

2m11.2749.6

11303519
V.010

Université de Montréal

**Utilisation de la thyroïdine humaine recombinante lors de test de stimulation
à la thyroïdine chez des chiens euthyroïdiens**

par

Frédéric Sauvé

Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences vétérinaires
option sciences cliniques

Août 1999

© Frédéric Sauvé, 1999



SF
607
U54
1999
V. 010

(Université de Montréal)

Éditions de la photographie à l'Université de Montréal
à la photographie des deux institutions

1999

Photographie

1

Université de Montréal
à la photographie des deux institutions

Mémoire présenté à l'Université de Montréal
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en arts (M.A.)
en arts visuels
par M. [Nom]

1999

Université de Montréal



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Utilisation de la thyrotropine humaine recombinante lors de test de stimulation à la thyrotropine chez des chiens euthyroïdiens

présenté par:

Frédéric Sauvé

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Dre Sylvie Daminet, présidente du jury

Dre Manon Paradis, directrice de recherche

Dre Nadia Pagé, membre du jury

Mémoire accepté le 19 Octobre 1999

SOMMAIRE

L'hypothyroïdie est la dysendocrinie canine la plus diagnostiquée. Toutefois le diagnostic d'hypothyroïdie est souvent erroné car aucun des signes cliniques n'est pathognomonique. De plus, malgré la disponibilité d'une multitude de tests diagnostiques afin d'évaluer la fonction thyroïdienne, parfois le diagnostic d'hypothyroïdie demeure incertain. Le test de stimulation à la thyrotropine (TSH) a été, jusqu'à présent, le moyen non invasif le plus fiable afin de diagnostiquer l'hypothyroïdie canine. Malheureusement, la TSH bovine n'est plus disponible commercialement. Récemment, une nouvelle source de TSH de grade pharmaceutique a été introduite sur le marché: la TSH humaine recombinante (TSHhr).

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de la TSHhr sur la concentration sérique de thyroxine totale chez des chiens euthyroïdiens. Six chiens de race Beagle en santé et euthyroïdiens ont été utilisés dans chacune des trois phases de l'étude.

Phase I: des tests de stimulation à la TSH ont été effectués en utilisant des doses totales de 25 mcg, 50 mcg et 100 mcg de TSHhr administrée par voie intraveineuse (IV). Des échantillons sanguins ont été prélevés aux temps 0, 2, 4, 6 et 8 heures afin de déterminer la concentration sérique de thyroxine totale (T4T).

Phase II et III: des tests de stimulation à la TSH ont été effectués en utilisant 50 mcg de TSHhr par voie intramusculaire (IM) et par voie sous-cutanée (SC). Des échantillons sanguins ont été prélevés aux temps 0, 4, 8, 12, 16, 20 et 24 heures dans la seconde phase et aux temps 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32 et 36 heures dans la troisième phase, afin de déterminer la concentration sérique de T4T.

Une augmentation sérique de la T4T a été notée (quoique pas toujours significative) suivant l'administration de chaque dose de TSHhr lors des trois phases. Au cours de la phase I, une augmentation significative de la concentration sérique de la T4T a été notée suivant l'administration de TSHhr par voie IV. Selon cette étude, la dose de 50 mcg de TSHhr a été jugée comme la dose optimale par voie IV. Au cours des phases II et III, aucune augmentation significative de la concentration sérique de la T4T a été notée suite à l'administration de TSHhr.

Malgré l'administration répétée de cinq doses différentes chez chaque chien aucun effet secondaire ou réaction de type anaphylactique n'a été observé sauf une douleur passagère au site d'injection IM.

Les résultats de notre étude suggèrent que la TSHhr utilisée par voie IV pourrait être un bon substitut à la TSH bovine lors de tests de stimulation à la TSH chez le chien. D'autres études sont cependant nécessaires afin de confirmer son utilité clinique.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des sigles et abréviations.....	xi
Dédicaces.....	xiii
Remerciements.....	xiv
Introduction.....	1
<u>CHAPITRE PREMIER: REVUE DE LA LITTÉRATURE.....</u>	4
1. Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.....	5
1.1 Localisation et fonctions de la glande thyroïde.....	5
1.2 Relation entre les glandes de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.....	6
2. Physiologie de la glande thyroïde.....	7
2.1 Synthèse des hormones thyroïdiennes.....	7
2.2 Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes.....	8
2.3 Métabolisme des hormones thyroïdiennes.....	10
2.4 Élimination des hormones thyroïdiennes.....	11

2.5 Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes.....	11
3. Facteurs interférants avec la physiologie de la glande	
thyroïde.....	13
3.1 Facteurs physiologiques.....	13
3.2 Facteurs environnementaux.....	14
3.3 Facteurs pharmacologiques.....	15
3.4 Facteurs pathologiques.....	19
4. Hypothyroïdie canine.....	23
4.1 Étiologie.....	23
4.2 Incidence de l'hypothyroïdie canine.....	28
4.3 Signes cliniques de l'hypothyroïdie canine.....	29
5. Évaluation de la fonction thyroïdienne canine	31
5.1 Thyroxine totale (T4T).....	31
5.2 Thyroxine libre (T4L).....	32
5.3 Triiodothyronine totale (T3T).....	34
5.4 Triiodothyronine libre (T3L).....	34
5.5 "Reverse" triiodothyronine (rT3).....	35
5.6 Thyréotropine endogène canine (TSHc).....	35
5.7 Test de stimulation à la TSH.....	37
5.8 Test de stimulation à la TRH.....	39
5.9 Anticorps contre la thyroglobuline et les hormones thyroïdiennes.....	39

5.10 Scintigraphie.....	41
5.11 Biopsie de la glande thyroïde.....	42
5.12 Échographie.....	43

6. Thyréotropine humaine recombinante (TSHhr).....	44
---	-----------

CHAPITRE DEUXIÈME: ARTICLE.....46

Sauvé F, Paradis M: Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin stimulation test in euthyroid dogs.

Publication soumise à la Revue Vétérinaire Canadienne, mars 1999.

Abstract.....	48
Résumé.....	49
Introduction.....	50
Materials and methods.....	52
Results.....	54
Discussion.....	56
References.....	60
Acknowledgments.....	64

CHAPITRE TROISIÈME: DISCUSSION ET CONCLUSION.....69

1. Effet biologique de la thyréotropine humaine recombinante (TSHhr) sur la glande thyroïde canine.....	70
--	----

2. Test de stimulation à la TSH: dose optimale de TSH humaine recombinante.....	71
3. Similitudes entre la TSH bovine et la TSH humaine recombinante.....	72
4. Administration répétée de TSH humaine recombinante chez le même chien.....	72
5. Effets secondaires.....	74
6. Avenir de la TSH humaine recombinante.....	75
7. Conclusion.....	76
Bibliographie.....	77

Liste des Tableaux

Chapitre premier

Tableau I:	Agents pouvant altérer la concentration plasmatique d'hormones thyroïdiennes chez le chien.....	16
Tableau II:	Manifestations cliniques de l'hypothyroïdie canine.....	30

Chapitre deuxième

Table I:	Phase I: serum TT4 concentrations (nmol/L) in each dog after administration of various doses of rhTSH.....	68
----------	---	----

Chapitre troisième

Tableau III:	Performance des chiens aux tests de stimulation à la TSH humaine recombinante.....	74
--------------	---	----

Liste des Figures

- Figure 1: Mean serum TT4 concentrations after IV administration
of three different doses of rhTSH in six euthyroid dogs.....65
- Figure 2: Mean serum TT4 concentrations after IM administration
of 50 mcg of rhTSH in six euthyroid dogs.....66
- Figure 3: Mean serum TT4 concentrations after SC administration
of 50 mcg of rhTSH in six euthyroid dogs.....67

Liste des sigles et abréviations

AINS:	anti-inflammatoire non-stéroïdien
AMPc:	adénosine monophosphate cyclique
DE:	dialyse à l'équilibre
DIT:	diiodotyrosine
ELISA:	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
HDL2:	lipoprotéine de haute densité L2
IM:	intramusculaire
IRMA:	méthode radio-immunométrique
IV:	intra-veineux
MIT:	monoiodotyrosine
OHC:	ovaire de hamster chinois
RIA:	<i>radioimmunoassay</i>
rT3:	<i>reverse triiodothyronine</i>
SC:	sous-cutané
TSH:	thyréotropine (<i>thyroid-stimulating hormone</i>)
TSHb:	thyréotropine bovine
TSHc:	thyréotropine endogène canine
TSHhr:	thyréotropine humaine recombinante
TBG:	<i>thyroxine-binding globulin</i>
TBPA:	<i>thyroxine-binding pre-albumin</i>
T4:	thyroxine
T4L:	thyroxine libre
TRH:	<i>thyroxine releasing hormone</i>
T4T:	thyroxine totale

T3: triiodothyronine
T3L: triiodothyronine libre
T3T: triiodothyronine totale

Dédicaces

À Jacques et Gisèle qui ont toujours été présents...

À mon défunt Sésame...

À mes amis proches pour leur support moral...

Remerciements

J'aimerais profiter de cette occasion afin de remercier tous ceux, qui de près ou de loin, ont contribué au succès de cette recherche.

J'aimerais d'abord remercier la Dre Manon Paradis pour sa générosité. Avec patience elle a toujours su être présente et prendre le temps de répondre aux interminables interrogations. Ses connaissances et ses compétences font d'elle une directrice de choix. Lorsque l'on est bien dirigé, il est déjà beaucoup plus facile de mener à terme un projet de recherche.

J'aimerais aussi remercier la Dre Nadia Pagé pour le temps qu'elle a bien accepté m'accorder en clinique... et hors clinique. Beaucoup d'apprentissage se fait lorsque nous sommes confrontés à des cas cliniques. Merci pour ces nouvelles connaissances acquises dans la joie et les rires...

J'aimerais souligner le travail technique de Mme Manon Sicotte qui a si gentiment fait tous les dosages de cette étude et qui patiemment a démêlé l'identification de tous ces échantillons.

Finalement, j'aimerais remercier le Fonds du centenaire de la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal ainsi que l'Académie de médecine vétérinaire du Québec pour leur support financier.

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie est l'endocrinopathie canine la plus souvent diagnostiquée (Chastain, 1982; Chastain et Panciera, 1995; Ferguson, 1991; Ferguson, 1994; Héripret, 1997; Panciera, 1997; Scarlett, 1994). L'hypothyroïdie canine origine, dans la majorité des cas, d'une pathologie thyroïdienne. Les pathologies thyroïdiennes les plus fréquentes sont l'atrophie folliculaire idiopathique et la thyroïdite lymphocytaire (Chastain, 1982; Chastain et Ganjam, 1986; Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994; Héripret, 1997; Panciera, 1997; Scarlett, 1994). Ces désordres engendrent une diminution de la production et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (Chastain et Ganjam, 1986; Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994; Panciera, 1997). La déficience en hormones thyroïdiennes affectent tout l'organisme. Les signes cliniques de l'hypothyroïdie canine sont donc nombreux, variable, et rarement pathognomonique (Chastain, 1982; Chastain et Ganjam, 1986; Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1991; Ferguson, 1994; Panciera, 1997). Malgré la disponibilité de plusieurs tests laboratoires permettant d'évaluer la fonction thyroïdienne canine, aucun de ces derniers n'a une précision suffisante afin de diagnostiquer de façon certaine tous les cas d'hypothyroïdie (Beale et coll., 1990; Chastain, 1982; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1991; Ferguson, 1994; Frank, 1996; Greene, 1997; Héripret, 1997; Panciera, 1997; Paradis et coll., 1991; Ramsey et coll., 1997; Ramsey et Herrtage, 1997; Scott-Moncrieff et coll., 1998; Sparkes et coll., 1995). Jusqu'à présent, c'est le test de stimulation à la thyrotropine bovine (TSHb) naturelle qui était le plus utile dans le diagnostic de l'hypothyroïdie canine (Beale et coll., 1990; Chastain et Panciera, 1995; Ferguson, 1991; Ferguson, 1994; Héripret, 1997; Feldman et Nelson, 1996; Paradis et coll., 1991; Paradis et coll., 1994). Cependant, depuis quelques années, la TSHb n'est plus disponible sur le marché. Une autre préparation de TSHb mais de grade laboratoire (Laboratoires SIGMA), est toujours disponible. Cette préparation n'est pas approuvée pour l'utilisation clinique et doit être stérilisée avant son utilisation (Héripret, 1997; Kintzer, 1997). Certains auteurs ont rapporté des effets secondaires tels que des réactions anaphylactiques, lorsque la

TSHb de grade laboratoire a été utilisée afin d'effectuer des tests de stimulation à la TSH dans des cas cliniques (Hasler et Rohner, 1992).

Récemment, une nouvelle source de TSH de grade pharmaceutique a été introduite sur le marché: la TSH humaine recombinante (TSHhr) (Genzyme Corp.). La TSHhr est une glycoprotéine produite par le génie génétique. La TSHhr est exprimée au sein de cellules ovariennes de hamster Chinois (OHC) puis purifiée selon différents procédés d'échanges d'ions et de chromatographie (Braverman et coll., 1992; Ribela et coll., 1996; monographie). En médecine humaine, la TSHhr a été approuvée comme un outil diagnostique complémentaire pour l'évaluation de la thyroglobuline sérique avec ou sans imagerie nucléaire pour le suivi de patients atteints de néoplasme bien différencié de la glande thyroïde (Ringel et Ladenson, 1996; Ladenson et coll., 1997; Braverman et coll., 1992; Meier et coll., 1994; Ramirez et coll., 1997; monographie).

L'intérêt de la TSHhr en médecine vétérinaire réside dans son utilisation comme source de TSH pharmaceutique lors de test de stimulation à la TSH (substituant ainsi la TSHb naturelle).

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de la TSHhr sur la concentration sérique de la thyroxine totale (T4T), suite à son administration par voie intraveineuse (IV), intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC), chez des chiens euthyroïdiens. Cette étude est un premier essai de l'utilisation de la TSHhr lors de test de stimulation à la TSH chez des chiens euthyroïdiens. D'autres études seront nécessaires afin de bien définir l'utilité diagnostique de la TSHhr auprès de l'espèce canine.

CHAPITRE PREMIER

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. Axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

1.1 Localisation et fonctions de la glande thyroïde

La glande thyroïde est localisée, chez la plupart des mammifères, caudalement à la trachée au niveau du premier ou du second anneau trachéal. La glande thyroïde est composée de deux lobes situés de part et d'autre de la trachée et reliés par l'isthmus (Peterson, 1998; Cunningham, 1992).

Les principales fonctions de la glande thyroïde sont la production et la sécrétion des hormones thyroïdiennes, soit la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) (Peterson, 1998; Kaptein et coll., 1994; Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986). Le ratio de production de la T4 par rapport à la T3 est de 4:1 (Peterson, 1998; Chastain et Ganjam, 1986). La majorité de la T3 est produite dans les tissus extra-thyroïdiens par déiodination de la T4. Un autre type d'hormone peut aussi y être produite, la T3 "reverse" (rT3). Produite en quantité beaucoup moindre, cette dernière hormone est métaboliquement inactive (Peterson, 1998; Kaptein et coll., 1994; Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986). Les effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme général sont la stimulation de la consommation d'oxygène par les tissus, la stimulation de la croissance et de la maturation, la régularisation du métabolisme des lipides, l'augmentation de l'absorption intestinale des hydrates de carbone, l'augmentation de la 2,3-bisphosphoglycérate des globules rouges, en plus de certains effets sur les systèmes nerveux et cardiaque (Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996; Peterson, 1998).

1.2 Relation entre les glandes de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

La thyroïdostimuline (TSH) représente le plus important régulateur de l'activité thyroïdienne (Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996). Cette hormone, produite par l'hypophyse, est composée de deux sous-unités, soit la sous-unité alpha et la sous-unité bêta. La sous-unité alpha est commune à la majorité des hormones hypophysaires et elle n'est pas spécifique d'espèce. Quant à la sous-unité bêta, elle est unique à chaque hormone hypophysaire et elle est spécifique d'espèce (Ribela et coll., 1996; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996). La spécificité biologique de l'hormone hypophysaire est liée à la sous-unité bêta (Ribela et coll., 1996; Chastain et Ganjam, 1986).

La TSH a pour effet d'augmenter la sécrétion d'hormones thyroïdiennes en agissant au niveau de la glande thyroïde par l'initiation de la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de la phosphorylation de protéines kinases (Cunningham, 1992). La libération de la TSH est elle-même soumise à un contrôle par la "thyrotropin releasing hormone" (TRH), sécrétée par l'hypothalamus, et par un rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes libres en circulation (Ferguson, 1991; Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996). La libération de TSH est aussi inhibée par les glucocorticoïdes, la dopamine, la somatostatine et le stress (Chastain et Ganjam, 1986).

Le contrôle de la production et de la sécrétion de la TRH serait d'origine nerveuse mais le processus exact de la régularisation de cette hormone demeure pour l'instant obscur (Feldman et Nelson, 1996).

2. Physiologie de la glande thyroïde

2.1 Synthèse des hormones thyroïdiennes

Le processus de formation des hormones thyroïdiennes débute par une conversion de l'iode en iodure au niveau du tractus intestinal. L'iodure est par la suite transporté à la glande thyroïde (Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996). La glande thyroïde orchestre, par des mécanismes intrinsèques indépendants de la TSH, la prise d'iodure et la synthèse d'hormones thyroïdiennes (Feldman et Nelson, 1996). Les cellules folliculaires de la glande thyroïde emmagasinent l'iodure par captage actif et le transforme à nouveau en iode par oxydation. L'iode est alors attachée à une molécule, la tyrosine qui elle-même fait partie d'une plus grande molécule, la thyroglobuline (formée au niveau des cellules folliculaires). S'il y a attache d'une iode à la tyrosine, il y aura alors formation d'une monoiodotyrosine (MIT) mais s'il y a attache de deux iodures à la tyrosine, il y aura formation d'une diiodotyrosine (DIT). Le couplage de ces molécules formera les principales hormones thyroïdiennes. Ainsi, le couplage de deux DIT résultera en la formation de la tétraiodothyronine (T4) et le couplage d'une DIT et d'une MIT résultera en la formation de la triiodothyronine (T3). La thyroperoxydase est l'enzyme clé impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Lorsque la synthèse des hormones thyroïdiennes est terminée, celles-ci demeurent dans la substance colloïde à l'extérieur des cellules (dans la lumière des acinis). Ainsi la glande thyroïde peut garder en réserve une grande quantité d'hormones thyroïdiennes.

