

ANNEE 2003

**FONCTION THYROÏDIENNE ET INFERTILITE DANS  
L'ESPECE CANINE :  
ETUDE DANS CINQ RACES**

THESE

pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

.....

par

**Thibault Frédéric Alban Jean HERICHER**

Né le 9 novembre 1977 à ROUEN (Seine Maritime)

JURY

Président : M.....

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : M. FONTBONNE Alain

Maître de conférences à l'E.N.V.A.

Assesseur : M. ROSENBERG Dan

Maître de conférences à l'E.N.V.A.

Invitée : Mme HOAN-XUAN HADDAD Nadia

Maître de conférences à l'E.N.V.A.



**A Monsieur le Professeur de la faculté de médecine de Créteil,  
Qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse.**

**A Monsieur le Docteur FONTBONNE Alain, de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,,  
Qui a accepté de diriger cette thèse.  
Merci pour sa disponibilité de tout instant, pour sa rigueur dans le travail et pour son  
aide inestimable à la réalisation de ce document.**

**A Monsieur le Docteur ROSENBERG Dan, de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,  
Qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse.  
Merci pour ses conseils avisés et pour sa rapidité de correction.**

**A Madame le Docteur HOAN-XUAN HADDAD Nadia, de l'Ecole Nationale Vétérinaire  
d'Alfort,,  
Qui m'a apporté une aide inestimable dans la réalisation du protocole de cette étude,  
ainsi que dans la gestion de la partie statistique de cette thèse.  
Merci pour votre gentillesse et votre dynamisme.**

**A Mademoiselle POTEAU Elodie, du Centre d'Etude en Reproduction des Carnivores,  
Merci pour son aide pour la gestion des 220 prélèvements.**

**Aux éleveurs, qui ont accepté que leurs chiens participent à cette étude,  
Merci pour leur collaboration.**

**A mes parents,**

**Merci d'avoir toujours su rester à mon écoute et de m'avoir accordé un soutien de tous les instants, pour m'aider à y voir plus clair.**

**Je souhaite de toujours garder ces relations de complicité avec vous.**

**A Séverine,**

**Merci de partager ma vie et d'essayer de toujours me comprendre.**

**Tu es la meilleure chose qui me soit arrivée.**

**A mes grands-parents,**

**Merci d'avoir su à tout moment me guider dans mes choix, aux côtés de mes parents.**

**Merci surtout d'avoir été plus que des grands-parents.**

**A mon frère,**

**Merci pour ces nombreuses conservations, qui nous ont permis à tous deux d'y voir plus clair dans nos vies.**

**Merci d'avoir été un grand frère avec un grand G.**

**A mes cousins, mes oncles et tantes, Véronique et Amélie,**

**Merci de former avec vous cette si belle famille.**

**A Philippe,**

**Merci de m'avoir épaulé et orienté quand j'étais dans le doute.**

**Merci aussi de m'avoir fait découvrir ce qu'est l'humanité. Ton métier en est la plus belle preuve.**

**A mes amis,**

**Merci de m'avoir accordé votre amitié.**

**A Toon's, mon chat**

## **TABLE DES MATIERES**

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>GLOSSAIRE</b>                                                                          | <b>9</b>  |
| <b>LISTE DES FIGURES</b>                                                                  | <b>11</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX</b>                                                                 | <b>12</b> |
| <b>INTRODUCTION</b>                                                                       | <b>13</b> |
| <b>PARTIE I: DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES</b>                                                 | <b>15</b> |
| <b>1. GENERALITES SUR LES HORMONES THYROÏDIENNES<br/>CHEZ LE CHIEN</b>                    | <b>16</b> |
| <b>1.1. Présentation des hormones thyroïdiennes</b>                                       | <b>16</b> |
| <b>1.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes</b>                                        | <b>16</b> |
| <b>1.3. Rôles des hormones thyroïdiennes</b>                                              | <b>19</b> |
| <b>1.4. Contrôle et régulation de la sécrétion des hormones<br/>        thyroïdiennes</b> | <b>19</b> |
| <b>1.4.1. L'axe thyroïdarien</b>                                                          | <b>19</b> |
| <b>1.4.2. Contrôle de la sécrétion</b>                                                    | <b>20</b> |
| <b>1.5. Devenir et mode d'action des hormones thyroïdiennes</b>                           | <b>21</b> |
| <b>1.5.1. Forme libre-forme liée et transport jusqu'au site d'action</b>                  | <b>21</b> |
| <b>1.5.1.1. Les protéines de transport</b>                                                | <b>21</b> |
| <b>1.5.1.2. Les formes libres</b>                                                         | <b>22</b> |
| <b>1.5.2. Forme inactive- forme active</b>                                                | <b>22</b> |
| <b>1.5.3. Mode d'action cellulaire</b>                                                    | <b>22</b> |
| <b>1.5.4. Elimination</b>                                                                 | <b>23</b> |

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2. L'HYPOTHYROIDIE CHEZ LE CHIEN : SYMPTÔMES<br/>ET DIAGNOSTIC</b> | <b>24</b> |
| <b>2.1. Les différents types d'hypothyroïdie</b>                      | <b>24</b> |
| <b>2.1.1. Hypothyroïdie primaire</b>                                  | <b>24</b> |
| <b>2.1.1.1. Thyroïdite lympho-plasmocytaire</b>                       | <b>24</b> |
| <b>2.1.1.2. Atrophie idiopathique de la thyroïde</b>                  | <b>24</b> |
| <b>2.1.1.3. Hypothyroïdie congénitale</b>                             | <b>25</b> |
| <b>2.1.1.4. Tumeurs thyroïdiennes</b>                                 | <b>25</b> |
| <b>2.1.2. Hypothyroïdie secondaire</b>                                | <b>25</b> |
| <b>2.1.2.1. Tumeur hypophysaire</b>                                   | <b>25</b> |
| <b>2.1.2.2. Origine congénital</b>                                    | <b>26</b> |
| <b>2.1.3. Hypothyroïdie tertiaire</b>                                 | <b>26</b> |
| <b>2.1.4. Hypothyroïdisme réactionnel</b>                             | <b>26</b> |
| <b>2.1.4.1. Définition</b>                                            | <b>26</b> |
| <b>2.1.4.2. Mécanismes</b>                                            | <b>27</b> |
| <b>2.1.4.3. Principales causes</b>                                    | <b>27</b> |
| 2.1.4.3.1. Causes physiologiques                                      | 27        |
| 2.1.4.3.2. Maladies générales non thyroïdiennes                       | 29        |
| 2.1.4.3.3. Cachexie - Patients en soins intensifs                     | 30        |
| <b>Race</b>                                                           | <b>28</b> |
| <b>Age</b>                                                            | <b>28</b> |
| <b>Variations horaires</b>                                            | <b>28</b> |
| <b>Oestrus et gestation</b>                                           | <b>28</b> |
| <b>Hypercorticisme</b>                                                | <b>29</b> |
| <b>Hypocorticisme</b>                                                 | <b>29</b> |
| <b>Diabète sucré</b>                                                  | <b>29</b> |
| <b>Insuffisance rénale</b>                                            | <b>30</b> |
| <b>Hyperoestrogénisme du mâle</b>                                     | <b>30</b> |
| <b>Insuffisance hépatique</b>                                         | <b>30</b> |
| <b>Infection chronique</b>                                            | <b>30</b> |

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.4.3.4. Origine iatrogène                                                   | 30 |
| <b>Glucocorticoïdes</b>                                                        | 31 |
| <b>Sulfonamides</b>                                                            | 31 |
| <b>Produits de contraste iodés</b>                                             | 31 |
| <b>Phénobarbital</b>                                                           | 31 |
| <b>2.2. Symptômes de l'hypothyroïdie</b>                                       | 32 |
| 2.2.1. Prédisposition                                                          | 32 |
| 2.2.1.1. Age                                                                   | 32 |
| 2.2.1.2. Races                                                                 | 32 |
| 2.2.1.3. Sexe                                                                  | 33 |
| 2.2.2. Symptômes cliniques                                                     | 33 |
| 2.2.2.1. Symptômes cutanés                                                     | 33 |
| 2.2.2.1.1. Alopécie hypothyroïdienne                                           | 33 |
| 2.2.2.1.2. Myxoedème et hypertrichose                                          | 34 |
| 2.2.2.1.3. Syndrome kérato-séborrhéique – Pyodermite superficielle ou profonde | 34 |
| 2.2.2.2. Troubles de la croissance                                             | 35 |
| 2.2.2.3. Troubles neuromusculaires                                             | 36 |
| 2.2.2.3.1. Myopathie hypothyroïdienne                                          | 36 |
| 2.2.2.3.2. Polyneuropathie hypothyroïdienne                                    | 36 |
| 2.2.2.3.3. Syndrome vestibulaire périphérique                                  | 36 |
| 2.2.2.3.4. Autres affections neuromusculaires rattachées à l'hypothyroïdie     | 37 |
| 2.2.2.4. Coma myxoedémateux                                                    | 37 |
| 2.2.2.5. Système cardiovasculaire                                              | 37 |
| 2.2.2.6. Athérosclérose et hyperlipidémie                                      | 38 |
| 2.2.2.7. Obésité                                                               | 38 |
| 2.2.2.8. Troubles immunitaires                                                 | 39 |
| 2.2.2.9. Troubles hématologiques et de la coagulation                          | 39 |
| 2.2.2.10. Troubles oculaires                                                   | 39 |
| 2.2.2.11. Troubles comportementaux                                             | 40 |
| 2.2.2.12. Troubles de la reproduction                                          | 40 |

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.3. Diagnostic</b>                                             | <b>41</b> |
| <b>2.3.1. Tests non spécifiques</b>                                | <b>41</b> |
| <b>2.3.1.1. Anémie normocytaire, normochrome, non régénérative</b> | <b>41</b> |
| <b>2.3.1.2. Hypercholestérolémie</b>                               | <b>41</b> |
| <b>2.3.1.3. Biopsie cutanée</b>                                    | <b>41</b> |
| <b>2.3.2. Dosages hormonaux</b>                                    | <b>42</b> |
| <b>2.3.2.1. Dosage de thyroxine basale : totale ou libre</b>       | <b>42</b> |
| 2.3.2.1.1. Généralités                                             | 42        |
| 2.3.2.1.2. Techniques de dosage                                    | 43        |
| 2.3.2.1.3. Valeurs usuelles et interprétation                      | 43        |
| 2.3.2.1.4. Prélèvements                                            | 44        |
| <b>2.3.2.2. Dosage de la c-TSH</b>                                 | <b>44</b> |
| <b>2.3.2.3. Test de stimulation à la TSH</b>                       | <b>46</b> |
| <b>2.3.2.4. Test de stimulation à la TRH</b>                       | <b>47</b> |
| <b>2.3.2.5. Tests rarement utilisés</b>                            | <b>48</b> |
| 2.3.2.5.1. Recherche d'anticorps antithyroglobuline                | 48        |
| 2.3.2.5.2. Anticorps anti-T4 ou anti-T3                            | 48        |
| 2.3.2.5.3. Evaluation thérapeutique                                | 49        |
| 2.3.2.5.4. Dosage de tT3 et de fT3                                 | 49        |
| 2.3.2.5.5. Autres méthodes diagnostiques                           | 49        |
| <b>2.3.2.6. Méthodes en développement</b>                          | <b>50</b> |

|                                                                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3. INFLUENCES DES TROUBLES DE LA GLANDE THYROÏDE<br/>SUR LA FONCTION DE REPRODUCTION</b>                 | <b>51</b> |
| <b>3.1. Interactions de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien<br/>avec les hormones de la reproduction</b> | <b>51</b> |
| <b>3.2. Données cliniques en médecine humaine</b>                                                           | <b>53</b> |
| <b>3.2.1. Chez la femme</b>                                                                                 | <b>53</b> |
| <b>3.2.1.1. Hypothyroïdie et fertilité</b>                                                                  | <b>53</b> |
| 3.2.1.1.1. Première hypothèse : existence d'une relation entre<br>l'hypothyroïdie et l'infertilité          | <b>53</b> |
| 3.2.1.1.2. Deuxième hypothèse : Absence de relation entre l'hypothyroïdie<br>et l'infertilité               | <b>55</b> |
| <b>3.2.1.2. Hypothyroïdie et grossesse</b>                                                                  | <b>56</b> |
| <b>3.2.1.3. Hypothyroïdie et croissance</b>                                                                 | <b>56</b> |
| <b>3.2.1.4. Hypothyroïdie et galactorrhée</b>                                                               | <b>57</b> |
| <b>3.2.2. Chez l'homme</b>                                                                                  | <b>57</b> |
| <b>3.3. Données expérimentales chez les rongeurs de laboratoire</b>                                         | <b>59</b> |
| <b>3.4. Données cliniques en médecine vétérinaire concernant<br/>l'espèce canine</b>                        | <b>60</b> |
| <b>3.4.1. Données générales</b>                                                                             | <b>60</b> |
| <b>3.4.2. Chez la chienne</b>                                                                               | <b>61</b> |
| <b>3.4.3. Chez le chien</b>                                                                                 | <b>62</b> |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b><i>PARTIE II: ETUDE EXPERIMENTALE</i></b>                     | <b>64</b> |
| <b><i>1. OBJECTIFS DE L'ETUDE</i></b>                            | <b>65</b> |
| <b><i>2. MATERIELS ET METHODES</i></b>                           | <b>65</b> |
| <b><i>2.1. Matériels</i></b>                                     | <b>65</b> |
| 2.1.1. Bases du recrutement                                      | 65        |
| 2.1.2. Choix des animaux                                         | 66        |
| <b><i>2.2. Méthodes</i></b>                                      | <b>68</b> |
| 2.2.1. Elaboration d'un questionnaire                            | 68        |
| 2.2.2. Prélèvements                                              | 68        |
| 2.2.2.1. Réalisation des prélèvements                            | 68        |
| 2.2.2.2. Stockage des prélèvements                               | 68        |
| 2.2.3. DOSAGES                                                   | 69        |
| 2.2.4. EVALUATION STATISTIQUE                                    | 69        |
| <b><i>3. RESULTATS</i></b>                                       | <b>70</b> |
| <b><i>3.1. ANALYSE DU QUESTIONNAIRE</i></b>                      | <b>70</b> |
| 3.1.1. Analyse générale                                          | 70        |
| 3.1.2. Analyse par sexe                                          | 71        |
| <b><i>3.2. BILAN DES DOSAGES</i></b>                             | <b>73</b> |
| 3.2.1. Définition de catégories en fonction du statut thyroïdien | 73        |
| 3.2.2. Analyse par race                                          | 74        |
| 3.2.3. Analyse par sexe                                          | 74        |

|                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.3. ANALYSE CONJOINTE DES RESULTATS DE LA<br/>FONCTION THYROÏDIENNE ET DE LA FERTILITE</b> | <b>77</b> |
| 3.3.1. Exploration brute des résultats                                                         | 77        |
| 3.3.2. Exploration des résultats corrigés                                                      | 79        |
| <b>3.4. ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS</b>                                                  | <b>81</b> |
| <b>4. DISCUSSION</b>                                                                           | <b>82</b> |
| <b>4.1. DISCUSSION CONCERNANT LE PROTOCOLE</b>                                                 | <b>82</b> |
| 4.1.1. Difficultés liées à l'étude                                                             | 82        |
| 4.1.1.1. Difficultés liées au travail sur le terrain                                           | 82        |
| 4.1.1.2. Collaboration des éleveurs et problème sur le recueil des commémoratifs               | 82        |
| 4.1.1.3. Réalisation des dosages                                                               | 83        |
| 4.1.2. Echantillonnage                                                                         | 83        |
| 4.1.2.1. Nombre d'animaux                                                                      | 83        |
| 4.1.2.2. Choix des races                                                                       | 84        |
| 4.1.2.3. Sexe et âge                                                                           | 84        |
| 4.1.3. Dosages                                                                                 | 85        |
| 4.1.3.1. Choix des marqueurs                                                                   | 85        |
| 4.1.3.2. Fiabilité des dosages                                                                 | 86        |
| 4.1.4. Tests statistiques                                                                      | 86        |
| <b>4.2. DISCUSSION CONCERNANT LES RESULTATS</b>                                                | <b>87</b> |
| 4.2.1. Hypothyroxinémie et infertilité                                                         | 87        |
| 4.2.2. Hypothyroïdie et infertilité                                                            | 88        |
| 4.2.3. Comparaison par rapport à la bibliographie                                              | 90        |
| 4.2.3.1. Bibliographie humaine                                                                 | 90        |
| 4.2.3.2. Bibliographie vétérinaire                                                             | 91        |
| <b>CONCLUSION</b>                                                                              | <b>91</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>                                                                           | <b>92</b> |

|                                                        |            |
|--------------------------------------------------------|------------|
| <b>ANNEXES</b>                                         | <b>101</b> |
| <b>1. QUESTIONNAIRE</b>                                | <b>102</b> |
| 1.1. Questionnaire sur les femelles                    | 102        |
| 1.2. Questionnaire sur les mâles                       | 105        |
| <b>2. RECAPITULATIF DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE</b> | <b>108</b> |
| 2.1. Questionnaire concernant le dogue allemand        | 108        |
| 2.2. Questionnaire concernant le dogue de Bordeaux     | 110        |
| 2.3. Questionnaire concernant le mastiff               | 112        |
| 2.4. Questionnaire concernant le léonberg              | 114        |
| 2.5. Questionnaire concernant le golden retriever      | 116        |
| <b>3. RESULTATS DES ANALYSES STATISTIQUES</b>          | <b>119</b> |
| 3.1. RESULTATS DES TESTS STATISTIQUES SANS PRISE       | 119        |
| <b>EN COMPTE DES INCERTITUDES DE DOSAGE</b>            |            |
| 3.2. RESULTATS DES TESTS STATISTIQUES AVEC             | 120        |
| <b>PRISE EN COMPTE DES INCERTITUDES DE DOSAGE</b>      |            |

## **GLOSSAIRE**

**Aménorrhée** : absence de règle

**Asthénozoospermie** : altération du spermatozoïde, qui est déformé et moins mobile que normalement

**Azoospermie** : absence de spermatozoïdes dans le sperme

**Désiodation** : perte d'une molécule d'iode

**Dysgénésie épiphysaire** : anomalie de développement des noyaux d'ossification épiphysaire

**Fertilité** : aptitude à concevoir une descendance

**Hypertrichose** : anomalie cutanée consistant en un développement anormal du système pileux

**Hypofertilité** : difficultés dans la conception ou la réalisation d'une descendance

**Infertilité** : impossibilité de se reproduire. L'infertilité n'a pas le caractère définitif de la stérilité

**Libido** : énergie qui anime l'instinct de la recherche du plaisir (définition relative aux humains)

**Myxoedème** : situation clinique caractérisée cliniquement par l'infiltration muqueuse des téguments, par un ralentissement de toutes les fonctions aboutissant à une diminution considérable du métabolisme de base, à la frigidité, et à des troubles intellectuels plus ou moins marqués

**Oligozoospermie** : faible quantité de spermatozoïdes dans le sperme

**Phase anagène du poil** : période de croissance du poil

**Phase télogène du poil** : période de repos du poil

**Prolactine** : hormone polypeptidique d'origine hypophysaire déclenchant après la mise bas la sécrétion lactée et assurant le maintien de l'arrêt des règles

**Sensibilité**: probabilité d'anomalie d'un test ou de constatation d'un signe en cas de présence de la maladie, qu'il est censé dépister. Un test est d'autant plus sensible qu'il permet d'effectuer le diagnostic de la maladie chez un grand nombre de malades. En d'autres termes, plus la sensibilité est élevée, plus le nombre de **faux négatifs** est faible

**Spécificité** : probabilité de normalité d'un test en cas d'absence de la maladie qu'il est censé dépister. Un test est d'autant plus spécifique qu'il permet d'effectuer le diagnostic que chez les seuls malades. En d'autres termes, plus la spécificité est élevée, plus le nombre de **faux positifs** est faible

**Thyréotrope** : axe qui contrôle la glande thyroïde

**Valeur prédictive négative** : probabilité qu'un animal ne soit pas malade si le test est négatif

**Valeur prédictive positive** : probabilité qu'un animal soit malade si le test est positif

## **LISTE DES FIGURES**

|                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figure 1 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs (23)</b>           | <b>16</b> |
| <b>Figure 2 : Histophysiologie des thyrocytes et synthèse des hormones thyroïdiennes (28)</b> | <b>18</b> |
| <b>Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et contrôle de la sécrétion (85)</b>       | <b>21</b> |
| <b>Figure 4 : Evolution d'une hypothyroïdie dans le temps (38)</b>                            | <b>46</b> |
| <b>Figure 5 : Carte de France des élevages visités dans le cadre de l'étude</b>               | <b>66</b> |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|                                                                                                                                                                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tableau I : Effectifs d'individus de chaque race souhaités pour l'étude</b>                                                                                                                                     | <b>67</b> |
| <b>Tableau II : Résultats globaux chiffrés</b>                                                                                                                                                                     | <b>70</b> |
| <b>Tableau III : Résultats du questionnaire par sexe</b>                                                                                                                                                           | <b>71</b> |
| <b>Tableau IV : Effectifs des races, en fonction du sexe, réellement pris en compte dans l'étude</b>                                                                                                               | <b>72</b> |
| <b>Tableau V : Statut thyroïdien des animaux, en fonction du sexe et de la race</b>                                                                                                                                | <b>73</b> |
| <b>Tableau VI : Statut thyroïdien des animaux, en fonction du sexe et de la race, corrigé par les incertitudes sur le dosage de tT4</b>                                                                            | <b>75</b> |
| <b>Tableau VII : Répartition des animaux, mâles et femelles, respectivement en fonction du statut thyroïdien et des résultats de la reproduction</b>                                                               | <b>77</b> |
| <b>Tableau VIII : Répartition des animaux, mâles et femelles, respectivement en fonction du statut thyroïdien et des résultats de la reproduction, par race</b>                                                    | <b>78</b> |
| <b>Tableau IX : Répartition des animaux, mâles et femelles, respectivement en fonction du statut thyroïdien et des résultats de la reproduction, corrigés par les incertitudes liées au dosage de tT4</b>          | <b>79</b> |
| <b>Tableau X : Répartition des animaux, mâles et femelles, respectivement en fonction du statut thyroïdien et des résultats de la reproduction, corrigés par les incertitudes liées au dosage de tT4, par race</b> | <b>80</b> |
| <b>Tableau XI : Comparaison des chiens normothyroïdiens aux chiens hypothyroxinémiques au sens large, dans l'étude</b>                                                                                             | <b>87</b> |
| <b>Tableau XII : Intervalles de confiance réels de la prévalence de l'hypothyroïdie par race étudiée</b>                                                                                                           | <b>89</b> |

## **INTRODUCTION**

L'hypothyroïdie est la dysendocrinie la plus communément diagnostiquée chez les chiens par les vétérinaires praticiens. Il s'agit de la principale atteinte de la glande thyroïde chez le chien.

L'hypothyroïdie est une affection métabolique complexe qui, quelle qu'en soit la cause, résulte d'une insuffisance de production ou d'action des hormones thyroïdiennes. Bien qu'il y ait deux types d'hormones sécrétées par la thyroïde, à savoir la calcitonine et les hormones thyroïdiennes iodées, l'hypothyroïdie ne concerne que les hormones thyroïdiennes.

L'altération du fonctionnement thyroïdien peut entraîner des répercussions sur de très nombreux systèmes organiques.

On rencontre, en effet, des lésions dermatologiques, fréquentes mais non exclusives ainsi que des symptômes neuromusculaires, cardiaques ou comportementaux.

Depuis de nombreuses années, cette affection endocrinienne est régulièrement citée, dans la littérature vétérinaire, comme étant une des causes fréquentes d'hypofertilité ou d'infertilité dans l'espèce canine, notamment chez des chiens de grande race.

Dans la littérature anglo-saxonne notamment, l'hypothyroïdie est accusée chez le mâle, de faire chuter la libido, de faire diminuer la qualité de la semence ainsi que le volume de l'éjaculat.

Chez les femelles, elle pourrait générer des anomalies du cycle oestral, avec une diminution de la fréquence des cycles, voire un anoestrus et des lactations de pseudo gestation récidivantes.

Cependant, si l'implication de l'hypothyroïdie dans les troubles de la fertilité est souvent avancée, elle n'a jamais été clairement démontrée et reste à l'heure actuelle très controversée.

