

EXPLORATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE

1- Origine et fonctions de la glande thyroïde

La glande thyroïde est une glande endocrine qu'on retrouve chez tous les vertébrés, les hormones produites sont à la fois la thyroxine (tétra-iodothyronine ou T4) et la tri-iodothyronine (T3).

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans la différenciation tissulaire, la croissance et le métabolisme. Elles sont nécessaires au bon fonctionnement de la quasi-totalité des tissus où elles agissent de façon décisive sur la consommation en oxygène et le taux métabolique.



- Grande glande endocrine en forme de papillon, **très vascularisée**
- **Localisation** : dans la région sous-hyoïdienne médiane, en avant de la trachée, à la base de la face antérieure du cou
- **Phylogénétique** : fonction **très conservée** entre les vertébrés
→ **importance biologique** de la fonction

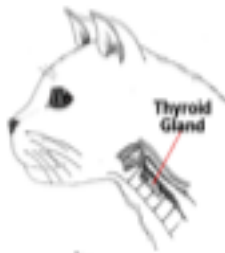
Impact des hormones thyroïdiennes sur :

- La métamorphose des amphibiens
- La croissance et le développement du squelette
- Le développement du SNC
- La fonction cardiaque
- La thermogénèse et la consommation d' O₂
- Le métabolisme



Importance en médecine vétérinaire

- Hypothyroïdie = **1^{ère} endocrinopathie chez le chien**
- Hyperthyroïdie = **2^{nde} endocrinopathie chez le chat**
(après le diabète, alimentation riche en iode ?)



Chat

Forme bilobée avec présence d'un isthme ou non



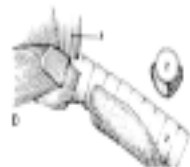
Chien



Cheval



Bovin



Porc

Espèce	Poids de la thyroïde
Souris	1.23 – 2.25 mg
Rat	8 mg
Chat	216 mg
Chien	350 mg – 2.03 g
Chèvre	1 – 3 g
Mouton	1.47 – 3.55 g
Homme	14.4 – 20 g
Porc	7.59 – 9.97 g
Bovin	30 g

Croissance et développement du système nerveux central

Fœtus / Nouveau-né

Rôle primordial

Maturation, mise en place connexions neuronales

Myélinisation

Hypothyroïdie = retard mental (**crétinisme**)

Hyperthyroïdie = différenciation favorisée au détriment de prolifération neuronale



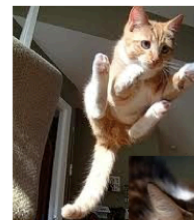
Adulte

Fonctionnement du SNC

Hypothyroïdie (**chien**) = léthargie



Hyperthyroïdie (**chat**) = hyperactivité, irritabilité
10% abattement



Croissance et développement du squelette

Fœtus

Différenciation et maturation des os longs

Hypothyroïdie = retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires

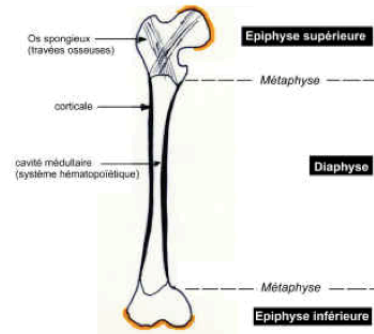
Jeune

Croissance, maturation et différenciation osseuse

HT stimulent la GH

GH stimule les IGF-1

IGF-1 stimule la chondrogenèse → élargissement du cartilage de conjugaison → allongement des os longs



Hypothyroïdie = nanisme disharmonieux

Adulte

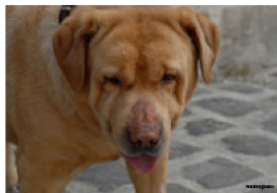
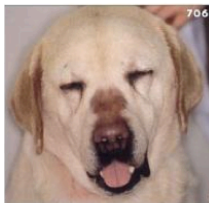
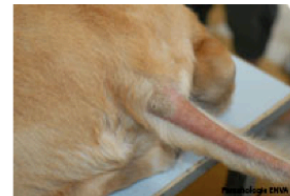
Ostéosynthèse, résorption osseuse