Le largage des hormones thyroïdiennes implique un retour de la thyroglobuline sur laquelle sont fixées les hormones thyroïdiennes, à l'intérieur des cellules folliculaires.

C'est alors qu'il y a hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion des hormones thyroïdiennes dans la circulation. Les MIT et DIT demeurant à l'intérieur des cellules sont déiodinés par la iodotyrosine déhalogénase. Les produits résultant de cette transformation, soit l'iodure et la tyrosine, sont recyclés afin de participer à nouveau à la formation des hormones thyroïdiennes (Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996).

La production d'hormones thyroïdiennes est beaucoup plus grande chez le chien et le chat que chez les humains. Chez le chien le taux de production de la T3 est de 0,8 à 1,5 mcg/kg/jour, et le taux de production de la T4 est de 2,5 à 3,2 mcg/kg/jour (Chastain et Ganjam, 1986).

La glande thyroïde ne sécrète pas une quantité équivalente de T3 et de T4 (Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986). La glande thyroïde sécrète surtout de la T4 alors que la T3 est formée en grande partie au niveau du foie, des reins et des muscles par déiodination de la T4 (Chastain et Ganjam, 1986). Un autre type de T3 est aussi formé par déiodination à l'extérieur de la glande thyroïde, la "reverse" T3 (rT3). (Cunningham, 1992; Feldman et Nelson, 1996).

2.2 Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes

Étant des hormones liposolubles, les hormones thyroïdiennes peuvent pénétrer les membranes cellulaires mais doivent, par le fait même, être liées à des protéines plasmatiques dans le système circulatoire afin d'assurer leur transport jusqu'aux cellules cibles. Ainsi, plus de 99% de la T3 et de la T4 sécrétées par les cellules folliculaires de la glande thyroïde sont liées à des protéines plasmatiques afin d'assurer leur transport dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux organes cibles (Peterson, 1998; Cunningham, 1992).

La “thyroxine-binding globulin” (TBG) est, chez le chien, la plus importante protéine de transport bien qu’elle soit présente en moins grande quantité chez le chien que chez l’humain (Kaptein et coll., 1994; Chastain et Ganjam, 1986). Elle a une grande affinité pour la T4 mais sa concentration plasmatique est faible. La TBG est aussi une protéine de transport d’importance pour la T3 (Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996). L’albumine est la deuxième protéine de transport en importance. En effet, bien que l’albumine n’ait qu’une faible affinité afin de lier les hormones thyroïdiennes, elle est présente en grande concentration dans le plasma (Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996; Kaptein et coll., 1994). Une troisième protéine plasmatique est impliquée dans le transport de la T4, soit la “thyroxine-binding pre-albumin” (TBPA). Son affinité et sa concentration plasmatique sont intermédiaires par rapport à la TBG et l’albumine (Cunningham, 1992; Feldman et Nelson, 1996). Finalement, il semblerait que les lipoprotéines de haute densité L2 (HDL2) soient aussi impliquées dans le transport des hormones thyroïdiennes (Ferguson, 1994). D’une façon générale, environ 60% de la T4 est liée à la TBG, 17% est liée à la TBPA, 12% est liée à l’albumine et 11% est liée aux HDL2 (Ferguson, 1991; Ferguson, 1994).

Une faible proportion d’hormones thyroïdiennes voyagent de façon libre (moins de 1%) au niveau de la circulation sanguine. Il n’y a que cette portion d’hormones thyroïdiennes libres qui peut entrer dans les cellules cibles et se lier aux différents récepteurs, et donc être biologiquement active. Les hormones thyroïdiennes liées aux protéines plasmatiques constituent une réserve rapidement accessible pour leur utilisation sous forme active. L’équilibre entre les hormones liées et libres se fait en fonction des différentes situations physiologiques et pharmacologiques (Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996).

En laboratoire, selon les tests utilisés, il est possible d'évaluer les hormones thyroïdiennes sous leurs différentes formes. Ainsi, le laboratoire est en mesure de fournir des données sur la T3 totale (T3T) et/ou la T4 totale (T4T) (représentant la somme des hormones liées aux protéines de transport et des hormones libres en circulation), sur la T3 libre (T3L) et/ou la T4 libre (T4L) (représentant uniquement la fraction libre en circulation), la rT3 et même la concentration sérique de TSH endogène (TSHc).

Chez le chien, plus de 100% de la T4 en circulation et plus de 200 % de la T3 en circulation sont remplacées quotidiennement (Chastain et Ganjam, 1986). La demi-vie de la T4 sérique est de 10 à 24 heures et la demi-vie de la T3 sérique est de 5 à 6 heures. La courte demi-vie des hormones thyroïdiennes chez le chien est reliée à la faible proportion d'hormones liées aux protéines de transport (comparativement à l'humain dont la fraction d'hormones thyroïdiennes libres est de 1/3 à 1/5 celle du chien) (Ferguson, 1991; Chastain et Ganjam, 1986; Ferguson, 1994).

2.3 Métabolisme des hormones thyroïdiennes

C'est le processus de déiodination (retrait d'une molécule d'iodide) qui est principalement impliqué dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Seulement deux enzymes sont nécessaires au catabolisme des hormones thyroïdiennes: la 5'-déiodinase qui est impliquée dans la synthèse de la T3, et la 5-déiodinase qui est impliquée dans la synthèse de la rT3. La T3 est le seul dérivé de la déiodination des hormones thyroïdiennes ayant une activité métabolique significative. Le catabolisme des hormones thyroïdiennes par déiodination se fait principalement au niveau des reins, du foie et des muscles squelettiques (Cunningham, 1992; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996).

La conjugaison des hormones thyroïdiennes, au niveau du foie et des reins, en glucuronides et en sulfates solubles représente une autre voie importante du métabolisme de ces hormones (Cunningham, 1992; Feldman et Nelson, 1996; Kaptein et coll., 1994). Une autre forme du métabolisme des hormones thyroïdiennes impliquerait la modification de l'alanine des thyronines par transamination ou décarboxylation (Cunningham, 1992).

2.4 Élimination des hormones thyroïdiennes

Les dérivés de la déiodination de la thyronine sont éliminés dans l'urine alors que la thyronine non-métabolisée est excrétée dans les fèces via la bile. Quant aux produits de la conjugaison des hormones thyroïdiennes, ils sont excrétés au niveau de la bile et de l'urine. Les formes conjuguées se retrouvant ainsi dans les fèces sont dégradées afin de produire des molécules d'iodide. Ces molécules d'iodide sont réabsorbées par la muqueuse intestinale. Ce processus constitue le cycle entérohépatique (Cunningham, 1992; Feldman et Nelson, 1996; Kaptein et coll., 1994).

2.5 Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

Bien que les hormones thyroïdiennes soient une séquence d'acides aminés, elles peuvent tout de même pénétrer la membrane cellulaire des cellules cibles. Cette particularité leur est conférée par leur propriété lipophile (Cunningham, 1992; Feldman et Nelson, 1996). Le taux de pénétration intracellulaire de la T3 est 5 fois supérieur à celui de la T4 (Kaptein et coll., 1994). Une fois la membrane cellulaire pénétrée, l'hormone thyroïdienne se dirige vers ses récepteurs situés au niveau du noyau cellulaire (Cunningham, 1992; Feldman et Nelson, 1996). Il y aurait aussi présence de

récepteurs au niveau des mitochondries et de la membrane plasmatique (Feldman et Nelson, 1996; Peterson,1998). Dès que l'hormone thyroïdienne est fixée au récepteur, il y a transcription d'un ARN messager. Ce processus permet la synthèse d'une protéine spécifique qui aura un effet biologique (Cunningham, 1992). De plus, les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'oxygène des cellules en stimulant l'activité cellulaire des pompes à sodium (Chastain et Ganjam, 1986; Peterson,1998).

Au niveau des noyaux cellulaires, il y a trois à quatre fois plus de récepteurs pour la T3 que la T4. Il semblerait donc que ce soit la T3 qui possède le plus d'activité biologique alors que la T4 serait plutôt une prohormone à la T3 (Chastain et Ganjam, 1986).

3. Facteurs interférants avec la physiologie de la glande thyroïde

Plusieurs facteurs peuvent influencer la concentration d'hormones thyroïdiennes en circulation. Ces facteurs sont d'ordres physiologiques, environnementaux, pharmacologiques et pathologiques. L'interprétation des résultats de laboratoire, lors de l'évaluation de la fonction thyroïdienne d'un chien, devrait tenir compte de ces facteurs afin de minimiser les erreurs d'interprétation.

3.1 Facteurs physiologiques

L'âge est le premier facteur physiologique considéré. Au cours des trois premiers mois de vie du chien, la concentration de T4 est de deux à cinq fois la concentration de T4 chez l'adulte. Tout au long de la vie de l'animal, la concentration de T4 diminue graduellement (Chastain et Panciera, 1995; Ferguson, 1998; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994; Reimers, 1990; Kaptein et coll., 1994). La concentration de T4 diminuerait de 1,287 nmol/L par année. Cette diminution serait expliquée par une affinité moindre pour les protéines de transport, une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes, une augmentation de l'élimination des hormones thyroïdiennes, et une augmentation de la quantité et de l'affinité des récepteurs pour ces mêmes hormones (Chastain et Panciera, 1995). Quant à la concentration de T3, elle ne semble pas être affectée de façon significative par l'âge de l'animal (Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994).

La race et la taille du chien affecterait peu la concentration moyenne des hormones thyroïdiennes (Chastain et Panciera, 1995). La concentration de T4 serait un peu plus élevée chez les chiens de petite taille que chez les chiens de moyenne et grande taille. À l'inverse, la concentration de T3 serait un peu plus élevée chez les chiens de

moyenne et grande taille que chez les chiens de petite taille (Reimers, 1990; Ferguson, 1998; Feldman et Nelson, 1996). Cependant, les chiens de race Greyhound et Scottish Deerhound ont des concentrations sériques de T4 plus basses que la normale établie pour l'espèce canine (Ferguson, 1994).

Le sexe n'influence pas la concentration d'hormones thyroïdiennes (Reimers, 1990). Toutefois, le cycle oestral de la chienne peut influencer la concentration de T3 et de T4. En effet, au cours du dioestrus, la progestérone entraînerait une hausse de la concentration sérique d'hormones thyroïdiennes. Cette augmentation serait expliquée par une plus grande affinité des protéines de transport plasmatique pour les hormones thyroïdiennes lorsque le taux de progestérone est élevé (Feldman et Nelson, 1996).

L'obésité a déjà été rapportée comme un facteur causant une augmentation de la concentration des hormones thyroïdiennes. En fait, cette augmentation des hormones thyroïdiennes circulantes résulterait davantage de la prise excessive de calories que de l'état d'obésité (Ferguson, 1998; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994).

Finalement, un jeûn de plus de 48 heures, cause une diminution de la concentration de T3 chez le chien. La T4 n'est pas affectée lors du jeûne (Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996). Ceci permettrait à l'organisme de conserver ses réserves musculaires et graisseuses (Chastain et Ganjam, 1986).

3.2 Facteurs environnementaux

Aucune fluctuation suivant un cycle circadien n'a été mise en évidence chez le chien. Toutefois, il peut se produire des fluctuations erratiques de la T3 et de la T4 sérique chez des chiens euthyroïdiens, hypothyroïdiens ou euthyroïdiens souffrant de

maladies non - thyroïdiennes (Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996; Kaptein et coll.,1994). Les fluctuations peuvent être suffisamment grandes pour entraîner la concentration d'hormones thyroïdiennes chez un chien euthyroïdien dans les valeurs hypothyroïdiennes. De même, chez un chien hypothyroïdien, la concentration de T3 sérique peut être dans les valeurs euthyroïdiennes. Toutefois, chez essentiellement tous les chiens hypothyroïdiens, la concentration de T4 demeure sous les valeurs de référence de chiens euthyroïdiens (Feldman et Nelson, 1996).

Chez le chien, on ne connaît pas réellement l'effet des saisons et de la température sur la concentration d'hormones thyroïdiennes. Les saisons ne sembleraient pas engendrer de fluctuations dans les concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes (Kempainen et Sartin, 1984). Quant à la température, bien que son effet n'ait pas été étudié chez le chien, elle cause une augmentation ou une diminution, selon si elle est froide ou chaude, de la TSH et des hormones thyroïdiennes chez le rat et possiblement l'humain (Wartofsky et Burman, 1982).

3.3 Facteurs pharmacologiques

Chez l'humain, un grand nombre d'agents thérapeutiques peuvent altérer la concentration d'hormones thyroïdiennes en circulation. Ces médicaments appartiennent à plusieurs familles telles que les antibiotiques, les anti-convulsivants, les glucocorticoïdes, les agents anesthésiques, les diurétiques, etc. (Utiger, 1997). Ces divers médicaments agissent sur la concentration d'hormones thyroïdiennes en altérant leurs métabolismes, en stimulant leurs excrétions, en inhibant leurs sécrétions, ou en altérant les protéines de transport plasmatiques ou les récepteurs cellulaires des hormones thyroïdiennes (Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996).

Chez l'espèce canine, quelques médicaments ont été étudiés afin de confirmer ou d'infirmier leurs effets réels sur les hormones thyroïdiennes en circulation. Quant aux autres médicaments, bien qu'ils n'aient pas été étudiés chez le chien, ils sont réputés comme altérant la fonction thyroïdienne canine. Ces agents pharmaceutiques sont listés dans le tableau I.

TABLEAU I. AGENTS PHARMACEUTIQUES POUVANT ALTÉRER LA CONCENTRATION PLASMATIQUE D'HORMONES THYROÏDIENNES CHEZ LE CHIEN

Glucocorticoïdes	Furosémide
Flunixin	Acide oléique
Salicylates	Ipodate
Phénylbutazone	Propanolol
Stéroïdes anabolisants	Phénytoïn
Sulfonamide	
Halothane	
Méthoxyflurane	
Thiopental	

Les glucocorticoïdes sont sans aucun doute les agents pharmaceutiques les plus utilisés pouvant affecter la concentration plasmatique d'hormones thyroïdiennes chez le chien. Les effets des glucocorticoïdes exogènes sur la fonction thyroïdienne sont similaires aux effets de l'hyperadrénocorticisme naturel (Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996). Le degré d'altération de la fonction thyroïdienne par les

glucocorticoïdes varie selon la dose, la voie d'administration et la durée du traitement. En fait, l'administration de glucocorticoïdes altère le métabolisme des hormones thyroïdiennes en inhibant la déiodination de la T3 dans les tissus périphériques (Chastain et Ganjam, 1986). Une administration quotidienne, chez le chien, de glucocorticoïdes à dose anti-inflammatoire (1,1 mg/kg/jr) durant 35 jours n'affecterait pas les valeurs sériques de T4T, T4L, T3L, ni de rT3. Toutefois, il y aurait une diminution de T3T sérique après 2 à 4 semaines de traitements (Moore et coll., 1993). L'administration de glucocorticoïdes exogènes entraînera une hypothyroïdie clinique seulement si les doses administrées sont élevées et que l'administration est faite sur une longue période (Feldman et Nelson, 1996). Il a déjà été démontré qu'une dose de prednisolone de 1,1 mg/kg administrée aux 12 heures chez des chiens de race Beagle en santé, engendrait une diminution des valeurs sériques de T3T, T4T, et de T4L, 24 heures après la première administration de prednisolone (Torres et coll., 1991). Plus récemment, il a été démontré qu'une dose de 1,2 à 2 mg/kg de prednisone administrée aux 12 heures chez des chiens de race Beagle pendant 3 semaines, pouvait diminuer de façon significative les concentrations sériques de T4T et T4L (Daminet et coll., 1999). Cette même étude a permis également de mettre en évidence que la sécrétion de TSH n'est pas affectée par des doses immunosuppressives de glucocorticoïdes (Daminet et coll., 1999). Il est donc essentiel de tenir compte des effets d'une thérapie aux glucocorticoïdes lors de l'évaluation de la fonction thyroïdienne d'un chien. Il serait recommandé dans la mesure du possible d'arrêter l'administration des glucocorticoïdes pour une période de 4 à 8 semaines avant d'évaluer la fonction thyroïdienne (Feldman et Nelson, 1996).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tel que les salicylates, le flunixin ou la phénylbutazone, peuvent influencer la concentration sérique de T4 chez le chien (Evinger et Nelson, 1984). Le principal effet des AINS est de diminuer la concentration de T4 sérique par un effet direct sur la fonction thyroïdienne. Toutefois, cette diminution de la T4 sérique ne devrait pas être significative d'un point de vue clinique

(Evinger et Nelson, 1984). Quant aux stéroïdes anabolisants, ils interfèrent avec la liaison de la T4 aux protéines de transport et peuvent réduire la concentration sérique de T4 (Evinger et Nelson, 1984).

Une antibiothérapie, chez le chien, aux sulfonamides combinés à la triméthoprime, d'une durée de 6 semaines ou plus, à une dose de 30 mg/kg, peut résulter en une inhibition de la synthèse de thyroxine, et donc une baisse de thyroxine en circulation, en interférant avec le métabolisme de l'iode au niveau de la glande thyroïde (Hall et coll., 1993; Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994).