Le but de notre présente étude est donc, grâce à la clientèle spécialisée d'éleveurs fréquentant le Centre d'Etudes en Reproduction des Carnivores, de l'Ecole Vétérinaire de Maisons-Alfort, de déterminer si l'hypothyroïdie peut être considérée comme une cause importante d'hypofertilité ou d'infertilité dans certaines races canines « prédisposées ».

Dans ce but après, avoir abordé les données bibliographiques connues à ce jour sur l'hypothyroïdie, nous envisagerons dans une première partie les rapports potentiels entre l'hypothyroïdie et les troubles de la reproduction.

Puis, dans une seconde partie, nous présenterons notre travail expérimental personnel, ainsi que ses résultats et nous essayerons de rechercher l'implication de l'axe thyroïdarien dans les troubles de la fertilité chez les races étudiées.

**PARTIE I**

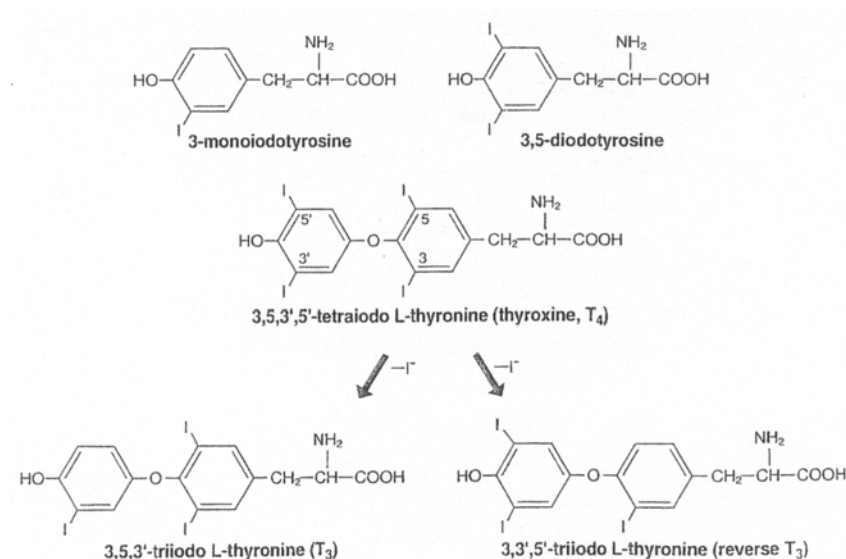
**DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES**

# 1. GENERALITES SUR LES HORMONES THYROÏDIENNES CHEZ LE CHIEN

## 1.1. Présentation des hormones thyroïdiennes (23)

Parmi cinq molécules sécrétées par la thyroïde, seuls deux possèdent une action hormonale, à savoir la tri-iodothyronine 3,5,3' (T3) et la tétra-iodothyronine 3,5',3',5' ou thyroxine (T4) (**figure 1**). La tri-iodothyronine 3,5',3' ou reverse T3 (rT3) n'a pas d'activité hormonale propre mais une action régulatrice.

Enfin, on trouve la mono-iodotyrosine (MIT) et la di-iodotyrosine (DIT) sans activité biologique connue et sécrétées dans des proportions tout à fait négligeables.



**Figure 1 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs (23)**

## 1.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (5)

Cette synthèse s'effectue en plusieurs étapes : une phase de sécrétion, une phase de repos et une phase de résorption-libération.

L'iode, lors de son absorption digestive est transformé en ion iodure ( $\text{I}^-$ ) puis est transformé sous forme ionisé par les protéines plasmatiques. Grâce à une pompe à iode (transport actif), située sur la membrane basale du thyrocyte, l'iode est concentré cent à deux cent fois plus que dans la circulation sanguine (**figure 2**).

Les ions I<sup>-</sup> sont ensuite transportés jusqu'au pôle apical de la cellule où ils sont sécrétés dans la lumière ; ils sont alors peroxydés par la thyroperoxydase en ion iodinium I<sup>+</sup>.

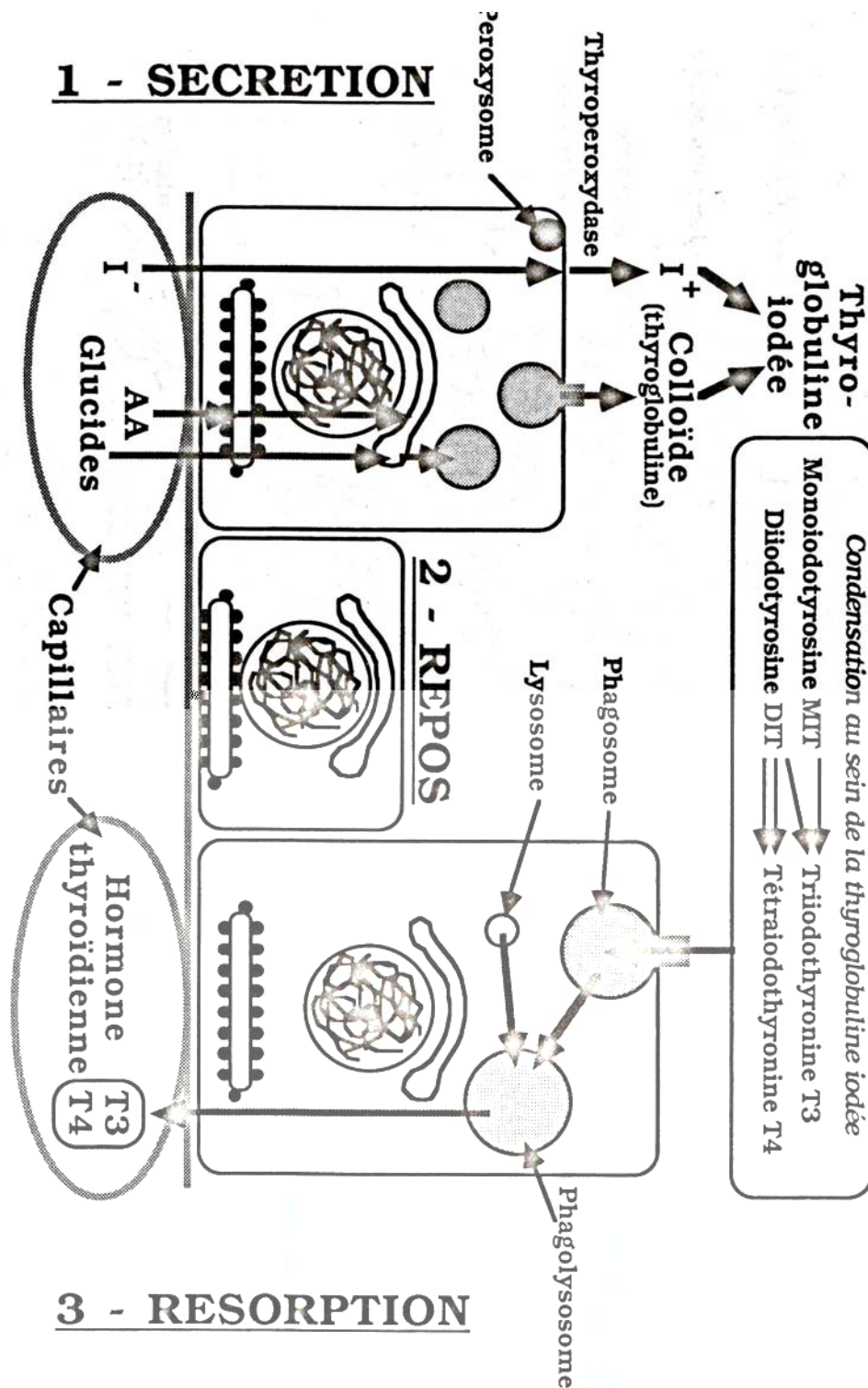
Une protéine, la thyroglobuline, est aussi synthétisée au niveau du réticulum endoplasmique granuleux à partir d'acides aminés captés depuis la circulation sanguine (notamment la tyrosine) puis glycosylée au niveau de l'appareil de Golgi. Elle est ensuite sécrétée dans la lumière où elle forme une substance acidophile et amorphe, la colloïde.

Au sein de la colloïde, la thyroglobuline subit plusieurs modifications. Elle est d'abord iodée par l'addition d'ions I<sup>+</sup> en une thyroglobuline iodée, riche en MIT et en DIT. Les résidus tyrosine iodés se condensent deux à deux sur la thyroglobuline. La condensation de MIT et de DIT forme la T3 et celle de deux MIT forme la T4. A ce stade, T3 et T4 restent prisonnières de la molécule de thyroglobuline iodée.

Après une phase de repos, durant laquelle le thyrocyte est inactif, vient une phase de résorption, correspondant morphologiquement aux images de résorption de la colloïde par les thyrocytes.

La thyroglobuline iodée du colloïde est alors internalisée par le thyrocyte par endocytose. Des lysosomes se déversent dans le phagosome pour constituer un phagolysosome dans lequel la thyroglobuline est dégradée par des enzymes protéolytiques.

Cette digestion enzymatique n'est pas totale : les résidus T3 et T4 sont libérés et excrétés dans le sang. L'hormone thyroïdienne est constituée pour environ 10% de T3 et 90% de T4.



**Figure 2 :** Histophysiologie des thyrocytes et synthèse des hormones thyroïdiennes (28)

Chez le chien, contrairement à de nombreuses autres espèces de mammifères dont l'homme, il n'a pas pu être mis en évidence de rythme circadien des taux de T4 (57).

### **1.3. Rôles des hormones thyroïdiennes (23)**

Les hormones thyroïdiennes sont des hormones du métabolisme de base. Elles stimulent les oxydations cellulaires, la thermogénèse et l'anabolisme protéique.

Chez le jeune mammifère, elles stimulent la croissance des os longs et le développement cérébral. C'est pourquoi, on rencontre du nanisme et du crétinisme chez les hypothyroïdiens congénitaux.

Les hormones T3 et T4 ont les mêmes propriétés biologiques mais l'hormone T3 est dix fois plus active sur le métabolisme que l'hormone T4. Cette dernière peut être activée en se transformant en T3, au niveau du foie.

### **1.4. Contrôle et régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes**

#### **1.4.1. L'axe thyroïdienne (22)**

Il s'agit d'un axe de régulation hormonal mettant en jeu l'hypothalamus et l'hypophyse, sécrétant respectivement la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), tripeptide et la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), glycoprotéine formée de 2 chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ , respectivement de 92 et de 112 acides aminés (**figure 3**).

La TRH est produite dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus.

Elle est transportée par la circulation portale vers l'hypophyse où elle se lie à des récepteurs spécifiques et y stimule la sécrétion de TSH ainsi que celle de prolactine.

La TSH agit à différents niveaux du métabolisme thyroïdien :

- elle stimule l'adényl-cyclase de la membrane basale du thyrocyte donc la synthèse d'AMPc et par conséquent la pénétration active d'iode à l'intérieure de la cellule.
- elle active la synthèse de thyroglobuline, son stockage dans le colloïde et son iodation par la peroxydase membranaire apicale.
- enfin, elle stimule la protéolyse de la thyroglobuline, la condensation des résidus MIT et DIT en T3 et en T4, et la sécrétion hormonale proprement dite.

La TSH favorise aussi la croissance de la glande thyroïde, certainement en synergie avec les facteurs de développement « insuline-like » growth factor (IGF) I et II, médiateurs permettant à l'hormone somatotrope (ou hormone de croissance) de développer son action anabolisante protidique et phosphocalcique.

#### **1.4.2. Contrôle de la sécrétion (42)**

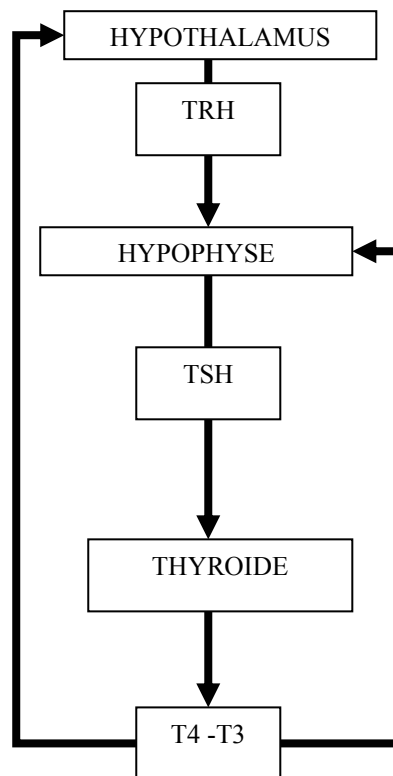
Toute synthèse accrue de T4 et T3 est précédée d'une augmentation de sécrétion de TRH, elle-même à l'origine d'un pic sécrétoire de TSH. Cependant, des mécanismes d'activation, de régulation et de rétrocontrôles exercés par les hormones thyroïdiennes sur l'axe thyroïdarien n'ont pu être identifiés de façon précise chez le chien.

Le schéma de régulation fait intervenir un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH par T4 et T3. En fait, T4 serait transformée en T3 qui serait la seule forme à pouvoir induire dans l'hypophyse la production d'une protéine inhibant la sécrétion de la TSH d'une part, et à réaliser une baisse du nombre de récepteurs à la TRH dans l'hypophyse d'autre part. On suppose aussi qu'il existe un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de TRH par les hormones thyroïdiennes et la TSH sur l'hypothalamus lui-même.

L'excès d'apport iodé comme l'insuffisance d'apport peuvent être à l'origine d'une hypothyroïdie fonctionnelle. Lors d'insuffisance d'apport, la thyroglobuline n'est pas halogénée, c'est-à-dire fixée à une molécule d'iode, d'où l'existence d'un déficit sécrétoire, par déficit des précurseurs MIT et DIT.

De même, l'excès d'apport implique d'une part la saturation des sites enzymatiques de la peroxydase par les ions iodures, empêchant ainsi la formation d'ions iodonium et d'autre part la formation de I<sub>2</sub> sans iodation possible de la thyroglobuline.

En médecine vétérinaire, les carences comme les excès d'apport ne se rencontrent que rarement aujourd'hui en France.



**Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et contrôle de la sécrétion (85)**

### **1.5. Devenir et mode d'action des hormones thyroïdiennes**

#### **1.5.1. Forme libre - forme liée et transport jusqu'au site d'action**

##### **1.5.1.1. Les protéines de transport**

Dans la circulation sanguine, les hormones thyroïdiennes sont très majoritairement liées à des protéines de transport. On considère que 99.9% de la thyroxine (T4) est liée à une albumine et à trois autres protéines (13).

D'après Larsson (62), ces trois protéines sont : une HDL2 (High density lipoprotein), une lipoprotéine correspondant à un transport non spécifique de la thyroxine, une  $\alpha_2$  globuline ou TBPA (Thyroxin Binding Prealbumin), une  $\beta$  globuline, qui est la thyroglobuline ou TBG (Thyroxin Binding Globulin).

La T3, quant à elle, est principalement transporté par la TBPA.

### **1.5.1.2. Formes libres**

Il s'agit de la T4 libre (free T4 ou fT4) et de la T3 libre (fT3), seule la fT4 présente un intérêt réel en matière de dosage. Le volume de distribution est large puisque tous les tissus et organes possèdent des récepteurs, cependant l'action hormonale est plus intense dans certains tissus tels que : le foie, les reins, les muscles, la peau, les surrénales, le tissu adipeux brun, le cerveau, l'hypophyse (55).

### **1.5.2. Forme inactive - forme active**

Seules les formes libres sont actives c'est-à-dire susceptibles d'avoir une action sur les tissus cibles. Cependant la fT4 est considérée comme une pro-hormone car trois à cinq fois moins active que la fT3.

Chez le chien, la fT3 est produite à 60% par désiodation extra-thyroïdienne de la fT4, notamment hépatique, par une enzyme, la 5'-déiodinase microsomale. La T4 peut aussi être convertie en rT3 ou reverse T3, forme inactive d'hormone thyroïdienne, par la 5-déiodinase. Ces conversions par des désiodases sont intracellulaires. Lorsque l'organisme est en état catabolique comme lors de maladies ou de jeûne, la production de la rT3 augmenterait (93).

### **1.5.3. Mode d'action cellulaire**

La T3 agit par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires et mitochondriaux sur tous les mécanismes de synthèse (94).

Elle accroît la synthèse des ARNm par activation de l'ARN polymérase, elle stimule le transport des acides aminés, elle potentialise l'action de certaines hormones. Les répercussions sont immédiates sur les mécanismes de croissance et de différenciation, en particulier des tissus fœtaux.

Elle augmente la consommation d'oxygène et par conséquent élève le métabolisme basal. Elle exerce son activité sur la synthèse, la mobilisation et la dégradation des lipides. Ainsi, l'hypercholestérolémie peut constituer un bon signe biologique d'appel d'une hypothyroïdie.

Les effets métaboliques sont rapides pour ce qui concerne les glucides et les lipides, tandis qu'ils sont beaucoup plus lents pour les protéines. En conséquence, les effets sur la pousse du poil, par exemple, requièrent plusieurs semaines avant d'être appréciables (64).

#### **1.5.4. Elimination**

Les voies principales de la dégradation des hormones thyroïdiennes sont : la désiodation jusqu'à obtention d'un composé non iodé, la conjugaison en sulfates ou en glucuronides solubles excrétés dans la bile ou l'urine, et le clivage du noyau tyrosine.

Chez le chien, environ 50% de la T4 et 30% de la T3 produits chaque jour sont excrétés dans les fèces (82). Le réservoir extra-thyroïdien de T4, notamment au niveau du foie, du rein et des muscles est ainsi éliminé en vingt-quatre heures (23, 64).

Ce catabolisme, beaucoup plus élevé que chez l'homme, associé au faible recyclage de l'iode inorganique explique la plus grande quantité d'iode alimentaire ou les fortes doses d'hormones thyroïdiennes nécessaires à la supplémentation des chiens hypothyroïdiens.

Après avoir étudié les hormones thyroïdiennes, intéressons nous aux manifestations cliniques de l'hypothyroïdie.

## **2. L'HYPOTHYROÏDIE CHEZ LE CHIEN: SYMPTÔMES ET DIAGNOSTIC**

### **2.1. Les différents types d'hypothyroïdie**

#### **2.1.1. Hypothyroïdie primaire**

L'hypothyroïdie primaire est une atteinte organique de la glande thyroïde aboutissant à une réduction de la masse tissulaire fonctionnelle. Elle est plus fréquente que les formes secondaires et tertiaires (90).

##### **2.1.1.1. Thyroïdite lympho-plasmocytaire**

Il s'agit de la forme majoritaire chez le chien adulte (90%).

D'un point de vue histologique, on observe chez les chiens hypothyroïdiens, à des stades précoces, au niveau de la glande thyroïde, un infiltrat diffus ou focal de lymphocytes, de plasmocytes et de macrophages formant par endroits des follicules lymphoïdes avec des centres germinatifs, comme dans les phénomènes auto-immuns (64). Ceci aboutit progressivement à la destruction des follicules, à leur remplacement par du tissu fibreux et donc à une perte de fonctionnalité.

L'origine auto-immune de cette forme d'hypothyroïdie est renforcée grâce à l'examen en microscopie électronique montrant la présence de complexes antigène- anticorps au niveau de la membrane basale des cellules folliculaires (95) et par la mise en évidence dans la circulation sanguine d'anticorps anti-thyroglobuline (IgG1, IgG2 et IgG4) (18).

D'après quelques études, il semble que certains hypothyroïdiens puissent avoir un support héréditaire (6, 16).

##### **2.1.1.2. Atrophie idiopathique de la thyroïde (39)**

Dans cette forme d'hypothyroïdie, le tissu thyroïdien est remplacé par du tissu adipeux et donc dans ce cas, la quantité d'hormones produites diminue proportionnellement à la perte de la masse de tissu fonctionnel. Les causes de ce remaniement tissulaire restent cependant encore inconnues.

Il apparaît probable que cette forme d'hypothyroïdie soit l'évolution de la thyroïdite lymphocytaire.

#### **2.1.1.3. Hypothyroïdie congénitale**

Les hypothyroïdies primaires du chien ne sont qu'exceptionnellement congénitales (85).

Cette forme d'aplasie et d'hypoplasie thyroïdienne est à l'origine du nanisme dysharmonieux (crétinisme chez l'homme), liée à une anomalie de développement des lobes thyroïdiens ou à un trouble fonctionnel des cellules folliculaires de la thyroïde. Elle s'accompagne d'autres troubles par rapport au tableau classique d'hypothyroïdie.

Mais cette forme est souvent à l'origine d'une mortalité du jeune avant le sevrage, ce qui pourrait générer une sous-estimation de sa fréquence d'apparition (64).

Cette forme d'hypothyroïdie a été décrite, par exemple, dans une famille de schnauzers géants (35).

#### **2.1.1.4. Tumeurs thyroïdiennes**

Parmi les néoplasies thyroïdiennes, on rencontre majoritairement des adénomes et des carcinomes, notamment chez des chiens prédisposés comme le Beagle ou le Boxer (23).

Il semblerait, d'après certaines études, qu'environ 20% des tumeurs thyroïdiennes soient associées à une hyperthyroïdie, contre 15 à 28% pour l'hypothyroïdie (61).

### **2.1.2. Hypothyroïdie secondaire**

Il s'agit d'hypothyroïdies d'origine hypophysaire, donc par défaut de stimulation (64).

#### **2.1.2.1. Tumeur hypophysaire (39)**

Il s'agit de la cause principale d'hypothyroïdie secondaire, avec destruction de l'hypophyse. Ainsi le tableau classique de l'hypothyroïdie est complété par d'autres symptômes.

Dans ce cas, en plus de la TSH, la sécrétion d'autres hormones peut être affectée.

### **2.1.2.2. Origine congénitale (39)**

Il s'agit soit d'un déficit isolé en TSH sans atteinte de la glande thyroïde, décrit dans une portée de schnauzers géants et suspecté chez un boxer, soit dans le cadre d'une insuffisance ante hypophysaire globale où il est associé à une carence en hormone de croissance et souvent en hypophysaire. On parle dans ce cas de nanisme hypophysaire, forme non négligeable chez des chiens de race berger allemand. Le tableau clinique associe à la fois un nanisme harmonieux et une alopécie avec un épaissement net de la peau.

### **2.1.3. Hypothyroïdie tertiaire**

Il s'agit d'une forme très rare, jamais décrite chez les animaux domestiques. Elle est due à une destruction de l'hypothalamus d'origine congénitale, néoplasique ou traumatique. Dans ce cas, on observe un déficit de stimulation hypophysaire par la TRH, une réduction de TSH et une baisse de la production de thyroxine par la thyroïde (39).

### **2.1.4. Hypothyroxinémie réactionnelle**

#### **2.1.4.1. Définition**

L'interaction de nombreuses maladies et de nombreux médicaments avec le fonctionnement thyroïdien fait qu'il est facile, en se contentant de lire un résultat de laboratoire, de conclure à une hypothyroïdie primaire, alors que le fonctionnement thyroïdien est simplement adapté à la situation physiologique du moment ou est modifié par des médicaments : il s'agit en réalité d'une hypothyroxinémie réactionnelle (40). Il s'agit donc d'une hypothyroxinémie par perturbations métaboliques sans atteinte organique de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ni de la thyroïde.

#### **2.1.4.2. Mécanismes**

Plusieurs mécanismes peuvent être proposés pour expliquer l'apparition d'une hypothyroxinémie réactionnelle (64).

Chez l'homme, certaines « hypothyroxinémies réactionnelles » sont caractérisées par une diminution du transport de T4 et de T3. L'existence d'inhibiteur circulant de la liaison des hormones thyroïdiennes à leurs protéines de transport démontrée chez l'homme, n'a pas été mise en évidence chez le chien (14). Par contre Larsson observe une baisse de la TBPA chez des chiens atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, de syndrome de Cushing ou de diabète. D'autres mécanismes existent cependant pour expliquer la baisse de T4 chez des chiens ayant des taux normaux de TBPA, comme une baisse de l'affinité de la T4 pour la TBPA ou la TBG, une baisse des taux de TBG, ou une sécrétion réduite de T4 par la thyroïde. Puisque la concentration de fT4 est moins influencée que celle en T4 totale lors de variation des protéines de transport, on privilégie le dosage de fT4 à celui de tT4 en pratique. Mais ce ci est sujet à controverses, la fiabilité de détection de la T4 libre étant variable d'une technique à l'autre (31).