Hyperthyroïdie = ostéoporose

Effets au niveau des téguments et phanères

Croissance et développement des phanères

Hypothyroïdie (**chien**) = alopecie bilatérale et symétrique, hyperpigmentation, accumulation de mucine dans le conjonctif sous-cutané (myxœdème), comédons, pyodermite récidivante



Effets au niveau digestif

Régulation du transit

Hypothyroïdie (**chien**) = ↓ appétit avec ↑ poids, constipation

Hyperthyroïdie (**chat**) = ↑ appétit avec ↓ poids, diarrhée, vomissements

Effets au niveau de l'hématopoïèse

Régulation du métabolisme du fer

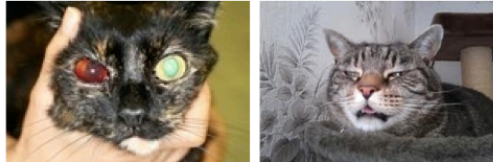
Hypothyroïdie = anémie

Effets au niveau cardiaque

Effet chronotrope positif (\uparrow fréquence cardiaque)
Effet inotrope positif (\uparrow contractilité cardiaque)
Augmentation du débit sanguin

Hypothyroïdie (**chien**) = bradycardie, intolérance à l' exercice

Hyperthyroïdie (**chat**) = tachycardie (> 240 bpm, \uparrow nombre/affinité récepteurs β -adrénergiques qui induisent la contraction myocardique, effet supprimé par les β -bloquants), trouble du rythme, cardiomyopathie, hémorragie systémique, dyspnée



Effets au niveau musculaire

Contrôle de la contraction musculaire
Contrôle du métabolisme de la créatine

Hypothyroïdie = \uparrow muscle squelettique (infiltrations mucoïdes)

Hyperthyroïdie (**chat**) = hyperexcitabilité musculaire, amyotrophie
(10% : ventroflexion du cou)



Effets métaboliques

Métabolisme basal

Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogenèse obligatoire. Ainsi, l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie.

Métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes (elles majorent l'absorption intestinale de glucides et favorisent la production hépatique de glucose).

Métabolisme lipidique

Les effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme lipidique sont complexes avec une augmentation de la synthèse de cholestérol mais également de sa dégradation hépatique, une plus grande expression des récepteurs pour le LDL cholestérol, une augmentation de la lipogénèse et de l'oxydation des acides gras libres.

Au final, elles exercent un effet hypocholestérolémiant. Aussi, devant toute hypercholestérolémie, il convient de rechercher des signes d'hypothyroïdie.

Métabolisme protéique

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supraphysiologiques.

Métabolisme hydro minéral

Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdème.

2- Synthèse des hormones thyroïdiennes

La thyroïde sécrète principalement T4. La conversion de T4 en T3 se produit dans de nombreux organes notamment le foie, grâce à une enzyme, la thyroxine-5'-désiodase qui réalise la 5'-monodésiodation de T4. Ainsi, 80 % de la T3 provient de la désiodation de la T4 et seulement 20 % provient de la synthèse thyroïdienne.

Le fait que T3 soit la forme la plus active et que son origine soit principalement la conversion de T4 en T3 au niveau des tissus conduit à considérer T4 comme une pro-hormone. C'est ainsi que T4 est considérée comme la principale forme circulante et T3 comme la principale forme active.

Les hormones T4 et T3 sont synthétisées dans la glande thyroïde, puis secrétées dans la circulation sanguine. La majorité est libérée sous forme de T4. La quasi-totalité de cette T4 est liée à des protéines porteuses, telles la Thyroxin Binding Globulin (TBG), l'albumine et la Thyroxin Binding Prealbumin (TBPA). Seulement 0.03% de la T4 libérée reste sous forme libre. De même, la T3 libre ne représente que 0.3% de la quantité de T3 libérée.

C'est cette fraction libre des hormones thyroïdiennes circulantes, non liées à des protéines porteuses, qui pénètre les cellules cibles et induit des réponses biologiques.

