Dermatology* 48 (5): 641–59
- [2] Ajjan, R. and Weetman, A., 2015. "The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in Our Understanding." *Hormone and Metabolic Research* 47 (10): 702–10.
- [3] Beier, P., Reese, S., Holler, P.J., Simak, J., Tater, G. and Wess, G., 2015. "The Role of Hypothyroidism in the Etiology and Progression of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29 (1): 141–49.
- [4] Bianchi, M., Dahlgren, S., Massey, J. and Dietschi, E., 2015. "A Multi-Breed Genome-Wide Association Analysis for Canine Hypothyroidism Identifies a Shared Major Risk Locus on," 1–16.
- [5] Brömel, C., Pollard, R., Kass, P., Samii, V., Davidson, A. and Nelson, R., 2006. "Comparison of Ultrasonographic Characteristics of the Thyroid Gland in Healthy Small-, Medium-, and Large-Breed Dogs." *American Journal of Veterinary Research* 67 (1): 70–77.
- [6] Bruner, J., Scott-Moncrieff, C., and Williams, D., 1998. "Effect of Time of Sample Collection on Serum Thyroid Stimulating Hormone Concentrations in Euthyroid and Hypothyroid Dogs." *JAVMA*, 1572–75.
- [7] Carter, G., Scott-Moncrieff, C., Luescher, A., and Moore, G., 2009. "Serum Total Thyroxine and Thyroid Stimulating Hormone Concentrations in Dogs with Behavior Problems." *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* 4 (6). Elsevier Inc: 230–36.
- [8] Conaway, D., Padgett, G., Bunton, T., Nachreiner, R., and Hauptman, J., 1985. "Clinical and Histological Features of Primary Progressive, Familial Thyroiditis in a Colony of Borzoi Dogs." *Veterinary Pathology* 22 (1985): 439–46.
- [9] Dai, Y., Rao, V., and Carayanniotis, G., 2002. "Enhanced Iodination of Thyroglobulin Facilitates Processing and Presentation of a Cryptic Pathogenic Peptide." *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 168 (11): 5907–11.
- [10] Effraimidis, G., Tijssen, J., Strieder, T., and Wiersinga, W., 2011. "No Causal Relationship between *Yersinia Enterocolitica* Infection and Autoimmune Thyroid Disease: Evidence from a Prospective Study." *Clinical and Experimental Immunology* 165 (1): 38–43.
- [11] Feldman, E., and Nelson, R., 2015. *Canine and Feline Endocrinology, 4th Edition* : 77-135
- [12] Ferguson, D., 2007. "Testing for Hypothyroidism in Dogs." *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 37 (4): 647–69.
- [13] Gaigneur, C., 2008. "Intérêt de La Mesure Des Anticorps Antithyroglobuline Dans Le Contrôle Du Traitement de L' Hypothyroïdie Primaire Chez Le Chien."
- [14] Gelatt, K., Gilger, B. and Kern, T., 2013. *Veterinary Ophtalmology, 5th Edition*.(2) 1948.

- [15] Graham, P., Refsal, K. and Nachreiner, R., 2007. "Etiopathologic Findings of Canine Hypothyroidism." *Veterinary Clinics, Small Animal Practice*, 617–31.
- [16] Greco, D., Rosychuk, R., Ogilvie, G., Harpold, L. and Liew, C., 1998. "The Effect of Levothyroxine Treatment." *Journal of Veterinary*, 7–10.
- [17] Haley, P., Hahn, F., Muggenburg, B. and Griffith, W., 1989. "Thyroid Neoplasms in a Colony of Beagle Dogs." *Vet Pathol* 26 (5): 438–41.
- [18] Hasham, A., and Tomer, Y., 2012. "Genetic and Epigenetic Mechanisms in Thyroid Autoimmunity." *Immunologic Research* 54 (1-3): 204–13.
- [19] Hoh, W., and Oh, T., 2006. "Circadian Variations of Serum Thyroxine, Free Thyroxine and 3,5,3'triiodothyronine Concentrations in Healthy Dogs." *Journal of Veterinary Science* 7 (1): 25–29.
- [20] Johnson, C. 2002. "Thyroid Issues in Reproduction." *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 17 (3): 129–32.
- [21] Johnson, C., Olivier, N., Nachreiner, R. and Mullaney, T. 1999. "Effect of ¹³¹I-Induced Hypothyroidism on Indices of Reproductive Function in Adult Male Dogs." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13 (2): 104–10.
- [22] Kantrowitz, L., Peterson, M., Melián, C. and Nichols, R., 2001. "Serum Total Thyroxine, Total Triiodothyronine, Free Thyroxine, and Thyrotropin Concentrations in Dogs with Nonthyroidal Disease." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219 (6): 765–69.
- [23] Kennedy, L., Huson, H., Leonard, J., Angles, J., Fox, L., Wojciechowski, J., Yuncker, C. and Happ, G., 2006. "Association of Hypothyroid Disease in Doberman Pinscher Dogs with a Rare Major Histocompatibility Complex DLA Class II Haplotype." *Tissue Antigens* 67 (1): 53–56.
- [24] Kennedy, L., Quarmby, S., Happ, G., Barnes, A., Ramsey, I., Dixon, R., Catchpole, B. et al. 2006. "Association of Canine Hypothyroidism with a Common Major Histocompatibility Complex DLA Class II Allele." *Tissue Antigens* 68 (1): 82–86.
- [25] Kienle, R., Bruyette, D. and Pion, P. 1994. "Effects of Thyroid Hormone and Thyroid Dysfunction on the Cardiovascular System." *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 24 (3): 495–507.
- [26] Labalette, M. 2005. "Le Traitement de L'hypothyroïdie Primaire Du Chien, étude Rétrospective Sur 347 Cas Cliniques,"
- [27] Loh, K. 2000. "Amiodarone-Induced Thyroid Disorders: A Clinical Review." *Postgraduate Medical Journal* 76 (893): 133–40.
- [28] McLachlan, S., and Rapoport, B., 2014. "Breaking Tolerance to Thyroid Antigens: Changing Concepts in Thyroid Autoimmunity." *Endocrine Reviews* 35 (1): 59–105.
- [29] Miller, P., and Panciera, D., 1994. "Effects of Experimentally Induced Hypothyroidism on the Eye and Ocular Adnexa of Dogs." *American Journal of Veterinary Research* 55 (5):