Le développement d'une hypothyroxinémie réactionnelle pourrait être lié à une baisse de la production d'hormones thyroïdiennes, due à une baisse de l'expression du gène codant pour la TRH dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Cette diminution pourrait être liée à un mécanisme originaire du système nerveux central et avec pour conséquence directe une diminution de la sécrétion de TSH (70).

#### **2.1.4.3. Principales causes**

##### 2.1.4.3.1. Causes physiologiques

## ***Race***

Les variations raciales des hormones thyroïdiennes ont été peu étudiées, mais chez le scottish deerhound et le greyhound, les taux moyens de fT4 et tT4 sont environ réduits de moitié par rapport à la population générale (27) et la concentration en T4 serait plus faible chez les chiens de grande race (88).

## ***Age***

La concentration en hormones thyroïdiennes varie de manière inversement proportionnelle avec l'âge et la réponse à la stimulation à la TSH est diminuée de moitié chez les animaux âgés (augmentation de plus de 50 nmol/L chez les jeunes, de seulement 25 nmol/L chez les chiens âgés) (40).

## ***Variations horaires***

Chez un même individu, la concentration en hormones thyroïdiennes varie beaucoup d'une heure à l'autre. Ainsi chez les animaux euthyroïdiens sains ou euthyroïdiens atteints d'une affection non thyroïdienne, de grandes variations de tT4 au cours de la journée peuvent être observées, avec parfois des concentrations plus faibles que la valeur normale inférieure (23). Il n'est donc pas possible de conclure à une hypothyroïdie sur un simple taux de base de tT4 faible hors d'un contexte clinique évocateur.

## ***Oestrus et gestation***

Il est important de noter qu'il existe une variation du taux d'hormones thyroïdiennes au cours du cycle sexuel, avec un taux de T4 basal et après stimulation plus élevé pendant la période du cycle de reproduction dominé par des taux élevés en progestérone (gestation, diestrus), alors que la concentration en T3 basal et après stimulation est plus élevée seulement pendant le diestrus (26, 89).

L'hyperoestrogénisme présent lors de l'oestrus abaisse le taux circulant des hormones thyroïdiennes (40).

#### 2.1.4.3.2. Maladies générales non thyroïdiennes

##### ***Hypercorticisme***

Aucun des dosages de T3, tT4, ni même fT4 ne permettent de différencier un chien hypothyroïdien d'un chien atteint d'un syndrome de Cushing (70). Seule l'épreuve dynamique à la TSH est intéressante dans ce contexte.

En effet, Lothrop et Nolan (67) ont montré que les taux de tT4 suite à la stimulation à la TSH augmentent peu ou pas chez le chien atteint d'un hypercorticisme. Néanmoins, les capacités de sécrétion de la thyroïde subsistent comme le montrent les résultats de fT4 et de tests à la TSH subnormaux ou normaux chez ces animaux. C'est pourquoi ils pensent que L'hypothyroïdisme réactionnelle liée à un état d'hypercortisolémie a en partie une cause hypophysaire, impliquant une baisse de la sécrétion de TSH à la différence d'une hypothyroïdie fonctionnelle pour laquelle la concentration en TSH reste normale. Ceci est en plus renforcé par le fait que l'étude histologique des glandes thyroïdes de chiens atteints d'un syndrome de Cushing ne démontre aucune anomalie.

##### ***Hypocorticisme***

Lors de la maladie d'Addison, on observe une diminution des concentrations de T3 et de T4, ainsi qu'un défaut de stimulation à la TSH (23).

##### ***Diabète sucré***

En médecine vétérinaire, les résultats observés sont contradictoires mais on observe une diminution de la réponse au test à la TSH et une baisse de la T4 lors d'acidocétose (23).

Il est important d'essayer de traiter le diabète avant toute exploration thyroïdienne. Et ce n'est qu'en cas d'insulinorésistance que l'hypothyroïdie est considérée.

### ***Insuffisance rénale***

Lors d'insuffisance rénale chronique, on observe une augmentation de rT3, et une diminution de la réponse à la TSH de tT4 et de tT3. De même les concentrations basales de tT3 et de tT4 sont abaissées (23).

### ***Hyperoestrogénisme du mâle***

Dans le cas d'un hyperoestrogénisme (tumeur testiculaire sécrétante) chez le mâle, on observe dans ce cas un abaissement de T4 et un défaut de réponse à la stimulation à la TSH (34). De la même façon qu'avec un syndrome de Cushing, l'interprétation de résultats thyroïdiens en cas d'alopecie doit toujours être effectuée avec prudence (23).

### ***Insuffisance hépatique***

Sauf dans des cas rares d'atteinte grave de la fonction hépatique ou d'hépatite chronique active avancée, l'insuffisance hépatique chez le chien ne semble altérer que modérément la concentration en hormones thyroïdiennes (23).

### ***Infection chronique***

Il semble que les infections chroniques (cystite, prostatite, pyodermites profondes,...) peuvent diminuer la concentration en hormones thyroïdiennes (23).

#### **2.1.4.3.3. Cachexie - Patients en soins intensifs**

Chez des chiens qui présentent une perte de poids suite à une affection chronique, on observe une baisse significative en tT4, tT3 et fT3 par rapport aux individus atteints de maladies générales mais sans cachexie. Par contre fT4 n'est pas affectée (23).

#### **2.1.4.3.4. Origine iatrogène**

### ***Glucocorticoïdes (23)***

Lors de prise de glucocorticoïdes, par voie orale ou parentérale, les concentrations sanguines d'hormones thyroïdiennes sont régulièrement abaissées.

Le mécanisme semble multifactoriel : baisse de la sécrétion hypophysaire de TSH, inhibition de la production de TSH en réponse à la TRH, inhibition de la sécrétion de TRH, diminution de la TBG, abaissement de l'affinité pour les protéines plasmatiques, inhibition de la conversion périphérique de T4 en T3 et augmentation de la clairance de la T4. De ce fait, il serait bon de suspendre l'administration de corticoïdes plusieurs semaines au minimum avant une exploration thyroïdienne.

### ***Sulfonamides***

La prise prolongée de sulfamides (association triméthoprime – sulfaméthoxazole) à forte dose (60mg /kg /jour) dans le cas de traitement de pyodermite par exemple est à l'origine d'une baisse des taux de T3 et de T4 (37). Mais l'utilisation d'une autre association (triméthoprime – sulfadiazine) à dose plus faible (25 mg/kg/jour) n'entraîne pas de modification de la concentration en hormones thyroïdiennes (79).

Il semble donc que le choix de l'association de sulfonamides intervient dans les modifications de la fonction thyroïdienne, par la suite d'un trouble du métabolisme iodé intrathyroïdien (70).

### ***Produits de contraste iodés***

L'ensemble des produits de contraste iodés (ioxitalamate de sodium et de méglumine, ioméprol, iopamidol, iohexol,...) interviennent en inhibant la 5'-désiodinase et sont responsables d'une diminution de la seule T3 (26).

### ***Phénobarbital***

Il augmente le catabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes mais une prise prolongée est nécessaire pour abaisser les taux thyroïdiens (26).

## **2.2. Symptômes de l'hypothyroïdie**

### **2.2.1. Prédisposition**

#### **2.2.1.1. Age**

L'âge d'apparition des symptômes est très variable, mais l'hypothyroïdie est surtout une dysendocrinie du chien adulte (23, 64). C'est à dire la fourchette d'apparition de la maladie est 4 à 10 ans, voire 6 à 10 ans. Il est tout de même important de remarquer que plus la race est prédisposée à l'hypothyroïdie, plus l'apparition des symptômes est précoce, avec 2-3 ans par exemple chez le dogue allemand.

#### **2.2.1.2. Races**

Les prédispositions raciales sont un sujet très discuté actuellement. Le problème réside dans le fait que des études ont été entreprises sur différentes races à un moment où l'hypothyroïdie était vraisemblablement surévaluée en raison de difficultés de diagnostic. Ce serait notamment le cas du doberman, avec l'alopécie des robes diluées ou alopécie des mutants de couleur, alopécie associée à la présence de mélanine dans un poil, induisant la rupture du poil et à une structure anormale du follicule pileux, à l'origine de la non repousse du poil (69).

Trois races sont néanmoins reconnues comme étant prédisposées à l'hypothyroïdie : le setter irlandais, le beagle et le schnauzer nain (64).

Il existe de fortes présomptions concernant le boxer, le bobtail et le dalmatien, races chez lesquelles un taux élevé d'anticorps anti-thyroglobuline a été retrouvé (87).

Les fox terriers semblent quant à eux relativement protégés de cette maladie.

### **2.2.1.3. Sexe**

Pour certains, il semble que statistiquement les femelles stérilisées soient les plus prédisposées, sans que l'origine de cette prédisposition ne soit déterminée (80). Pour d'autres, il n'y aurait pas de prédisposition liée au sexe (100).

### **2.2.2. Symptômes cliniques (39)**

Les récepteurs hormonaux thyroïdiens étant présent sur la plupart des tissus de l'organisme, ces hormones agissent sur l'ensemble de l'organisme. Ceci justifie, lors d'une suspicion d'hypothyroïdie, un examen clinique poussé.

#### **2.2.2.1. Symptômes cutanés**

Sur le plan cutané, les hormones thyroïdiennes régularisent la kératinisation, la production sébacée, la croissance pileuse par initialisation de la phase anagène et la flore bactérienne. L'action stimulante des hormones thyroïdiennes sur la croissance pileuse est due à une augmentation du métabolisme avec multiplication de l'activité mitotique des cellules matricielles, une augmentation de la vascularisation cutanée et une stimulation de la croissance pileuse, sans doute en association avec d'autres facteurs. Une diminution des taux de T4 et de T3 entraîne une augmentation du nombre de follicules pileux inactifs, donc en phase télogène (9).

##### **2.2.2.1.1. Alopécie hypothyroïdienne**

L'alopécie thyroïdienne est ce qui prédomine dans le tableau clinique. Il s'agit d'une alopécie non prurigineuse tronculaire symétrique, de non renouvellement par ralentissement ou blocage du cycle pileux en phase anagène. Il y a une tendance nette à l'hyperpigmentation surtout au niveau des zones de frottement (64).

Certaines des localisations sont très évocatrices mais non pathognomonique ; on parle en effet du « collier hypothyroïdien » ou de la « queue de rat ». On se représente aisément un chien hypothyroïdien avec une alopécie excluant la tête et les pattes.

Le pelage persistant est de mauvaise qualité (fin, sec, cassant), facilement épilable et pouvant se décolorer. La repousse est inexistante ou lente et modérée sur les zones tondues. Des comédons peuvent être présents et l'hyperkératose provoque un squamosis important.

Néanmoins, les races géantes (dogue allemand,...) peuvent présenter une alopecie des extrémités, avec une dépilation réduite sur le tronc (64).

Chez les animaux au sous poil dense, ce dernier a tendance à être initialement affecté.

En conséquence de quoi, le pelage prend un aspect « mité plutôt » qu'un aspect alopecique (notamment chez le bouvier des Flandres, le briard, ou le berger des Pyrénées) (64).

#### 2.2.2.1.2. Myxoedème et hypertrichose

L'accumulation de mucine dermique lors d'hypothyroïdie peut présenter deux aspects distincts.

Le plus courant est le myxoedème, responsable d'un épaissement oedémateux cutané, particulièrement reconnaissable au niveau de la face à l'origine du « masque tragique de l'hypothyroïdien » (paupières et lèvres tombantes, face enflée), dû au caractère hydrophile des mucopolysaccharides dermiques, entraînant un appel d'eau (64).

Le deuxième aspect, plus anecdotique, est l'accumulation possible de mucine focalement, à l'origine d'une mucinose vésiculaire.

Une hypertrichose a aussi pu être observée dans de très rares cas.

#### 2.2.2.1.3. Syndrome kérato-séborrhéique (SKS) - Pyodermie superficielle ou profonde

L'hypothyroïdie est souvent considérée comme une cause très classique de syndrome kérato-séborrhéique chronique et primaire, c'est-à-dire associant un épaissement cutané et une production excessive de sébum (64). Comme toutes les affections endocriniennes, l'hypothyroïdie est considérée comme aprurigène. Mais, le prurit peut apparaître lors de SKS, ou lors de complication par une pyodermite superficielle (à staphylocoques) ou par une malasseziose. Une otite cérumineuse externe peut aussi être présente, et l'hypothyroïdie peut être un facteur favorisant les otites externes chroniques.

Cependant, il semblerait que tout cela ne soit que des idées reçues (85).

En effet, les troubles de la kératogénèse lorsqu'ils sont associés à une dysendocrinie, sont généralement dus à une dysendocrinie sexuelle. Il ne faut donc pas conclure hâtivement à une hypothyroïdie si les seuls symptômes sont une séborrhée grasse rebelle sans atteinte organique autre.

De la même façon, il semblerait que les otites érythémato-cérumineuses bilatérales récidivantes soient généralement secondaires à une dermatite allergique. L'hypothyroïdie évoquée dans

### **2.2.2.3. Troubles neuromusculaires**

#### **2.2.2.3.1. Myopathie hypothyroïdienne**

La myopathie hypothyroïdienne est une dégénérescence myofibrillaire non spécifique, associée à une faiblesse musculaire intense et un retard réflexif. Cependant, il peut exister des formes subcliniques discrètes associant une rigidité de la démarche et une faiblesse relative. Cette myopathie est non inflammatoire, avec une accumulation de lipides et de glycogène.

Il est fréquent de constater une augmentation de la créatine kinase.

La correction de l'hypothyroïdie ne guérit pas nécessairement la myopathie (11).

#### **2.2.2.3.2. Polyneuropathie hypothyroïdienne**

La polyneuropathie hypothyroïdienne est une polyneuropathie de type motoneurone périphérique. Les symptômes, lorsqu'ils sont présents, sont: une ataxie généralisée, plus marqué sur les postérieurs, avec un déficit proprioceptif, une parésie, une hyporéflexie et des vomissements.

L'évolution se fait vers une généralisation et parfois vers une tétraparésie (11).

Elle peut être due à une altération du métabolisme neuronal, à une démyélinisation et/ou à une axonopathie. Cette polyneuropathie thyroïdienne n'est pas rare et rétrocede après la mise en place d'un traitement adéquat.

#### **2.2.2.3.3. Syndrome vestibulaire périphérique**

Dans le cas d'une atteinte de la branche vestibulaire du nerf VIII par compression nerveuse due à des dépôts de mucine, on constate une ataxie et il est généralement possible de déterminer dès l'examen de l'animal en liberté son caractère vestibulaire : il s'agit d'une ataxie asymétrique avec la tête penchée, le tronc incurvé; de plus, le tonus musculaire est diminué du côté de la lésion et augmenté de l'autre. L'inspection de la tête révèle fréquemment un nystagmus horizontal ou vertical alors qu'en revanche le nystagmus physiologique peut être absent. La compensation avec régression des symptômes vestibulaires périphériques a lieu sur une période de plusieurs semaines (11).

#### 2.2.2.3.4. Autres affections neuromusculaires rattachées à l'hypothyroïdie

D'autres affections ont été rattachées à l'hypothyroïdie, mais la relation n'est pas totalement prouvée car les affections ne rétrocedent pas avec une supplémentation adaptée. C'est notamment le cas de la paralysie laryngée bilatérale, du syndrome de Claude Bernard Horner, de la paralysie faciale (due à une paralysie ou parésie du VII avec une ptose palpébrale et un relâchement labial et due à une atteinte du VIII) ou encore du mégaoesophage (39).

#### 2.2.2.4. Coma myxoedémateux

Lorsque le myxoedème atteint le système nerveux central, il peut être responsable d'un coma d'évolution rapide et souvent fatal, avec hypoventilation, hypotension, bradycardie et hypothermie sévère. Ce phénomène est souvent révélé par une anesthésie. Malgré sa rareté, l'anesthésie de l'animal hypothyroïdien doit être effectuée sous très haute surveillance (56).

#### 2.2.2.5. Système cardiovasculaire

Les hormones thyroïdiennes agissent directement sur le myocarde : un effet inotrope positif, une stimulation de l'hypertrophie myocardique et une augmentation de la réponse à la stimulation adrénergique (78).

L'hypothyroïdie entraîne une altération des enzymes musculaires cardiaques (baisse d'activité de la myosine adénosine-triphosphatase) et une diminution du nombre des  $\beta$ -récepteurs. Cela entraîne une tendance à la bradycardie et une diminution de la contraction et de la force des contractions. L'électrocardiogramme révèle parfois un hypovoltage du QRS et parfois des ondes T inversées. On peut mettre en évidence aussi un bloc atrio-ventriculaire du premier degré. On note aussi la possibilité d'apparition de fibrillation atriale, d'élévation du segment S-T, et de crochitage du QRS, considéré comme compatible avec un infarctus du myocarde.

Ces lésions sont responsables de la dilatation des cavités et de l'amincissement des parois.

Les modifications électrocardiographiques habituellement rencontrées chez le chien concernent le ventricule et l'atrium gauches.

On observe plus précisément une diminution nette de la fraction de raccourcissement, une dilatation cavitaire, un amincissement pariétal et une augmentation de la taille de l'atrium gauche. On retrouve ces mêmes signes lors des affections myocardiques dilatées.

#### **2.2.2.6. Athérosclérose et hyperlipidémie**

L'athérosclérose est une complication rare mais grave de l'hypothyroïdie (58).

Il s'agit d'un processus pathologique artériel caractérisé par un dépôt progressif de lipides dans la media et l'intima, dû à une hypercholestérolémie et à une hyperlipidémie importante. Lors d'hypothyroïdie, la clairance tissulaire des triglycérides est diminuée, de même que l'activité de la lipoprotéine lipase. L'hypercholestérolémie, fréquemment rencontrée dans l'hypothyroïdie, résulterait d'une diminution de l'excrétion biliaire et d'une diminution d'activité du cholestérol estérase (39).

Ce désordre s'accompagne de la prolifération de macrophages et de cellules musculaires lisses qui forment la plaque athérosclérotique. Ces plaques peuvent être à l'origine d'une pathologie vasculaire occlusive à tel point que des signes cliniques sont susceptibles d'apparaître.

Les animaux peuvent être présentés en état de choc résultant de mécanismes pathologiques allant d'une coagulation intra-vasculaire disséminée à la thrombose d'un organe vital.

Les signes cliniques associés à l'athérosclérose sont typiquement de courte durée, et surviennent habituellement avant la mort ou l'euthanasie. Une léthargie et de l'anorexie, suivies par un collapsus, sont fréquemment rapportés.

D'autres études incluent vomissements, diarrhée et dyspnée ainsi que des troubles neurologiques centraux ou périphériques.

#### **2.2.2.7. Obésité**

Les hypothyroïdiens ont une tendance à l'obésité, mais cela est loin d'être systématique et à l'inverse, tous les obèses ne sont pas hypothyroïdiens (11).

#### **2.2.2.8. Troubles immunitaires (11)**

Les fonctions lymphocytaires sont altérées. Tout animal atteint de pyodermite récidivante, malgré une antibiothérapie bien conduite, peut ainsi faire l'objet d'une évaluation thyroïdienne. Mais la plupart des animaux atteints de pyodermite ont une fonction thyroïdienne normale.

En outre, une infection cutanée profonde chronique peut abaisser le taux d'hormone thyroïdienne circulante : les résultats des tests hormonaux sont donc à interpréter avec prudence. Il est préférable d'explorer la fonction thyroïdienne après amélioration de la pyodermite (traitement antibiotique) et avant une récurrence.

#### **2.2.2.9. Troubles hématologiques et de la coagulation**

Les hormones thyroïdiennes stimulent directement et indirectement la sécrétion et l'action de l'érythropoïétine. Une anémie normocytaire normochrome arégénérative est parfois constatée. En revanche, il n'existe pas d'association entre l'hypothyroïdie et la maladie de von Willebrand (11).

Chez l'homme hypothyroïdien, des troubles de l'adhésion plaquettaire ont été décrits (39).

#### **2.2.2.10. Troubles oculaires**

L'hypothyroïdie doit être systématiquement recherchée lors de dystrophie cornéenne de type lipidose (64).

Elle se manifeste par la présence de cristaux de sels de cholestérol dans n'importe quelle région de la cornée avec toutefois une prédisposition pour la zone axiale. L'examen à la lampe à fente permet d'observer le scintillement des cristaux situés dans la partie antérieure du stroma cornéen.

Uvéite et ulcérations cornéennes sont citées dans la littérature mais sont peu documentées, tout comme les rétinopathies (59).

#### **2.2.2.11. Troubles comportementaux**

Les hormones thyroïdiennes pourraient agir comme des analogues de la tyrosine, cet acide aminé constituant la base protéique des hormones thyroïdiennes et étant un précurseur des neurotransmetteurs des neurones adrénergiques. Des troubles (irritabilité, agressivité) ont été décrits, mais d'autres auteurs restent prudents sur le rôle direct du déficit en hormones thyroïdiennes sur le comportement (80).

#### **2.2.2.12. Troubles de la reproduction**

De nombreux troubles de la reproduction sont décrits tant chez les femelles que chez le mâle. Mais on assiste depuis peu de temps à une controverse. Ce point sera détaillé dans la troisième partie de notre étude.

L'influence de la thyroïde sur la reproduction se fait par l'intermédiaire de glucocorticoïdes et de stéroïdes.

## **2.3. Diagnostic**

### **2.3.1. Tests non spécifiques**

#### **2.3.1.1. Anémie normocytaire, normochrome, non régénérative**

Rencontrée dans un quart des cas, cette anémie n'est pas significative. Elle semble être en relation avec une baisse de l'érythropoïétine et avec une diminution des besoins en oxygène des tissus périphériques, le tout abaissant la production médullaire (40).

#### **2.3.1.2. Hypercholestérolémie**

Ce critère est rencontré dans 60 à 70% des cas d'hypothyroïdie (63). Malgré son manque de spécificité, il est intéressant à considérer comme élément de renforcement positif dans le cas d'une clinique évocatrice et sur un animal à jeun depuis 12 à 24 heures (36).

Cette hypercholestérolémie, c'est-à-dire une concentration sérique supérieure à 2.6 g/L, est à mettre en relation avec une baisse du métabolisme des graisses, une diminution de l'excrétion fécale du cholestérol et une conversion réduite des lipides en acides biliaires et ceci même en présence d'une synthèse hépatique de cholestérol réduite.

On observe également une augmentation modérée de la créatinine phosphokinase (40).

#### **2.3.1.3. Biopsie cutanée**

Elle permet souvent d'affirmer l'origine hormonale de l'alopecie, mais rarement d'établir un diagnostic précis. L'examen histopathologique de biopsies cutanées montre les modifications classiques de l'expression des dysendocrinies à manifestations dermatologiques, à savoir : hyperkératose orthokératosique, kératose folliculaire, atrophie folliculaire, follicules en phase télogène, atrophie sébacée (40).

Il existe néanmoins trois anomalies qui peuvent suggérer l'hypothyroïdie et qui doivent être recherchées, à savoir : une augmentation de l'épaisseur dermique avec myxoedème, une hypertrophie et une vacuolisation des muscles arrecteurs du poil et une mucinose dermique. Bien que non spécifique, la mucinose doit être recherchée car, si elle est

associée à une atrophie folliculaire, à une hyperkératose épidermique et des follicules en phase télogène, elle devient très évocatrice d'une hypothyroïdie (40).

### **2.3.2. Dosages hormonaux**

Dans le cas d'une hypothyroïdie primaire, l'organisme compense initialement le trouble thyroïdien en augmentant la sécrétion hypophysaire de TSH, via un rétrocontrôle négatif), dans le but de maintenir la sécrétion thyroïdienne à une valeur normale. Ce phénomène se poursuit jusqu'à ce que la fonction thyroïdienne soit suffisamment amoindrie pour ne plus être capable de répondre à la TSH. Ce n'est qu'à ce moment là que les signes cliniques apparaissent, c'est-à-dire tardivement dans l'évolution de la maladie, lorsque la fonction thyroïdienne est réduite de plus de 75%, donc que la capacité de sécrétion est minimale (40).

#### **2.3.2.1. Dosage de thyroxine basale : totale ou libre (85)**

##### **2.3.2.1.1. Généralités**

On peut mesurer indifféremment la T4 totale (tT4) ou la T4 libre (fT4), sachant que le rapport fT4 sur tT4 est de 1 pour 1000. Les dosages de tT4 et de fT4 ont les mêmes qualités et les mêmes défauts diagnostiques, à savoir une bonne valeur prédictive négative et une mauvaise valeur prédictive positive.