Chez l'espèce canine, les agents anesthésiques tels que l'halothane, le méthoxyflurane et le thiopental, peuvent diminuer la sécrétion de TSH et, par le fait même, entraîner une diminution des hormones thyroïdiennes en circulation (Chastain et Panciera, 1995). Le propranolol, si le dosage recommandé n'est pas respecté, a le potentiel d'inhiber la déiodination de la T4 en T3 (Chastain et Panciera, 1995).

Le phénobarbital, réputé aussi pour altérer la fonction thyroïdienne canine, a fait récemment l'objet d'une étude où il a été démontré que cet anti-convulsivant, administré sur une période de trois semaines, chez des chiens de race Beagle en santé, n'avait aucun effet sur la T4 sérique et la TSHc sérique (Daminet et coll., 1999). Cependant, une étude portant sur des chiens épileptiques recevant du phénobarbital depuis plus de deux mois, a démontré une diminution de la T4T sérique et une augmentation de la TSHc sérique chez ces chiens. L'effet du phénobarbital sur la T4L sérique, dans cette même étude, était minimal (Gaskill et coll., 1999). Une autre étude visant à évaluer l'effet du phénobarbital sur la fonction thyroïdienne chez des chiens épileptiques, démontre également une diminution de la T4T sérique mais aussi de la T4L sérique. Quant aux

valeurs sériques de T3T et de TSHc, ils ne seraient pas affectés par l'administration du phénobarbital (Kantrowitz et coll., 1999).

3.4 Facteurs pathologiques

Plusieurs maladies non-thyroïdiennes peuvent influencer la concentration d'hormones thyroïdiennes en circulation ainsi que la réponse de la glande thyroïde à la TSH et à la TRH. Selon la pathophysiologie de la maladie en cours, la concentration d'hormones thyroïdiennes plasmatiques peut être modifiée par différents processus dont la diminution de sécrétion de TSH ou TRH, la diminution de la synthèse de T4, la diminution de la concentration ou de l'affinité des protéines de transport, l'utilisation des hormones thyroïdiennes par les cellules cibles, et l'inhibition de la déiodination de la T4 en T3. D'une façon générale, lors de maladies non-thyroïdiennes, il y a une diminution de T4 et de T3 totales alors que la fraction libre de ces hormones varie moins en présence de maladie (Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996). Chez l'humain il y a aussi une augmentation de la rT3 en circulation (Feldman et Nelson, 1996).

Il est donc primordial d'interpréter avec précaution des résultats de laboratoire visant à évaluer la fonction thyroïdienne d'un chien lorsque ce dernier souffre d'une maladie non-thyroïdienne pouvant altérer la physiologie de la glande thyroïde. En effet, puisque certaines pathologies affectent la fonction thyroïdienne, un chien, souffrant d'une maladie n'originant pas de la glande thyroïde, pourrait avoir des résultats de laboratoire compatibles avec l'hypothyroïdie. Cet état "d'hypothyroïdie passagère", serait en fait un mécanisme de protection (économie de protéines et d'énergie) de l'organisme. L'état d'euthyroïdie revient à nouveau dès que l'état de l'animal est stabilisé. Le traitement de ces "hypothyroïdiens passagers" n'a pas encore permis de

mettre en évidence un quelconque bénéfice pour l'animal. Cependant encore beaucoup de chiens souffrant de maladie non-thyroïdienne, ayant reçu un diagnostic clinique erroné d'hypothyroïdie, reçoivent une thérapie aux hormones thyroïdiennes (Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996).

En médecine humaine, il y aurait une corrélation entre le degré de suppression de la fonction thyroïdienne lors d'une maladie non-thyroïdienne sévère, et le pronostic du patient. Ainsi, plus la concentration sérique d'hormones thyroïdiennes serait basse plus le taux de mortalité serait élevé (Ferguson, 1998; Feldman et Nelson, 1996).

Chez l'espèce canine, les principales pathologies affectant la fonction thyroïdienne sont l'hyperadrénocorticisme, le diabète mellitus, les dermatopathies et les désordres systémiques. Chez le chien, une élévation de glucocorticoïdes, qu'elle soit d'origine endogène ou exogène, peut entraîner une diminution sérique de T3, T4T et T4L (Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996). Jusqu'à 25 % des chiens souffrant d'hyperadrénocorticisme subissent une diminution sérique de T4L et 38% ont une baisse de T4T sérique (Ferguson et Peterson, 1992). Il est intéressant de noter qu'une portion des chiens souffrant d'hyperadrénocorticisme (environ 38%) auront une élévation de T4L sérique (Ferguson et Peterson, 1992). Plusieurs processus peuvent expliquer cette altération de la fonction thyroïdienne. Le principal mécanisme par lequel la concentration d'hormones thyroïdiennes en circulation est affectée par les glucocorticoïdes est l'inhibition de la sécrétion de TSH par l'hypophyse (Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996). D'autres mécanismes dont la diminution de l'affinité des protéines de transport pour la T4, l'inhibition de la déiodination de la T4 en T3, l'augmentation du taux d'élimination des hormones thyroïdiennes, la diminution des liaisons entre les hormones thyroïdiennes et les cellules cibles, et la diminution de la sécrétion de la TRH, sont aussi mis en cause (Feldman et Nelson, 1996). Toutefois, une diminution des protéines de transport plasmatiques peut résulter en une augmentation de

la T4L en circulation (Chastain et Panciera, 1995). Chez ces chiens souffrant d'hypothyroïdie secondaire à l'hyperadrénocorticisme, la fonction thyroïdienne revient à la normale suite au traitement de l'hyperadrénocorticisme (Ferguson, 1991; Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996).

Le diabète mellitus est une autre maladie pouvant altérer la fonction thyroïdienne. Celle-ci est plus ou moins affectée selon la gravité et le contrôle du diabète, et s'il y a une autre maladie concomitante (Chastain et Panciera, 1995). Dans la majorité des cas il y a une augmentation de rT3, une diminution ou une augmentation de T3 et une diminution de T4 sérique (Chastain et Panciera, 1995).

L'hypothyroïdie est trop souvent soupçonnée lors de dermatopathies. En effet, plusieurs désordres dermatologiques tels que les pyodermites, les otites, les hypersensibilités cutanées, etc., peuvent diminuer la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes. Les raisons expliquant cette chute des hormones thyroïdiennes ne sont pas encore élucidées (Feldman et Nelson, 1996). Toutefois, dans la majorité des cas, la concentration sérique d'hormones thyroïdiennes demeure dans les valeurs de références des chiens euthyroïdiens.

Finalement, les désordres systémiques tels que l'insuffisance hépatique et rénale, la défaillance cardiaque, les septicémies et les désordres à médiation immunitaire, peuvent induire une hypothyroïdie secondaire (Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996). La diminution des hormones thyroïdiennes sériques est proportionnelle au degré de sévérité de la maladie en cours (Feldman et Nelson, 1996). Plusieurs mécanismes altérant la fonction thyroïdienne sont mis en cause dont la perte ou la diminution de production des protéines de transport plasmatiques et la diminution de l'affinité entre les protéines de transport et les hormones thyroïdiennes (Chastain et Panciera, 1995).

L'évaluation de la fonction thyroïdienne canine peut s'effectuer par le dosage de plusieurs paramètres sériques (T3T, T3L, rT3, T4T, T4L, TSHc, anticorps antithyroglobuline, anticorps contre les hormones thyroïdiennes, test de stimulation à la TSH et TRH). Toutefois, afin de distinguer, chez le chien, une hypothyroïdie réelle d'une hypothyroïdie secondaire à une autre pathologie (hyperadrénocorticisme, diabète mellitus, dermatopathies ou désordres systémiques), il semble que ce soit le test de stimulation à la TSH qui soit le plus précis (Frank, 1996; Ferguson, 1991; Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996).

4. Hypothyroïdie canine

4.1 Étiologie

L'étiologie de l'hypothyroïdie canine est classifiée selon la localisation dans l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien de la pathologie qui engendre la déficience en hormones thyroïdiennes. Ainsi, l'hypothyroïdie primaire résulte de problèmes affectant la glande thyroïde et représente l'étiologie la plus commune de l'hypothyroïdie chez le chien. Les problèmes affectant l'hypophyse ou la sécrétion de TSH, donne lieu à l'hypothyroïdie secondaire. Quant à l'hypothyroïdie tertiaire, elle résulte d'une atteinte de l'hypothalamus ou de la sécrétion de TRH. Les problèmes d'origine congénitaux affectant la fonction thyroïdienne ne sont pas inclus dans cette classification mais représentent plutôt une classe à part (Kemppainen et Clark, 1994; Feldman et Nelson, 1996).

L'hypothyroïdie primaire affecte plus de 95% des chiens souffrant d'hypothyroïdie acquise à l'âge adulte (Scarlett, 1994; Kemppainen et Clark, 1994; Ferguson, 1991; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994). Les différentes pathologies affectant la glande thyroïde canine sont la thyroïdite lymphocytaire, l'atrophie folliculaire idiopathique, l'hyperplasie des cellules folliculaires et les tumeurs. L'atteinte de la glande thyroïde peut être aussi d'origine iatrogénique (ablation chirurgicale de la glande thyroïde, médicaments antithyroïdiennes et traitement à l'iode radioactive) (Feldman et Nelson, 1996). La thyroïdite lymphocytaire représente la cause la plus commune d'hypothyroïdie d'origine primaire chez le chien (plus de 50 % des cas). Cette pathologie est caractérisée par une infiltration diffuse de la glande thyroïde par des lymphocytes, plasmocytes et macrophages. Ce processus résulte en une destruction des follicules de la glande et d'une fibrose secondaire. Les signes cliniques reliés à

l'hypothyroïdie n'apparaissent que lorsqu'il y a plus de 75 % de la glande qui est détruite (Gosselin et coll., 1981; Feldman et Nelson, 1996).

La thyroïdite lymphocytaire est un désordre à médiation immunitaire dans lequel l'immunité à médiation humorale et cellulaire seraient impliquées. Bien que les différents facteurs initiant le développement de cette pathologie ne soient pas réellement connus, la génétique jouerait un rôle majeur. Des similitudes entre la thyroïdite lymphocytaire et la thyroïdite d'Hashimoto chez l'humain ont été mis en évidence dont les trouvailles histopathologiques et la présence d'anticorps contre des antigènes thyroïdiens (Kemppainen et Clark, 1994; Ferguson, 1998; Feldman et Nelson, 1996; Nachreiner, 1998). Ainsi, il a été soupçonné que chez le chien, tout comme chez l'humain, les anticorps antithyroïdiens pourraient représenter un élément critique dans le diagnostic de cette maladie. Chez l'humain, l'anticorps le plus fréquent (plus de 90 % des cas) est dirigé contre la thyroïde peroxydase. Les anticorps antithyroglobuline ne seraient observés que dans 20 à 50 % des cas. Quant aux anticorps contre la T3 et la T4, ils seraient beaucoup moins fréquents (Kemppainen et Clark, 1994). Cependant, chez le chien, les anticorps contre la thyroïde peroxydase ne sont présents que dans environ 30 % des cas alors que les anticorps antithyroglobuline sont présents dans environ 50 % des cas (Kemppainen et Clark, 1994; Panciera, 1997; Ferguson, 1998). Quoique peu fréquents, les anticorps contre la T3, chez le chien, sont davantage présents que les anticorps contre la T4. Les anticorps contre la T3 sont présents dans moins de 1 % des échantillons de sang envoyés aux laboratoires pour une évaluation de la fonction thyroïdienne (Kemppainen et Clark, 1994; Ferguson, 1998; Feldman et Nelson, 1996).

Chez les humains, le résultat final de la thyroïdite d'Hashimoto est l'atrophie folliculaire. Chez le chien, l'atrophie folliculaire est considérée comme une entité différente de la thyroïdite lymphocytaire par la majorité des auteurs. En effet, à l'exception d'une étude portant sur une lignée de chiens de race Borzoï, aucun lien n'a

encore été mis en évidence entre ces deux entités (Scarlett, 1994; Kemppainen et Clark, 1994; Ferguson, 1998; Feldman et Nelson, 1996; Conaway et coll., 1985). Toutefois, certains semblent préconiser la théorie voulant que l'atrophie folliculaire soit le stade terminal de la thyroïdite lymphocytaire (Chastain, 1982; Conaway et coll., 1985). En fait, la cause de l'atrophie folliculaire chez le chien est inconnue (Feldman et Nelson, 1996). Quoiqu'il en soit, l'atrophie folliculaire idiopathique a été rapporté chez près de 50 % des chiens souffrant d'hypothyroïdie primaire (Scarlett, 1994; Ferguson, 1998; Ferguson, 1994). Elle est caractérisée par un remplacement du parenchyme de la glande thyroïde par du tissu adipeux et d'un infiltrat peu abondant de cellules inflammatoires (Kemppainen et Clark, 1994; Feldman et Nelson, 1996). Le fait qu'il y ait peu de cellules inflammatoires tend à faire croire qu'il n'y aurait pas de processus à médiation immunitaire impliqué dans l'atrophie folliculaire. Certains stipulent qu'il y aurait plutôt un processus dégénératif primaire impliquant chacune des cellules folliculaires (Feldman et Nelson, 1996).

L'hyperplasie des cellules folliculaires est une autre atteinte primaire de la glande thyroïde qui a été étudiée chez un petit nombre de chiens. L'histopathologie est caractérisée par de petits follicules contenant peu de colloïde et une hyperplasie des cellules folliculaires. Peu d'inflammation est présente et aucun anticorps contre la thyroglobuline n'a été détecté chez ces chiens (Feldman et Nelson, 1996).

La glande thyroïde peut aussi être le site de tumeur primaire ou de métastases. La plupart des tumeurs originant de la glande thyroïde ne sont pas fonctionnelles. Ainsi, les signes cliniques d'hypothyroïdie apparaissent lorsque la tumeur a envahi et détruit plus de 75 % de la glande. Chez la majorité des chiens, les tumeurs de la glande thyroïde sont malignes (Kemppainen et Clark, 1994; Feldman et Nelson, 1996).

L'hypothyroïdie primaire est très rarement d'origine iatrogénique chez le chien (médication altérant la fonction thyroïdienne, thyroïdectomie ou un traitement à l'iode radioactive) (Kemppainen et Clark, 1994; Chastain et Ganjam, 1986; Feldman et Nelson, 1996).

L'hypothyroïdie secondaire représente moins de 5 % des cas d'hypothyroïdie canine (Kemppainen et Clark, 1994; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994). Dans le cas d'hypothyroïdie secondaire, il est important d'identifier si elle origine d'un problème siégeant à l'hypophyse, ou si elle est secondaire à une élévation exogène ou endogène de glucocorticoïdes (Kemppainen et Clark, 1994; Ferguson, 1994; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994). Parmi les causes pouvant affecter la sécrétion de TSH par l'hypophyse, il y a les tumeurs, l'inhibition de la sécrétion de TSH par des facteurs secondaires (tels que certaines maladies, certains médicaments, la malnutrition, etc.), les malformations congénitales, et des anomalies familiales au niveau de la structure de la TSH ou de son interaction avec ses récepteurs (rapportées chez les humains) (Kemppainen et Clark, 1994; Feldman et Nelson, 1996).

Certains auteurs considèrent les tumeurs originant de l'hypophyse comme étant les causes les plus fréquentes d'hypothyroïdie secondaire (Kemppainen et Clark, 1994). La masse tumorale peut, lors de son expansion, envahir et détruire la pars distalis de l'hypophyse. Ainsi, cette masse peut engendrer une déficience en TSH. De plus, selon l'étendue et la localisation de la masse, il peut y avoir atteinte du système nerveux central, et destruction d'autres types de cellules hypophysaires créant différentes dysendocrinies (Kemppainen et Clark, 1994; Feldman et Nelson, 1996). La tumeur la plus commune de l'hypophyse affectant la fonction thyroïdienne est une tumeur fonctionnelle des cellules sécrétant l'hormone adrénocorticotropique (ACTH) (Feldman et Nelson, 1996).

D'autres auteurs considèrent la suppression des cellules thyroïdiques comme la cause la plus importante d'hypothyroïdie secondaire. En fait, plusieurs maladies systémiques, médicaments, hormones ou déficiences alimentaires peuvent engendrer une inhibition de la sécrétion de TSH par l'hypophyse. Parmi ces causes, la plus importante semble être les excès de glucocorticoïdes. En effet, les excès de glucocorticoïdes, provenant de source exogène ou endogène, possèdent un puissant pouvoir de suppression des cellules thyroïdiques (Feldman et Nelson, 1996). Toutefois, une dose de prednisone de 1,2 à 2 mg/kg aux 12 heures pendant une période de 3 semaines n'affecterait pas la TSHc sérique évaluée par une méthode radio-immunométrique (Coat-A-Count canine TSH IRMA, Diagnostic products) (Daminet et coll., 1999).

Puis, plus rarement, il y a les malformations congénitales. L'hypoplasie de la pars distalis de l'hypophyse résulte en une diminution de la sécrétion de TSH. Cette atteinte congénitale de l'hypophyse a été le plus souvent rapportée chez le berger Allemand. Lorsqu'il y a seulement une déficience en TSH, le crétinisme se manifestera. Cependant, dans la majorité des cas, il est possible de noter une déficience de plusieurs hormones hypophysaires dont l'hormone de croissance. Généralement le nanisme hypophysaire (déficience en hormone de croissance) donnera lieu aux premiers signes cliniques de l'atteinte hypophysaire (Kempainen et Clark, 1994; Feldman et Nelson, 1996).