TBG	TTR (TBPA)	Albumine
<ul style="list-style-type: none"> • PM = 36000 Da • [TBG] = 10 mg/mL de sérum 	<ul style="list-style-type: none"> • PM = 57000 Da • [TTR] = 280 mg/mL de sérum 	<ul style="list-style-type: none"> • PM = 66000 Da • [ALB] = 40000 mg/mL de sérum
<p>La moins abondante Spécificité ++ Affinité ++ ($T_4 > T_3$)</p>	<p>Capacité liaison 10x >TBG Affinité beaucoup plus faible</p>	<p>La plus abondante Faible spécificité</p>
Liaison HT = 75% ± 3%	Liaison HT = 19 ± 4%	Liaison HT = 6 ± 2%

- Absence de TBG chez l'adulte : rat, chat, lapin
- Absence de Transthyrétine : porc
- Affinité différente de la TBG : Homme, chien

Espèce	$t_{1/2} T_4$ (jours)	$t_{1/2} T_3$ (jours)
Rat	0.5 – 1	0.25
Chien	0.4 - 0.7	0.3
Mouton	1.5	1 – 1.5
Homme	5 – 9	1 – 3

$t_{1/2}$ = temps de demi-vie → persistance des HT

Espèce	HT totales		HT libres	
	TT ₄ nmol/L	TT ₃ nmol/L	FT ₄ pmol/L	FT ₃ pmol/L
Rat	48.7 – 90.1	0.61 – 2.04	21.4 - 30.8	6.1 – 8.1
Chat	7.7 – 46.4	1.26 – 2.13	24.0 – 45.0	6.0 – 7.0
Chien	20.0 – 40.0	0.23 – 1.59	8.0 – 40.0	–
Mouton	38.0 – 79.2	0.97 – 2.30	12.7 – 14.4	3.38 – 4.9
Homme	79.8 – 103.0	1.80 – 3.38	12.0 – 38.6	2.77 – 7.08

T₄ = pro-hormone
T₃ = forme « active »