Néanmoins le dosage de la T4 totale est l'examen hormonal le plus largement utilisé en médecine vétérinaire, car moins complexe que celui de fT4, tout en étant plus sensible aux variations du métabolisme dues aux maladies non thyroïdiennes (85).

Il est important de faire appel pour ce type de dosage à des laboratoires vétérinaires dans la mesure où ils possèdent leur propre valeur de référence et dans ce cas, il est important d'utiliser les valeurs du laboratoire plutôt que celles de la littérature.

A l'échelle d'une population, la valeur moyenne de T4 est significativement plus basse chez des sujets hypothyroïdiens que des chiens euthyroïdiens. Cependant dans le cas où l'on retrouve une valeur basse de T4 ponctuellement, on ne peut conclure à une hypothyroïdie. En effet, il existe une sécrétion thyroïdienne fluctuante au cours de la journée, avec parfois de valeurs minimales basses pouvant évoquer une hypothyroïdie (21).

#### 2.3.2.1.2. Techniques de dosage

Concernant le dosage de tT4, les kits de dosage ont tous été primitivement développés pour un usage en endocrinologie humaine (technique de RIA (RadioImmunoAssay), de chimiluminescence, ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent hypophysaire)), c'est pourquoi certains d'entre eux sont mal adaptés aux détections de valeurs basses, donc à un usage en médecine canine. En effet, les concentrations plasmatiques sont pratiquement dix fois plus élevées chez l'homme que chez le chien (31). Donc pour être assez précis ces kits nécessitent un étalonnage à partir de sérums canins.

La technique par RIA est un procédé très sensible et très précis de dosages des hormones peptidiques. Il consiste à mettre en présence, dans des proportions données, le sérum contenant l'antigène (ici hormone thyroïdienne) et un complexe immun soluble de ce même antigène marqué par un isotope radioactif (iode 125) et de l'anticorps correspondant. L'antigène à doser se lie à l'anticorps en déplaçant une quantité d'antigène marqué d'autant plus grande qu'il est lui-même plus abondant. Le comptage des portions respectives de l'antigène radioactif fixée et libérée, comparé à des courbes témoins établies avec des doses connues du même antigène étalon, donne la quantité d'antigène contenue dans le sérum étudié. On récupère les antigènes dans un culot de centrifugation.

Concernant le dosage de fT4, la technique de référence est la dialyse à l'équilibre, qui mesure la fraction d'hormone diffusant à travers la membrane de dialyse, mimant ainsi le mouvement de l'hormone à travers la membrane cellulaire (74). Cette technique est très contraignante, car elle nécessite vingt quatre heures de dialyse.

Des techniques de chimiluminescence et de RIA utilisant des analogues ont aussi été adaptées aux carnivores et donnent de bons résultats.

#### 2.3.2.1.3. Valeurs usuelles et interprétation

Les valeurs usuelles sont (38) :

- pour la tT4 : 12-50nmol/L (kit Amerlex MT4 RIA, laboratoire de biochimie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon)
- pour fT4 : 8-40pmol/L (kit Immunotech, laboratoire de dosages hormonaux de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes).

Pour des valeurs de tT4 supérieures à 20nmol/L ou de fT4 supérieures à 16pmol/L, on peut exclure une hypothyroïdie avec certitude, car la valeur prédictive négative est voisine de 100%.

A l'inverse un taux de tT4 inférieur à 5nmol/L ou de fT4 inférieur à 8pmol/L est fortement évocateur d'une hypothyroïdie, mais la valeur prédictive positive n'est pas si élevée.

L'obtention de valeurs de tT4 comprises entre 5 et 20nmol/L ou de fT4 comprises entre 8 et 16pmol/L, ne permet pas de conclure. Pour ce faire, il faut réaliser d'autres dosages ou des tests dynamiques pour différencier les hypothyroïdies réelles des euthyroïdies et des adaptations thyroïdiennes fonctionnelles.

La technique de dialyse pour le dosage de fT4 a été démontrée comme ayant une sensibilité de 0.98 et une spécificité de 0.92, en comparaison d'une technique sans dialyse, avec une sensibilité de 0.9 et une spécificité de 0.83 (77).

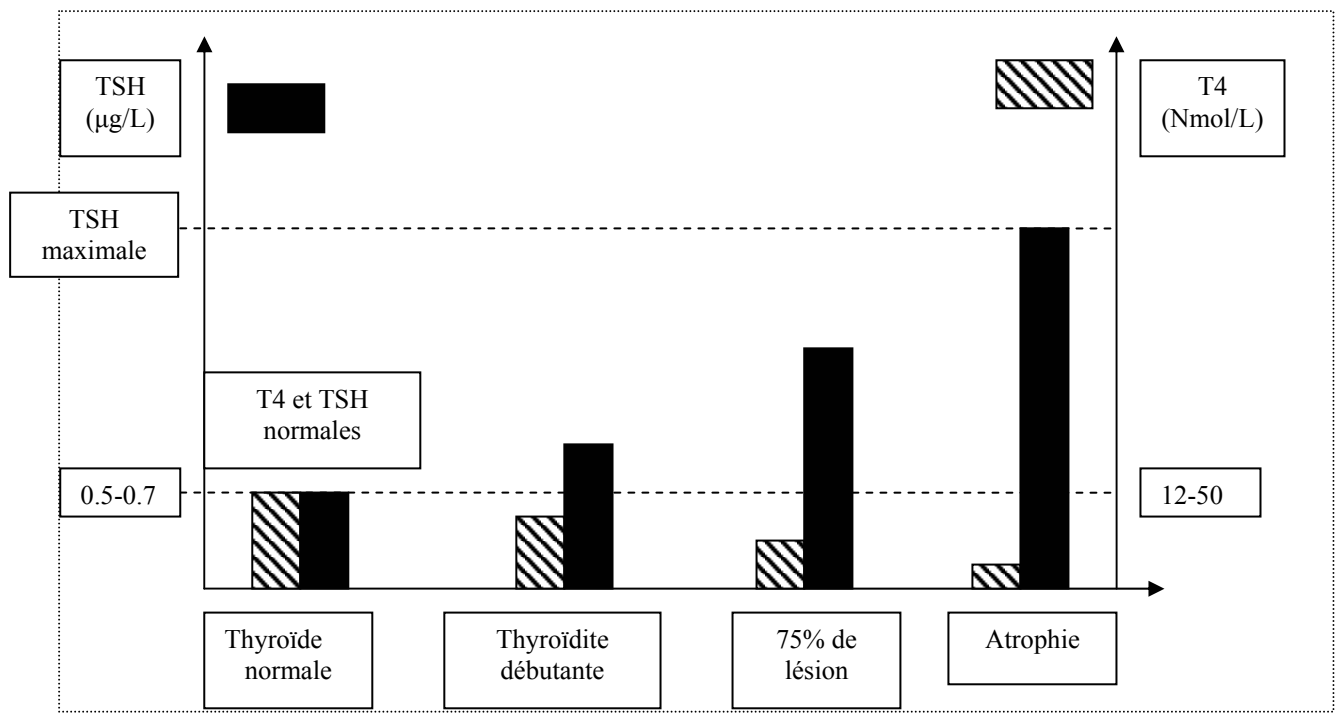
Le dosage de tT4 par radio-immunologie n'est un bon diagnostic seulement si la valeur de tT4 est normale ou augmentée, mais attention cette valeur est moins spécifique car soumise à des variations (liées à la consommation de médicaments ou au moment de la journée ou encore à d'autres paramètres non liés à la thyroïde) (27).

#### 2.3.2.1.4. Prélèvements

Concernant les prélèvements, ils peuvent être effectués à n'importe quel moment de la journée. Il est conseillé de décanter le sang, d'éviter l'hémolyse et la lipémie. Il est également recommander de les envoyer rapidement (sur tube sec ou tube hépariné) (40). La t4 est néanmoins une hormone assez stable qui supporte bien les envois postaux sans précaution particulière.

#### 2.3.2.2. Dosage de la c-TSH

L'hypothyroïdie primaire est caractérisée par une élévation de la TSH, qui survient avant même que les hormones thyroïdiennes ne s'effondrent, alors qu'on ne retrouve pas cette élévation lors d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire (**figure 4**). Ceci est dû au manque de rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse (86). D'autre part, la concentration en TSH reste normale lors d'hypothyroxinémie réactionnelle (23).



**Figure 4 : Evolution d'une hypothyroïdie dans le temps (38)**

Lors de l'évolution d'une hypothyroïdie primaire, l'organisme compense initialement le trouble hypophysaire de TSH (rétrocontrôle négatif), ce qui a pour effet de maintenir la sécrétion thyroïdienne à une valeur normale. Ce phénomène se poursuit jusqu'à ce que la fonction thyroïdienne soit suffisamment amoindrie pour ne plus être capable de répondre à la TSH. Ce n'est qu'à ce moment-là que les signes cliniques apparaissent, c'est à dire tardivement dans l'évolution de la maladie, lorsque la fonction thyroïdienne est réduite de plus de 75%, donc que la capacité de sécrétion est minimale.

La TSH est le paramètre de choix de l'exploration thyroïdienne en médecine humaine. En médecine vétérinaire, le développement d'un kit spécifique canin a fait naître de grands espoirs, notamment dans l'exploration de l'hypothyroïdie canine. La première génération de ces kits ne permet pas d'atteindre une qualité de dosage comparable à la médecine humaine et leur utilisation est l'objet de publications controversées (85).

Ce dosage est obligatoirement réalisé en laboratoires vétérinaires du fait de l'absence de réaction croisée entre la TSH canine et les anticorps anti-TSH humain.

Les valeurs de référence sont inférieures à 0.5 ou à 0.7µg/L (kit immulite, laboratoire Diagnostic Products Corporation, laboratoire de biochimie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon).

Il n'existe qu'une seule technique de dosage par chimioluminescence, consistant en l'extinction de luminescence lors de la liaison anticorps-antigène. Pour cette réaction, on utilise comme antigène une phosphatase alcaline marquée à l'origine d'une réaction colorée.

Ce dosage est malheureusement encore imparfait et ne permet pas à lui seul un diagnostic (92, 73). Ce dosage n'est ni assez sensible (0.75), ni assez spécifique (0.90) pour permettre un diagnostic de l'hypothyroïdie basé seulement sur les valeurs de cTSH (86, 77).

En effet, dans une étude, 12% des chiens euthyroïdiens avaient une concentration sérique de cTSH augmentée et 38% des chiens hypothyroïdiens avaient une concentration sérique en cTSH normale (92).

L'association de l'interprétation des valeurs de c-TSH et de thyroxine (fT4 par dialyse, principalement) permet une meilleure qualité diagnostique (83), même si une faible sensibilité persiste (92). Cette association permet néanmoins d'obtenir une spécificité à 0.98 (77), avec seulement 2% de faux positifs.

### **2.3.2.3. Test de stimulation à la TSH**

Ce test de stimulation a été et demeure le standard du diagnostic de l'hypothyroïdie chez le chien. L'arrêt de la commercialisation de TSH à usage médical rend sa pratique très difficile. Les TSH d'origine bovine (Sigma-Aldrich) à usage de laboratoire, utilisées pour pallier ce manque, ont été à l'origine d'accidents mortels par chocs anaphylactiques (88). De plus, l'utilisation d'un produit de laboratoire sur un être vivant n'est pas légale et est potentiellement dangereux.

La stimulation à la TSH permet d'évaluer la capacité de réponse de la glande thyroïde à l'action de la TSH. Lors d'une hypothyroïdie primaire, la glande ne peut pas produire de T4 ou de T3 en grande quantité. Le test à la TSH permet dans un grand nombre de cas, de différencier une hypothyroïdie (absence ou faiblesse de la stimulation) d'une hypothyroïdie fonctionnelle (stimulation normale) liée à une maladie intercurrente ou à l'administration de médicaments (23, 26)

Il existe néanmoins un certain nombre de cas dans lequel un déficit prolongé de stimulation en TSH due à une maladie intercurrente ou à une imprégnation médicamenteuse aboutit à une atrophie secondaire de la thyroïde, qui dans ce cas ne répondra pas normalement à la TSH (26).

De plus, il ne permet d'identifier l'origine de la faible sécrétion thyroïdienne, ni de distinguer une hypothyroïdie secondaire d'une hypothyroïdie tertiaire ; de plus on ne peut même pas l'utiliser lors du recours à une supplémentation à base d'hormones thyroïdiennes.

#### **2.3.2.4. Test de stimulation à la TRH**

De nombreux protocoles différents sont décrits, ce qui montre l'absence de consensus sur ce test. Quelque soit le protocole utilisé, la puissance de stimulation de la TRH est plus faible que celle de la TSH et surtout, elle est inconstante chez des animaux normaux (67). Tous les chiens n'étant pas stimulables par la TRH (Stimu TSH de Distriphar), ce test n'a que peu de poids avec pour des animaux tout venant (38).

L'intérêt de ce test est de sortir de la zone intermédiaire de recouvrement entre les hypothyroïdiens et les euthyroïdiens. Il peut s'agir donc d'un examen de seconde intention lors de suspicion d'hypothyroïdie chez le chien (valeurs basses de tT4 ou fT4). Il permet d'exclure un diagnostic d'hypothyroïdie si la stimulation est significative, mais il est parfois difficile de l'interpréter lors d'un défaut de stimulation (23).

### **2.3.2.5. Tests rarement utilisés**

#### **2.3.2.5.1. Recherche d'anticorps antithyroglobuline**

La présence d'anticorps anti-thyroglobuline a été identifiée chez le chien et semble être corrélée à l'existence d'une thyroïdite lymphoplasmocytaire. Ces anticorps ont été détectés dans 34 à 59% des cas d'hypothyroïdie, mais dans aucun cas d'atrophie idiopathique (3). Cependant, ces anticorps ont été retrouvés chez 6 à 13% de chiens normaux et également chez des animaux atteints d'hypothyroïdisme réactionnelle (26). Peut-être ces animaux développaient-ils une thyroïdite puisque aucun examen histologique de la thyroïde n'a complété ces études. On ne sait pas si ces anticorps sont la cause ou la conséquence de la maladie. L'intérêt de la recherche de TgAA dans le diagnostic de l'hypothyroïdie est sujet à caution, mais ce dosage pourrait être intéressant en complément d'autres tests ou pour dépister précocement une hypothyroïdie, notamment dans le cas où on est en présence d'une T4 et d'une TSH élevée.

Il n'existe à l'heure actuelle qu'un seul kit de dosage canin (Oxford laboratories), utilisés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

#### **2.3.2.5.2. Anticorps anti-T4 ou anti-T3**

La présence d'anticorps anti-hormone thyroïdienne a été détectée chez le chien. Les hormones thyroïdiennes sont des haptènes incapables d'entraîner directement la production d'anticorps. Il semble que la thyroglobuline relarguée en dehors de la thyroïde lors de thyroïdite lymphoplasmocytaire serve de glycoprotéine de transport pour présenter la T3 ou la T4 au système immunitaire.

Ainsi la présence d'auto anticorps peut artificiellement altérer les résultats de dosages des T3 et des T4 par technique de radioimmunité et peut exacerber la maladie par liaison des hormones libres (58). L'altération des résultats de dosages des hormones peut se faire soit en élevant (affinité supérieure des TAA pour les hormones thyroïdiennes que pour les anticorps en technique de radioimmunité), soit en diminuant anormalement les valeurs en fonction des techniques utilisées (38).

L'incidence des anticorps anti-T3 est supérieure à celle des anticorps anti-T4 (58, 87).

Ces anticorps devraient être recherchés lors d'absence de stimulation à la TSH avec un taux de base normal ou lors de valeur de tT4 normale ou élevée malgré une clinique très évocatrice (38).

#### 2.3.2.5.3. Evaluation thérapeutique

Du fait de la difficulté d'un diagnostic de certitude, il est possible, lors d'une suspicion clinique et biochimique, de tenter une supplémentation thyroïdienne afin de juger huit à douze semaines plus tard des effets du traitement. Les effets d'une telle supplémentation chez des chiens sains ont été évalués et peu d'effets secondaires ont été constatés (limités à quelques troubles digestifs et comportementaux). L'intérêt de ce diagnostic thérapeutique doit toutefois être modéré par l'effet non spécifique des hormones thyroïdiennes sur la pousse du poil et le métabolisme général (38).

#### 2.3.2.5.4. Dosage de tT3 et de fT3

Même si les T3 sont la forme active des hormones thyroïdiennes, leur dosage n'apporte aucune valeur diagnostic supplémentaire. En effet, lors d'une hypothyroïdie, le taux de tT3 peut être normal à augmenté, dans les cas de thyroïdite lympho-plasmocytaire ou lors de séquelles (23). La méthode de dosage utilisée à l'heure actuelle est la chimioluminescence.

#### 2.3.2.5.5. Autres méthodes diagnostiques

Il existe d'autres méthodes diagnostiques (23), à savoir le dosage semi quantitatif de tT4 (utilisable surtout chez le chat dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie), le ratio de discrimination de Larsson (aujourd'hui abandonné), le dosage de la reverse T3 (peu discriminatif), le test de stimulation à la TRH avec mesure de la c-TSH (test utile pour diagnostiquer les hypothyroïdies secondaires) ou des techniques assez complexes comme la biopsie thyroïdienne (avec un risque hémorragique), l'échographie de la thyroïde ou encore la scintigraphie (examen peu réalisable en routine).

#### **2.3.2.6. Méthodes en développement**

A l'heure actuelle, il peut être recommandé d'associer en première intention une mesure de tT4 ou de fT4 avec une anamnèse et un examen clinique compatibles.

En deuxième intention, la mesure de c-TSH peut confirmer le diagnostic.

Il est à espérer que le diagnostic biologique de l'hypothyroïdie sera amélioré dans l'avenir, soit par un dosage de fT4D (méthode de dialyse à l'équilibre) fiable et/ou par la cTSH et/ou par le dosage de TgAA. Cela permettra sans doute de se rendre compte que les vrais diagnostics d'hypothyroïdie sont moins nombreux que ce que l'on pouvait pensé.

Après avoir énoncé tous les signes cliniques liés à l'hypothyroïdie ainsi que ses moyens diagnostiques, étudions la relation entre la thyroïde et la reproduction.

### **3. INFLUENCES DES TROUBLES DE LA GLANDE THYROÏDE SUR LA FONCTION DE REPRODUCTION**

#### **3.1. Interactions de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien avec les hormones de la reproduction**

La thyroïde et la fonction reproductrice ont de nombreuses interactions, mais l'étendue de ces interactions et les mécanismes ne sont pas entièrement connus chez le chien (10).

Il y a des interactions directes entre la thyroïde et les hormones de la reproduction.

Par exemple, la thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimule la sécrétion par l'hypophyse de prolactine, au même titre que la thyrotropine (TSH) même si la TRH ne semble pas avoir de rôle régulateur sur la sécrétion de prolactine. La TRH est retrouvée dans de nombreux tissus extrahypothalamiques, incluant chez le rat, la prostate, les vésicules séminales ou l'épididyme, tout comme le placenta de l'homme (10).

Bien que la TRH soit trouvée dans le placenta humain, elle n'a apparemment pas la fonction de réguler la sécrétion de l'hCG (human chorionic gonadotropin). La TRH extrahypothalamique n'est pas apparemment affectée par la TSH ou les hormones thyroïdiennes.

Les oestrogènes stimulent la TSH hypophysaire (10). Chez le chien, il a été montré que la thyroxine était significativement plus élevée pendant l'oestrus et la gestation que pendant les autres parties du cycle (88). La T3 est quant à elle plus élevée uniquement pendant le diestrus.

Les hormones thyroïdiennes ne varient pas chez le chien mâle ou pendant l'anoestrus, le proestrus ou la lactation chez la chienne.

La fonction thyroïdienne et la fonction reproductrice sont toutes les deux influencées par des facteurs extérieurs, comme par exemple les glucocorticoïdes, qui suppriment les hormones thyroïdiennes et les stéroïdes gonadiques (10).

L'hyperprolactinémie pourrait être une cause d'infertilité par baisse du feed back négatif de l'oestradiol sur le GnRH et par l'inhibition de la production de progestérone par les cellules de la Granulosa (10). Ceci expliquerait aussi l'existence d'un cycle oestral irrégulier, des chaleurs peu exprimées, de pseudogestation, ou d'aménorrhée.

Toutefois, ceci n'est pas scientifiquement prouvé (12). A la différence de la femme, il n'y aurait pas d'implication de l'oestradiol dans la régulation de la prolactine chez la chienne. L'augmentation de prolactine coïnciderait avec une diminution de la progestérone et la baisse de sécrétion endogène de progestérone intensifierait la réalisation d'une hyperprolactinémie et donc d'une galactorrhée lors d'une hypothyroïdie primaire.

En effet, lors de lactation de pseudogestation récurrente, il est important de rechercher une éventuelle hypothyroïdie (24).

## **3.2. Données cliniques en médecine humaine**

L'hypothyroïdie semble affecter le système reproducteur de la femme plus que celui de l'homme (1, 66).

Chez les femmes, elle est plus fréquente après la ménopause (70).

### **3.2.1. Chez la femme**

#### **3.2.1.1. Hypothyroïdie et fertilité**

Actuellement, concernant la relation entre l'hypothyroïdie et la fertilité, deux grands courants de pensée coexistent.

##### **3.2.1.1.1. Première hypothèse: existence d'une relation entre l'hypothyroïdie et l'infertilité**

Il est habituel pour un médecin, chez une femme ayant des troubles de la fertilité, d'évaluer sa fonction thyroïdienne (60).

En effet, dans ce cas, il est intéressant de doser son taux plasmatique de TSH et sa prolactinémie.

On observe un taux en TSH élevé chez une femme présentant un dysfonctionnement ovarien et une infertilité d'origine inconnue.

Par contre, on ne note aucune anomalie quant à ce même taux de TSH chez des femmes présentant une infertilité tubaire.

Il existe une étroite relation entre la fonction thyroïdienne et la prolactine.

Dans le cas d'une hypothyroïdie, on observe une augmentation du taux plasmatique de TRH ainsi qu'une diminution du turn-over de la dopamine, expliquant la surproduction de TSH et de prolactine ainsi que celle de LH.

En outre, une hypothyroïdie grave mime un prolactinome avec un diagnostic radiologique de tumeur hypophysaire (7).

Chez les femmes au taux de TSH élevé, il est fréquent d'avoir associé une oligo/aménorrhée (67% des cas) (1) et ceci de façon étroitement liée avec un taux prolactine

élevé. Il est donc tout indiqué de réaliser un dosage de TSH chez les femmes présentant des irrégularités menstruelles.

En plus de la TSH et de la prolactine, d'autres dosages peuvent être également réalisés pour mieux comprendre des irrégularités de cycle ou des cas d'avortement.

Ainsi, chez les femmes ayant une concentration en TBG augmentée (présence de nombreux transporteurs de T4), on note un intervalle inter règles diminué.

Le taux de grossesse spontané est plus important chez les femmes ayant un taux normal en TSH basale, une T4 élevée et un taux en anticorps microsomal faible (Mab).

Les femmes ayant un taux normal en anticorps anti-thyroglobulines (Tab) ou un taux élevé en TBG possèdent le taux de délivrance le plus élevé (c'est-à-dire moins de complications post-partum), alors que chez les femmes ayant un taux en Tab faible (peu de TBG, donc peu de transport en T4) ou en Mab élevé (fort degré de destruction de la thyroïde), l'avortement et les grossesses extra-utérines sont plus fréquentes (32).

La corrélation entre un taux en Tab faible et des avortements ou des grossesses extra-utérines est plus lié au fait qu'un taux en Tab faible est aussi associé à une concentration E2 faible et à un taux en prolactine élevé que simplement au déficit en TBG.

Dans le cas d'hypothyroïdie avérée, les symptômes les plus fréquents sont l'aménorrhée et l'infertilité par non ovulation.

Dans le cas d'une hypothyroïdie subclinique, il est rapporté l'observation d'anomalies menstruelles, de ménorragie et d'un défaut de phase lutéale, mais en fait peu de femmes atteintes ont des signes d'infertilité (96).