Finalement, lors d'hypothyroïdie tertiaire, il y aurait une déficience en TRH résultant en une diminution de sécrétion de TSH et par le fait même d'hormones thyroïdiennes. Il est difficile, en médecine vétérinaire, de différencier entre une hypothyroïdie secondaire et tertiaire car il n'existe pas de tests diagnostiques fiables et facilement accessibles afin de faire la différence entre ces deux entités (Kempainen et Clark, 1994; Feldman et Nelson, 1996). Toutefois, des tests diagnostiques sont

maintenant disponibles afin de doser de façon de plus en plus fiable la concentration sérique de TSH endogène canine (suite à un test de stimulation à la TRH). Cela permet de croire qu'il sera éventuellement possible de mieux différencier ces deux types d'hypothyroïdie (Héripet, 1997). En médecine humaine, l'hypothyroïdie tertiaire a été rapportée suite à des traumatismes, des tumeurs ou des maladies infiltratives impliquant l'hypothalamus, ou des altérations biochimiques des molécules de TRH (Kempainen et Clark, 1994; Feldman et Nelson, 1996).

4.2 Incidence de l'hypothyroïdie canine

Bien que l'incidence réelle de l'hypothyroïdie canine ne soit pas connue, il semblerait qu'elle soit tout de même la dysendocrinie canine la plus commune. La génétique semblerait jouer un rôle dans le développement de l'hypothyroïdie puisque certaines races de chien sont prédisposées à cette maladie. Selon une étude menée entre 1964 et 1978 sur 3184 chiens hypothyroïdiens (provenant de 15 écoles vétérinaires prenant part au "Veterinary Medical Data Program"), les races les plus à risque pour le développement de l'hypothyroïdie étaient le Golden retriever, le Doberman pinscher, le Teckel, le berger Shetland, le Setter irlandais, le Poméranien, le Schnautzer miniature, l'épagneul Cocker et le Airedale. Une autre étude menée en Oregon et à Washington entre 1976 et 1978 sur 108 cas d'hypothyroïdie canine incluait également le Danois, le Caniche et le Boxer (Scarlett, 1994).

Il semblerait que les signes cliniques apparaissent en plus bas âge chez les races à plus haut risque. Néanmoins, selon les différentes études, les chiens hypothyroïdiens semblent être âgés surtout entre 2 et 10 ans (Scarlett, 1994; Feldman et Nelson, 1996; Chastain et Panciera, 1995). Le sexe de l'animal ne semble pas influencer le développement de la maladie (Scarlett, 1994).

4.3 Signes cliniques de l'hypothyroïdie canine

Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la fonction de la plupart des systèmes de l'organisme. Ainsi, une déficience en hormones thyroïdiennes affectera beaucoup d'organes et l'animal présentera différents signes cliniques selon les organes impliqués. Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont nombreux, variables et non pathognomoniques. Ces signes cliniques sont listés dans le tableau II (Chastain et Ganjam, 1986; Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996).

Les signes cliniques les plus communs chez le chien hypothyroïdien adulte sont le gain de poids, le changement dans l'état mental et les problèmes dermatologiques (Feldman et Nelson, 1996; Peterson, 1998). Les problèmes dermatologiques s'installent progressivement et sont caractérisés par une alopecie symétrique bilatérale, avec ou sans hyperpigmentation, siégeant à la région dorso-lombaire, à la queue et à la base des oreilles. Le pelage est généralement terne et sec accompagné ou non d'un état séborrhéique. La croissance du poil étant ralentie, il sera long à repousser suite à la tonte du pelage (Scott et coll., 1995; Peterson, 1998; Feldman et Nelson, 1996).

Parmi les autres signes cliniques les plus fréquents notons l'intolérance à l'exercice et au froid, les problèmes cardiaques (bradycardie) et les problèmes d'infertilité (Chastain et Ganjam, 1986; Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996).

TABLEAU II. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HYPOTHYROÏDIE CANINE

<i>Métabolique</i>	<i>Dermatologique</i>	<i>Reproducteur</i>
Léthargie	Alopécie/Hypotrichose	Anoestrus persistant
Lenteur mentale	Pelage sec	Atrophie testiculaire
Inactivité	Hyperpigmentation	Perte de libido
Gain de poids	Séborrhée	Oestrus silencieux
Intolérance au froid	Pyodermite	Prolongement des saignements oestruaux
	Otite externe	Gynécomastie
	Myxoedème	
<i>Neuromusculaire</i>	<i>Cardiovasculaire</i>	<i>Oculaire</i>
Ataxie	Bradycardie	Dépôt lipidique
Démarche circulaire	Arythmie cardiaque	Ulcère cornéen
Signes vestibulaires		Uvéite
Paralysie du nerf facial		
Faiblesse		
<i>Gastrointestinal</i>	<i>Hématologique</i>	
Diarrhée	Anémie	
Constipation	Hyperlipémie	

D'APRÈS FELDMAN AND NELSON 1996

5. Évaluation de la fonction thyroïdienne canine

Il existe maintenant plusieurs tests diagnostiques permettant d'évaluer la fonction thyroïdienne canine. Cette évaluation devrait tenir compte de la disponibilité de ces tests pour chaque clinicien. D'une façon générale, selon les plus récentes études, l'évaluation de la fonction thyroïdienne du chien devrait comprendre l'évaluation de la T4T sérique combinée à un profil hématologique et biochimique complet. S'il y a, suite aux résultats de laboratoire, une suspicion d'hypothyroïdie, la T4L par dialyse et la TSHc sérique doivent alors être évalués afin de confirmer ou d'infirmer le statut hypothyroïdien de l'animal (Peterson et coll., 1997). Chez les chiens utilisés pour la reproduction, l'évaluation de la fonction thyroïdienne devrait inclure le dosage de la T4T et la T4L sérique, de la TSHc, et des anticorps antithyroglobuline (Kintzer, 1998).

5.1 Thyroxine totale (T4T)

Le dosage de la T4T sérique, représentant la somme des fractions de T4 libre et celle liée aux protéines de transport dans le sang, est souvent utilisé comme première étape de l'évaluation de la fonction thyroïdienne chez un chien suspect d'hypothyroïdie (Peterson et coll., 1997; Panciera, 1997). Selon les techniques utilisées dans les laboratoires, le dosage de T4T sérique peut être fait par une technique "enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) ou par "radioimmunoassay" (RIA). Ces deux techniques sont adéquates si elles sont réalisées dans des laboratoires vétérinaires qui ont validé la technique chez le chien et qui disposent de leurs propres valeurs de références (Héripret, 1997).

Les résultats obtenus doivent toujours être interprétés avec précaution. En effet, plusieurs pathologies sévères ainsi que la prise de médicaments peuvent entraîner une

chute de la concentration de T4T sérique. De plus, la présence d'anticorps contre les hormones thyroïdiennes chez l'animal peut interférer avec la technique par RIA et résulter en une fausse augmentation des valeurs de T4T sérique (Panciera, 1997; Feldman et Nelson, 1996; Ferguson, 1994).

La concentration sérique de T4T chez les chiens hypothyroïdiens est rarement dans les valeurs de référence d'euthyroïdien. Cependant, la T4T est souvent sous la normale chez les chiens euthyroïdiens (Panciera, 1997). Il y a une zone grise où les valeurs de T4T sérique se superposent entre les chiens euthyroïdiens et hypothyroïdiens (Peterson et coll., 1997; Nelson, 1997; Feldman et Nelson, 1996).

5.2 Thyroxine libre (T4L)

L'évaluation de la concentration de T4L sérique (représentant environ 0,1 % de la T4T) devrait théoriquement être moins influencée par les différents facteurs pathologiques et pharmacologiques. En effet, la fraction de T4L circulante n'est pas affectée par les facteurs altérant les protéines de transport ou la liaison entre les protéines de transport et les hormones thyroïdiennes. Ainsi, l'évaluation de la T4L sérique devrait avoir une puissance diagnostique plus grande que l'évaluation de la T4T sérique (Panciera, 1997; Héripet, 1997). Toutefois, la puissance diagnostique réelle du dosage de la T4L sérique réside dans la technique de laboratoire utilisée.

Les principales techniques de laboratoire utilisées afin de déterminer la concentration de T4L sérique sont la dialyse à l'équilibre (DE), la "radioimmunoassay" (RIA), l' "enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) et la chimiluminescence (Peterson et coll., 1997; Paradis et coll., 1996; Feldman et Nelson, 1996; Héripet, 1997). La technique la plus fiable est la DE (Peterson et coll., 1997; Panciera, 1997;

Chastain et Panciera, 1995; Feldman et Nelson, 1996). Une étude a démontré que l'évaluation de la T4L sérique par DE seule afin de diagnostiquer l'hypothyroïdie canine a une spécificité de 93 % et une sensibilité de 98 % (Peterson et coll., 1997). Une technique de dosage analogue à la DE semble être prometteuse et plus simple que la méthode de DE standard (Scott-Moncrieff et coll., 1994). Toutefois, la méthode de DE est longue, coûteuse et requiert une certaine habileté technique (Peterson et coll., 1997; Panciera, 1997; Feldman et Nelson, 1996). Pour ces raisons, c'est la méthode par RIA ou ELISA d'origine humaine qui est la plus souvent utilisée même s'il n'y a pas d'avantage à utiliser le dosage sérique de T4L par RIA plutôt que celui de T4T sérique par RIA (Héripret, 1997). En effet, la sensibilité et la spécificité sont quasi identiques entre la T4L et la T4T mesurées par une méthode RIA (Ferguson, 1994; Nelson et coll., 1991). Quant à l'évaluation de la T4L sérique par chimiluminescence, une étude a permis de conclure qu'elle était presque aussi fiable que la méthode par DE et plus précise que l'évaluation de la T4T sérique (Paradis et coll., 1996). Toutefois, tout comme la méthode par RIA, la méthode par chimiluminescence tend à sous estimer la valeur réelle de T4L sérique (Paradis et coll., 1996; Ferguson, 1994).

D'une façon générale, bien que la T4L soit influencée par différents facteurs pathologiques et pharmacologiques, son évaluation par DE demeure un des tests les plus fiables à l'heure actuelle afin de diagnostiquer l'hypothyroïdie (Peterson et coll., 1997; Panciera, 1997). Il est important de noter que l'hyperadrénocorticisme engendre une baisse de la T4L sérique évaluée par DE dans environ 25 % des cas (Ferguson et Peterson, 1992).

5.3 Triiodothyronine totale (T3T)

Tout comme la T4T, la T3T sérique représente la somme de la T3 libre circulante et de la T3 liée aux protéines de transport. Le dosage de T3T sérique se fait par une méthode RIA (Feldman et Nelson, 1996). En médecine vétérinaire, le dosage de T3T sérique ne présente que peu d'intérêt. En effet, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs de T3T sérique des chiens hypothyroïdiens, euthyroïdiens et euthyroïdiens souffrant de maladie non-thyroïdienne (Peterson et coll., 1997; Feldman et Nelson, 1996). Cette situation peut s'expliquer par le fait que la destruction de la glande thyroïde engendre plutôt une baisse de sécrétion de la T4 (la T3 provenant davantage de la déiodination périphérique de la T4) et que cette baisse de T4 en circulation augmente le taux de conversion de T4 en T3 (Peterson et coll., 1997; Héripret, 1997). De plus, la T3 se retrouve surtout à l'intérieur des cellules (90 à 95 %) (Héripret, 1997). La T3 est aussi plus facilement influencée par les différentes situations pathologiques et pharmacologiques que la T4 (Feldman et Nelson, 1996; Héripret, 1997). Finalement, la présence d'anticorps anti-T3 peut interférer avec la méthode RIA et causer une fausse augmentation de la valeur de T3T sérique (Peterson et coll., 1997; Feldman et Nelson, 1996).

5.4 Triiodothyronine libre (T3L)

Le dosage de T3L sérique a été jusqu'ici de peu d'utilité. Une technique par RIA humain est utilisée pour ce dosage. La précision et l'utilité de ce test n'a fait l'objet d'aucune étude. En fait, le peu d'intérêt du dosage de la T3T sérique et les difficultés rencontrées avec le dosage de la T4L sérique, rendent le dosage de la T3L sérique peu intéressant (Feldman et Nelson, 1996; Héripret, 1997).

5.5 “Reverse” triiodothyronine (rT3)

Théoriquement, un chien souffrant d'hypothyroïdie devrait subir une chute de production des hormones thyroïdiennes ainsi que de la rT3. Cependant, cliniquement, lorsque la fonction thyroïdienne est altérée par une maladie ou par la prise de certains médicaments, contrairement à la T3 et la T4, la rT3 demeure stable ou est même augmentée (Feldman et Nelson, 1996; Chastain et Panciera, 1995). Une étude visant à évaluer, chez le chien, l'effet des endotoxines sur la concentration sériques des hormones thyroïdiennes et sur les tests de stimulation à la TSH et TRH, a démontré une augmentation significative de la rT3 après l'administration de l'endotoxine (Yu et coll., 1998). Toutefois, il y aurait un chevauchement important entre les valeurs de rT3 sérique chez les chiens hypothyroïdiens, euthyroïdiens et euthyroïdiens souffrant de maladie non-thyroïdienne (Kaplan et coll., 1982). D'autres études sont nécessaires afin de préciser l'utilité diagnostique de ce test.

5.6 Thyréotropine endogène canine (TSHc)

Le dosage de la TSHc sérique est sans aucun doute l'un des tests sur lequel reposait le plus d'espoir afin de diagnostiquer l'hypothyroïdie canine. La TSH endogène est un paramètre de choix en médecine humaine afin d'évaluer la fonction thyroïdienne (Utiger, 1997). Les trousse de dosage de la TSH endogène humaine, maintenant de troisième génération, peuvent faire la distinction entre une valeur basse, normale ou élevée de la TSH endogène sérique (Meier et coll., 1994; Ramsey et coll., 1997; Williams et coll., 1996). Cependant, ces trousse ne permettent pas de doser la TSH endogène canine car les anticorps sont surtout dirigés contre la sous-unité bêta de la TSH. Or cette sous-unité est spécifique d'espèce. Il y a donc très peu de réactions croisés entre la TSHc et les anticorps anti-TSH humains (Jensen et coll., 1996; Feldman et Nelson,

1996; Héripret, 1997). En 1981, une technique par RIA utilisant des anticorps dirigés vers la TSH canine a été développée (Quinlan et Michaelson, 1981). Puis, une première trousse (Canine TSH kit, Canadian Bioclinical Ltd) utilisant une version modifiée de cette technique a été mise sur le marché (Rachofsky et coll., 1988). Une étude menée sur l'utilisation de cette trousse afin de doser la TSHc sérique a démontré qu'elle ne pouvait pas différencier adéquatement les chiens hypothyroïdiens des chiens euthyroïdiens (Rachofsky et coll., 1988). Actuellement une méthode radio-immunométrique (IRMA) est disponible sur le marché (Coat-A-Count TSH IRMA, Diagnostic Products Corp). Cette trousse a été validée chez des chiens hypothyroïdiens iatrogéniques (Williams et coll., 1996). Le dosage de la TSHc sérique utilisant cette trousse a fait l'objet d'une étude où, seul, ce test n'était pas fiable afin de diagnostiquer de façon certaine l'hypothyroïdie (Jensen et coll., 1996). Le dosage de la TSHc est aussi disponible par une technique "enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) ou par chimiluminescence (Scott-Moncrieff, 1997).

Les quelques études réalisées à l'heure actuelle tendent à démontrer que le dosage de la TSHc sérique aurait une bonne spécificité (entre 88 et 100 % selon les études) mais une faible sensibilité (entre 63 et 81 % selon les études) (Ramsey et coll., 1997; Scott-Moncrieff et coll., 1998; Dixon et coll., 1996; Scott-Moncrieff, 1997). Les maladies non-thyroïdiennes affectant la concentration de TSH en circulation peuvent créer un chevauchement entre les valeurs de TSHc sériques des chiens euthyroïdiens et hypothyroïdiens (Peterson et coll., 1997; Jensen et coll., 1996). De plus, environ 20 à 25 % des chiens hypothyroïdiens peuvent avoir des valeurs de TSHc sérique dans les valeurs normales (Kintzer, 1998; Ramsey et coll., 1997). Les hypothèses retenues afin d'expliquer ce phénomène seraient une interruption du rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes sur l'hypophyse ou la présence d'hypothyroïdie secondaire (Ramsey et coll., 1997).

Ainsi, avec les trousse de dosage disponibles actuellement, le dosage de TSHc sérique seule présente peu d'intérêt. Toutefois, lorsque le dosage de la TSHc sérique est combiné à un dosage de T4 sérique, la précision du test devient plus intéressante (spécificité de 100 % et sensibilité de 63 %) (Peterson et coll., 1997; Scott-Moncrieff et coll., 1998; Dixon et coll., 1996). Les techniques doivent être encore améliorées et d'autres études doivent être menées avant de savoir si cette procédure sera d'une utilité comparable à l'évaluation de la TSH endogène humaine.