Production = T₄ ++
T₄ : 2.5 – 3.2 µg/kg/j
T₃ : 0.8 – 1.5 µg/kg/j

Distribution tissulaire = T₃ ++
Vd T₃ : 65% bw
Vd T₄ : 12% bw

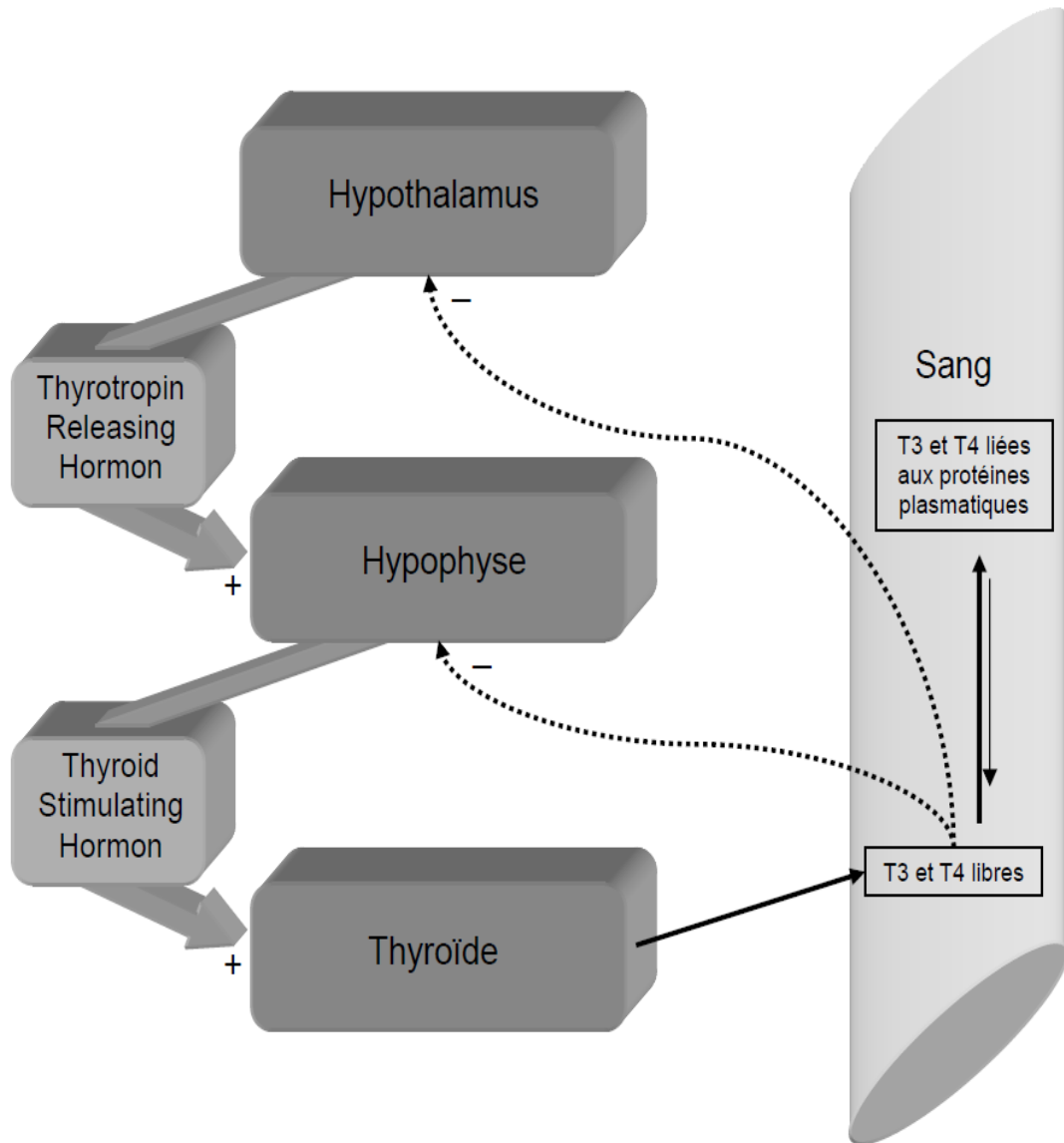
3-Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes par l'axe hypothalamo-hypophysaire

Il s'agit d'une régulation analogue à celle de la plupart des hormones, impliquant un axe de stimulation hypothalamus-hypophyse-thyroïde et un rétrocontrôle négatif par la forme libre des hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques.

La TRH (Thyrotrophin Releasing Hormone) hypothalamique stimule la libération de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) par l'antéhypophyse qui stimule à son tour la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes T3 et T4.

Le contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes implique un rétrocontrôle négatif classique par les hormones thyroïdiennes libres sur la sécrétion de l'hormone hypophysaire TSH et sur la libération de la neurohormone hypothalamique TRH.

Ainsi, une diminution des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes libres entraîne une réduction du contrôle négatif qu'elles exercent sur la sécrétion de TSH et de TRH, qui va aboutir à une augmentation de la sécrétion de TSH et de TRH et donc de T4 et de T3.



Axe Hypothalamo-Hypophysaire-Thyroïdien de régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

4- Exploration de la fonction thyroïdienne

Faire un bilan thyroïdien si le contexte clinique est évocateur, en pratique sont surtout rencontrées :

- chez le chien : hypothyroïdie primaire acquise de l'adulte, à médiation auto-immune (phase de thyroïdite suivie d'aplasie)

- chez le chat : hyperthyroïdie du sujet âgé
- chez le cheval : hypothyroïdie secondaire corrélée à l'apport en iode et en sélénium.

4.1 Dosage de la T4 totale

La T4 totale, qui représente la forme de **stockage** plasmatique des hormones thyroïdiennes, est en général le paramètre dosé en première intention. Il existe de nombreux **facteurs de variations** en dehors d'une maladie thyroïdienne.