Il est important, pour comprendre cela, de savoir que les hormones thyroïdiennes ont une action directe sur les cellules de la Granulosa et les cellules lutéales, ainsi que sur les ovocytes.

Lors d'une hypothyroïdie vraie, on observe une TSH élevée associée à une hypersécrétion de prolactine, expliquant l'insuffisance lutéale, l'oligo/aménorrhée.

On rencontre chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie : une baisse du taux métabolique de clairance d'androstenedione et d'oestrone, l'augmentation de l'aromatisation périphérique, la chute du ratio  $5\alpha/5\beta$  des métabolites des androgènes ainsi que la baisse de l'activité de liaison des hormones sexuelles avec la baisse de concentration sanguine en

testostérone et en oestradiol. On observe la disparition des altérations du métabolisme stéroïdien en cas de rétablissement de l'euthyroïdie (60).

#### 3.2.1.1.2. Deuxième hypothèse: absence de relation entre l'hypothyroïdie et l'infertilité

Pour certains auteurs, il semble que la fonction ovarienne soit normale chez quelques individus hypothyroïdiens cliniques et chez les hypothyroïdiens subcliniques (2).

De plus, la corrélation entre les valeurs de TSH et de prolactine élevées n'est pas régulièrement retrouvée (2).

De récentes études ont montrées qu'il n'y avait pas de différence dans la sécrétion de prolactine, de TSH, de LH, de cortisol entre une femme atteinte d'hypothyroïdie subclinique et une femme témoin (1,2), et que peu de femmes atteintes d'une hypothyroïdie subclinique possédaient des signes d'infertilités (1). Ces femmes ne seraient donc pas atteintes d'une insuffisance lutéale. Ainsi ceci ne justifie en rien le traitement des femmes infertiles atteintes d'hypothyroïdie subclinique par de la L-thyroxine.

L'UPSTF (US Preventive Services Task Force), préconise de ne pas rechercher des troubles thyroïdiens chez des adultes asymptomatiques (65). De plus la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique n'est pas plus importante chez les personnes infertiles que dans la population générale.

Le screening de l'hypothyroïdie est important seulement dans le cas de femmes avec un dysfonctionnement de l'ovulation.

### **3.2.1.2. Hypothyroïdie et grossesse**

Les études menées chez la femme suggèrent une relation entre le déficit de concentration en hormones thyroïdiennes pendant les premiers temps de la grossesse et l'avortement (84).

L'hypothyroïdie n'aurait une influence que sur la mère, mais pas sur le fœtus. En effet, le fonctionnement de l'axe thyroïdien du fœtus est autonome par rapport à celui de la mère. Les hormones thyroïdiennes maternelles n'ont pas de rôle sur le développement du fœtus (96).

Il est rapporté qu'une hypothyroïdie non traitée peut être à l'origine de complications (anémie, prééclampsie, déchirure du placenta, hémorragie post-partum, dysfonctionnement cardiaque) à l'origine d'avortement, de mortinatalité et de prématurité. Il est aussi noté que l'hypothyroïdie puisse être à l'origine de poids faible à la naissance (17).

De plus, il est reconnu qu'une femme enceinte et hypothyroïdienne ait un taux de mortinatalité deux fois supérieur à des patientes euthyroïdiennes (17).

Chez une femme enceinte, on observe une augmentation des taux de T3 et de T4 au cours des 18 premières semaines de gestation, due à une augmentation de TBG en réponse à l'oestradiol et ceci dû à l'effet TSH like de hCG. Chez les femmes ayant eu un avortement spontané, on note des taux en T3 et en T4 bas, ainsi qu'un taux de TBG bas et un taux de TSH augmenté (32).

Même s'il y a peu de données concernant l'hypothyroïdie subclinique, il est courant de donner à des femmes hypothyroïdiennes subcliniques une supplémentation à base de L-thyroxine pour leur permettre de conduire leur grossesse à terme (8).

### **3.2.1.3. Hypothyroïdie et croissance**

L'hypothyroïdie intervenant pendant la vie fœtale n'entraîne pas d'anomalies du développement de l'appareil reproducteur (60).

Seule une hypothyroïdie non traitée depuis l'enfance évolue vers l'immaturité sexuelle. Une hypothyroïdie intervenant avant la puberté n'entraîne seulement un délai quant à l'apparition de la puberté et des cycles anovulatoires. Mais il existe des cas d'hypothyroïdie juvénile avec une puberté précoce et une galactorrhée.

Quand l'hypothyroïdie intervient chez des jeunes filles, on observe une gynécomastie, une oestrogénisation de la muqueuse vaginale, des saignements vaginaux assez importants mais un retard d'apparition des poils pubiens, un âge des os retardé ou avancé (96).

Il faut noter que le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est pas en permanence altéré. L'augmentation de la prolactine correspond au degré de développement sexuel et est proportionnel à l'augmentation du taux de TSH.

#### **3.2.1.4. Hypothyroïdie et galactorrhée**

Une hypothyroïdie au long cours non traitée est souvent associée à une galactorrhée (54), se traduisant par une augmentation du volume de la fosse hypophysaire, une augmentation de la sécrétion de TSH, de prolactine et de LH et une baisse du turn-over de la dopamine hypothalamique à l'origine d'une surproduction de LH. En effet, l'hypothyroïdie est associée à une baisse de la synthèse et de la sécrétion de dopamine au niveau de l'hypothalamus, donc à l'origine de l'augmentation du taux de prolactine, de TSH et de LH (par chute du pouvoir inhibiteur de la dopamine) (96).

#### **3.2.2. Chez l'homme**

Les hormones thyroïdiennes (T3) jouent un rôle important dans la différenciation des cellules de Sertoli prépubaires. Elles jouent aussi un rôle important en liaison avec la FSH dans le développement de l'épithélium séminal. Mais la réponse du testicule aux hormones sexuelles n'est possible que pendant une période limitée à l'âge périnatal et prépubaire (33). Il n'existe pas d'anomalies liées à l'hypo/hyperthyroïdie par rapport à la fonction de reproduction si elle arrive à l'âge adulte.

Mais, il est souvent cité que l'hypothyroïdie primaire est responsable d'une altération de la fonction gonadique du mâle avec une baisse de la libido et du potentiel sexuel. Les hormones thyroïdiennes sembleraient avoir un rôle important dans la régulation de la reproduction du mâle.

Les patients hypothyroïdiens auraient une baisse de la quantité du liquide séminal même si ce dernier reste dans la norme, ainsi qu'une baisse de la motilité des spermatozoïdes (19). Il y aurait aussi des anomalies de la spermatogenèse dues à une baisse du taux de gonadotrophines.

Comme chez la femme, l'hypothyroïdie est à l'origine d'une hyperprolactinémie chez l'homme.

Chez des hommes hypothyroïdiens avérés, un traitement de 12 semaines à base d'hormones de substitution améliore les performances (libido, quantité de spermatozoïdes, mobilité) au bout de 12 semaines environ (44).

Des études récentes ont montré que parmi des hommes infertiles seulement 3% d'entre eux sont atteints d'hypothyroïdie latente (97). De plus, il a été démontré qu'il n'existait pas de corrélation entre un dysfonctionnement thyroïdien et la qualité de la semence.

En fait, seule l'hypothyroïdie intervenant avant la puberté serait responsable d'infertilité chez l'homme (97). L'infertilité associée à un dysfonctionnement thyroïdien post-pubertaire est quant à elle controversée.

En effet, aux vues de certaines études (41, 43), il semblerait que l'hypothyroïdie postpubertaire n'ait aucun effet sur les caractéristiques de la semence, sur les sécrétions de gonadotrophine et d'hormones gonadiques chez l'homme. Ces effets potentiels ne seraient pas assez intenses pour être détectés par les méthodes usuelles de diagnostique et ainsi n'auraient pas d'impacts cliniques sur les performances de la reproduction.

Chez un homme hypothyroïdien, on observe une baisse de la testostérone, une chute de la réponse de la testostérone à l'hCG et une augmentation de gonadotrophine par rapport à un individu euthyroïdien (44). Mais ceci ne semble pas avoir de lien avec une éventuelle hypothyroïdie.

Une prolactinémie élevée est responsable quantitativement, d'oligospermie ou d'azoospermie. Mais il n'existe pas d'amélioration des paramètres du sperme sous traitement de l'hyperprolactinémie (71).

### **3.3. Données expérimentales chez les rongeurs de laboratoire**

#### **3.3.1. Chez les souris**

Les souris hyt sont des souris hypothyroïdiennes par mutation génétique. Ces souris sont infertiles. On les obtient en croisant des mâles et des femelles hyt/+ (45).

L'étude de l'infertilité chez les souris hyt femelles matures sexuellement révèle des échecs dans le cycle sexuel sans la présence de signes d'oestrus, c'est-à-dire des follicules atrophiques et l'absence de corps jaune (45). Ces souris répondent au traitement à base de gonadotrophine, c'est-à-dire qu'il y a ovulation même si le nombre d'œufs ovulés est plus faible (diminution de la taille des portées), que le corps jaune formé est pauvre en progestérone et que cela ne permet pas d'implantation d'œufs dans la muqueuse utérine. De plus, il y a restitution de la fertilité de ces souris par traitement à base de thyroxine.

Les souris mâles hyt sont fertiles, et sans atteinte du comportement sexuel. La stéroïdogénèse et la production de sperme sont normales, tout comme le taux plasmatique de LH, de FSH et de testostérone (15).

#### **3.3.2. Chez les rats**

Sur des rats mâles thyroïdectomisés, il semble que l'hypothyroïdie cause des dommages importants dans la fonction de reproduction avec une baisse de la mobilité du sperme (20).

Chez les rats mâles atteints d'hypothyroïdie avérée, on constate une diminution de la taille et une altération du fonctionnement des vésicules séminales, de la prostate et de l'épididyme, à l'origine d'une altération du volume séminal et de la motilité du sperme (41). Les conséquences d'une hypothyroïdie subclinique ne sont pas encore élucidées.

Il existe d'autres mutants génétiques hypothyroïdiens, les rats rdw. Leurs femelles ne peuvent pas ovuler même avec un traitement à base de GnRH. Il est nécessaire de traiter avec une association de thyroxine et de GnRH pour permettre un développement folliculaire. Ces rats sont en effet mutés au niveau de la thyroglobuline (45).

### **3.4. Données cliniques en médecine vétérinaire concernant l'espèce canine**

#### **3.4.1. Données générales**

L'hypothyroïdie est la dysendocrinie la plus fréquemment rencontrée dans l'espèce canine avec une prévalence de 0.2% (80).

Il a souvent été rapporté que cette prévalence est augmentée dans les populations de chiens infertiles. En effet, dans une population de 24 chiennes infertiles, 9 était hypothyroïdiennes (37.5%) (29).

L'hypothyroïdie peut être à l'origine d'infertilité par interférence avec la maturation des gamètes (53). En effet, les hormones thyroïdiennes sont nécessaires aux cellules de la granulosa pour permettre le développement des follicules ovariens, mais aussi pour assurer la fonction normale des trophoblastes placentaires (48).

Cependant, les chiens peuvent avoir un dysfonctionnement de la reproduction sans pour autant qu'une hypothyroïdie causale associée ait été mise en évidence (4).

Bien que le rôle de l'iode et de la thyroïde dans une reproduction efficace soit clairement établi dans de nombreuses espèces, il n'y a que peu d'informations concernant la relation entre hypothyroïdie et infertilité ou mort embryonnaire chez le chien.

Les données collectées sont pour la majorité d'entre elles fondées sur des observations faites sur des individus venant consultés pour des problèmes de reproduction, et chez lesquels la concentration en hormones thyroïdiennes est trouvée assez faible.

D'un point général, comme c'était le cas en médecine humaine dans les années 1990, il est courant d'associer l'hypothyroïdie canine avec une oligo-azoospermie chez le mâle et une infertilité chez la femelle. Mais ces données semblent là encore controversées.

Malgré la relation étroite entre la fonction thyroïdienne et la reproduction, tous les troubles de la reproduction ne sont pas liés uniquement à un déséquilibre concernant les hormones thyroïdiennes.

Il existe, en effet, de nombreuses anomalies, tant chez le mâle que chez la femelle, pouvant altérer la reproduction, que ce soit en rapport au comportement sexuel, à des anomalies de la semence, à d'autres causes anomalies hormonales ou à des causes infectieuses, trop nombreuses pour être citées ici.

### **3.4.2. Chez la chienne**

Dans une étude de Nesbitt et coll., un oestrus anormal est rapporté chez 5 chiennes hypothyroïdiennes sur 108 de races différentes (doberman, dogue allemand, caniche, dachshund, schnauzer, setter irlandais et boxer) (76).

Dans une étude de Johnson et coll. faite dans une colonie de barzoïs hypothyroïdiens (d'un point de vue clinique et biochimique), il est montré que l'infertilité est un problème majeur (47). Les chiennes sont cyclées tous les 10 à 12 mois, mais ne montrent pas de comportement d'oestrus et ne sont pas réceptives à la saillie. Le taux de conception est faible (environ 33 à 50%). L'avortement au milieu de la gestation et la mortinatalité sont communs. Des fœtus momifiés sont observés.

Ceci inclut l'irrégularité du cycle oestral (un anoestrus prolongé ou un oestrus raccourci), l'échec de cycle, des chaleurs silencieuses ou peu exprimées, l'existence de saignements prolongés lors du proestrus, une inertie utérine, une libido faible, la diminution de la taille des portées, l'augmentation du taux d'avortement, une mortinatalité et la momification de fœtus (13, 24).

A l'histologie, sur une chienne atteinte d'hypothyroïdie, on observe un état d'anoestrus primaire, caractérisé par la présence de follicules primaires, de follicules dégénérés avec une infiltration de plasmocytes et l'absence de corps jaune (24).

L'insuffisance thyroïdienne est une endocrinopathie héréditaire atteignant plus spécifiquement les chiens de race pure (51). Ce qui explique, la difficulté de mise à la reproduction de certaines races (golden retriever, doberman, dogue allemand).

Cependant l'hypothyroïdie n'est pas toujours associée à un dysfonctionnement de la fonction de reproduction (4). Beale et coll souligne la difficulté de diagnostic de l'hypothyroïdie compliquée par le fait que les greyhounds, sujet de leur étude, ont des taux d'hormones thyroïdiennes plus bas que dans les autres races.

Il semblerait donc qu'il existe des troubles de la reproduction surtout chez des individus atteints d'une hypothyroïdie clinique évidente, c'est-à-dire avec des signes d'hypothyroïdie autres que ceux des troubles de la reproduction (39).

Il existe des problèmes liés au diagnostic de l'hypothyroïdie du fait de l'existence de signes cliniques frustrés et non spécifiques. D'après Peter (81), lorsqu'une chienne présente des signes d'infertilité, il vaut mieux lui faire un test de stimulation à la TSH, test plus sensible, qu'un dosage basal de T3/T4.

### **3.4.3. Chez le chien**

Une thyroïdite lymphoplasmocytaire, cas le plus fréquent des hypothyroïdie chez le chien, semble être souvent associée à une orchite lymphocytaire et donc à la stérilité du chien (25, 30, 50, 68).

La diminution de la taille et du poids des testicules ainsi qu'une subfertilité voire même une stérilité ont été rapportées chez 41% des individus dans une colonie de 69 beagles mâles affectés (30). Le chien dans ce cas a des difficultés pour féconder une chienne.

Dans des colonies de barzoïs (50) et de beagles (68), atteint d'une thyroïdite lymphocytaire familiale, il a été rapporté que ces chiens possédaient une qualité de semence médiocre et une fertilité diminuée. Les testicules de trois des quatre beagles autopsiés n'ont révélé aucune spermatogenèse active (68).

Dans ces deux études, l'hypothyroïdie ne s'est pas développée avant que les chiens soient âgés de plus de deux ans. La thyroïdite lymphocytaire et l'orchite lymphocytaire sont considérées comme deux maladies à médiation immune. Ainsi l'hypothyroïdie serait à l'origine d'une baisse de la fertilité, ou cette baisse de la fertilité serait le résultat d'une orchite lymphocytaire apparaissant simultanément avec la thyroïdite lymphocytaire, tout en n'étant pas le résultat direct de cette dernière. La question reste en suspens. Le tout étant aussi de savoir si l'hypothyroïdie rencontrée dans ces deux populations est représentative de l'hypothyroïdie au sein de l'espèce canine.

Le lien entre l'hypothyroïdie et l'oligozoospermie chez des chiens avec des testicules normaux n'est pas clair. Dans une étude, trois des quatre chiens possédant une oligozoospermie s'avéraient être hypothyroïdiens (29). Les signes relatifs à un dysfonctionnement de la reproduction secondaire à une hypothyroïdie incluent une libido diminuée, une diminution du volume de sperme éjaculé ainsi qu'une faible qualité de la semence avec un dysfonctionnement de la spermatogenèse (48, 90).

Cependant les chiens mâles avec une hypothyroïdie induite expérimentalement soit par thyroïdectomie, par thérapie à base de propylthiouracil, ou par traitement à base diode radioactif (46, 48), n'ont pas montré de changement dans la taille des testicules ou dans la production journalière de sperme, en dépit de la présence des autres signes cliniques caractéristiques de l'hypothyroïdie, comme l'obésité, la léthargie ou l'alopecie symétrique bilatérale.

En fait, les chiens hypothyroïdiens seraient léthargiques mais éjaculeraient sans problème, donc sans altération de la libido. Il ne faut pas non plus oublier que les variations de la libido sont liées à la psychologie de l'animal et à son environnement. De plus la quantité de semence récoltée est variable en fonction de la méthode de récolte et en fonction de la fréquence de prélèvement (49).

Une étude réalisée sur ces 9 mâles beagles avec une hypothyroïdie induite par l'iode 131, n'a révélé aucune différence entre les chiens hypothyroïdiens et les chiens euthyroïdiens quant aux concentrations sériques de LH et de testostérone. Ceci confirme les incertitudes concernant les modifications sériques de testostérone lors de l'hypothyroïdie retrouvée en littérature humaine (43, 41).

D'autres études démontrent de même que l'hypothyroïdie n'est pas toujours associée à un dysfonctionnement de la fonction de reproduction (4, 72). Ainsi par exemple dans une étude portant sur 55 chiens mâles hypothyroïdiens de différentes races, aucun n'avaient d'anomalies de reproduction (76).

Il existe donc une incertitude quant à l'existence d'une relation entre l'hypothyroïdie et des troubles de la fertilité, que ce soit en médecine humaine ou en médecine vétérinaire. L'étude expérimentale réalisée ici sur cinq races de chiens va essayer d'apporter des éléments de réponse.

**PARTIE II :**  
**ETUDE EXPERIMENTALE**

## **1. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Le but de cette étude est d'essayer d'objectiver l'incidence des troubles de l'axe thyroïdienne dans les troubles de la fertilité, dans cinq races étudiées, et donc d'essayer de répondre à la question « l'hypothyroïdie peut-elle être considérée comme une cause fréquente d'hypofertilité ou d'infertilité dans les cinq races étudiées » (glossaire).

A terme, l'affirmation ou l'infirmité à cette question pourrait essayer de conseiller les propriétaires de chiens des races étudiées en matière de sélection et de les renseigner sur l'avenir reproducteur de ces mêmes chiens. En effet, il ne faut pas oublier que ces animaux sont « l'outil » de travail de ces éleveurs et tout problème de reproduction génère des difficultés à tout niveau, y compris financier.

## **2. MATERIELS ET METHODES**

### **2.1. Matériels**

#### **2.1.1. Base du recrutement**

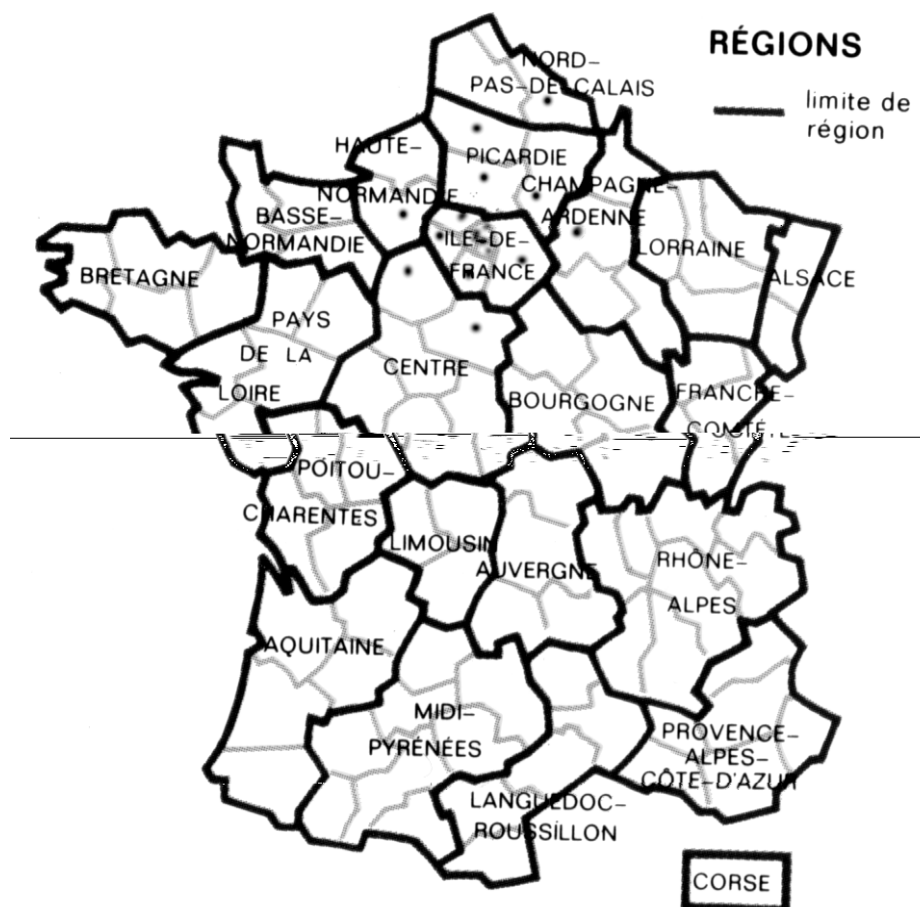
Le recrutement clinique des animaux est constitué de chiens de race, mâles ou femelles, souffrant ou non de troubles de la reproduction, et venant pour la plupart consulter à l'Ecole vétérinaire de Maisons-Alfort, au CERCA, service de consultation spécialisée en reproduction des carnivores. Le reste des animaux a été trouvé grâce à l'étroite collaboration avec les clubs de races retenues, très motivés par cette étude.

Le choix des éleveurs plutôt que des particuliers a été motivé par le fait du besoin de renseignements précis sur la reproduction des chiens inclus dans l'étude ainsi que sur une technique de suivi de reproduction très pointue.

### 2.1.2. Choix des animaux

Le choix des cinq races entrant dans cette étude, à savoir le dogue allemand, le dogue de Bordeaux, le mastiff, le léonberg et le golden retriever, a été fait arbitrairement parmi les races venant consulter au CERCA, car ces races sont souvent citées comme étant potentiellement touchées par l'hypothyroïdie. Les clubs de ces races se sont déjà déclarés intéressés par la collaboration à une telle étude.

A l'origine cette étude était limitée pour des raisons de budget aux huit départements de la région parisienne (Paris, Seine et Marne, Yvelines, Essonne, Hauts de Seine, Seine Saint Denis, Val de Marne, Val d'Oise). Mais pour des raisons de logistique, la zone de notre étude s'est étendue à des zones limitrophes de la région parisienne allant jusqu'à 200km de Paris (Aisne, Eure, Eure et Loire, Loiret, Marne, Nord, Oise, Somme).



**Figure 5 :** Carte de France des élevages visités dans le cadre de l'étude

Des effectifs dans les cinq races ont été définis, en prenant compte des effectifs nationaux de chaque race en 2001 et du pourcentage théorique d'apparition de troubles de la reproduction dans ces mêmes races.

| Race              | Effectif total (2001)<br>En France | Estimation de la<br>fréquence supposée<br>d'apparition de<br>l'hypothyroïdie<br>(données empiriques<br>d'usage en<br>cynophilie) | Effectif d'individus<br>minimal souhaité<br>pour l'étude |
|-------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Dogue allemand    | 1730                               | 50%                                                                                                                              | 43                                                       |
| Dogue de Bordeaux | 616                                | 50%                                                                                                                              | 43                                                       |
| Golden retriever  | 6471                               | 30%                                                                                                                              | 57                                                       |
| Léonbergs         | 1074                               | 50%                                                                                                                              | 43                                                       |
| Mastiff           | 132                                | 70%                                                                                                                              | 30                                                       |

**Tableau I : Effectifs minimum d'individus de chaque race souhaités pour l'étude**

N'ayant pas de données précises concernant la fréquence d'apparition de l'hypothyroïdie dans les cinq races choisies, des pourcentages supposés, donnés par le milieu de la cynophilie, ont été considérés comme plausibles et ont servi de base à la détermination d'un effectif minimal pour l'étude (97).