5.7 Test de stimulation à la TSH

Le test de stimulation à la TSH est considéré parmi les tests non invasifs les plus fiables afin d'évaluer la fonction thyroïdienne canine (Panciera, 1997; Feldman et Nelson, 1996; Chastain et Panciera, 1995). Ce test permet d'évaluer la capacité de réponse de la glande thyroïde suivant l'administration de TSH exogène. L'intérêt de ce test réside dans le fait qu'il permet de différencier une hypothyroïdie (stimulation faible ou absente) d'une altération de la fonction thyroïdienne par une maladie ou une médication (stimulation normale où la valeur de T4 sérique post-TSH est comprise ou supérieure aux valeurs de référence de T4 basale de chiens euthyroïdiens) (Kintzer, 1997; Feldman et Nelson, 1996; Héripret, 1997). Différents protocoles ont été décrit afin de réaliser ce test. Le protocole le plus souvent cité est l'utilisation d'une dose de 0,1 UI/kg (dose maximale de 5 UI) de TSHb administrée par voie intraveineuse (IV) et l'évaluation de la T4 sérique avant et 6 heures après l'administration de la TSHb (Feldman et Nelson, 1996; Chastain et Panciera, 1995; Kintzer, 1997; Ferguson, 1994; Frank, 1996). Il a été démontré qu'une faible dose de TSHb (1 UI/chien de moins de 30 kg et 2 UI/chien de plus de 30 kg) administrée par voie IV, même suite à une congélation de 200 jours, pouvait induire une stimulation adéquate de la glande thyroïde ajoutant à ce test un intérêt économique et pratique (Paradis et coll., 1994; Paradis et coll., 1996; Paradis et

coll., 1991). Il existe quelques protocoles afin de réaliser le test de stimulation à la TSHb par voie intramusculaire (IM). Selon les auteurs ayant décrit ces protocoles, il est possible d'administrer une dose de TSHb de 0,4 UI/kg ou de 5 UI pour les chiens de moins de 5 kg et de 10 UI pour les chiens de plus de 5 kg. Lorsque la TSHb est utilisée par voie IM, les dosages de T4 sérique sont réalisés avant et entre 8 et 12 heures après l'administration de la TSHb (Feldman et Nelson, 1996; Chastain, 1982). L'administration de la TSHb par voie IM peut être douloureuse (Feldman et Nelson, 1996). Le test de stimulation à la TSH utilisant la TSHb par voie sous-cutanée (SC) a déjà été expérimenté. La dose de TSHb utilisée était de 5 UI pour les chiens de moins de 5 kg et de 10 UI pour les chiens de plus de 5kg. Le dosage de T4 sérique a été fait avant et entre 14 et 18 heures après l'administration de la TSHb (Chastain, 1982).

Malgré le fait que le test de stimulation à la TSH soit considéré comme l'un des tests les plus fiables, il y a tout de même des cas d'euthyroïdie où la glande thyroïde sera atrophiée et ne répondra pas de façon adéquate à la stimulation par la TSH exogène (Héripret, 1997).

Actuellement, ce test n'est plus réalisable puisque la source de TSH exogène utilisée (TSH bovine) (Thytropar, Armour Pharmaceutical Co; Dermathycin, Pitman Moore Inc; Thyroestimuline Endo ND), a été retirée du marché. Une autre source de TSH bovine (TSHb) demeure disponible: une TSHb industrielle hautement purifiée (Laboratoires SIGMA) (Ribela et coll., 1996; Peterson et coll., 1997; Héripret, 1997). Cependant, cette source de TSHb n'est pas approuvée pour l'utilisation clinique (Peterson et coll., 1997). Plusieurs rapportent des réactions secondaires sérieuses, incluant des réactions de type anaphylactiques, lorsque cette TSHb, stérilisée ou non avant son utilisation, a été utilisée lors de tests de stimulation à la TSH dans des cas cliniques (Hasler et Rohner, 1992).

5.8 Test de stimulation à la TRH

L'utilité première de ce test est d'évaluer l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien. Jusqu'à récemment, l'évaluation de la TSHc n'étant pas disponible, ce test servait davantage de substitut au test de stimulation à la TSH. Maintenant que le dosage de la TSHc sérique est disponible, ce test pourrait permettre de différencier une hypothyroïdie secondaire d'une hypothyroïdie tertiaire (Kintzer, 1997). Toutefois, les études menées jusqu'à présent n'ont démontré que très peu d'utilité clinique pour ce test. En effet, l'augmentation de la T4 suite à l'administration de la TRH est peu élevée, variable et difficile à interpréter. L'amplitude de la réponse de la glande thyroïde est meilleure suivant l'administration de TSH que de TRH (Sparkes et coll., 1995; Frank, 1996). De plus, des effets secondaires tels que le vomissement, la salivation, la tachycardie, l'hyperventilation, la miose, la diarrhée et la miction peuvent se produire suivant l'injection de la TRH (Panciera, 1997; Kintzer, 1997). Ces effets indésirables font suite à l'activation de mécanismes cholinergiques (Panciera, 1997).

5.9 Anticorps contre la thyroglobuline et les hormones thyroïdiennes

L'importance des anticorps associés à la thyroïdite lymphocytaire réside en leur potentiel d'initier ou de stimuler le processus pathologique. La prévalence des anticorps anti-thyroglobuline est plus grande que celle des anticorps contre la T3 et la T4 (Refsal et Nachreiner, 1997; Young, 1997).

L'évaluation des anticorps contre la thyroglobuline pourrait être utile dans le diagnostic précoce de la thyroïdite lymphocytaire. Environ 50 % des chiens hypothyroïdiens ont des anticorps contre la thyroglobuline en circulation. Dans la majorité de ces cas, l'hypothyroïdie peut être confirmée par une baisse des hormones

thyroïdiennes en circulation (Thacker et coll., 1992; Panciera, 1997; Ferguson, 1994). Une étude a démontré chez un groupe de 91 chiens cliniquement normaux, qu'il n'y avait que 3,3% de ces chiens qui présentaient des anticorps (mesurée par une technique ELISA commerciale) contre la thyroglobuline (lorsque les résultats positifs étaient définis comme au moins le double de la densité optique du contrôle négatif) (Nachreiner et coll., 1998). Il est difficile de déterminer si le chien euthyroïdien ayant des anticorps anti-thyroglobuline en circulation ne souffre pas en fait d'hypothyroïdie sous-clinique.

Les anticorps contre la thyroglobuline sont souvent accompagnés d'anticorps contre les hormones thyroïdiennes (Thacker et coll., 1992). Les hormones thyroïdiennes ne peuvent pas, par elles-mêmes, induire la production d'anticorps. En effet, étant des haptènes, elles doivent être présentées au système immunitaire attachées à une protéine de transport. C'est la thyroglobuline, lors de thyroïdite lymphocytaire, qui servirait de protéine de transport aux hormones thyroïdiennes (Gaschen et coll., 1993; Héripret, 1997). Certains soutiennent que la thyroglobuline ne serait pas la seule protéine impliquée dans le développement des anticorps contre les hormones thyroïdiennes. En effet, une étude a démontré qu'environ 50 % des chiens ayant des anticorps contre les hormones thyroïdiennes n'avaient pas d'anticorps contre la thyroglobuline (Thacker et coll., 1992).

Une étude a été menée afin d'évaluer la prévalence des anticorps contre la T3 et la T4 sur des serums soumis pour une évaluation de la fonction thyroïdienne au Animal Health Diagnostic Laboratory du College of Veterinary Medicine de l'université du Michigan aux États-Unis entre 1989 et 1995. Dans cette étude, la prévalence des anticorps contre la T3 était de 4,2 % alors que la prévalence des anticorps contre la T4 était de 0,2 % (Refsal et Nachreiner, 1997). D'autres études soutiennent que la prévalence des anticorps contre la T3 se situe entre 0,3 à 4,5 %. (Young, 1985; Nachreiner, 1990). Une autre étude, portant sur des chiens présentant des signes

cliniques d'hypothyroïdie, a démontré la présence d'anticorps anti-T3 dans 33 % des cas et anti-T4 dans 26 % des cas. Cette même étude n'a pas permis d'établir une corrélation entre la baisse d'hormones thyroïdiennes sériques et la présence d'anticorps contre les hormones thyroïdiennes (Thacker et coll., 1992). Des anticorps contre les hormones thyroïdiennes peuvent aussi être détectés chez des chiens euthyroïdiens (Rajatanavin, 1989). Une étude a démontré qu'environ 40 % des chiens ayant des anticorps anti-T3 étaient euthyroïdiens (Young, 1991). Le risque de développer l'hypothyroïdie lorsqu'un chien euthyroïdien possède des anticorps contre les hormones thyroïdiennes n'est pas connu (Feldman et Nelson, 1996).

La présence de ces anticorps doit être prise en considération lors de l'évaluation de la fonction thyroïdienne car ils peuvent interférer avec les différentes techniques utilisées pour doser les hormones thyroïdiennes sériques. Dans la majorité des cas, ils entraînent une élévation de la valeur de la concentration de l'hormone thyroïdienne évaluée (Panciera, 1997; Feldman et Nelson, 1996; Héripret, 1997).

5.10 Scintigraphie

Cet outil diagnostique est utile afin d'investiguer pour la présence de tumeur de la glande thyroïde, d'évaluer la réponse de la glande thyroïde à la TSH, de confirmer ou d'infirmer une hypothyroïdie réelle lors d'une baisse des hormones thyroïdiennes, et de suivre un patient suite à une thyroïdectomie (Chastain et Ganjam, 1986). Cette technique est basée sur la production d'une image de la glande thyroïde par une caméra à rayons gamma suite à l'administration et l'accumulation thyroïdienne de produit radioactif (Iode 131, Iode 123 ou Technetium 99) (Ferguson, 1991; Chastain et Ganjam, 1986; Héripret, 1997). L'image ainsi obtenue permet d'évaluer la taille, la silhouette et la localisation de la glande thyroïde (Chastain et Ganjam, 1986). Un ratio de 1:1 a été

déterminé entre la taille de la glande thyroïde et les glandes salivaires (parotides) chez les chiens euthyroïdiens (Adams, 1997).

Bien que cette technique diagnostique soit utile, elle est peu réalisable en clinique compte tenu de l'équipement nécessaire et de la manipulation des produits radioactifs. La scintigraphie ne devrait donc pas faire partie d'une évaluation de routine de la fonction thyroïdienne (Chastain et Ganjam, 1986; Ferguson, 1994; Héripret, 1997).

5.11 Biopsie de la glande thyroïde

La biopsie de la glande thyroïde pourrait être utile afin de confirmer une pathologie thyroïdienne lorsqu'un chien présente des signes cliniques et des résultats de tests de fonction thyroïdienne qui sont ambigus (Feldman et Nelson, 1996). Lors de thyroïdite lymphocytaire, il y a destruction des cellules folliculaires et infiltration d'agrégats lymphocytaires. Lors d'atrophie folliculaire idiopathique il y a plutôt atrophie des cellules folliculaires et perte de la substance colloïde. Lorsqu'il y a hypothyroïdie secondaire, les follicules thyroïdiens sont distendus par la substance colloïde (Chastain et Panciera, 1995; Ferguson, 1994; Héripret, 1997). Toutefois, l'évaluation histopathologique de la glande thyroïde n'est pas toujours aussi claire et précise. En effet, la présence de changements histologiques au niveau de la glande thyroïde chez un chien qui ne présente pas de signes cliniques ou de résultats de tests de fonction thyroïdienne compatibles avec l'hypothyroïdie, ne confirme pas un diagnostic d'hypothyroïdie. Une variation normale de l'image histologique chez les chiens euthyroïdiens peut rendre la différenciation entre les chiens souffrant d'hypothyroïdie primaire ou secondaire, et les chiens euthyroïdiens difficile (Feldman et Nelson, 1996).

Cette procédure est peu utilisée car elle est invasive et coûteuse sans avoir la certitude d'obtenir un diagnostic définitif (Feldman et Nelson, 1996; Héripret, 1997).

5.12 Échographie

En médecine humaine, l'échographie peut être utilisée afin d'évaluer une thyroïdite lymphocytaire. Lors de thyroïdite lymphocytaire, l'échogénicité de la glande thyroïde est modifiée. En médecine vétérinaire, l'échogénicité de la glande thyroïde n'a pas encore été étudiée (Héripret, 1997). Ce test ne s'avère donc utile que dans les cas de tumeur kystique de la glande thyroïde (Chastain et Ganjam, 1986).

6. Thyréotropine humaine recombinante (TSHhr)

En 1999, une nouvelle source de TSH pharmaceutique a été mise sur le marché: la thyréotropine humaine recombinante (TSHhr) (Genzyme Corp.). La TSHhr est une glycoprotéine produite par le génie génétique. La structure moléculaire de la TSHhr est exprimée au sein d'une lignée de cellules ovariennes de hamster Chinois (OHC). Une fois exprimée par ces cellules, la TSHhr est ensuite purifiée par une combinaison de différentes procédures d'échange d'ions et de chromatographie (Braverman et coll., 1992; Ribela et coll., 1996; monographie). La TSHhr produite par les cellules OHC présente une composition d'hydrates de carbone différente de la TSH humaine hypophysaire purifiée (Szkudlinski et coll., 1993; Canonne et coll., 1995; Ribela et coll., 1996). Toutefois, le profil moléculaire de la TSHhr sécrétée par les cellules OHC est, selon certains chercheurs, plus près de la vraie nature de la protéine elle-même retrouvée en circulation ou dans l'urine d'humain, que la TSH hypophysaire utilisée de façon courante comme réactif dans les techniques RIA et IRMA (Szkudlinski et coll., 1993; Ribela et coll., 1996).

En médecine humaine, la TSHhr a été approuvée comme un outil diagnostique complémentaire à l'évaluation de la thyroglobuline sérique, avec ou sans imagerie nucléaire, pour le suivi de patients atteints de néoplasme bien différencié de la glande thyroïde (Ringel et Ladenson, 1996; Ladenson et coll., 1997; Braverman et coll., 1992; Meier et coll., 1994; Ramirez et coll., 1997; monographie). Avant le développement de cette nouvelle molécule, la TSHb était utilisée. Toutefois, l'utilisation de la TSHb a été abandonnée étant donné l'incidence élevée de réactions allergiques chez l'homme. L'utilisation répétée de la TSHb peut aussi induire la production d'anticorps contre la TSHb. Ces anticorps peuvent interférer avec les techniques RIA évaluant la TSH humaine, neutraliser l'action de la TSHb lors d'administration de doses répétées de TSHb, et même se lier à la TSH humaine endogène créant ainsi le risque de développer

une hypothyroïdie secondaire (Braverman et coll., 1992; Meier et coll., 1994; Ramirez et coll., 1997). La production de TSHb a donc cessé pour l'utilisation humaine et, par le fait même, pour l'utilisation vétérinaire (Ramirez et coll., 1997).

La TSH humaine provenant de cadavres peut aussi être utilisée. Toutefois, les risques reliés à la transmission de l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jacob excluent son utilisation clinique (Braverman et coll., 1992; Meier et coll., 1994; Ramirez et coll., 1997).

L'intérêt de la TSHhr en médecine vétérinaire réside dans son utilisation comme source de TSH pharmaceutique lors de test de stimulation à la TSH (substituant ainsi la TSHb naturelle). Cette étude est un premier essai de l'utilisation de la TSHhr lors de test de stimulation à la TSH chez des chiens euthyroïdiens. D'autres études seront nécessaires afin de bien définir l'utilité diagnostique de la TSHhr auprès de l'espèce canine.

CHAPITRE DEUXIÈME

ARTICLE

**Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone
for thyrotropin stimulation test in euthyroid dogs.**

Frédéric Sauvé, Manon Paradis

Département de sciences cliniques, Faculté de médecine vétérinaire,
Université de Montréal, P.O. Box 5000, St-Hyacinthe (Québec), J2S 7C6.

Address correspondence to Dre Manon Paradis.

Reprints will not be available.

This project was funded by the "Fonds du Centenaire" of the Faculté de médecine
vétérinaire, Université de Montréal, and by the "Académie de Médecine Vétérinaire du
Québec".

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the effects of the recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) on serum total thyroxine (TT₄) concentration in euthyroid dogs. Six healthy beagle dogs were used in each of the 3 phases of this study.

Phase I: TSH response tests were performed by using a total dose of 25 mcg, 50 mcg, and 100 mcg of rhTSH administered intravenously (IV).

Phases II and III: TSH response tests were performed by using 50 mcg of rhTSH administered by intramuscular (IM) and subcutaneous (SC) routes respectively.

In each phase and following all the administered doses of rhTSH an increase in the serum TT₄ concentration was noted, although it was not always significant. For phase I, there was a significant increase in serum TT₄ concentrations. Based on this study, 50 mcg was judged to be the optimal IV dose of rhTSH. For phases II and III, there was no significant increase in serum TT₄ after the administration of rhTSH. Results of this study suggest that rhTSH could be a good substitute to bovine TSH, when used by the IV route for the TSH stimulation test in dogs. Further studies are required to confirm its clinical usefulness.

Résumé

Utilisation de la thyrotropine humaine recombinante lors de test de stimulation à la thyrotropine chez des chiens euthyroïdiens.

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de la thyrotropine humaine recombinante (rhTSH) sur la concentration sérique de thyroxine totale chez des chiens euthyroïdiens. Six chiens Beagle en santé ont été utilisés dans chacune des trois phases de l'étude.

Phase I: des tests de stimulation à la TSH ont été effectués en utilisant des doses totales de 25 mcg, 50 mcg et 100 mcg de rhTSH administrée par voie intraveineuse (IV).

Phases II et III: des tests de stimulation à la TSH ont été effectués en utilisant 50 mcg de rhTSH par voie intramusculaire (IM) et par voie sous-cutanée (SC).

Une augmentation de la concentration sérique de la TT₄ a été notée (quoique pas toujours significative) suivant l'administration de chaque dose de rhTSH lors des trois phases. Au cours de la phase I, une augmentation significative de la concentration sérique de la TT₄ a été notée suivant l'administration de rhTSH par voie IV. Selon cette étude, la dose de 50 mcg de rhTSH a été jugée comme la dose optimale par voie IV. Au cours des phases II et III, aucune augmentation significative de la concentration sérique de la TT₄ a été notée suite à l'administration de la rhTSH. Les résultats de notre étude suggèrent que la rhTSH utilisée par voie IV pourrait être un bon substitut à la TSH bovine lors de tests de stimulation à la TSH chez le chien. D'autres études sont nécessaires afin de confirmer son utilité clinique.