- Variations physiologiques: horaires, âge (**↑poulain & chiot**), race (**↓CN, chez Lévrier et chiens de sport**), gestation (**↓CN**).
- T4 ↓ lors de maladies intercurrentes: dysendocrinies (Cushing, CN & CV; diabète sucré, CN), insuffisance rénale ou hépatique, infections bactériennes chroniques, diarrhée (CT).
- Sensibilité aux variations des **protéines porteuses** : la T4 est liée à l'albumine (CN,CT, lapin) ou à l'albumine et la TBG (CV, Ruminants), donc tout défaut de synthèse ou perte de protéines **abaisse** la T4.
- Influence des médicaments : ils sont nombreux à **abaisser** la T4, notamment par action sur la synthèse de TBG ou de TSH : corticoïdes, AINS, antiépileptiques, sulfamides (CN).

4.2 Dosage de la T4 libre (ft4)

La T4 libre, fraction lipophile non liée aux protéines plasmatiques, est présente à des concentrations très faibles (0,1-0,3 % de la T4). **Avantage**: son dosage est moins sensible aux variations du métabolisme dues à des maladies non thyroïdiennes (euthyroid sick syndrome). A cet égard, la mesure de ft4 est également indiquée en première intention pour le diagnostic et le suivi thérapeutique chez le chien et le chat.

- Variations physiologiques : ft4↓ lors d' **hépatopathie** par diminution du cycle entérohépatique (réabsorption variable selon l'espèce: (CN : env. 20 %, autres espèces > 80 %).
- **Médicaments**: administration prolongée d'AINS: ft4 (et T4) reste(nt) dans la limite supérieure des valeurs usuelles avec une TSH élevée (faux diagnostic de maladie thyroïdienne).

4.3 Dosage de la TSH

Indiqué en première intention chez l'homme, le dosage de la TSH est à ce jour validé pour le CN (cTSH) et le CT (adaptation du kit humain).

* **Chez le chien** : Toujours doser la cTSH conjointement avec T4 ou ft4 car mauvaise sensibilité. La valeur est normale chez environ un tiers des hypothyroïdiens (épuisement de l'hypophyse ?)

- ✓ T4 (ft4)↓ et TSH↑ : hypothyroïdie

- ✓ TSH ↑ et T4 (fT4) normale: hypothyroïdie compensée ou convalescence d'une maladie systémique, dosage des AATg intéressant
- ✓ TSH et T4 (fT4) ↓ : euthyroid sick syndrom
- ✓ TSH et T4 (fT4) normales: doser les AATg

Suivi thérapeutique: si TSH élevée, posologie de l'analogue thyroïdien insuffisante. Valeur trop basse: dose trop forte.

* **chez le chat** : dosage de la TSH indiqué en confirmation d'un diagnostic d'hyperthyroïdie (avec T4 ou fT4 élevée).

4.4 Dosage des AATg (Anticorps anti Thyroglobuline)

Ce paramètre ne concerne à ce jour que le **chien**. Le recours au dosage des AATg est indiqué dans deux cas de figure, et surtout chez un sujet **jeune**. Un résultat positif traduit la présence d'une **thyroïdite auto-immune**, laquelle conduit plusieurs années plus tard à une aplasie de la glande.

Cette première phase correspond alors à une hypothyroïdie **infra-clinique**, alors qu'au stade de l'aplasie (avec perte d'env. 75 % du parenchyme), un certain nombre de chiens hypothyroïdiens sont négatifs en AATg.

4.5 Dosage de la T3 totale

La T3 provient surtout de la désiodation de la T4 dans toutes les cellules-cibles, donc la sécrétion propre de la glande est faible. Elle représente la forme hormonale active dont la synthèse dépend grandement du métabolisme. Une affection hépatique ou rénale ainsi qu'une carence en iode et sélénium augmente la conversion de T4 en T3.

- **Valeur diagnostique**

-CN et CT: très peu d'intérêt, uniquement en complément de T4 ou/et fT4 ou quand présence d'anticorps anti-T4 suspectée.

-CV: peu d'intérêt, en deuxième intention.

4.6 Dosage de la T3 libre (ft3)

La T3 libre ne reflète pas la fonction thyroïdienne, elle n'est présente qu'à l'état de traces dans le plasma. Les concentrations en fT3 et T3 évoluent en parallèle.