Pour les races ayant un effectif compris entre 600 et 2000 (dogue allemand, dogue de Bordeaux et léonberg), avec un pourcentage d'apparition théorique de l'hypothyroïdie de 50%, en recherchant une précision relative de 30%, on obtient un effectif de 34 individus minimum pour chaque race, que l'on peut passer à 43 pour optimiser la précision (Données statistiques du Dr HADDAD Nadia, service d'épidémiologie de anticorps).

Pour la race ayant un effectif de 100 individus environ et un pourcentage d'apparition théorique de l'hypothyroïdie de 70% (mastiff), on recherche un effectif minimum de 26 individus, que l'on peut passer à 30 pour les mêmes raisons.

Enfin pour le golden retriever, pour lequel le pourcentage d'apparition de l'hypothyroïdie attendu est de 30% et pour lequel l'effectif total en France est d'environ 6000 individus, il

faut 36 individus, si l'on souhaite une précision relative de 50%. Cet effectif peut être augmenté à 57 pour optimiser cette précision, de la même manière.

Pour assurer un recrutement suffisant, le nombre d'élevages visités au cours de cette étude a été de 8 pour les dogues allemands, 10 pour les dogues de Bordeaux, 9 pour les mastiffs, 20 pour les léonbergs et 7 pour les golden retrievers, soit un total de 48 (54-6 élevages élevant deux races).

## **2.2. METHODES**

### **2.2.1. Elaboration d'un questionnaire**

Afin de mieux connaître l'état clinique général des animaux entrant dans notre étude ainsi que la conduite de la reproduction de ces mêmes chiens, un questionnaire détaillé a été élaboré.

Il prend en compte l'historique médical des chiens, les maladies déjà contractées, les traitements anciens ou en cours. Il s'intéresse aussi à la reproduction, en tenant compte de sa conduite, du cycle et de la gestation des femelles, des examens ciblés déjà effectués (spermogramme, sérologie de l'Herpès-virose), le tout permettant d'écarter les autres causes d'infertilité. Un examen clinique très approfondi permet aussi de connaître l'état des animaux le jour de la réalisation des dosages de la fonction thyroïdienne. Enfin des données concernant le chenil ou la lignée de ces chiens ont été également recueillies.

### **2.2.2. Prélèvements**

#### **2.2.2.1. Réalisation des prélèvements**

Des prélèvements ont été réalisés sur les lieux d'élevage, sur les animaux choisis en présence de leur propriétaire.

Les prises de sang ont été réalisées au niveau d'une de deux veines céphaliques. Environ 5mL de sang étaient nécessaires pour réaliser l'ensemble des dosages. Le sang a été ensuite placé dans des tubes héparinés.

Chaque soir, les tubes de sang ont été centrifugés pendant 5 minutes, à 4000 tours par minutes. Le sérum est ensuite séparé du plasma.

### **2.2.2.2. Stockage des prélèvements**

Le sérum, une fois séparé, a été ensuite placé dans un congélateur à -18°C.

Les différents prélèvements y ont été stockés pendant environ 2 mois, en attendant d'être envoyés pour réaliser les dosages hormonaux.

### **2.2.3. Dosages**

Pour évaluer la fonction thyroïdienne de ces chiens, un certain nombre de dosages était nécessaire :

- un dosage des hormones thyroïdiennes : T4 totale
- un dosage de la TSH basale

Les dosages ont été réalisés à l'Ecole Vétérinaire de Lyon, au laboratoire de biochimie (Professeur F. Garnier).

Le dosage de tT4 a été effectué par RIA (Radio Immuno hypophysaire), trousse T4 AMERLEX-M, par Trinity Biotech, Wicklow, Irlande.

La méthode de dosage utilisée pour la TSH était une méthode dite de chimiluminescence.

### **2.2.4. Evaluation statistique**

Pour connaître l'état de l'axe thyroïdienne lors d'une infertilité, il serait intéressant de comparer plusieurs groupes d'animaux ayant ou non des problèmes de reproduction. La corrélation entre des deux paramètres, axe thyroïdienne et fertilité, ne pourra être mise en évidence que grâce à un appariement cas-témoin rigoureux.

Pour savoir si la différence entre les valeurs observées et les valeurs théoriques calculées est significative, nous avons choisi de réaliser un test de khi deux ou un test de Fischer en fonction des effectifs de chaque sous population.

### **3. RESULTATS**

#### **3.1. ANALYSE DU QUESTIONNAIRE**

##### **3.1.1. Analyse générale**

| Race              | Sexe |    | Anomalies de l'examen clinique général                      |    | Anomalies de l'examen de l'appareil reproducteur                         |    | Résultats concernant la reproduction |    |    |     |
|-------------------|------|----|-------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------|----|----|-----|
|                   | M    | F  | +                                                           | -  | +                                                                        | -  | NF                                   | I  | HF | Ico |
| Dogue allemand    | 9    | 34 | traumatisme: 1<br>maladie infectieuse: 2                    | 40 | affection vulvaire: 5<br>divers: 2                                       | 35 | 22                                   | 15 | 6  | 0   |
| Dogue de Bordeaux | 10   | 34 | affection cutanée: 4<br>maladie infectieuse: 1<br>divers: 1 | 32 | affection vulvaire: 5<br>affection pénienne: 2<br>divers: 3              | 29 | 11                                   | 20 | 13 | 0   |
| Mastiff           | 9    | 20 | affections cutanées: 9<br>divers: 3                         | 15 | affection pénienne: 1<br>affection vulvaire: 2<br>herpes: 7<br>divers: 1 | 16 | 8                                    | 13 | 8  | 0   |
| Léonberg          | 13   | 30 | maladie infectieuse: 3<br>divers: 7<br>affection cutanée: 2 | 29 | anomalie du sperme: 2<br>affection vulvaire: 6                           | 23 | 20                                   | 18 | 4  | 1   |
| Golden Retriever  | 12   | 61 | affection cutanée: 2<br>maladie parasitaire: 3              | 55 | mammite: 1<br>affection vulvaire: 1                                      | 58 | 41                                   | 5  | 0  | 15  |

**Tableau II : Résultats globaux chiffrés**

**(animaux normofertiles (NF), animaux hypofertiles (HF), animaux de statut intermédiaire quant à leur fonction de reproduction (I), animaux dont le statut reproducteur est inconnu (Ico)) (détails du tableau en annexe p108)**

La base de cette étude et donc de l'exploitation du questionnaire repose sur l'examen de la fonction de reproduction des sujets ainsi que sur l'examen clinique général.

Les principales anomalies de l'examen clinique général ont été essentiellement des problèmes dermatologiques d'alopécie ou d'allergie.

Les principales anomalies de l'examen de l'appareil reproducteur ont été des problèmes de pertes vulvaires (métrites, vaginites) ou des écoulements prépucciaux, d'allaitement (manque de lait, mammite), d'atonie utérine ou bien séropositivité pour l'Herpèsvirose.

Concernant les résultats de la reproduction, en fonction des antécédents reproducteurs (âge de mise à la reproduction, première chaleur, intervalles entre chaleurs et entre mise à la reproduction), du déroulement (mise bas naturelle ou non) et du résultat de la reproduction (nombre de mort-nés,...), quatre catégories de chiens, mâles et femelles, ont été déterminées:

- des animaux normofertiles (NF), n'ayant eu aucun trouble de la fertilité
- des animaux hypofertiles (HF), n'ayant pas été gestante au moins deux fois de suite après saillie ou insémination artificielle pour les femelles ou n'ayant pas donné de descendance au moins deux fois de suite pour les mâles.
- des animaux de statut intermédiaire quant à leur fonction de reproduction (I), c'est à dire ne rentrant dans aucun des deux groupes cités plus haut.
- des animaux dont le statut reproducteur est inconnu (Ico).

Pour entrer dans l'étude, il est nécessaire que les animaux aient déjà été mis à la reproduction. Donc à ce titre, les animaux n'ayant jamais reproduit mais ayant été prélevé malencontreusement, par incompréhension avec les éleveurs, n'ont pas incorporés été dans l'étude (soit environ 16 animaux).

### **3.1.2. Analyse par sexe**

| Race              | Sexe | Résultats concernant la reproduction |    |    |     |
|-------------------|------|--------------------------------------|----|----|-----|
|                   |      | NF                                   | I  | HF | Ico |
| Dogue allemand    | M    | 4                                    | 3  | 2  | 0   |
|                   | F    | 18                                   | 12 | 4  | 0   |
| Dogue de Bordeaux | M    | 4                                    | 5  | 1  | 0   |
|                   | F    | 7                                    | 15 | 12 | 0   |
| Mastiff           | M    | 4                                    | 5  | 0  | 0   |
|                   | F    | 4                                    | 8  | 8  | 0   |
| Léonberg          | M    | 6                                    | 6  | 1  | 0   |
|                   | F    | 14                                   | 12 | 3  | 1   |
| Golden Retriever  | M    | 9                                    | 0  | 0  | 3   |
|                   | F    | 32                                   | 5  | 0  | 12  |
| Total<br>(= 220)  | M    | 27                                   | 19 | 4  | 3   |
|                   | F    | 75                                   | 52 | 27 | 13  |
|                   | M+F  | 102                                  | 71 | 31 | 16  |

**Tableau III : Résultats du questionnaire par sexe**

Sur les cinq races étudiées, quelque soit le sexe, trois d'entre elles ont moins de la moitié d'animaux normofertiles avec respectivement 48.8% pour le léonberg, 27,6% pour le Mastiff et 25% pour le dogue de Bordeaux. Le dogue allemand se situe à 51,1% d'animaux normofertiles et le golden retriever quant à lui semble mieux loti quant aux problème de reproduction avec 93.4% d'animaux normofertiles.

Chez le mâle, l'absence de trouble de la reproduction se retrouve chez environ de 40% des individus pour quatre des cinq races étudiées (40% pour le dogue de Bordeaux, 44.4% pour le mastiff et le dogue allemand et 46.15% pour le léonberg). Pour le golden retriever en revanche, les troubles de la reproduction semblent être totalement absents de la population de mâles étudiée, car 100% des mâles étudiées étaient normofertiles.

Dans la population des femelles, les résultats sont beaucoup plus disparates, allant de 20% de normofertiles chez le mastiff à 91.8% chez le golden retriever, en passant par 20.6% chez le dogue de Bordeaux, 50% chez le léonberg et 52.9% chez le dogue allemand.

Aux vues de cette analyse de la fonction de reproduction, les effectifs étudiés sont les suivants :

| Race              | Sexe  |          |
|-------------------|-------|----------|
|                   | Mâles | Femelles |
| Dogue allemand    | 9     | 34       |
| Dogue de Bordeaux | 10    | 34       |
| Mastiffs          | 9     | 20       |
| Léonbergs         | 13    | 30       |
| Golden Retriever  | 9     | 37       |
| Total (= 205)     | 50    | 155      |

**Tableau IV : Effectifs des races, en fonction du sexe, réellement pris en compte dans l'étude**

## **3.2. BILAN DES DOSAGES**

### **3.2.1 Définition de catégories en fonction du statut thyroïdien**

Selon les résultats, plusieurs groupes de chiens peuvent être définis en fonction de leur taux respectif en tT4 et en cTSH. Ainsi, on peut définir :

- un groupe d'animaux à priori « normothyroïdiens » avec des taux en tT4 et de cTSH normaux (respectivement tT4>15 nmol/L et c-TSH<0.5 ng/mL) : catégorie N
- un groupe d'animaux « douteux » ayant seulement un taux de cTSH augmenté (>0.5 ng/mL) et un taux de tT4 normal (>15 nmol/L) : catégorie a
- un groupe d'animaux « douteux » ayant seulement un taux de tT4 abaissé (<15 nmol/L) et un taux de cTSH normal (<0.5 ng/mL) : catégorie b
- un groupe d'animaux présentant à la fois un taux de tT4 abaissé (<15 nmol/L) et un taux de cTSH augmenté (>0.5 ng/mL) : catégorie H

| Race              | Sexe | Résultats de l'exploration thyroïdienne |    |    |   |
|-------------------|------|-----------------------------------------|----|----|---|
|                   |      | N                                       | a  | b  | H |
| Dogue allemand    | M    | 9                                       | 0  | 0  | 0 |
|                   | F    | 27                                      | 6  | 1  | 0 |
| Dogue de Bordeaux | M    | 2                                       | 1  | 6  | 1 |
|                   | F    | 24                                      | 1  | 8  | 1 |
| Mastiff           | M    | 9                                       | 0  | 0  | 0 |
|                   | F    | 20                                      | 0  | 0  | 0 |
| Léonberg          | M    | 11                                      | 2  | 0  | 0 |
|                   | F    | 24                                      | 2  | 2  | 1 |
| Golden Retriever  | M    | 8                                       | 0  | 1  | 0 |
|                   | F    | 35                                      | 0  | 2  | 0 |
| Total             | M    | 39                                      | 3  | 7  | 1 |
|                   | F    | 130                                     | 9  | 13 | 2 |
|                   | M+F  | 169                                     | 12 | 20 | 3 |

**Tableau V : Statut thyroïdien des animaux, en fonction du sexe et de la race**

Ce tableau ne prend en compte que les animaux dont le statut reproducteur est connu.

Nous avons choisi de ne pas prendre en compte la catégorie a (TSH augmenté) ne correspondant qu'à peu de chose d'un point de vue biologique.

On constate aux vues de ce tableau que 9.8% (20/204) des individus étudiés sont hypothyroxinémiques stricts, c'est-à-dire ayant une concentration en T4 inférieure à 15 nmol/L et que 1.5% (3/204) étaient hypothyroïdiens d'un point de vue biochimique, soit près de 11.3% (23/204) des individus hypothyroxinémiques au sens large.

### **3.2.2. Analyse par race**

Au sein des races, seules deux races ont des individus dans la catégorie H: le dogue de Bordeaux avec 4.5% des individus (2/44) et le léonberg avec 2.4% des individus (1/42), les autres races étant dépourvues d'individus appartenant à cette catégorie.

Le taux de prévalence de l'hypothyroïdie stricte observé est donc de 4.5% pour le dogue de Bordeaux, 2.4% pour le léonberg et de 0% pour les trois autres races.

Concernant le dogue de Bordeaux, on constate un nombre important d'individus hypothyroxinémiques (catégorie b et H), représentant 36% des individus étudiés (16/44). La proportion d'animaux normothyroïdiens est de 59% (26/44).

Chez le dogue allemand, 83.7% des individus sont normothyroïdiens (36/43) contre seulement 4.6% hypothyroxinémiques (1/43).

Chez le mastiff, 100% des individus sont normothyroïdiens.

Chez le léonberg, 85.7% des individus sont normothyroïdiens (36/42) contre 4.7% hypothyroxinémiques (2/42).

Enfin chez le golden retriever, 93.5% des individus sont normothyroïdiens (43/46) contre 6.5% d'individus hypothyroxinémiques (3/46).

### **3.2.3. Analyse par sexe**

Concernant la répartition par sexe, la majorité des mâles chez le dogue de Bordeaux (7/10 = 70%) est hypothyroxinémique (catégorie b et H réunies).

Chez le dogue allemand, le mastiff et chez le léonberg, 100% des individus sont normothyroïdiens et chez le golden retriever, 11.1% des mâles sont hypothyroxinémiques (1/9).

Cette tendance est respectée chez les femelles, mis à part la forte proportion d'hypothyroxinémiques 26.5% (9/34) chez les dogues de Bordeaux femelles.

Dans les quatre autres races, on trouve respectivement chez le dogue allemand 2.9% (1/34) d'animaux hypothyroïdiques, chez le léonberg 6.9% (2/29) et chez le golden retriever 7.4% (2/37). 100% des mastiffs femelles sont normothyroïdiennes.

Si on prend en compte l'incertitude sur les dosages, aux alentours de 15%, les valeurs des seuils de dosage de tT4 et de TSH sont modifiées. En effet, une valeur de tT4 de 15 nmol/L par exemple correspond à une fourchette de 12.75 à 17.25 nmol/L et une valeur de TSH de 0.5 ng/L correspond à une fourchette de 0.425 à 0.575 nmol/L.

Compte tenu de la répartition des effectifs, la valeur de seuil influençant vraiment les résultats est la tranche supérieure de la fourchette de dosage de tT4, c'est-à-dire 17.25 nmol/L, en effet, il y a pas d'individus ayant des résultats compris entre 12.75 et 15 nmol/L. Cette seule valeur de 17.25 nmol/L modifie en effet la répartition des résultats.

La catégorie b, devient donc un groupe d'animaux douteux ayant seulement un taux de tT4 abaissé (<17.25 nmol/L) et un taux de cTSH normal (<0.5 ng/mL).

Un nouveau tableau peut donc être proposé.

| Race              | Sexe | Résultats de l'exploration thyroïdienne |    |    |   |
|-------------------|------|-----------------------------------------|----|----|---|
|                   |      | N                                       | a  | b  | H |
| Dogue allemand    | M    | 9                                       | 0  | 0  | 0 |
|                   | F    | 27                                      | 6  | 1  | 0 |
| Dogue de Bordeaux | M    | 2                                       | 1  | 6  | 1 |
|                   | F    | 17                                      | 1  | 15 | 1 |
| Mastiff           | M    | 8                                       | 0  | 1  | 0 |
|                   | F    | 20                                      | 0  | 0  | 0 |
| Léonberg          | M    | 11                                      | 2  | 0  | 0 |
|                   | F    | 24                                      | 2  | 2  | 1 |
| Golden Retriever  | M    | 7                                       | 0  | 2  | 0 |
|                   | F    | 33                                      | 0  | 4  | 0 |
| Total             | M    | 37                                      | 3  | 9  | 1 |
|                   | F    | 121                                     | 9  | 22 | 2 |
|                   | M+F  | 158                                     | 12 | 31 | 3 |

**Tableau VI : Statut thyroïdien des animaux, en fonction du sexe et de la race, corrigé par les incertitudes sur le dosage de tT4**

On constate aux vues de ce tableau que 15.2% (20/204) des individus étudiés étaient hypothyroxinémiques stricts, c'est-à-dire ayant une concentration en T4 inférieure à 17.25 nmol/L et que 16.2% (33/2204) sont des animaux hypothyroxinémiques au sens large, c'est à dire hypothyroxinémiques seuls et hypothyroïdiens biochimiques.

Au niveau des races, il n'y a pas de modifications mis à part chez le dogue de Bordeaux, 52.3% (23/44) des animaux sont hypothyroxinémiques (catégories b et H) contre 43.2% des animaux normothyroïdiens.

Quant aux résultats en fonction du sexe, il y a toujours 70% des mâles dogue de Bordeaux hypothyroxinémiques et 47.1% des femelles.

### **3.3. ANALYSE CONJOINTE DES RESULTATS DE LA FONCTION THYROÏDIENNE ET DE LA FERTILITE**

#### **3.3.1. Exploitation brute des résultats**

|                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|------------------------|----|-----------------------|----|---|---|---|---|---|---|
|                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
| Fonction reproductrice | NF | 22                    | 63 | 1 | 4 | 3 | 7 | 1 | 1 |
|                        | I  | 14                    | 44 | 2 | 4 | 3 | 3 | 0 | 1 |
|                        | HF | 3                     | 23 | 0 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 |

**Tableau VII : Répartition des animaux, mâles et femelles, respectivement en fonction du statut thyroïdien et des résultats de la reproduction**

**(animaux normofertiles (NF), animaux hypofertiles (HF), animaux de statut intermédiaire quant à leur fonction de reproduction (I), animaux dont le statut reproducteur est inconnu (Ico), animaux normothyroïdiens (N), animaux avec cTSH augmentée seule (a), animaux avec tT4 abaissée seule (b), animaux hypothyroïdiens biochimiques (H))**

D'après ce tableau, en ne prenant pas en compte l'hypothèse des incertitudes liées aux dosages, on constate que 83.9% des chiens hypofertiles, mâles et femelles, (26/31) sont normothyroïdiens et que seulement 12.9% (4/31) sont hypothyroxinémiques.

Il faut également noter que les trois animaux hypothyroïdiens biologiques de l'étude n'appartiennent pas à la catégorie des animaux hypofertiles mais aux deux autres catégories.

De même en étudiant l'association des populations d'animaux hypofertiles et intermédiaires quant à leur statut de reproduction, on constate que 82.3% des chiens, mâles et femelles (84/102) sont normothyroïdiens et que seulement 10.8% (11/102) sont hypothyroxinémiques, sans prendre en compte l'hypothèse d'incertitude sur les dosages.

On constate que, si l'on prend la population d'animaux normofertiles, 83.3% (85/102) des chiens sont normothyroïdiens et 11.7% (12/102) des chiens sont hypothyroxinémiques.

|                    |                        |    |                       |    |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|------------------------|----|-----------------------|----|---|---|---|---|---|---|
| Dogues allemands   |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 4                     | 14 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 |
|                    |                        | I  | 3                     | 10 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                    |                        | HF | 2                     | 3  | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dogues de Bordeaux |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 1                     | 5  | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 |
|                    |                        | I  | 1                     | 10 | 1 | 1 | 3 | 3 | 0 | 1 |
|                    |                        | HF | 0                     | 6  | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 |
| Mastiffs           |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 4                     | 4  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                    |                        | I  | 5                     | 8  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                    |                        | HF | 0                     | 8  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Léonbergs          |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 5                     | 10 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 |
|                    |                        | I  | 5                     | 11 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                    |                        | HF | 1                     | 3  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Golden Retrievers  |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 8                     | 30 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
|                    |                        | I  | 0                     | 5  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                    |                        | HF | 0                     | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Tableau VIII : Répartition des animaux, mâles et femelles, respectivement en fonction du statut thyroïdien et des résultats de la reproduction, par race**

Ces observations sont retrouvées dans toutes les races et de la même façon entre les deux sexes.

### **3.3.2. Exploitation des résultats corrigés par les incertitudes de dosage**

|                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |    |   |   |
|------------------------|----|-----------------------|----|---|---|---|----|---|---|
|                        |    | N                     |    | a |   | b |    | H |   |
|                        |    | M                     | F  | M | F | M | F  | M | F |
| Fonction reproductrice | NF | 21                    | 59 | 1 | 4 | 4 | 11 | 1 | 1 |
|                        | I  | 13                    | 41 | 2 | 4 | 4 | 6  | 0 | 1 |
|                        | HF | 3                     | 21 | 0 | 1 | 1 | 5  | 0 | 0 |

**Tableau IX : Répartition des animaux, mâles et femelles, respectivement en fonction du statut thyroïdien et des résultats de la reproduction, corrigés par les incertitudes liées au dosage de tT4**

En prenant en compte les incertitudes liées aux dosages de tT4, cela ne modifie que faiblement les résultats.

En effet, 77.4% des chiens hypofertiles (24/31) sont normothyroïdiens et seulement 19.3% (6/31) sont hypothyroxinémiques.

De la même façon, on constate que 76.5% des chiens, mâles et femelles (78/102) sont normothyroïdiens et que seulement 15.7% (16/102) sont hypothyroxinémiques.

|                    |                        |    |                       |    |   |   |   |   |   |   |
|--------------------|------------------------|----|-----------------------|----|---|---|---|---|---|---|
| Dogues allemands   |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 4                     | 14 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 |
|                    |                        | I  | 3                     | 10 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                    |                        | HF | 2                     | 3  | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dogues de Bordeaux |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 1                     | 2  | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 0 |
|                    |                        | I  | 1                     | 8  | 1 | 1 | 3 | 5 | 0 | 1 |
|                    |                        | HF | 0                     | 4  | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 |
| Mastiffs           |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 4                     | 4  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                    |                        | I  | 4                     | 8  | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
|                    |                        | HF | 0                     | 8  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Léonbergs          |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 5                     | 10 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 |
|                    |                        | I  | 5                     | 11 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|                    |                        | HF | 1                     | 3  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Golden Retrievers  |                        |    | Fonction thyroïdienne |    |   |   |   |   |   |   |
|                    |                        |    | N                     |    | a |   | b |   | H |   |
|                    |                        |    | M                     | F  | M | F | M | F | M | F |
|                    | Fonction reproductrice | NF | 7                     | 29 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 |
|                    |                        | I  | 0                     | 4  | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
|                    |                        | HF | 0                     | 0  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Tableau X : Répartition des animaux, mâles et femelles, respectivement en fonction du statut thyroïdien et des résultats de la reproduction, corrigés par les incertitudes liées au dosage de tT4, par race**

On observe que 78.4% (80/102) des chiens normofertiles sont normothyroïdiens et 16.7% (17/102) hypothyroïdiques.