692–97.

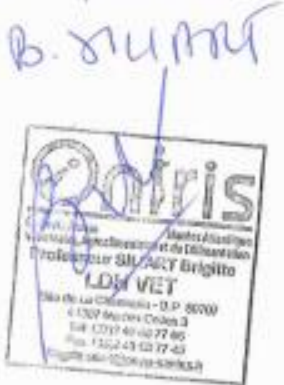
- [30] Mooney, C., and Peterson, M. 2004. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology 3rd Edition* 76–94.
- [31] Nachreiner, R., Refsal, K. Graham, P. and Bowman, M., 2002. “Prevalence of Serum Thyroid Hormone Autoantibodies in Dogs with Clinical Signs of Hypothyroidism.” *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220 (4): 466–71.
- [32] Panciera, D. 2001. “Conditions Associated with Canine Hypothyroidism.” *Veterinary Clinics, Small Animal Practice*, 935–49.
- [33] Panciera, D., and Johnson, G., 1994. “Plasma von Willebrand Factor Antigen Concentration in Dogs with Hypothyroidism.” *Journal of the American Veterinary Medical Association* 205 (11): 1550–53.
- [34] Panciera, D., Purswell, B. and Kolster, K., 2007. “Effect of Short-Term Hypothyroidism on Reproduction in the Bitch.” *Theriogenology* 68 (3): 316–21.
- [35] Panciera, D., Purswell, B. Kolster, K. Werre, S. and Trout, S., 2012. “Reproductive Effects of Prolonged Experimentally Induced Hypothyroidism in Bitches.” *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26 (2): 326–33.
- [36] Parish, N., and Cooke, A., 2004. “Mechanisms of Autoimmune Thyroid Disease.” *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 1 (3): 337–44.
- [37] Pastore, F. 2016. “Hepatitis C Virus Infection and Thyroid Autoimmune Disorders: A Model of Interactions between the Host and the Environment.” *World Journal of Hepatology* 8 (2): 83.
- [38] Patzl, M., and Möst, E., 2002. “Determination of Autoantibodies to Thyroglobulin, Thyroxine and Triiodothyronine in Canine Serum.” *Journal of Veterinary Medicine*, 72–78.
- [39] Quarantino, S. 2004. “Models of Autoimmune Thyroiditis.” *Drug Discovery Today: Disease Models* 1 (4): 417–23.
- [40] Refsal, K., and Nachreiner, R., 1997. “Thyroid Hormone Autoantibodies in the Dog : Their Associations with Serum Concentrations of Iodothyronines and Thyrotropin and Distribution by Age, Sex and Breed of Dog.” *Canine Practice Journal* 22: 16–17.
- [41] Rose, N., Bonita, R. and Burek, C.. 2002. “Iodine: An Environmental Trigger of Thyroiditis.” *Autoimmunity Reviews* 1 (1-2): 97–103.
- [42] Rose, N., Rasooly, L. Saboori, A. and Burek, C., 1999. “Linking Iodine with Autoimmune Thyroiditis.” *Environmental Health Perspectives* 107 (January): 749–52.
- [43] Rossmesl, J. 2010. “Resistance of the Peripheral Nervous System to the Effects of Chronic Canine Hypothyroidism,” 875–81.
- [44] Rossmesl, J., Duncan, R., Inzana, K., Panciera, D. and Shelton, G., 2009. “Longitudinal Study of the Effects of Chronic Hypothyroidism on Skeletal Muscle in Dogs.” *Am J Vet*

Res 70 (7): 879–89.