- **Valeur diagnostique**

-CN: quasi-nulle

-CT: surtout en deuxième intention si les valeurs de T4 et fT4 ne permettent pas de poser un diagnostic.

5- Les affections de la glande thyroïde chez les animaux de compagnie

5.1 - Hypothyroïdie primaire du chien

Maladie fréquente qui survient lors d'une anomalie de la glande thyroïde chez le chien, surtout de 2 à 6 ans. Les causes sous jacentes sont surtout une thyroïdite auto-immune ou une atrophie idiopathique. La clinique d'appel est la suivante : obésité (sans polyphagie), léthargie, frilosité, alopecie bilatérale symétrique tronculaire, squamosis, séborrhée/ infections récurrentes, otite externe, myxoedème de la face et des membres... asthénie. La PUPD n'est pas typique de l'hypothyroïdie primaire.

Les anomalies des résultats biologiques sont surtout une hypertriglicéridémie et hypercholestérolémie dans 75% des cas chez le patient à jeun de 12h.

5.2 - Hyperthyroïdie féline

Maladie résultant d'une production anormalement haute de T4 par l'un des lobes ou les deux de la thyroïde (70% des cas). La lésion sous jacente est le plus souvent une adénomatoses multinodulaire. Adénome et carcinome sont bien moins fréquents. L'hyperthyroïdie est très fréquente et atteint le chat de plus de 8 ans.

Les signes cliniques d'appel sont la polyphagie avec perte de poids (cachexie possible), vomissements, PUPD, troubles du comportement (agressivité), tachycardie... Une IRC est souvent associée.

Les anomalies des résultats biologiques sont une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL), une hyperphosphatémie (20% des cas) avec ou sans azotémie (30% des cas). Une érythrocytose (augmentation des paramètres érythroïdes) est fréquente.