En ce qui concerne le dogue de Bordeaux, on constate qu'une majorité d'animaux est hypothyroxinémique quelque soit la catégorie reproductrice des animaux ( $8/11=72.7\%$  d'hypothyroxinémiques parmi les normofertiles et  $15/28=53.6\%$  chez les animaux appartenant aux catégories I et HF) et quelque soit le sexe, en prenant en compte ces incertitudes de dosage. On observe également  $4.5\%$  ( $2/44$ ) d'hypothyroïdiens vrais.

### **3.4. ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS**

Le problème de la taille de la population utilisée se pose. Nous sommes confrontés à un faible effectif, c'est-à-dire des catégories de population inférieures à 5 individus, rendant ainsi impossible l'utilisation d'un khi deux, test statistique très sensible aux effectifs.

Le seul moyen restant pour l'exploitation des résultats est un test de Fisher mais ce dernier ne fonctionne que pour des tableaux deux par deux.

Pour pouvoir exploiter ce test, il faut procéder à des regroupements.

Les regroupements envisagés sont les suivants. Tout d'abord on procède à l'association des catégories b et H à confronter à la catégorie N, quant à l'exploitation des dosages de la fonction thyroïdienne. Puis concernant le statut reproducteur, on peut confronter dans un premier temps la catégorie NF à la catégorie HF puis dans un second temps la catégorie NF à l'association des catégories HF et I.

Quelque soit les regroupements réalisés quant à la fonction de reproduction, les résultats obtenus lors du test de Fisher sont toujours inférieurs à 3.84, seuil utilisé dans le test de Fisher par assimilation au test du khi deux pour une probabilité de 5% dans un tableau deux par deux, avec un degré de liberté (97).

Cela signifie que l'hypothèse nulle (absence de différence significative entre le pourcentage observé et le pourcentage théorique) est vérifiée à 95%. Cela signifie qu'il n'y a pas de différence significative de la fonction thyroïdienne chez des animaux souffrant de troubles de la reproduction par rapport à des animaux possédant une reproduction normale et ceci quelque soit la race et quelque soit le sexe mais aussi en intégrant ou non les paramètres d'incertitude liée aux dosages des hormones thyroïdiennes.

## **4. DISCUSSION**

### **4.1. DISCUSSION CONCERNANT LE PROTOCOLE**

#### **4.1.1. Difficultés liées à l'étude**

##### **4.1.1.1. Difficultés liées au travail sur le terrain**

Pour réaliser cette étude, plus de 5000 Km de déplacements ont été nécessaires. Ceci a posé quelques problèmes de logistique pour la réalisation des prélèvements (réalisation d'itinéraires pour minimiser les allers-retours et donc les coûts de déplacements) et pour le stockage des prélèvements, à l'école vétérinaire d'Alfort.

De plus, les conditions de prélèvements n'étaient pas toujours optimales avec des animaux et des éleveurs parfois peu coopératifs (peu d'aide pour la contention des animaux, annulations de dernière minute qui se sont soldées par la non inclusion des animaux en question dans l'étude). Et ceci a été une surprise par rapport à la motivation ressentie lors des nombreuses conversions téléphoniques préalables aux visites d'élevages.

##### **4.1.1.2. Collaboration des éleveurs et problème sur le recueil des commémoratifs**

La discussion avec les éleveurs concernant les problèmes de reproduction n'a pas toujours été chose facile et la précision des questionnaires n'a pas été toujours aussi rigoureuse que ce que nous espérions.

En effet, nous avons été confrontés à des personnes plus ou moins rigoureuses dans le suivi de la reproduction de leurs chiens (suivi méthodique sur ordinateur ou sur registre ou vagues informations griffonnées au crayon sur un calendrier). Et parfois à défaut de pouvoir communiquer des dates de mise bas, de saillies, de chaleurs ou l'effectif d'une portée, les réponses aux questions posées étaient du genre « il n'y a pas de problème de reproduction avec cette chienne » ou « c'est une bonne reproductrice », même si la chienne en question n'avaient eu qu'un chiot ou même pas du tout.

#### **4.1.1.3. Réalisation des dosages**

Les prélèvements s'étant étalés sur une période de plus de 1 mois et demi, et les dosages devant être effectués à l'Ecole Vétérinaire de Lyon dans le service du Professeur Garnier, il a été nécessaire de les stocker dans un congélateur à -18°C avant leur envoi, trois mois plus tard. Normalement, un échantillon contenant des hormones thyroïdiennes peut rester à température ambiante pendant 3 semaines, sans pour autant que le dosage de ces dernières soit altéré (85).

Cette méthode de dosage a été choisie pour sa simplicité de réalisation et préférée de ce fait au dosage de fT4 par dialyse à l'équilibre, technique pourtant réputée plus sensible et plus spécifique.

#### **4.1.2. Echantillonnage**

##### **4.1.2.1. Nombre d'animaux**

Le nombre d'animaux nécessaires à l'étude a été évalué de façon statistique en fonction des problèmes de reproduction de chaque race choisie et des effectifs présents en France, grâce à l'aide efficace du Dr Haddad N., de l'unité d'Epidémiologie de l'Ecole Vétérinaire de Maisons-Alfort.

Mais à cause de l'absence d'information concernant le statut reproducteur de quelques animaux (ou de la non compréhension par les éleveurs du but de l'étude qui était fondée sur des animaux qui avaient déjà été mis à la reproduction), ne pouvant donc pas être inclus l'étude, le nombre d'animaux retenus a diminué dans quelques races (golden retriever surtout, mais aussi mastiff et léonberg) et rend donc l'exploitation des informations concernant ces races moins fiables et les calculs statistiques entrepris moins pertinents que ce qui avait été espéré initialement.

De plus, à cause de la durée limitée de l'étude (impératif lié à la date limite de dépôt de la thèse rendant difficile la recherche de nouveaux élevages et le déplacement vers ces élevages) et à cause de la rareté de quelques races (mastiff, léonberg) en région parisienne, un nouvel échantillonnage n'a pu être réalisé. Il aurait fallu en effet obtenir au minimum le nombre d'animaux définis dans le plan d'échantillonnage vu plus haut (**tableau I**, page 66).

##### **4.1.2.2. Choix des races**

Les races, qui ont été choisies pour l'étude, sont toutes, à l'exception des golden retrievers, réputées comme étant des races ayant des problèmes de reproduction et pour lesquelles une supplémentation en hormones thyroïdiennes pour contrer ces problèmes est réalisée souvent empiriquement par les praticiens vétérinaires.

Le problème est que certains élevages avaient d'autres problèmes de reproduction avérés autres que l'hypothyroïdie.

Par exemple, certains élevages étaient positifs à l'Herpèsvirose (un élevage (sur quarante huit) a reconnu être atteint par l'Herpèsvirose. Cependant, peu d'élevages avaient réalisé le test sérologique (3/48)). Certaines chiennes développaient par exemple des métrites à répétition.

Le choix du golden retriever résidait dans le fait que c'était un grand chien sans trop de problème de reproduction, pouvant ainsi servir de témoin pour les grands chiens concernant la fonction thyroïdienne. La dénomination de grand chien est certes peut-être hasardeuse quand on compare un golden retriever à un léonberg ou à un dogue allemand, mais il n'existait pas d'autres chiens de grande taille sans problème de reproduction avec une population suffisamment importante en proche région parisienne pour être exploité, déjà que l'exploitation du golden retriever a été décevante concernant son effectif.

#### **4.1.2.3. Sexe et âge**

Concernant l'étude liée au sexe des animaux reproducteur, nous avons été confrontés au fait que pour une population relativement importante de femelles dans chaque race, il y a peu de mâles reproducteurs, mâles qui la plupart du temps ne vivent pas dans les élevages mais chez des particuliers pour des raisons de sécurité. Il était donc impossible de confronter une population identique de mâles et de femelles et l'échantillonnage de mâles est donc beaucoup plus restreints et donc soumis à de nombreux biais. Quoiqu'il en soit, cette étude est une description de l'état de la fonction thyroïdienne chez des animaux reproducteurs ayant ou non des problèmes de reproduction, en régions proches de l'Ile de France sur une population donnée d'animaux et ne doit donc pas être généralisée sans avoir pris de nombreuses réserves.

Concernant l'âge, la majorité des animaux est en âge de reproduire, c'est-à-dire des animaux ayant au minimum 2 ans, mais moins de 6 ans chez les femelles et moins de 7 ans chez les mâles. L'étude de l'implication de l'âge dans les troubles de l'axe thyroïdien ou sur la reproduction est donc très limitée dans ce présent exposé.

#### **4.1.3. Dosages**

##### **4.1.3.1. Choix des marqueurs**

Les marqueurs principaux retenus dans le cadre de l'exploration de l'axe thyroïdien dans notre étude sont l'hormone thyroïdienne sous sa forme de réserve, la T4 totale, la TSH, hormone de stimulation de la thyroïde sécrétée par l'hypophyse et le cholestérol, marqueur du métabolisme des graisses, stimulé par la glande thyroïde.

Ce dernier marqueur, à causes de circonstances inévitables à la conduite des dosages, n'a pu être exploité. En effet, l'exploitation de ce paramètre nécessite que tous les animaux entrant dans l'étude soient à jeun, ce qui a été impossible à réaliser dans les faits.

Le dosage de la cholestérolémie est intéressant car une hypercholestérolémie supérieure à 2.6g/L est un signe d'appel d'une hypothyroïdie. Dans ce cas, on observe en fait, une diminution du métabolisme lipidique, que ce soit au niveau de la synthèse, de la mobilisation, de la dégradation, de la diminution de l'excrétion biliaire ou une diminution de l'activité de la cholestérol estérase. Mais compte tenu de la difficulté d'avoir des animaux en permanence à jeun tout au long d'une journée (contraintes de prélèvements), ce paramètre d'étude n'a pas été retenu. Ceci permet notamment d'éviter les hypercholestérolémies postprandiales.

La T4 est le seul paramètre qui peut être exploité seul (utilisation en routine dans le cadre d'une exploration de l'axe thyroïdien, en pratique courante).

En effet, une valeur de T4 totale inférieure à 15 nmol/L est évocatrice d'une hypothyroïdie (85).

Ce qui n'est pas le cas de la TSH, puisque 12% des euthyroïdiens ont une TSH augmentée et 38% des hypothyroïdiens ont une TSH normale (92).

Le test de stimulation à la TSH n'a pas été retenu dans cette étude pour des raisons de coût et de risque de choc anaphylactique mortel.

#### **4.1.3.2. Fiabilité des dosages**

Le facteur d'incertitude lié au dosage des hormones thyroïdiennes a été évalué à 10-15% (coefficient de variabilité des kits : données du laboratoire du Pr F Garnier après réalisation de tests en série confrontés aux données du constructeur des kits).

Ce facteur n'étant pas le fruit de calculs rigoureux, ne peut donc pas être fiable à 100%. Mais il a le mérite d'exister et permet d'appréhender le fait qu'un résultat de dosage n'est pas une valeur immuable et en fonction de l'importance que l'on accorde à cette incertitude, des sujets peuvent appartenir à différentes catégories et les conséquences pour ces derniers peuvent être très lourdes.

En effet, dans le cas présent, un animal peut être considéré comme hypo ou normothyroïdien avec une orientation diagnostique et un traitement différent selon l'interprétation donnée.

#### **4.1.4. Tests statistiques**

En raison des problèmes d'échantillonnage et d'effectifs, tous les tests souhaités n'ont pu être utilisés.

En effet des effectifs de catégories inférieures à 5 rendent impossible l'utilisation d'un test de khi deux et oblige à l'utilisation d'un autre test, le test de Fisher, dont l'utilisation n'est pas aussi souple et rendant le recours à des regroupements obligatoire

## **4.2. DISCUSSION CONCERNANT LES RESULTATS**

### **4.2.1. Hypothyroxinémie et infertilité**

D'après les résultats du questionnaire, on constate qu'il y a un nombre assez important d'animaux hypothyroxinémiques (11.3% ou 16.2% selon que l'on prend les hypothèses d'incertitudes liées aux dosages).

D'autre part, d'après les résultats de l'analyse statistique, il n'y a pas de différence significative concernant le taux d'hormones thyroïdiennes entre les animaux normofertiles et les animaux hypofertiles ou infertiles. Nous pouvons même aller jusqu'à dire qu'il y a presque autant d'animaux hypothyroxinémiques chez les normofertiles que chez les chiens souffrant de troubles de la fertilité et ceci quelque soit le sexe des chiens.

|                       |    | Fonction thyroïdienne |    |     |    |
|-----------------------|----|-----------------------|----|-----|----|
|                       |    | N                     |    | B+H |    |
|                       |    | M                     | F  | M   | F  |
| Fonction thyroïdienne | NF | 21                    | 59 | 5   | 12 |
|                       | I  | 13                    | 41 | 4   | 7  |
|                       | HF | 3                     | 21 | 1   | 5  |

**Tableau XI : Comparaison des chiens normothyroïdiens aux chiens hypothyroxinémiques au sens large, dans l'étude**

Ceci met donc en évidence la présence assez importante d'animaux hypothyroxinémiques dans les cinq races étudiées (de 12.3% à 19.3% des individus étudiés en fonction des hypothèses concernant les incertitudes de dosage).

L'effectif assez restreint est donc un problème pour évaluer une population de chiens et peut engendrer des biais.

Il ne faut pas non plus oublier que la fertilité n'a été explorée qu'au moyen d'un questionnaire détaillé mais dont le résultat dépend des éleveurs interrogés et non de tests scientifiques rigoureux.

De plus, le manque d'informations précises et souvent des informations déjà soumises à une interprétation de la part de l'éleveur est vraisemblablement à l'origine de classification

arbitraire de chiens dans une catégorie donnée. Ceci peut donc fausser l'interprétation des résultats.

Quoiqu'il en soit, il semble qu'une hypothyroxinémie ne puisse donc pas être clairement associée à des troubles de la fertilité, dans les cinq races étudiées.

De façon individuelle, par race et quelque soit le sexe, on retrouve à peu près les mêmes résultats que dans la population générale, mis à part chez le dogue de Bordeaux, chez qui on constate une hypothyroxinémie notable chez la plupart des individus, quelque soit le statut reproducteur, avec 72.7% d'hypothyroxinémiques parmi les normofertiles et 53.6% chez les animaux appartenant aux catégories I et HF et quelque soit le sexe, en prenant en compte l'hypothèse sur les incertitudes de dosage.

Ceci signifie que la race du dogue de Bordeaux semble prédisposée à l'hypothyroxinémie ou que les seuils sont différents dans cette race sans pour autant que ce statut de la glande thyroïde ne complique la fertilité de ces chiens, de plus l'examen clinique général réalisé sur ces animaux ne révèle que peu d'anomalies. Mais pour mieux explorer ce problème, il serait bon d'étudier de façon plus spécifique cette race, quant à sa concentration normale (habituelle) en T4 et de rechercher éventuellement d'autres causes d'infertilité.

#### **4.2.2. Hypothyroïdie et infertilité**

Concernant l'interprétation des résultats par rapport à l'hypothyroïdie, nous sommes confrontés au fait que les effectifs de cette étude ont été calculés pour une prévalence donnée. Mais en réalité, il existe une discordance entre le taux de prévalence théorique et le taux de prévalence observé. On s'attendait, en effet, à des taux aux alentours de 50% et on constate en réalité des taux de 2 à 4%, voire 0% pour le dogue allemand, le mastiff et le golden retriever. Ceci pose donc un problème d'effectifs, c'est-à-dire trop faible par rapport aux taux observés. De ce fait le degré de précision émis en hypothèse n'est pas respecté et on se retrouve face à des problèmes de précision.

Pour calculer les intervalles de confiance, tout en ayant  $np(1-p) < 5$  ( $n$  : nombre d'individus par race,  $p$  : prévalence de l'hypothyroïdie par race), il faut utiliser la formule exacte du calcul de l'intervalle de confiance utilisant la loi binomiale.

| Races             | Nombre d'hypothyroïdiens sur population totale par race | Intervalle de confiance réel de la prévalence |
|-------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Dogue allemand    | 0 sur 43                                                | 0-8.22%                                       |
| Dogue de Bordeaux | 2 sur 44                                                | 0.56-15.47%                                   |
| Mastiff           | 0 sur 29                                                | 0-11.94%                                      |
| Léonberg          | 1 sur 43                                                | 0.0006-12.29%                                 |
| Golden Retriever  | 0 sur 46                                                | 0-7.71%                                       |

**Tableau XII : Intervalles de confiance réels de la prévalence de l'hypothyroïdie par race étudiée**

Les intervalles de confiance réels sont donc très grands. Il est donc impossible de donner une interprétation des résultats avec les effectifs retenus.

Il serait donc bon dans une étude ultérieure de définir d'autres critères pour émettre les hypothèses et d'utiliser des effectifs plus grands.

Toutefois, nous pouvons constater que, concernant les résultats de l'hypothyroïdie, nous n'avons mis en évidence que des animaux possédant une hypothyroïdie biochimique (et non clinique), c'est-à-dire pour les quels il a été révélé une tT4 inférieur à 15 nmol/L et une TSH supérieure à 0.5 ng/L et ceci ne concerne que 3 animaux sur les 204 animaux retenus dans notre étude, or ces trois animaux n'étaient pas hypofertiles.

Mais à aucun moment au cours des examens cliniques réalisés, il n'a été observé d'animaux possédant les symptômes cliniques classiques d'une hypothyroïdie.

Nous sommes donc face à des animaux ayant les signes biochimiques mais pas les signes cliniques évidents de l'hypothyroïdie.

D'autre part, en étudiant la reproduction de ces animaux, aucun des chiens souffrant de troubles de la fertilité ne possèdent un état d'hypothyroïdie biochimique.

Enfin, chercher à dépister une hypothyroïdie chez des animaux ne souffrant d'aucune anomalie mis à part une fertilité est troublant quand on sait que près de 80% des hypothyroïdiens souffrent de troubles cutanés (l'un des signes d'appel principaux) et que les troubles de la fertilité ne sont cités par aucun auteur comme signes d'appel de l'hypothyroïdie mais plutôt comme signes accompagnant l'hypothyroïdie.

### **4.2.3. Comparaison par rapport à la bibliographie**

#### **4.2.3.1. Bibliographie humaine**

Selon notre étude portant sur cinq races et sur de faible effectif, il semble donc que ni l'association entre une hypothyroxinémie et des troubles de la fertilité, ni même entre une hypothyroïdie et des troubles de la fertilité ne soit prouvée, voire même en fonction du poids porté aux tests et aux examens réalisés, il semble que cette dernière soit invalidée.

Ceci va à l'encontre de ce qui est avancé par certains auteurs chez la femme, citant l'infertilité dans le tableau de l'hypothyroïdie (96), mais va dans le sens de la tendance actuelle (2), remettant en cause le lien entre hypothyroïdie et troubles de la fertilité. En effet, il semble que la fonction ovarienne soit normale chez quelques individus hypothyroïdiens cliniques et chez les hypothyroïdiens subcliniques (individus se rapprochant les plus des animaux entrant dans cette étude).

De la même façon chez l'homme, cette dualité opposant les partisans de l'association entre hypothyroïdie et troubles de la fertilité (41, 44) et ceux de la non association (98) est remise en question, et cette étude semble aller dans le sens d'une non association.

#### **4.2.3.2. Bibliographie vétérinaire**

A l'image de la médecine humaine, en médecine vétérinaire, depuis peu le monde de l'endocrinologie et de la reproduction est soumis à une controverse.

Au-delà des données anciennes, citant l'infertilité comme un problème rencontré dans les cas d'hypothyroïdie chez la femelle (13, 24, 47) et chez le mâle (30, 50, 68), de nouvelles données remettent en question cette hypothèse chez les femelles (4) surtout dans le cas d'une hypothyroïdie subclinique (qui se rapproche plus des individus de notre étude, puisque aucune hypothyroïdie clinique stricte n'a pu être mise en évidence) et chez les mâles (46, 48, 76).

Ainsi à l'image de ces nouvelles informations, notre étude, même si elle est soumise à de nombreuses incertitudes, semble aller dans ce sens.

Mais ces constatations peuvent être liées au fait que dans cette étude nous n'avons été confrontés qu'à trois animaux réellement hypothyroïdiens d'un point de vue biochimique et non d'un point de vue clinique. Notre étude ne nous a donc pas permis de trancher sur la relation entre hypothyroïdie et infertilité.

## **CONCLUSION**

Le résultat de notre étude, malgré toutes les limites qu'elle présente, notamment la discordance entre les taux de prévalence observé et théorique et le manque de précision qui en découle, montre qu'il n'y a pas de différence dans le taux circulant de thyroxine entre des chiens normofertiles et des chiens hypofertiles, dans l'effectif concerné au sein des cinq races choisies arbitrairement.

De même, l'exploration de la thyroïde ne révèle pas de modification de la fonction thyroïdienne, quelque soit le statut reproducteur des animaux étudiés.

L'hypothyroïdie (dans la mesure où simplement trois cas d'hypothyroïdiens biochimiques ont été mis en évidence dans cette étude) ou toute autre anomalie de la thyroïde ne semble pas être mis en évidence lors de trouble de la fertilité, l'inverse n'étant pas forcément vrai.

Cette étude ne permet donc pas de trancher sur la relation entre l'hypothyroïdie et l'infertilité, chez le chien de grande race.

Notre travail a également montré que chez le dogue de Bordeaux, le taux circulant de thyroxine semble être plus bas que dans les autres races. Compte tenu de ces résultats, il serait intéressant d'explorer plus complètement l'évolution des signes cliniques et celle des marqueurs biochimiques (thyroïdiens ou autre) pour essayer de comprendre les retentissements d'une telle information.