Introduction

Hypothyroidism is the most commonly diagnosed and misdiagnosed endocrinopathy in dogs (1-15). Hypothyroidism is usually primary and caused by idiopathic atrophy or lymphocytic thyroiditis (1,2,4,6-11,13,14,16-18). The resultant loss of functioning thyroid gland leads to an insufficient production and secretion of thyroid hormones (1,3,4,8,12,17,18). Thyroid hormone deficiency affects multiple metabolic processes of all body systems. The clinical signs are numerous, variable, often nonspecific, and rarely pathognomonic for hypothyroidism (1,3-5,7,8,11-13,15,17,18). There are many diagnostic tests for assessing thyroid function, but no single test has 100% accuracy (1,4-7,9-11,14-16,18-20). Until recently, the best noninvasive diagnostic test for evaluating thyroid function in dogs was the bovine thyrotropin (bTSH) stimulation test (1,3,5,6,8,12,14,15,18). Unfortunately, bTSH for clinical use is no longer commercially available. A chemical-grade of bTSH (SIGMA chemicals, Oakville, Ontario, Canada) is still available, but it is not licensed for clinical use and must be sterilized before administration (6,21). Side effects, including anaphylactoid reactions, with chemical-grade of bTSH preparations used for thyrotropin (TSH) stimulation tests in clinical cases have been reported (22).

Recently, another source of pharmaceutical TSH was introduced on the market: recombinant human thyrotropin (rhTSH) (Genzyme Corp., Cambridge, Maine, USA). The rhTSH is a glycoprotein, produced by DNA technology. The intact rhTSH heterodimer is expressed in a line of Chinese hamster ovary (CHO) cells and then purified by a combination of ion exchange and dye affinity chromatography (23-25). The rhTSH produced by the CHO cells presents a different carbohydrate composition than purified pituitary human TSH (24,26,27). However, the molecular profile of the rhTSH secreted from CHO cells is regarded by some researchers to be more similar to the native protein present in the circulation or in the human urine than pituitary human TSH itself traditionally used for standard preparations (24,26).

The purpose of this study was to evaluate the biological response of the rhTSH on serum total thyroxine concentration of euthyroid dogs following injection by IV, IM, and SC routes.

Materials and methods

Six healthy beagles, ranging in age from 1 to 2 y, were used. They consisted of 3 neutered males and 3 intact females, weighing between 10 and 16 kg (median: 14 kg). All 3 bitches were in anestrus, based on a physical examination and a serum progesterone concentration. The dogs were euthyroid, based on a complete blood cell count, a biochemical profile, a serum total thyroxine (TT₄) concentration of over 15 nmol/L, measured by radioimmunoassay (RIA) (Coat-A-Count® Canine total T₄, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, USA), and a basal TSH concentration below 0,7 ng/mL, measured by a immunoradiometric assay (IRMA) (Coat-A-Count® Canine IRMA, Diagnostic Products Corporation). The dogs stayed in the kennel where they usually live for all the experimentation period. Environmental conditions, such as photoperiod, ventilation, temperature, and humidity, were kept constant throughout the study. Dogs were fed a standard commercial maintenance pellet diet once daily and water was available ad libitum. None of these dogs was receiving any medication. Animal care in this research project was in accordance with the principles and directives of the Canadian Council on Animals Care and was approved by the Ethics Committee of the Faculté de médecine vétérinaire of the University of Montreal. The study was divided into 3 phases.

Phase I: In each of the 6 dogs, thyroid stimulating hormone (TSH) response tests were performed at 10 day intervals by using a total dose of 25 mcg, 50 mcg, and 100 mcg of rhTSH (Thyrogen®, Genzyme corp., Cambridge, Maine, USA) administered IV. Blood samples, for measurement of serum TT₄ concentrations, were taken through an IV catheter at T₀, T₂, T₄, T₆, and T₈ h.

Phase II: In each of the 6 dogs, 10 d after phase I, a TSH response test was performed by using 50 mcg of rhTSH administered IM. Blood samples, for measurement

of serum TT_4 concentrations, were taken by cephalic venipuncture at T0, T4, T8, T12, T16, T20, and T24 h.

Phase III: In each of the 6 dogs, 2 mo after phase II, a TSH response test was performed by using 50 mcg of rhTSH administered SC. Blood samples, for measurement of serum TT_4 concentrations, were taken by cephalic venipuncture at T0, T4, T8, T12, T16, T20, T24, T28, T32, and T36 h.

All samples obtained were centrifuged immediately after clot formation and the serum was frozen at -20°C until assayed. The RIA (Coat-A-Count© Canine total T_4 , Diagnostic Products Corporation) method cited above was used for all serum TT_4 measurements.

Criteria established to classify dogs as euthyroid following rhTSH administration included either a post-TSH TT_4 that increased by at least 24 nmol/L over the basal serum TT_4 value or a post TSH TT_4 that exceeded 45 nmol/L (12,15).

Friedman's nonparametric repeated measures test and Dunn's multiple comparisons test were used for all statistical analyses. A value of $P < 0,05$ was considered significant. Serum total T_4 concentrations are reported as mean \pm standard deviation (s).

Results

In each phase and following administration of all doses of rhTSH an increase in serum TT₄ concentrations was noted, although this increase was not always significant.

In phase I, following IV administration of 25 mcg of rhTSH, there was a significant increase in serum TT₄ concentrations at T2 h (54.73 +/- 11.55 nmol/L) ($P < 0.05$) and T4 h (56.83 +/- 9.97 nmol/L) ($P < 0.01$) when compared with T0 h (38.93 +/- 6.27 nmol/L). Two dog had a post-TSH TT₄ increase of at least 24 nmol/L over the basal TT₄ value and 5 dogs had a post-TSH TT₄ exceeding 45 nmol/L. Mean serum TT₄ peak concentrations was reached at T4 h (56.83 +/- 9.97 nmol/L) (Table Ia).

Following IV administration of 50 mcg of rhTSH, there was a significant increase in serum TT₄ concentrations at T4 h (63.38 +/- 17.97 nmol/L) ($P < 0.05$) and T6 h (65.98 +/- 12.14 nmol/L) ($P < 0.01$) when compared with T0 h (32.18 +/- 5.33 nmol/L). Five dogs had a post-TSH TT₄ increase of at least 24 nmol/L over the basal TT₄ value and 5 dogs had a post-TSH TT₄ exceeding 45 nmol/L. Mean serum TT₄ peak concentrations was reached at T6 h (65.98 +/- 12.14 nmol/L) (Table Ib).

Following IV administration of 100 mcg of rhTSH, there was a significant increase in serum TT₄ concentrations at T6 h (76.48 +/- 21.00 nmol/L) ($P < 0.001$) and T8 h (71.28 +/- 19.61) ($P < 0.05$) when compared with T0 h (27.52 +/- 9.28 nmol/L). All dogs had post-TSH TT₄ concentrations that increased by of least 24 nmol/L over the basal TT₄ value and that exceeded 45 nmol/L. Mean serum TT₄ peak concentrations was reached at T6 h (76.48 +/- 21.00 nmol/L) (Table Ic; Figure 1).

When comparing the 3 different doses of rhTSH, there was a significant difference between 25 mcg and 100 mcg at T4 h ($P < 0.05$) and at T6 h and T8 h ($P < 0.01$). No significant difference was noted between doses of 25 mcg and 50 mcg, or

between doses of 50 mcg and 100 mcg. Considering the statistical results and the criteria established in the beginning of the study to classify dogs as euthyroid following rhTSH administration, 50 mcg was judged to be the optimal dose. Thus, for phases II and III of the study, a dose of 50 mcg was selected.

In phase II, following IM administration of 50 mcg of rhTSH, there was no significant increase in serum TT₄ concentrations when compared with baseline serum TT₄ concentrations (33.58 +/- 10.06 nmol/L). In spite of statistical results, 5 of the 6 dogs had a post-TSH TT₄ increase by at least 24 nmol/L over the basal TT₄ value and 4 dogs had a post-TSH TT₄ exceeding 45 nmol/L at one time or another. Mean serum TT₄ peak concentrations was reached at T8 h (61.30 +/- 23.07 nmol/L) (Figure 2).

In phase III, following SC administration of 50 mcg of rhTSH, there was no significant increase in serum TT₄ concentrations when compared with baseline serum TT₄ concentrations (32.72 +/- 6.69 nmol/L). Only 1 dog had a post-TSH TT₄ increase by at least 24 nmol/L over the basal TT₄ value and 2 dogs had a post-TSH TT₄ exceeding 45 nmol/L. Serum TT₄ peak concentrations were reached at T4 h in 2 dogs, at T8 h in 1 dog, at T12 h in 2 dogs, and at T24 h in 1 dog after rhTSH administration (Figure 3).

In spite of administration of 5 doses of rhTSH in each dog over a 100-days time period, no side effects or anaphylactic reactions were observed, except for transient pain following IM injection.

Discussion

Thyrotropin is the most important regulator of thyroid activity and acts through the initiation of adenosine 3':5'-cyclic phosphate (cAMP) formation and the phosphorylation of protein kinases (33). The TSH molecule is composed of 2 subunits. The alpha subunit is common to many pituitary hormones and is not species specific. The beta subunit is unique for each pituitary hormone and is species specific (18,24). The beta subunit provides the biological specificity (24). Even though TSH from different species have different immunological activities detected via several assays, they share similar biological activity which explains why the canine thyroid gland responds to bTSH (18). Highly purified rhTSH has been shown to be effective in stimulating cAMP production in rat FRTL5 cells (31). Moreover, it was demonstrated that rhTSH binds to the thyroid TSH receptor in the mouse and rat (34).

In human medicine, rhTSH was approved for use as an adjunctive diagnostic tool for serum thyroglobulin testing with or without radioiodine imaging in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid cancer (23,25,29-32). Before the development of the rhTSH, bTSH was utilized. However, the use of bTSH was abandoned due to a high incidence of allergic reactions, and its repeated use has induced anti-bTSH antibodies which cross-react with human TSH immunoassays. Moreover, these antibodies could neutralize the action of repeated doses of bTSH and bound endogenous human TSH, resulting in the potential for developing secondary hypothyroidism (23,31,32). Therefore, production of bTSH has ceased for human use (32). Human cadaver TSH could also be used, but the risk of transmission of the agent responsible for Creutzfeldt-Jacob disease precludes its clinical use (23,31,32).

In the present study, the results confirmed that the administration of rhTSH has a biological effect on the canine thyroid gland. This is hypothesized to result from rhTSH binding to the canine thyroid TSH receptor and stimulating cAMP production.

Based on data from this study, the administration of 50 mcg was judged to be the optimal IV dose of rhTSH for several reasons. First, the increase in serum TT_4 concentration was significant. Second, this increase was also good from a clinical viewpoint (similar to the increase usually obtained with bTSH) (1,6,7,11,12,14). Third, there was no significant difference between rhTSH doses of 50 mcg and 100 mcg. Finally, the cost of rhTSH could be a limiting factor in a clinical.

There are some similarities in results obtained with 50 mcg of rhTSH and those obtained with bTSH administered IV in the TSH stimulation test. Peak of post-rhTSH TT_4 concentration was at T6 h, with bTSH the peak is between T4 h and T8 h. The increase of serum TT_4 concentration is also similar following rhTSH and bTSH administration (1,6,7,11,12,14).

For phases II and III, there was an increase in serum TT_4 concentration after IM and SC administration of rhTSH, but it was not significant. It can be hypothesized that a higher dose of rhTSH could induce a greater stimulation of the thyroid gland. Recombinant human TSH seems to have a similar biological behavior as bTSH thus it can be assumed that the peak of post-rhTSH serum TT_4 concentration, with a higher dose of rhTSH, would be, as TSH stimulation test using bTSH, around 10 and 20 h following IM and SC administration respectively (7). We suggest that IM and SC routes of administration are not the most useful ways to administer rhTSH considering the cost involved and the difficulties related to scheduling the procedure.

There is no report on the biologic half-life of TSH in the dog. However, the half-life of human TSH in human is 1 hour (17). Thus the time intervals of 10 d between each TSH administration appeared sufficient for a complete elimination of the exogenous TSH and its influence on the hypothalamo-pituitary-thyroid axis in dogs. A period of 2

months elapsed between phases 2 and 3 because one of the female dog came in estrus shortly after phase II was completed.

In human medicine, the use of rhTSH appears safe. Only a few minor adverse effects, such as headache and nausea, have been reported (25,31). No rhTSH antibodies were detected in any patient's serum (25,31). In contrast to bTSH, rhTSH would not induce antibodies to endogenous TSH in humans (23).

Repeated administration of rhTSH in dogs did not induce adverse effects. Though antibodies production against rhTSH was not evaluated in dogs, none of them presented any anaphylactic reactions or obvious resistance to rhTSH.

Considering these results, it seems that rhTSH could be a good substitute to bTSH for the TSH stimulation test when used by IV route. However, further studies are required to evaluate the optimal dose of rhTSH in hypothyroid dogs, in dogs with nonthyroidal illnesses, and in euthyroid dogs of different sizes receiving or not a medication.

Actual recommendations to assess the canine thyroid function differ from an author to another. Several authors recommend evaluation of serum TT_4 or free T_4 concentration and serum TSH concentration (3,4,20,35); others, recommend as the initial screening, a measurement of serum TT_4 , a complete blood cell count, and a biochemical profile; then, if there is a suspicion of hypothyroidism, a measurement of serum TSH concentration and free T_4 concentration (36). For evaluation of breeding animals, a panel including serum TT_4 and free T_4 concentration, serum TSH concentration, and antithyroglobulin antibody is recommended (36,37). However, in spite of many diagnostic tools to evaluate the canine thyroid function, several cases may show either discordant or inconclusive results. In these situations, a dynamic function test could help

to differentiate a real hypothyroid dog from an euthyroid dog with an impaired thyroid function for other reasons. Moreover, a dynamic function test could potentially help to localize the dysfunction in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (18). As the TSH stimulation test using bTSH was in the past, the TSH stimulation test using rhTSH by IV route could potentially become a valuable diagnostic tool to assess canine thyroid function when a dynamic function test is required.

In conclusion, with a reasonable cost, a TSH stimulation test using rhTSH instead of bTSH could be a promising diagnostic tool. If further studies confirm the usefulness of the TSH stimulation test using rhTSH, we could once again benefit from one of the most accurate diagnostic tests to evaluate the canine thyroid function.

References

1. Ferguson DC. Update on diagnosis of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1994; 24: 515-539.
2. Scarlett JM. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1994; 24: 477-485.
3. Peterson ME, Melian C, Nichols R. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211: 1396-1402.
4. Panciera DL. Developing a rational approach to diagnosing and treating canine hypothyroidism. *Vet Med* 1997: 43-67.
5. Ferguson DC. Can hypothyroidism really be diagnosed? Analysis of tests of thyroid hypofunction in dogs and humans. *Proc Waltham/Ohio State University symposium* 1991: 13-23.
6. Héripret D. Diagnostic biologique de l'hypothyroïdie canine. *Prat Med Chir Anim Comp* 1997; 32: 31-42.
7. Chastain CB. Canine hypothyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 349-353.
8. Chastain CB, Panciera DL. Hypothyroid diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 4th ed. vol.2 Philadelphia: WB Saunders; 1995; 1487-1500.
9. Scott-Moncrieff JCR, Nelson RW, Bruner JM, Williams DA. Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent diseases. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 387-391.
10. Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J Small Anim Pract* 1997; 38: 540-545.

11. Frank LA. Comparison of thyrotropin-releasing hormone (TRH) to thyrotropin (TSH) stimulation for evaluating thyroid function in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1996; 32: 481-487.
12. Paradis M, Laperrière E, Larivière N. Effects of administration of a low dose of frozen thyrotropin on serum total thyroxine concentrations in clinically normal dogs. *Can Vet J* 1994; 35: 367-370.
13. Jensen AL, Iversen L, Hoier R, Kristensen F, Henriksen P. Evaluation of an immunoradiometric assay for thyrotropin in serum and plasma samples of dogs with primary hypothyroidism. *J Comp Pathol* 1996; 114: 339-346.
14. Beale KM, Helm LJ, Keisling K. Comparison of two doses of aqueous bovine thyrotropin for thyroid function testing in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 865-867.
15. Paradis M, Lépine S, Lemay S, Fontaine M. Studies of various diagnostic methods for canine hypothyroidism. *Vet Dermatol* 1991; 2: 125-132.
16. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR, Gleadhill A, Evans H, Walker MJ. Assessment of dose and time responses to TRH and thyrotropin in healthy dogs. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 245-251.
17. Chastain CB, Ganjam VK. *Clinical Endocrinology of Companion Animals, USA*: LEA & FEBIGER, 1986: 113-153.
18. Feldman EC, Nelson RW. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 2nd ed. Philadelphia, 1996: 68-117.
19. Ramsey I, Herrtage M. Distinguishing normal, sick, and hypothyroid dogs using total thyroxine and thyrotropin concentrations. *Can Pract* 1997; 22: 43-44.
20. Greene RT. Thyroid testing: the full circle. *Can Pract* 1997; 22: 10-11.
21. Kintzer PP. TSH and TRH stimulation testing. *Can Pract* 1997; 22: 47-48.
22. Hasler A, Rohner K. Schwerwiegende reaktionen nach TSH-stimulationstest beim hund. *Arch Tierheilk* 1992; 134: 423-427.