5.3 - Syndrome euthyroidien malade

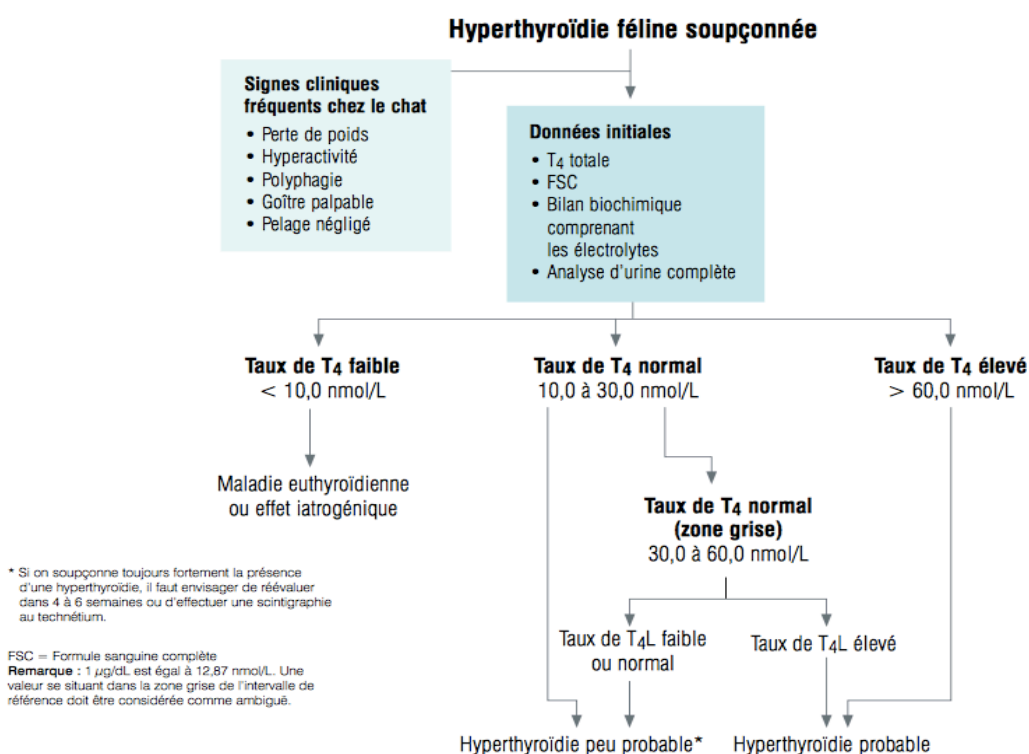
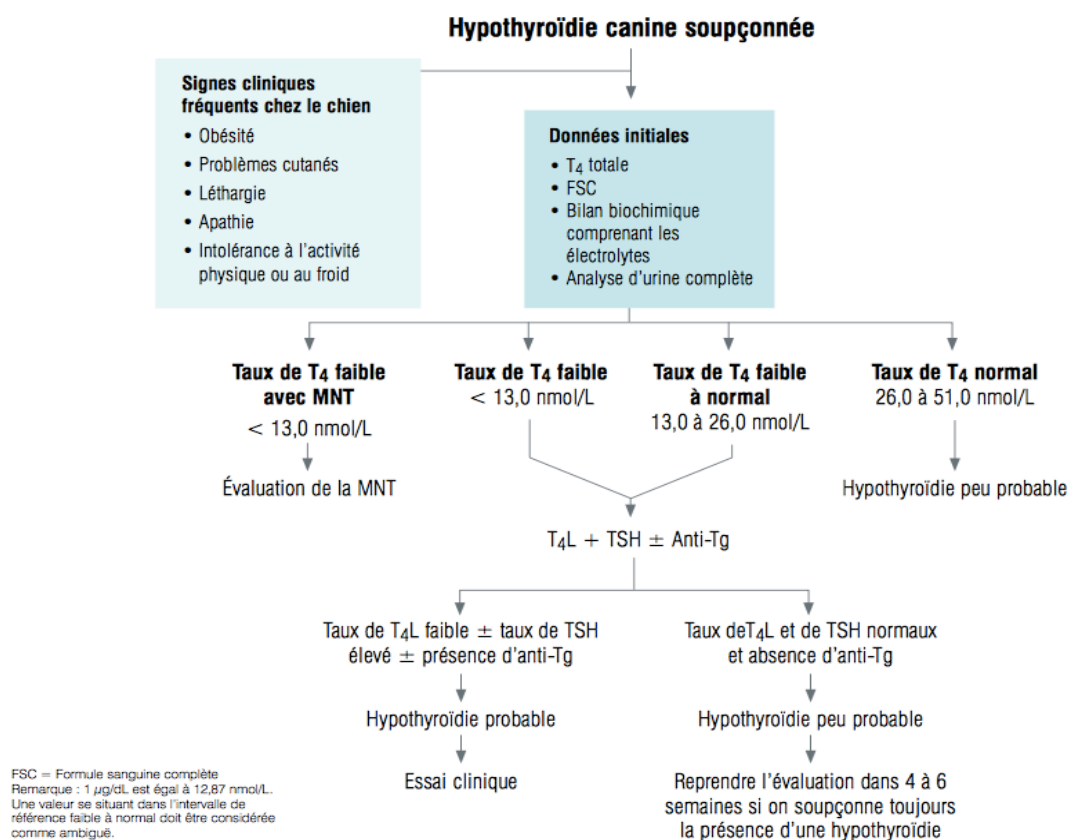
La thyroxinémie est abaissée mais la glande thyroïde est fonctionnelle. Une autre maladie "systémique", une chirurgie ou un traumatisme sont responsables d'une baisse de synthèse de TSH, diminution de la concentration ou affinité des protéines se liant à la T4, une inhibition de la conversion de T3 en T4, etc. Le degré de diminution de la thyroxinémie reflète en général la sévérité de la maladie sous jacente. Le syndrome euthyroidien malade affecte le chien et le chat. Certains médicaments ont une action similaire : AINS, corticoïdes, phenobarbital, certains antibiotiques.

5.4 - Hypothyroïdie "secondaire"

Il s'agit d'une condition rare qui est secondaire à une anomalie de l'hypophyse. Il existe une hypothyroïdie "tertiaire" très rare si le mécanisme sous jacent est une anomalie de la TRH (hypothalamus).