- [45] Scott-Moncrieff, J. 2007. "Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and Cats." *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 37 (4): 709–22.
- [46] Scott-Moncrieff, J., Azcona-Olivera, J., Glickman, N., Glickman, L. and HogenEsch, H., 2002. "Evaluation of Antithyroglobulin Antibodies after Routine Vaccination in Pet and Research Dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221 (4): 515–21.
- [47] Scott-Moncrieff, J., Glickman, N. , Glickman, L. and HogenEsch, H., 2006. "Lack of Association between Repeated Vaccination and Thyroiditis in Laboratory Beagles." *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 20 (4): 818–21.
- [48] Scott-Moncrieff, J., Nelson, R., Bruner, J. and Williams, D., 1998. "Comparison of Serum Concentrations of Thyroid-Stimulating Hormone in Healthy Dogs, Hypothyroid Dogs, and Euthyroid Dogs with Concurrent Disease." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212 (3): 387–91.
- [49] Skopek, E., Patzl, M. and Nachreiner, R., 2006. "Detection of Autoantibodies against Thyroid Peroxidase in Serum Samples of Hypothyroid Dogs." *American Journal of Veterinary Research* 67 (5): 809–14.
- [50] Stassi, G., and De Maria, R., 2002. "Autoimmune Thyroid Disease: New Models of Cell Death in Autoimmunity." *Nature Reviews Immunology* 2 (3): 195–204.
- [51] Tani, H., Nabetani, T., Sasai, K. and Baba, E., 2004. "Proliferative Responses to Canine Thyroglobulin of Peripheral Blood Mononuclear Cells from Hypothyroid Dogs." *Journal of Veterinary Medicine Science*, 363-368.
- [52] Tilley, L., Smith, F., Oyama, M. and Sleeper, M., 2008. *Manual of Canine and Feline Cardiology, 4th Edition* 243-246.
- [53] Tizard, I. 2013. *Veterinary Immunology, 9th Edition* 400-407, 409.
- [54] Tomer, Y., and Huber, A., 2009. "The Etiology of Autoimmune Thyroid Disease: A Story of Genes and Environment." *Journal of Autoimmunity* 32 (3-4). Elsevier Ltd: 231–39.
- [55] Zaletel, K., and Gaberscek, S., 2011. "Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease." *Current Genomics* 12 (8): 576–88.

Vu : L'enseignant Rapporteur

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes
Atlantique Oniris



Vu : La Directrice Générale

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,
Agroalimentaire et de l'Alimentation
Nantes Atlantique Oniris
D. BUZONI-GATEL

Handwritten initials 'B/D' and a signature.



Nantes, le 14/06/16

Vu :

Le Président de la Thèse

Professeur LESTERU BURGAT

Handwritten signature of the President of the Thesis.

Vu :

Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Nantes

Professeur Pascale JOLLIET

Vu et permis d'imprimer

Nom : Gauthier

Prénom : Clément

RESUME

L'hypothyroïdie a différentes causes : thyroïdite lympho-plasmocytaire à médiation immune, atrophie idiopathique de la thyroïde, « euthyroid sick syndrom » pour les principales. Dans la première entité, des anticorps sanguins peuvent être détectés notamment les anticorps anti-thyroglobuline. Le but de l'étude est d'évaluer l'intérêt du dosage de ces anticorps au moment du diagnostic d'hypothyroïdie.

Deux populations de chiens hypothyroïdiens à TSH élevée ont été ainsi étudiées : l'une dont la recherche sérique d'anticorps anti-thyroglobuline était positive et l'autre négative.

L'analyse statistique réalisée sur ces deux populations a mis en évidence, en cas d'anticorps anti-thyroglobuline, une représentation plus importante de certaines races (Setters, Eurasiers, Griffon Khortals) et plus généralement des races moyennes à grandes. Les animaux stérilisés sont plus nombreux. La thyroïdite semble se développer plus tôt et avec plus de signes cutanés présents que dans les autres affections thyroïdiennes. Les individus ne présentant pas d'anticorps anti-thyroglobuline semblent davantage atteints par des hypothyroïdies fonctionnelles (présence d'une maladie affectant la régulation de la thyroïde).

MOTS CLES

- Chien
- Hypothyroïdie
- Thyroglobuline
- Thyroïdite auto-immune
- Anticorps
- Diagnostic

JURY

Président : Monsieur LUSTENBERGER P., Professeur
Rapporteur : Madame SILIART B., Professeur
Assesseur : Madame HERVE J. Maître de conférences

ADRESSE DE L'AUTEUR

272 avenue nationale
72230 ARNAGE

Nom de l'imprimeur

Imprimerie centrale de la faculté de sciences de Nantes