- 23.Braverman LE, Pratt BM, Ebner S, Longcope C. Recombinant human TSH stimulates thyroid function and radioactive iodine uptake in the rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1135- 1139.
- 24.Ribela MT, Bianco AC, Bartolini P. The use of recombinant human thyrotropin produced by chinese hamster ovary cells for the preparation of immunoassay reagents. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 249-256.
- 25.monograph of the rhTSH. Genzyme Corp., Cambridge, Maine, USA.
- 26.Szkudlinski MW, Thotakura NR, Bucci I, et al. Purification and characterization of recombinant human thyrotropin (TSH) isoforms produced by chinese hamster ovary cells: the role of sialylation and sulfation in TSH bioactivity. *Endocrinology* 1993; 133: 1490-1503.
- 27.Cannone C, Papandreou MJ, Medri G, Verrier B, Ronin C. Biological and immunochemical characterization of recombinant human thyrotropin. *Glycobiology* 1995; 5: 473-481.
- 28.Huber GK, Fong P, Concepcion ES, Davies TF. Recombinant human thyroid-stimulating hormone: initial bioactivity assessment using human fetal thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1328-1331.
- 29.Ringel MD, Ladenson PW. Diagnostic accuracy of I311 scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1724-1725.
- 30.Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 888-896.
- 31.Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 188-196.

32. Ramirez L, Braverman LE, White B, Emerson CH. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2836-2839.
33. Cunningham JG. *Textbook of Veterinary Physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 389-396.
34. Colzani RM, Alex S, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH. The effect of recombinant human thyrotropin (rhTSH) on thyroid function in mice and rats. *Thyroid* 1998; 8: 797-801.
35. Dixon RM, Graham PA, Mooney CT. Serum thyrotropin concentrations: a new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Vet Rec* 1996; 138: 594-595.
36. Kintzer PP. Thyroid disease: what constitutes an adequate work-up? recommendations for diagnosis and management in clinical practice. *Proc Annu Meet Coll Vet Intern Med* 1998: 445-446.
37. Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA, Hauptman J, Watson GI. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with nonthyroidal illness. *Am J Vet Res* 1998; 59: 951-955.

Acknowledgments

The authors thank Manon Sicotte for technical assistance.

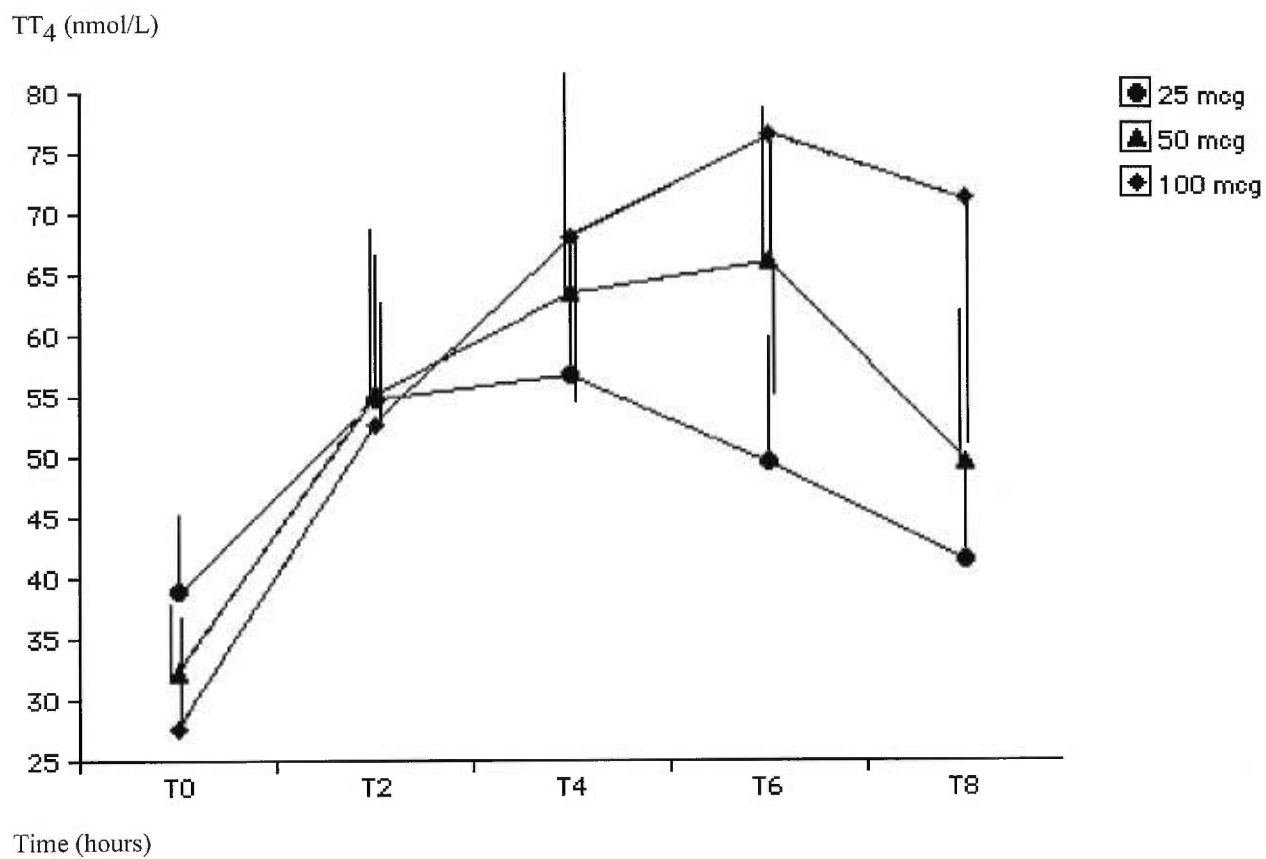


Figure 1. Mean serum TT₄ concentrations after IV administration of three different doses of rhTSH in six euthyroid dogs. Bars represent SD.

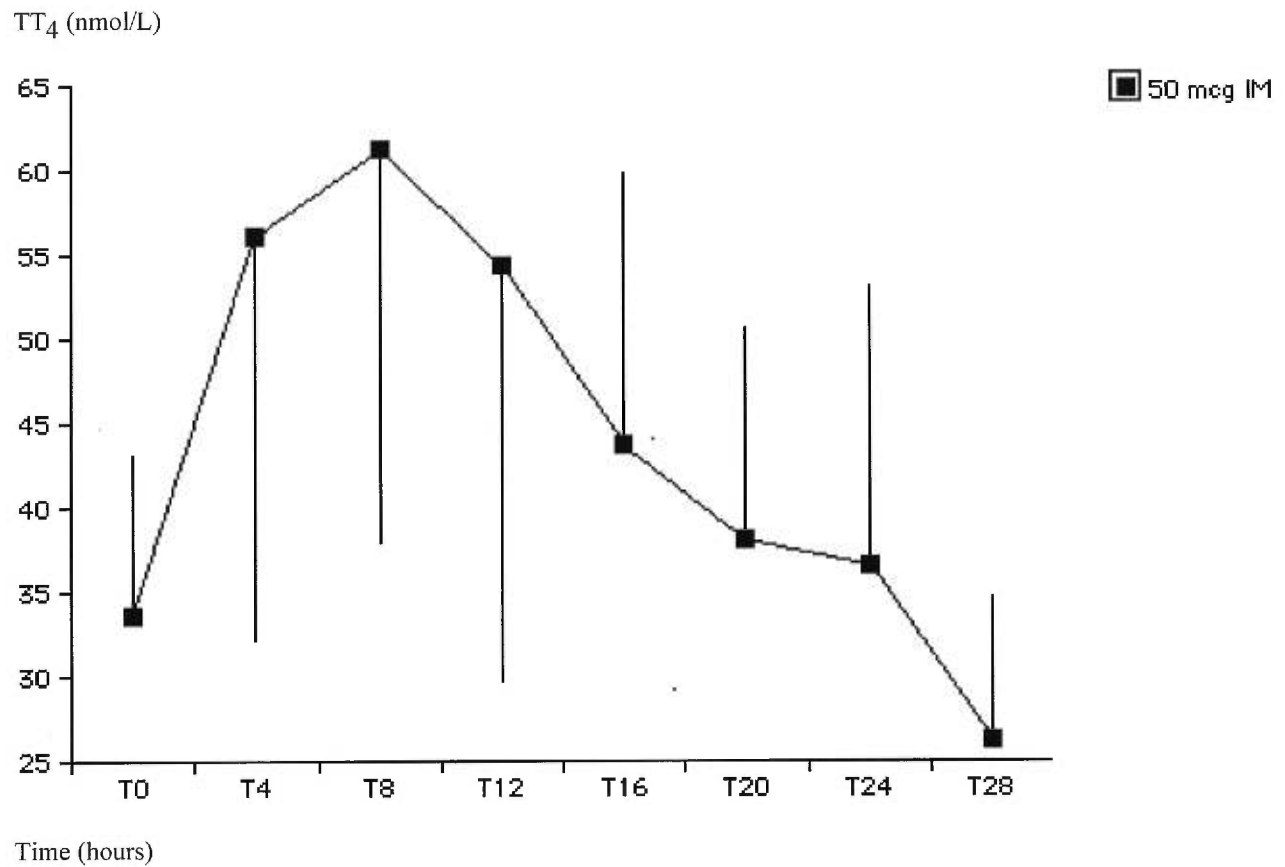


Figure 2. Mean serum TT₄ concentrations after IM administration of 50 mcg of rhTSH in six euthyroid dogs. Bars represent SD.

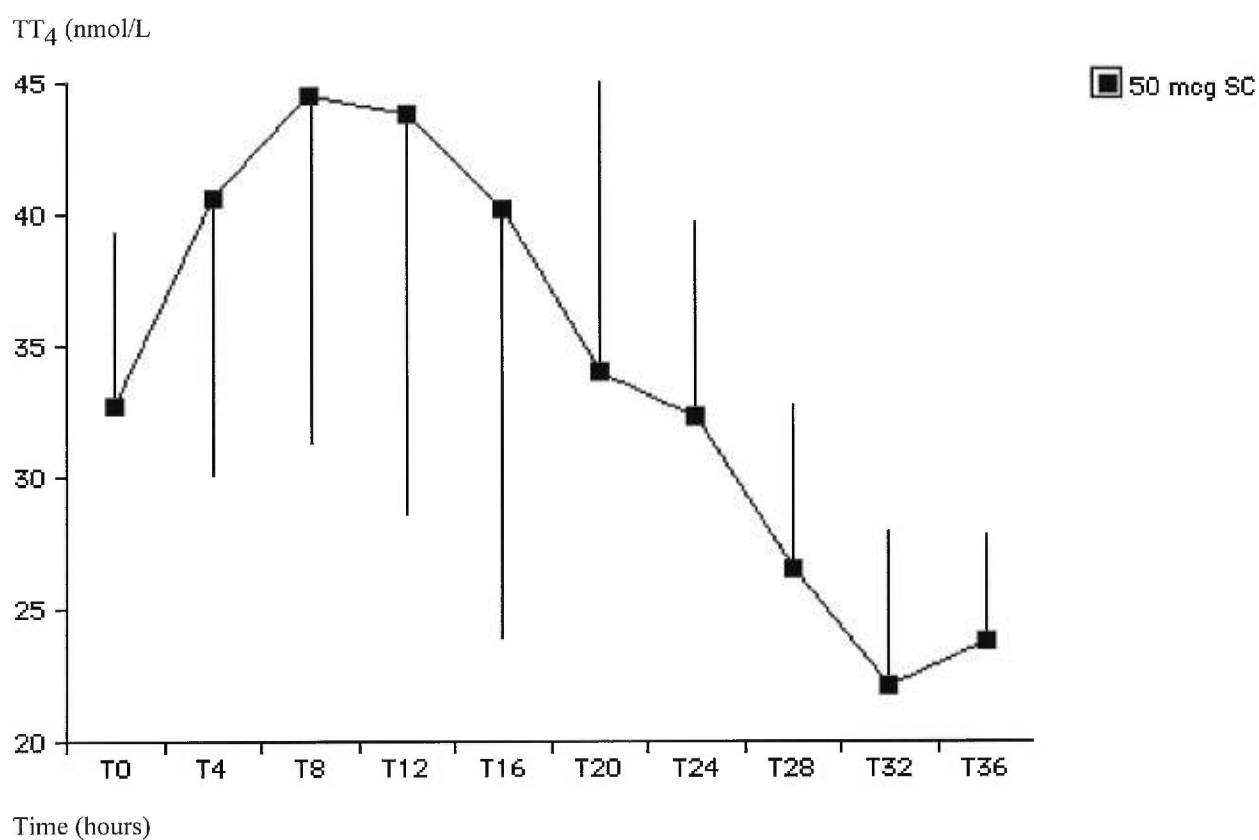


Figure 3. Mean serum TT₄ concentrations after SC administration of 50 mcg of rhTSH in six euthyroid dogs. Bars represent SD.

Table I: Phase I: serum TT4 concentrations (nmol/L) in each dog after IV administration of various doses of rhTSH.

a) 25 mcg of rhTSH.

	T0h	T2h	T4h	T6h	T8h
Dog 1	33.2	46.6	62.4	56.7	40.7
Dog 2	32.5	42.4	41.1	34.6	29.1
Dog 3	38.5	57.3	58.3	41.2	42.5
Dog 4	39.3	51.5	50.7	46.8	36.6
Dog 5	40.2	55.1	58.4	57.2	45.6
Dog 6	49.9	75.5	70.1	61.3	54.7

b) 50 mcg of rhTSH.

	T0h	T2h	T4h	T6h	T8h
Dog 1	36.5	65.8	64.2	69.4	62.6
Dog 2	38.1	48.6	58.9	64.8	54.1
Dog 3	32.4	63.7	80.9	74.3	64.5
Dog 4	25.7	43.2	39.7	43.8	43.8
Dog 5	25.8	40.3	49.9	64.9	38.3
Dog 6	34.6	70.3	86.7	78.7	34.4

c) 100 mcg of rhTSH.

	T0h	T2h	T4h	T6h	T8h
Dog 1	22.4	52.6	70.0	75.5	78.2
Dog 2	29.9	49.3	61.5	61.6	58.1
Dog 3	33.3	53.4	78.6	80.3	87.6
Dog 4	12.7	35.8	48.7	59.7	45.9
Dog 5	39.6	53.9	64.6	65.7	60.6
Dog 6	27.2	70.1	85.5	116.1	97.3

CHAPITRE TROISIÈME

DISCUSSION ET CONCLUSION

1. Effet biologique de la thyrotropine humaine recombinante (TSHhr) sur la glande thyroïde canine.

La TSH est le plus important régulateur de l'activité de la glande thyroïde. Elle agit au niveau de la glande thyroïde en initiant la formation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et la phosphorylation de protéines kinases (Cunningham, 1992). La molécule de TSH est composée de deux sous-unités, soit la sous-unité alpha et la sous-unité bêta. La sous-unité alpha est commune à la majorité des hormones hypophysaires et elle n'est pas spécifique d'espèce. Quant à la sous-unité bêta, elle est unique pour chaque hormone hypophysaire et elle est spécifique d'espèce (Ribela et coll., 1996; Feldman et Nelson, 1996). La sous-unité bêta procure la spécificité biologique à l'hormone (Ribela et coll., 1996). D'ailleurs, dans les tests immunologiques, une différence est notée entre la TSH d'espèces différentes. Il y a tout de même une activité biologique similaire entre la TSH de différentes espèces puisque la glande thyroïde canine répond à la TSHb (Feldman et Nelson, 1996). Il a été démontré que la TSHhr hautement purifiée pouvait stimuler la production d'AMPc chez les cellules de rats FRTL5 (Meier et coll., 1994). De plus, une autre étude a prouvé que la TSHhr pouvait se lier aux récepteurs thyroïdiens de la TSH de souris et de rat (Colzani et coll., 1998).

Dans notre étude, les résultats ont démontré que l'administration de TSHhr avait aussi une activité biologique sur la glande thyroïde canine. Il apparait donc possible que la TSHhr puisse se lier aux récepteurs thyroïdiens de la TSH et stimuler la production d'AMPc chez l'espèce canine.

2. Test de stimulation à la TSH: dose optimale de TSH humaine recombinante

Selon notre étude, la dose optimale de TSHhr, lors de test de stimulation à la TSH par voie intra-veineuse (IV), est de 50 mcg. En effet, l'augmentation sérique de la concentration de T4T suite à l'administration de 50 mcg de TSHhr par voie IV, était significative. Cette augmentation était aussi satisfaisante d'un point vue clinique (similaire à l'augmentation généralement obtenue suite à l'administration de TSHb par voie IV pour ce même test) (Chastain, 1982; Frank, 1996; Paradis et coll., 1994; Ferguson, 1994; Beale et coll., 1990; Héripret, 1997). De plus, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les résultats obtenus suite à l'administration de 50 mcg et de 100 mcg de TSHhr par voie IV lors de tests de stimulation à la TSH chez les mêmes chiens.

Quant aux phases II et III du projet, il y a eu une augmentation de la concentration sérique de T4T suite à l'administration de 50 mcg de TSHhr par voie intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC) mais cette augmentation n'était pas significative d'un point de vue statistique. Il est fort probable qu'une dose plus élevée de TSHhr induirait une meilleure stimulation de la glande thyroïde canine. Cependant, ces routes d'administration sont moins intéressantes pour les praticiens. Puisque la TSHhr semble avoir un comportement biologique similaire à la TSHb, le pic de la concentration sérique de T4T suite à l'administration d'une dose adéquate de TSHhr par voie IM ou SC, devrait être atteint entre 10 et 20 heures selon la route d'administration (Chastain, 1982). Le pic serait donc atteint en dehors des heures d'ouverture de la plupart des cliniques. C'est probablement pour cette raison que le test de stimulation à la TSH par voie IM ou SC n'a pas été pleinement étudié dans le passé. Pour cette même raison, les auteurs ne croient pas que les voies IM et SC soient les voies d'administration les plus utiles afin de procéder au test de stimulation à la TSH utilisant la TSHhr. De plus, le

coût d'une dose plus élevée de TSHhr pourrait être un facteur limitant pour cette procédure.