La dénomination hypothyroïdie secondaire est malheureusement souvent utilisée de façon abusive pour parler du syndrome euthyroidien malade où la thyroxinémie est abaissée en raison d'une autre maladie.

Algorithmes décisionnels



Cas clinique

Sissi est une chienne Yorkshire stérilisée de 8 ans, pesant 3,8 kg. Elle est présentée à la consultation car elle est « triste et toujours malade ». Elle présente depuis au moins 3 ans :

- des troubles digestifs chroniques (diarrhées et vomissements) qui justifient l'administration depuis 3 ans de Phosphaluvet[®] 3 fois/jour, de Spasmoglucinol[®] 2 fois/ jour, de Flagyl[®] 2 fois par jour et de Primpérid[®] assez régulièrement.
- des troubles cutanés : elle souffre de dermatites qui semblent être d'origine allergique. Elle reçoit de la micro- solone 1 à 3 mg/jour chaque jour depuis 3 ans.
- une kératoconjonctivite sèche.
- des douleurs articulaires.
- un surcroît pondéral qui n'a pas du tout rétrocedé à l'administration de Yarvitan[®] pendant près d'un an.

En consultation, la chienne est apathique. Sa peau est épaisse, recouverte de squames et enflammée à certains endroits. Ses yeux sont exorbités, sa truffe est sèche et dépigmentée. Elle présente un net surcroît pondéral avec hyporexie. On note une PUPD. Enfin, elle montre des signes de frilosité excessive. Des troubles du sommeil complètent le tableau clinique.

Sur le plan comportemental, la chienne présente des signes d'anxiété permanente avec des manifestations déficitaires (apathie), des troubles du sommeil et l'augmentation d'activités substitutives (mordillement des pattes). Toutefois, les signes cliniques marqués depuis plusieurs années évoquent une affection systémique. La surcharge pondérale associée à une hyporexie évoque une hypothyroïdie qui a sans doute été aggravée par la corticothérapie.

Un dosage de T4 avait été effectué l'année précédente, la valeur était normale (T4t : 29 nmol/l). L'hypothèse d'une hypothyroïdie avait été écartée à ce moment.

Il est décidé de ne pas effectuer de prélèvement sanguin mais d'effectuer un test thérapeutique. Une supplémentation en lévothyroxine est effectuée (lévothyroxine 20 mcg deux fois par jour).

Après un mois de supplémentation, l'amélioration clinique et comportementale est très nette : elle a perdu 200 g (5 % de son poids d'origine), son appétit ayant augmenté. La quantité de boisson a diminué. Mais surtout, elle semble beaucoup moins souffrir : le matin, elle est tonique. Elle dort mieux, ne se mord plus les pattes, ses troubles digestifs et cutanés ont nettement diminué. La truffe est humide.

Après deux mois, l'amélioration est confirmée. Il a toutefois fallu augmenter les doses de lévothyroxine (27 mcg deux fois par jour) à plusieurs reprises quand la propriétaire notait la réapparition de douleurs et la perte d'appétit notamment. Les traitements à visée digestive ont

été un peu diminués (arrêt du Phosphalugel[®] et du Primperid, Microsolone[®] 1jour/2).

Un arrêt de 24 h a été effectué au cours des trois premiers mois de supplémentation. La dégradation a été brutale dès le lendemain : réapparition des douleurs, du myxœdème et des troubles digestifs. Dès la reprise, les troubles ont disparu.

La lévothyroxine a un effet métabolique général. Il est donc logique qu'un animal qui présente des signes « d'hypométabolisme » se porte mieux une fois qu'il est supplémenté. Cela ne signifie pas pour autant que ce chien était hypothyroïdien.

Quand ces signes « d'hypométabolisme » deviennent handicapants (douleurs, troubles du comportement) et qu'ils nécessitent l'administration permanente de nombreux traitements (anti-infectieux, anti-inflammatoire, anti-diarrhéiques...), il apparaît pertinent de reconsidérer les troubles de l'animal dans une logique globale et d'envisager une thérapeutique systémique. L'approche endocrinienne fondée sur l'administration de lévothyroxine pourrait constituer une piste thérapeutique intéressante.