3. Similitudes entre la TSH bovine et la TSH humaine recombinante

Un parallèle peut être fait entre les résultats obtenus suite à l'administration de 50 mcg de TSHhr par voie IV lors de tests de stimulation à la TSH, et les résultats obtenus suite à l'administration par voie IV de TSHb pour ce même test. En effet, le pic sérique de la concentration de T4T suivant l'administration de TSHhr était à 6 heures alors que le pic sérique de la concentration de T4T suivant l'administration de TSHb est atteint entre 4 et 8 heures. De plus, suite à l'administration de TSHhr et de TSHb, l'augmentation de la concentration sérique de T4T, par rapport la concentration de T4T de base, est semblable (Chastain, 1982; Frank, 1996; Paradis et coll., 1994; Ferguson, 1994; Beale et coll., 1990; Héripret, 1997).

4. Administration répétée de TSH humaine recombinante chez le même chien

Dans cette étude, l'utilisation des mêmes chiens tout au long de l'étude, permettait d'éliminer les facteurs individuels pouvant altérer les résultats. De plus, cela permettait d'évaluer la possibilité de réactions secondaires (de type anaphylactique ou non).

Le temps écoulé entre chaque test (10 jours) était suffisant afin de permettre à la TSHhr d'être éliminée de l'organisme. Bien que la demie-vie de la TSH ne soit pas documentée chez les animaux, chez les humains elle est de 60 minutes (Chastain et

Ganjam, 1986). Il est probable qu'elle soit du même ordre chez les animaux. Ainsi, la possibilité d'un effet d'accumulation de la TSH chez les chiens était très réduite.

De plus, les résultats obtenus démontrent une grande variation de la réponse de chaque individu aux tests de stimulation à la TSHhr au cours de l'étude comme il est possible de constater dans le tableau III. En effet, certains chiens ont eu une meilleure réponse suite à la première administration de TSHhr en comparaison aux administrations subséquentes, tandis que l'inverse s'est produit chez d'autres chiens. Par conséquent, non seulement il ne semblerait pas y avoir eu un effet d'accumulation de la TSHhr dans cette étude mais, en plus, il ne semblerait pas y avoir eu d'effet d'accoutumance à la TSHhr. L'effet d'accoutumance, dans notre étude, aurait pu créer, à chaque test, un besoin plus élevé en TSHhr afin d'obtenir une stimulation de la glande thyroïde représentative de la réalité.

Il est à noter qu'il y a eu une période de deux mois entre la phase II et la phase III du projet pour des raisons d'ordre administratif mais aussi parce qu'une des chiennes était en oestrus durant cette période.

TABLEAU III. PERFORMANCE DES CHIENS AUX TESTS DE STIMULATION
À LA TSHhr

	Toupie (10 kg)	Gigotte (15 kg)	Jane (12 kg)	Ulysse (16 kg)	Achille (14 kg)	Francky (14 kg)
PHASES						
phase I: 25 mcg IV	2	6	3	1	4	5
phase I: 50 mcg IV	1	5	2	4	3	6
phase I: 100 mcg IV	1	5	3	2	6	4
phase II: 50 mcg IM	1	5	4	3	2	6
phase III: 50 mcg SC	1	6	2	5	4	3
TOTAL:	6	27	14	12	19	24
RANG:	1	6	3	2	4	5

Tab. III. Le nombre 1 représente le chien ayant eu la meilleure stimulation de la glande thyroïde suite à l'administration de la TSHhr.

5. Effets secondaires

En médecine humaine, l'utilisation de la TSHhr apparaît très sécuritaire. Seulement quelques effets secondaires tels que des maux de tête ou des nausées, ont été rapportés. Aucun anticorps contre la TSHhr n'a été détecté chez les patients dans les différentes études menées (monographie; Meier et coll., 1994). Contrairement à la TSHb, la TSHhr n'induit pas d'anticorps contre la TSH endogène humaine (Braverman et coll., 1992).

Dans notre étude, nonobstant la douleur éprouvée à l'injection IM, les chiens n'ont pas démontré d'effets secondaires malgré l'administration répétée de TSHhr. La production d'anticorps contre la TSHhr n'a pas été évaluée chez les chiens mais aucun d'entre eux n'a présenté de signe de résistance ni de réaction anaphylactique.

6. Avenir de la TSH humaine recombinante

Considérant les résultats de cette étude, il semblerait que la TSHhr, utilisée par voie IV, pourrait être un bon substitut à la TSHb lors de tests de stimulation à la TSH. Toutefois, d'autres études sont requises afin d'évaluer la dose optimale de TSHhr chez les chiens hypothyroïdiens, chez les chiens euthyroïdiens malades et chez les chiens euthyroïdiens de différentes tailles recevant ou non des médicaments pouvant altérer la fonction thyroïdienne.

Le test de stimulation à la TSH utilisant la TSHhr par voie IV pourrait devenir un outil diagnostique valable afin d'évaluer la fonction thyroïdienne canine dans le futur. Cependant, les recommandations actuelles afin d'évaluer la fonction thyroïdienne canine demeurent les mêmes. Plusieurs auteurs recommandent l'évaluation de la concentration sérique de la T4T ou de la T4L par la dialyse à l'équilibre et de la concentration sérique de TSHc (Peterson et coll., 1997; Panciera, 1997; Greene, 1997; Dixon et coll., 1996). D'autres recommandent plutôt d'effectuer une première évaluation consistant en une mesure de la concentration sérique de la T4T, une hématologie et une biochimie complète, et, s'il y a suspicion d'hypothyroïdie, une évaluation combinée de la concentration sérique de la T4L et de la TSHc (Kintzer, 1998). Quant à l'évaluation de la fonction thyroïdienne de chiens destinés à la reproduction, elle devrait comprendre une mesure de la T4T et de la T4L sérique, une mesure de la TSHc sérique, et une évaluation des anticorps anti-thyroglobuline (Nachreiner et coll., 1998; Kintzer, 1998).

7. Conclusion

Le test de stimulation à la TSH, dans la mesure où le coût de la procédure est raisonnable, utilisant la TSHhr au lieu de la TSHb, pourrait être un outil diagnostique prometteur. Si d'autres études confirment l'utilité du test de stimulation à la TSH utilisant la TSHhr, il serait possible de bénéficier à nouveau d'un des tests diagnostiques dynamiques les plus fiables connus à l'heure actuelle afin d'évaluer la fonction thyroïdienne canine.

BIBLIOGRAPHIE

Adam WH, Daniel GB, Petersen MG, Young K: Quantitative 99m Tc-pertechnetate thyroid scintigraphy in normal beagles. *Vet Radiology & Ultrasound* 1997; 38 (4): 323-328.

Beale KM, Larence JH, Keisling K: Comparison of two doses of aqueous bovine thyrotropine for thyroid function testing in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197 (7): 865-867.

Braverman LE, Pratt BM, Ebner S, Longcope C: Recombinant human TSH stimulates thyroid function and radioactive iodine uptake in the rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (5): 1135- 1139.

Cannone C, Papandreou MJ, Medri G, Verrier B, Ronin C: Biological and immunochemical characterization of recombinant human thyrotropin. *Glycobiology* 1995; 5 (5): 473-481.

Chastain CB: Canine hypothyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 349-353.

Chastain CB, Ganjam VK: *Cinical Endocrinology of Companion Animals*, Philadelphia: LEA & FEBIGER, 1986: 113-153.

Chastain CB, Panciera DL: Hypothyroid diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4th ed. vol.2 Philadelphia: WB Saunders, 1995; 1487-1500.

Colzani RM, Alex S, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH: The effect of recombinant human thyrotropin (rhTSH) on thyroid function in mice and rats. *Thyroid* 1998; 8 (9): 797-801.

Conaway DH, Padgett GA, Bunton TE, Nachreiner R, Hauptman J: Clinical and histological features of primary progressive, familial thyroiditis in a colony of Borzoi dogs. *Vet Pathol* 1985; 22: 439-446.

Cunningham JG: Textbook of Veterinary Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 389-396.

Daminet S, Paradis M, Refsal KR, Price C: Short term influence of prednisone and phenobarbital on thyroid function in euthyroid dogs. *Can Vet J* 1999; 40: 411-415.

Dixon RM, Graham PA, Mooney CT: Serum thyrotropin concentrations: a new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Vet. Rec* 1996; 138: 594-595.

Evinger JV, Nelson RW: The clinical pharmacology of thyroid hormones in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 314-316.

Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1996: 68-117.

Ferguson DC: Can hypothyroidism really be diagnosed? Analysis of tests of thyroid hypofunction in dogs and humans. Proc Waltham/OSU symposium 1991: 13-23.

Ferguson DC, Peterson ME: Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. Am J Vet Res 1992; 53 (9): 1636-1640.

Ferguson DC: Update on diagnosis of canine hypothyroidism. Vet Clin North Am: Small Anim Pract 1994; 24 (3): 515-539.

Ferguson DC: The dog as a model of thyroid physiology. Proc. 16th ACVIM Forum 1998.

Frank LA: Comparison of thyrotropin-releasing hormone (TRH) to thyrotropin (TSH) stimulation for evaluating thyroid function in dogs. J Am Vet Med Assoc 1996; 32: 481-487.

Gaschen F, Thompson J, Beale K, Keisling BS: Recognition of triiodothyronine containing epitopes in canine thyroglobulin by circulating thyroglobulin autoantibodies. Am J Vet Res 1993; 54 (2): 244-247.

Gaskill CL, Burton SA, Gelens HC, Ihle SL, Miller JB, Shaw DH, Brimacombe MB, Cribb AE: Effects of phenobarbital treatment on serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs. J Am Vet Med Assoc 1999; 215 (4): 489-496.

Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL: Histologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs. Vet Pathol 1981; 18 (3): 299-309.

Greene RT: Thyroid testing: the full circle. *Can Pract* 1997; 22 (1): 10-11.

Hall IA, Campbell KL, Chambers MD, Davis CN: Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202 (12): 1959-1962.

Hasler A, Rohner K: Schwerwiegende reaktionen nach TSH-stimulationstest beim hund. *Arch Tierheilk* 1992; 134: 423-427.

Héripret D: Diagnostic biologique de l'hypothyroïdie canine. *Prat Med Chir Anim Comp* 1997; 32: 31-42.

Jensen AL, Iversen L, Hoier R, Kristensen F, Henriksen P: Evaluation of an immunoradiometric assay for thyrotropin in serum and plasma samples of dogs with primary hypothyroidism. *Comp Path* 1996; 114: 339-346.

Kantrowitz LB, Peterson ME, Trepanier LA, Melian C, Nichols R: Serum total thyroxine , total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in epileptic dogs treated with anticonculsivants. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214 (12): 1804-1808.

Kaplan MM, Larsen RR, Crantz FR, Dzau VJ, Rossing TH, Haddow JE: Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute illnesses. *Am J Med* 1982; 72: 9-16.

Kaptein EM, Hays MT, Ferguson DC: Thyroid hormone metabolism (a comparative evaluation). *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1994; 24 (3): 431-462.

Kemppainen RJ, Clark TP: Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1994; 24 (3): 467-475.

Kemppainen RJ, Sartin JL: Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotrophin, cortisol, and thyroxine in dogs. *J Endocrinol* 1984; 103 (2): 219-226.

Kintzer PP: Thyroid disease: what constitutes an adequate work-up? recommendations for diagnosis and management in clinical practice. *Proc Annu Meet Coll Vet Intern Med* 1998: 445-446.

Kintzer PP: TSH and TRH stimulation testing. *Can Pract* 1997; 22 (1): 47-48.

Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, Wondisford FE, Davies TF, DeGroot LJ, Daniels GH, Ross DS, Weintraub BD: Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337 (13): 888-896.

Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, Deraska DJ, Davies TF, Valentine M, DeGroot LJ, Curran P, McEllin K, Reynolds J, Robbins J, Weintraub BD: Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (1): 188-196.

Monographie de la TSH humaine recombinante: Thyrogen® thyrotropin alfa for injection. Genzyme Corp. 1999, Cambridge, Maine, USA.

Moore GE, Ferguson DC, Hoenig M: Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54 (1): 130-135.

Nachreiner RF, Refsal KR, Thacker EL, Brown TR: Incidence of T3 and T4 autoantibodies in dogs using a sensitive binding assay. *J Vet Int Med* 1990; 4: 114.

Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA, Hauptman J: Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with nonthyroidal illness. *Am J Vet Res* 1998; 59 (8): 951-955.

Nelson RW, Ihle SL, Feldman EC, Bottoms GD: Serum free thyroxine concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with concurrent illness. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198 (8): 1401-1407.

Nelson RW: Use of baseline thyroid hormone concentrations for diagnosing canine hypothyroidism. *Can Pract* 1997; 22 (1): 39-40.

Panciera DL: Developing a rational approach to diagnosing and treating canine hypothyroidism. *Vet Med* 1997: 43-67.

Paradis M, Lépine S, Lemay S, Fontaine M: Studies of various diagnostic methods for canine hypothyroidism. *Vet Dermatol* 1991; 2: 125-132.

Paradis M, Laperrière E, Larivière N: Effects of administration of a low dose of frozen thyrotropin on serum total thyroxine concentrations in clinically normal dogs. *Can Vet J* 1994; 35: 367-370.

Paradis M, Pagé N, Larivière N, Fontaine M: Serum-free thyroxine concentrations, measured by chemiluminescence assay before and after thyrotropin administration in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with dermatopathies. *Can Vet J* 1996; 37: 289-294.

Peterson ME, Melian C, Nichols R: Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211 (11): 1396-1402.

Peterson ME: The thyroid gland. In: Aiello SE, ed. *The Merck Veterinary Manual*, 8th ed. New Jersey: Merck & Co. inc., 1998: 414-418.

Quinlan WJ, Michaelson S: Homologous radioimmunoassay for canine thyrotropin: response of normal and X-irradiated dogs to propylthiouracil. *Endocrinol* 1981; 108: 937-942.

Rachofsky MA, Chester DK, Hightower D: Clinical relevance of results from the new canine specific endogenous thyroid stimulating hormone assay: a review of 79 cases. *Southwestern Vet* 1988; 38 (3): 30-41.

Rajatavin R, Fang SL, Pino S, Lauberg P, Braverman LE, Sminth M, Bullock LP: Thyroid hormone antibodies and Hashimoto's thyroiditis in mongrel dogs. *Endocrinology* 1989; 124 (5): 2535-2540.

Ramirez L, Braverman LE, White B, Emerson CH: Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (9): 2836-2839.

Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME: Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J Small An Pract* 1997; 38: 540-545.

Refsal KR, Nachreiner RF: Thyroid hormone autoantibodies in the dog: their association with serum concentrations of iodothyronines and thyrotropin and distribution by age, sex, and breed of dog. *Can Pract* 1997; 22 (1): 16-17.

Reimers TJ, Lawler DF, Sutaria PM, Correa MT, Erb HN: Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *Am J Vet Res* 1990; 51 (3): 454-457.

Ribela MT, Bianco AC, Bartolini P: The use of recombinant human thyrotropin produced by chinese hamster ovary cells for the preparation of immunoassay reagents. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (1): 249-256.

Ringel MD, Ladenson PW: Diagnostic accuracy of I311 scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (5): 1724-1725.

Scarlett JM: Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1994; 24 (3): 477-485.

Scott DW, Miller WH, Griffin GE: *Small Animal Dermatology*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1995: 630-631.

Scott-Moncrieff JC: Serum canine thyrotropin concentrations in experimental and spontaneous canine hypothyroidism. *Can Pract* 1997; 22 (1): 41-42.

Scott-Moncrieff JC, Nelson RW, Bruner JM, Williams DA: Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent diseases. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212 (3): 387-391.

Scott-Moncrieff JC, Nelson R, Ferguson D, Neal L: Measurement of serum free thyroxine by modified equilibrium dialysis in dogs. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 159.

Sparkes AH, Gruffydd-jones TJ, Wotton PR, Gleadhill A, Evans H, Walker MJ: Assessment of dose and time responses to TRH and thyrotropin in healthy dogs. *J Small An Pract* 1995; 36 (6): 245-251.

Szkudlinski MW, Thotakura NR, Bucci I, Joshi LR, Tsai A, East-Palmer J, Shiloach J, Weintraub BD: Purification and characterization of recombinant human thyrotropin (TSH) isoforms produced by chinese hamster ovary cells: the role of sialylation and sulfation in TSH bioactivity. *Endocrinology* 1993; 133 (4): 1490-1503.

Thacker EL, Refsal KR, Bull RW: Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronins in dogs. *Am J Vet Res* 1992; 53 (4): 449-453.

Torres SM, McKeever PJ, Johnston SD: Effect of oral administration of prednisolone on thyroid function in dogs. *Am J Vet Res* 1991; 52 (3): 416-421.

Utiger RD : Evaluation of abnormal thyroid function tests. In : Kelley WN, ed. Textbook of Internal Medicine, 3th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 2309-2314.

Wartofsky L, Burman KD: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The euthyroid sick syndrome. *Endocrinol Rev* 1982; 3 (2): 164-217.

Williams DA, Scott-Moncrieff JC, Bruner J et al: Validation of an immunoassay for canine thyroid-stimulating hormone and changes in serum concentration following induction of hypothyroidism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209 (10): 1730-1732.

Young DW: Antibodies to thyroid hormone and thyroglobulin in canine auto-immune lymphocytic thyroiditis. *Can Pract* 1997; 22 (1): 14-15.

Young DW, Haines DM, Kemppainen RJ: The relationship between autoantibodies to triiodothyronine (T3) and thyroglobulin (Tg) in the dog. *Autoimmunity* 1991; 9: 41-46.

Young DW, Sartin JL, Kemppainen RJ: Abnormal canine triiodothyronine-binding factor characterized as a possible triiodothyronine autoantibody. *Am J Vet Res* 1985; 46 (6): 1346-1350.

Yu AA, Kemppainen RJ, MacDonald JM: Effect of endotoxin on hormonal responses to thyrotropin and thyrotropin-releasing hormone in dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59: 186-191.