Pour pouvoir encore mieux répondre à la question qui nous avait été posé, il serait intéressant d'avoir recours à des techniques plus rigoureuses d'exploration de la fonction thyroïdienne, que celles qui nous sont proposés actuellement (associant à la fois le dosage de T4, celui des anticorps anti-thyroglobulines et celui de la TSH), d'avoir accès à une population plus nombreuse d'animaux avec un sexe ratio meilleur pour augmenter la fiabilité des tests statistiques utilisés, et de collaborer avec des éleveurs nous fournissant des informations rigoureuses moins soumises à leur interprétation subjective.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. AROJOKI M et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecological Endocrinology*. 2000. 14, 127-131
2. BALS-PRATSCH M et al. Episodic variations of prolactin, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, melatonin and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. *Human Reproduction*. 1997. 12, 896-904
3. BEALE K. M., HALLIWELL REW et al. Prevalence of antithyoglobuline antibodies detected by enzyme-linked ImmunoSorbent assay of canine serum. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1990. 196. 745-748
4. BEALE KM et al. Correlation of racing and reproductive performance in greyhounds with response to thyroid function testing. *Journal of the American Animal Hospitalisation Association*. 1992. 28, 263-269
5. BELSHAW BE, ETTINGER SE. Thyroid diseases. Ettinger S. E. eds. *Textbook of veterinary internal medicine*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders W. B. 1983. 1592-1614
6. BENJAMIN S. A., STEAHENS L. C. et al. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Veterinary Pathology*. 1996. 33, 486-494
7. BIGOS S. T., RIDGWAY E. C. et al. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *Journal of clinical Endocrinology Metabolism*. 1978. 46, 317-325
8. BOHNET HG et al. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet*. 1981. 2, 1278
9. BRUN C. L'hypothyroïdie canine: Acquis et actualités. Etude bibliographique. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon 1998
10. BURROW GN. The thyroid gland and reproduction. Yen S.S.C., Jaffe R.B., eds. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders. 1986. 424-440
11. CHASTAIN C. B. Unusual manifestations of hypothyroidism in dogs. Kirk RW, Bonagura J. D. ed. *Current Veterinary therapy XI*. Philadelphia, Saunders R.W. ed. 1992. 330-334
12. CHASTAIN CB, SCHMIDT B. Galactorrhea associated with hypothyroidism in intact bitches. *Journal of the American Animal Hospitalisation Association*. 1980. 16, 851-854

13. CHASTAIN CB. Canine hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1982. 181, 349-353
14. CHOPRA I.J. Evidence against benefit from replacement doses of thyroid hormone in non thyroidal illness: study using turpentine-oil injected rat. *Journal of endocrinal investigation*. 1987. 10, 559-564
15. CHUBB C, HENRY L. The fertility of hypothyroid male mice. *Journal of Reproduction and fertility*. 1988. 83, 819-823
16. CONAWAY DH et al. Clinical and histological features of primary, progressive, familial thyroiditis in a colony of Borzoi dogs. *Veterinary Pathology*. 1985. 22, 439
17. DAVIS LF et al. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1988. 72, 108-112
18. DAY M. J. Ig G subclasses of canine anti-erythrocyte, antinuclear and anti-thyroglobulin autoantibodies. *Research in Veterinary Science*. 1996. 61, 129-135
19. DE LA BALZE F., ARRILLAGA F. et al. Male hypogonadism in hypothyroidism: A study of six cases. *Journal of clinical Endocrinology Metabolism*. 1962. 22, 212-222
20. DEL-RIO AG et al. Thyroid gland and epididymal sperm motility in rats. *Archives of endocrinology*. 1998. 41, 23-6
21. DIXON R. M., MOONEY C. T. Evaluation of serum free thyroxin and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. *Journal of small animals practice*. 1999. 40, 72-78
22. ECKERSALL P. D., WILLIAMS M. E. Thyroid function tests in dogs using radioimmunoassay kits. *Journal of small animals practice*. 1983. 24, 525-532
23. FELDMAN E.C., NELSON R.W. Hypothyroidism. Feldman E.C., Nelson R.W. eds. *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 2nd edition. Philadelphia, Saunders W.B. 1996. 68-117
24. FELDMAN EC, NELSON RW. Infertility, associated breeding disorders, and disorders of sexual development. *Canine Female Reproduction*. Feldman E.C., Nelson R.W. eds. *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 2nd edition. Philadelphia, Saunders W.B. 1996. 68-117, 619-648, 718-733

25. FELDMAN E.C., NELSON R.W. Infertility. Canine Male Reproduction. Feldman E.C., Nelson R.W. eds. Canine and feline endocrinology and reproduction, 2nd edition. Philadelphia, Saunders W.B. 1996. 68-117, 619-648, 718-733
26. FERGUSON DC. The effect of no thyroidal factors on thyroid function tests in dogs. Compendium on Continuing Education of the Practicing Veterinarian. 1988. 10, 1365-1377
27. FERGUSON DC. Update on diagnosis of canine hypothyroidism. Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice. 1994. 24, 515
28. FONTAINE J.J. Les glandes thyroïdes. Cours d'histologie spéciale. Année 1998-1999
29. FONTBONNE A, SILIART B et al. Hormonal findings in dogs and bitches showing reproductive disorders. Journal of reproduction and fertility Supplement. 1993. 47, 553-554
30. FRITZ TE, LOMBARD LS et al. Pathology and familial incidence of orchitis and its relation to thyroiditis in a closed beagle colony. Experimental Molecular Pathology. 1976. 24, 142-158
31. GARNIER F., BENOIT E. Exploration fonctionnelle de l'hypothyroïdie du chien. Encyclopédie vétérinaire, Paris, biologie clinique. 1993. 1400
32. GERHARD I et al. Thyroid and ovarian function in infertile women. Human Reproduction. 1991. 6, 338-345
33. GILBERT K, WALFISH PG. Thyroid function and male reproduction. Bain J, Hafez ESE eds. Diagnosis in Andrology. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers. 1980. 53-60
34. GOSSELIN S.J., CAPEN C.C. et al. Biochemical and immunological investigations on hypothyroidism in dogs. Canadian Journal of Compendium Medecine. 1980. 44, 158-168
35. GRECO DS et al. Congenital hypothyroidism and dwarfism in a family of Giant Schnauzers. Journal of Veterinary Internal Medicine. 1991. 5, 57-65
36. HAINES DM, LORDING PM et al. The detection of canine autoantibodies to thyroid antigens by enzyme-linked ImmunoSorbent assay, hemagglutination and indirect immunofluorescence. Canadian Journal of Compendium Medecine. 1984. 48, 262-267.
37. HALL I.A. Effect of trimethoprim- sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. Journal of American Veterinary Medical Association. 1993. 22, 1959-1962

38. HERIPRET D. Hypothyroïdie canine : le diagnostic et ses difficultés. *Le Point Vétérinaire*. Numéro spécial 2000. 31, 87-93
39. HERIPRET D. L'hypothyroïdie du chien: quand faut-il y penser? *Le Point Vétérinaire*. Numéro spécial 2000. 31, 81-85
40. HERIPRET D. Diagnostic biologique de l'hypothyroïdie. *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*. 1997. 32, 31-42
41. HERNANDEZ JJC et al. Primary hypothyroidism and human spermatogenesis. *Archives of endocrinology*. 1990. 25, 21-27
42. HINKLE P. M., PERONE M. H. Mechanism of thyroid hormone inhibition of thyrotropin releasing hormone action. *Endocrinology*. 1981. 108, 199-205
43. JANNINI EA et al. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocrine Reviews*. 1995. 16, 443-459
44. JAYA KUMAR B et al. Reproductive endocrine functions in men with primary hypothyroidism: Effect of thyroxin replacement. *Hormonal Research*. 1990. 43, 215-218
45. JIANG JY et al. Characteristics of infertility in female hypothyroid (hyt) mice. *Reproduction*. 2001. 122, 695-700
46. JOHNSON CA et al. Effect of 131I-Induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1999. 13, 104-110
47. JOHNSON CA, GRACE JA et al. The effect of maternal illness on perinatal health. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1987. 17, 555-566
48. JOHNSON CA, NACHREINER RF et al. Reproductive manifestations of hypothyroidism. *Canine Practice*. 1997. 22, 29-30
49. JOHNSON CA. Effects of hypothyroidism on canine male infertility. Kirk RW, ed, *Current Veterinary Therapy XIII: Small animal practice*. Philadelphia, WB Saunders. 2000. 940-941
50. JOHNSON CA. Reproductive manifestations of thyroid disease. *Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice*. May 1994. 24, 509-514

51. JOHNSTON SD, ROOT KUSTRITZ M et al. Clinical approach to infertility in the bitch. *Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia, Saunders W.B. 2002. 259-261
52. JOHNSTON SD. Clinical approach to infertility in bitches with primary anestrus. *Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice*. May 1991. 21, 421-425
53. JOHNSTON SD. Premature gonadal failure in female dogs and cats. *Journal of reproduction and fertility Supplement*. 1989. 39, 65-72
54. JOSHI JV et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *Journal of the Postgraduated Medicine*. 1993. 39, 137-141
55. KAPTEIN E. M., HAYS M. T. et al. Thyroid hormone metabolism: a comparative approach. *Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice*. 1984. 14, 721-730
56. KELLY M. J., HILL J. R. Canine myxedema stupor and coma. *Compendium on Continuing Education of Practicing Veterinarian*. 1984. 6, 1049-1057
57. KEMPPAINEN RJ, SARTIN JL. Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotropin, cortisol and thyroxin in dogs. *Journal of endocrinology*. 1984. 96, 293-303
58. KEMPPAINEN RJ, YOUNG D. W. Canine tri-iodothyronine autoantibodies. Kirk R.W., Bonagura J. D. ed. *Current Veterinary therapy XI, Small animal Practice*. Philadelphia, Saunders W. B. ed. Philadelphia. 1992. 327-330
59. KERN T., RIISR.C. Ocular manifestations of secondary hyperlipidemia associated with hypothyroidism and uveitis in a dog. *Journal of the American Animal Hospitalisation Association*. 1980. 16, 907-914
60. KRASSAS GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertility and Sterility*. December 2000. 74, 1063-1070
61. LAGADIC M., COHN-BENDIT F. Tumeurs malignes de la thyroïde chez le chien: étude rétrospective de 137 cas. *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*. 1995. 30, 85-92
62. LARSSON M., PETTERSSON T. Purification and partial characterization of thyroid hormone binding proteins in canine serum. Larsson M, Ph D thesis, Faculty of Veterinary Medicine, Uppsala, Suede. 1987. 124

63. LARSSON MG. Determination of freethyroxine and cholesterol as a new screening test for canine hypothyroidism. *Journal of the American Animal Hospitalisation Association*. 1988. 24, 209-217
64. LEGEAY Y. *Encyclopédie Vétérinaire, Endocrinologie*. Editions techniques, Paris. 1993
65. LINCOLN SR. Screening for hypothyroidism in infertile women. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1999. 44, 455-457
66. LONGSCOPE C. The male and female reproductive systems in hypothyroidism. Werner and Ingbar ed. *The thyroid, a fundamental clinical text*. 7th edition. BRAVERMAN L, UTIGER R, eds. Philadelphia/NewYork: Lippincott-Raven. 1996. 849-852
67. LOTHROP C. D. et al. Canine and feline thyroid function assessment with the thyrotropin-releasing hormone response test. *American Journal of the veterinary Research*. 1984. 45, 2310-2313
68. MANNING PJ. Thyroid gland and arterial lesions of beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. *American Journal of Veterinary Research*. 1979. 40, 820-828
69. MARIGNAC G. M. « Génodermatoses ». *Dermatologie canine : génodermatoses, nutrition, métabolisme, environnement, étiologie incertaine*. Cours du 5 novembre 1997
70. MARIGNAC G. M. Insuffisance thyroïdienne fonctionnelle chez le chien, étude bibliographique. Thèse de doctorat vétérinaire. Maisons-Alfort 1996
71. MERINO G., CARRANZA-LIRA S. et al. Hyperprolactinemia in men with asthenozoospermia, oligozoospermia, or azzospermia. *Archives of Endocrinology*. 1997. 38, 201-206
72. MEYERS-WALLEN VN. Clinical approach to infertile male dogs with sperm in the ejaculate. *Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice*. 1991. 21, 609-633
73. NACHREINER RF, REFSAL KR. Radioimmunoassay monitoring of thyroid hormone concentrations in dogs on thyroid replacement therapy: 2674 cases (1985-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1992. 201, 623-629
74. NACHREINER RF, REFSAL KR. The Michigan State University thyroid function profile. *Canine Practice*. 1997. 22, 45-46.

75. NELSON RW, IHLE SL et al. Serum free thyroxin concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with concurrent illness. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1991. 198, 1401-1407
76. NESBITT GH et al. Canine hypothyroidism: a retrospective study of 108 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1980. 177, 1117-1121
77. NICHOLS R. Update: Diagnostic testing for canine hypothyroidism. *Proceedings of the American College of veterinary Internal Medicine forum, Lake Buena Vista, FL*. 1997, 243-245
78. PANCIERA DL. An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1994. 204, 996-1000
79. PANCIERA D.L., POST K. Effect of oral administration of sulfadiazine and trimethoprim in combination on thyroid function in dogs. *Canadian Journal of veterinary Research*. 1992. 56, 349-352
80. PANCIERA DL. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1994. 204, 761-767
81. PETER AT et al. Association of weak estrual signs and irregular estrous cycles with hypothyroidism in a bitch. *Canadian Veterinary Journal*. 1989. 30, 957-958
82. PETERSON ME, FERGUSON D. C. et al. Thyroid diseases. Ettinger SJ and Feldman EC (eds). *Textbook of veterinary internal medicine*. 1995.
83. PETERSON ME, MELIAN C et al. Measurement of serum total thyroxin, tri-iodothyronine, free thyroxin, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1997. 211, 1396-1402
84. POTTER JD. Hypothyroidism and reproductive failure. *Surgical Gynaecology and Obstetric*. 1980. 150, 251-255
85. PRELAUD P., ROSENBERG D et al. Exploration thyroïdienne. Prélaud P., Rosenberg D. ed. *Dosages hormonaux: exploration fonctionnelle en endocrinologie*. Edition Masson-AFVAC Paris. 2002. 31-62
86. RAMSEY I, HERRTAGE M. Distinguishing normal, sick, and hypothyroid dogs using total thyroxin and thyrotropin concentrations. *Canine Practice*. 1997. 22, 43-44.

87. REFSAL KR, NACHREINER RF. Thyroid hormone antibodies in the dog: Their association with serum concentrations of iodothyronin and thyrotropin and distribution by age, sex, and breed of dog. *Canine Practice*. 1997. 22, 16-17
88. REIMERS T. J., LAWLER D. F. et al. Effects of age, sex and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *American Journal of the veterinary Research*. 1990. 51, 454-457
89. REIMERS TJ et al. Effects of reproductive state on concentrations of thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronine and cortisol in serum of dogs. *Biology of reproduction*. 1984. 31, 148-154
90. ROSYCHUK R. Management of hypothyroidism. Kirk R.W. ed. *Current Veterinary Therapy VIII: Small animal practice*. Philadelphia, WB Saunders. 1983. 869-875
91. RUDAS I., BARTHA T. et al. Impaired local deiodination of thyroxin to triiodothyronin in dogs with symmetrical truncal alopecia. *Veterinarian Research Compendium*. 1994. 18-3, 175-182
92. SCOTT-MONCRIEFF JCR, NELSON RW et al. Comparison of serum concentrations of thyroid stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1998. 212, 387-391
93. SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A. Hormones thyroïdiennes. *Atlas de poche de physiologie. Médecine-Sciences Flammarion*. 2<sup>ème</sup> édition. 1985. 250-251
94. STERLING K. Thyroid hormone action at the cellular level. Ingbar S. H. and Braverman L. E. (eds). *The thyroid*, 5th ed, J. B. Lippincot. Philadelphia. 1986. 219-223
95. THACKER EL. Etiology of adult-onset canine auto-immune hypothyroidism. *Canine Practice*. 1997. 22, 12-13
96. THOMAS R, REID RL. Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstetrics and Gynecology*. November 1987. 70-5, 789-797
97. TOMA B., DUFOUR B. Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeure. *Association pour l'Etude de l'Epidémiologie des Maladies Animales*. 1996. 131-133
98. TRUMMER H et al. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertility and Sterility*. August 2001. 76, 254-257

- 99. YOUNG DW. Antibodies to thyroid hormone and thyroglobulin in canine autoimmune lymphocytic thyroiditis. Canine Practice. 1997. 22, 14-15**
- 100. ZEISS C. J., WADDLE G. hypothyroidism and atherosclerosis in dogs. Compendium on Continuing Education of Practicing Veterinarian. 1995. 17, 1117-1124**

## **ANNEXES**

# **1. QUESTIONNAIRES**

## **1.1. Questionnaire sur les femelles**

### **Enquête sur l'implication de la fonction thyroïdienne Dans les troubles de la reproduction Chez la chienne**

#### **A. Informations d'ordre général**

Nom du propriétaire : \_\_\_\_\_

Adresse du propriétaire : \_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

Nom du chien : \_\_\_\_\_

Race : \_\_\_\_\_

Age du chien : \_\_\_\_\_

#### **B. Historique médical général (hors troubles de la reproduction)**

1. Vaccins et fréquence : \_\_\_\_\_

2. Vermifugation et fréquence : \_\_\_\_\_

3. Maladies antérieures : \_\_\_\_\_

4. Problèmes généraux :

- Vomissements :

Oui Non

- Diarrhée :

Oui Non

- Prise de boisson importante :

Oui Non

- Emission d'urine importante :

Oui Non

- Capacité pour se déplacer ou jouer normale :

Oui Non

- Poids et taille normaux :

Oui Non

- Problèmes de poils ou de peau :

Oui Non

- Autres problèmes :

Oui Non

5. Tests thyroïdiens déjà effectués :

Oui Non

Résultats : \_\_\_\_\_

6. Traitement thyroïdien :

- Antérieur :

Oui Non

Dose : \_\_\_\_\_

- Actuel :

Oui Non

Dose : \_\_\_\_\_

7. Traitement médical actuel de n'importe quel type :

Oui Non

Médicament et dose : \_\_\_\_\_

8. Traitement reçu contre les puces et contre les démangeaisons :

Oui Non

Médicament et dose : \_\_\_\_\_

9. Aliments et suppléments alimentaires : \_\_\_\_\_

#### **C. Historique du cycle reproducteur**

1. Femelle cyclée :

Oui Non

Date des premières chaleurs : \_\_\_\_\_

Date des dernières chaleurs : \_\_\_\_\_

2. Intervalles entre les chaleurs : \_\_\_\_\_

2'. Durée des chaleurs : \_\_\_\_\_

3. Nombre total de chaleurs : \_\_\_\_\_

4. Nombre de jours pour les pertes sanguines (moyenne sur les 2-3 derniers cycles) : \_\_\_\_\_

5. Nombre de jours de présentation au mâle (moyenne sur les 2-3 derniers cycles) : \_\_\_\_\_

6. Mise en évidence d'écoulements anormaux pendant les chaleurs : \_\_\_\_\_

Si oui, description : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7. Affections génitales antérieures : Oui Non

Si oui, description : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8. Essai de traitement hormonal : Oui Non

Si oui, description : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**D. Historique de la mise à la reproduction**

1. Début d'apparition des chaleurs, critères utilisés : - Comportement (étalon souffleur) : ( )

- Ecoulements sanguins : ( )

- Frottis : ( )

- autres : ( ) \_\_\_\_\_

1'. Acceptation du chevauchement et de la pénétration : Oui Non

1''. Etalon

Nom du propriétaire : \_\_\_\_\_

Nom du chien : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

2. Nombre de saillies par chaleur : \_\_\_\_\_

3. Choix des dates de saillies : \_\_\_\_\_

Saillies fécondantes : Date : \_\_\_\_\_ Résultats : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_ Résultats : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_ Résultats : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_ Résultats : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_ Résultats : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_ Résultats : \_\_\_\_\_

Saillies non fécondantes : Date : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

4. Saillies par un mâle ayant déjà engendré au cours des 6 derniers mois : Oui Non

ou au cours des deux dernières années : Oui Non

5. Observations de délivrance : Oui Non

6. Durée moyenne de la mise bas : \_\_\_\_\_

7. Délivrance ou non délivrance : \_\_\_\_\_

8. Mise bas par voie naturelle ou par césarienne : \_\_\_\_\_

**E. Historique de la gestation**

1. Portées : Dates : \_\_\_\_\_ Taille : \_\_\_\_\_ Nombre de mort-nés : \_\_\_\_\_

Nombres de chiots morts avant 15 jour : \_\_\_\_\_

Dates : \_\_\_\_\_ Taille : \_\_\_\_\_ Nombre de mort-nés : \_\_\_\_\_

Nombres de chiots morts avant 15 jour : \_\_\_\_\_

Dates : \_\_\_\_\_ Taille : \_\_\_\_\_ Nombre de mort-nés : \_\_\_\_\_

Nombres de chiots morts avant 15 jour : \_\_\_\_\_

Dates : \_\_\_\_\_ Taille : \_\_\_\_\_ Nombre de mort-nés : \_\_\_\_\_

Nombres de chiots morts avant 15 jour : \_\_\_\_\_

2. Femelles restées vides : Oui Non Nombres de fois : \_\_\_\_\_

3. Avortements : Oui Non Mise en évidence : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4. Diagnostic précoce de la gestation : Oui Non

Examens de la gestation au 7<sup>ème</sup> jour : \_\_\_\_\_

14<sup>ème</sup> jour : \_\_\_\_\_  
 21<sup>ème</sup> jour : \_\_\_\_\_  
 28<sup>ème</sup> jour : \_\_\_\_\_  
 35<sup>ème</sup> jour : \_\_\_\_\_  
 45<sup>ème</sup> jour : \_\_\_\_\_

5. Résorption fœtale : \_\_\_\_\_ Oui Non

Mise en évidence : \_\_\_\_\_

6. Traitement pour problèmes d'accouplement : \_\_\_\_\_

7. Titre en anticorps anti-Brucella : \_\_\_\_\_ Date du dernier titrage : \_\_\_\_\_

8. Pyomètre : Oui Non Vaginite : Oui Non

9. Traitement médical pour prévenir ou retarder les chaleurs : Oui Non

Si oui, nom du médicament et traitement : \_\_\_\_\_

10. Perte vaginal actuelle ou ancienne : \_\_\_\_\_

#### F. Examen clinique

1. Etat d'entretien : Maigre ( ) Bon ( ) Gras ( )

1'. Paramètres vitaux : Température : \_\_\_\_ °C Muqueuses : \_\_\_\_\_ Déshydratation : \_\_\_\_\_ %

2. Auscultation thoracique : \_\_\_\_\_

3. Palpation abdominale : \_\_\_\_\_

4 Remarques diverses : \_\_\_\_\_

5. Examen de l'appareil génital (vulve) : Malformations Oui Non

Si oui, description : \_\_\_\_\_

Rougeur : Oui Non

Écoulements : Oui Non

Douleur : Oui Non

#### G. Historique du chenil

Troubles de la reproduction chez d'autres chiennes du chenil : Oui Non

Si oui, description : \_\_\_\_\_

#### H. Pedigree

Troubles de la reproduction chez d'autres chiennes de la lignée: Oui Non

Si oui, description : \_\_\_\_\_

#### I. Informations diverses

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## **1.2. Questionnaire sur les mâles**

### **Enquête sur l'implication de la fonction thyroïdienne Dans les troubles de la reproduction Chez le chien**

#### **A. Informations d'ordre général**

Nom du propriétaire : \_\_\_\_\_

Adresse du propriétaire : \_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

Nom du chien : \_\_\_\_\_ Race : \_\_\_\_\_

Age du chien : \_\_\_\_\_

#### **B. Historique médical général (hors troubles de la reproduction)**

1. Vaccins et fréquence : \_\_\_\_\_

2. Vermifugation et fréquence : \_\_\_\_\_

3. Maladies antérieures : \_\_\_\_\_

4. Traumatismes antérieurs : \_\_\_\_\_ Oui Non

5. Problèmes généraux : \_\_\_\_\_

- Vomissements : \_\_\_\_\_ Oui Non

- Diarrhée : \_\_\_\_\_ Oui Non

- Prise de boisson importante : \_\_\_\_\_ Oui Non

- Emission d'urine importante : \_\_\_\_\_ Oui Non

- Capacité pour se déplacer ou jouer normale : \_\_\_\_\_ Oui Non

- Poids et taille normaux : \_\_\_\_\_ Oui Non

- Problèmes de poils ou de peau : \_\_\_\_\_ Oui Non

- Autres problèmes : \_\_\_\_\_ Oui Non

6. Tests thyroïdiens déjà effectués : \_\_\_\_\_ Oui Non

Résultats : \_\_\_\_\_

7. Traitement thyroïdien : \_\_\_\_\_

- Antérieur : \_\_\_\_\_ Oui Non Dose : \_\_\_\_\_

- Actuel : \_\_\_\_\_ Oui Non Dose : \_\_\_\_\_

8. Traitement médical actuel de n'importe quel type : \_\_\_\_\_ Oui Non

Médicament et dose : \_\_\_\_\_

9. Dressage : attaque ou obéissance \_\_\_\_\_ Oui Non Date \_\_\_\_\_

10. Participation aux expositions \_\_\_\_\_ Oui Non

si oui, fréquence, méthode de transport, dernière exposition : \_\_\_\_\_

11. Aliments et suppléments alimentaires : \_\_\_\_\_

#### **C. Informations diverses (I)**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

D. Historique de la reproduction

|                                                           |       |     |
|-----------------------------------------------------------|-------|-----|
| 1. Reproducteur éprouvé :                                 | Oui   | Non |
| Age lors de la 1 <sup>ère</sup> saillie : _____           |       |     |
| Date de la dernière saillie fécondante : _____            |       |     |
| 2. Nombre, date, résultats des saillies :                 | _____ |     |
| _____                                                     |       |     |
| _____                                                     |       |     |
| _____                                                     |       |     |
| 2'. Nombre de saillie non fécondantes ultérieures : _____ |       |     |
| Sur la même chienne : ( )                                 |       |     |
| Sur des chiennes différentes : ( )                        |       |     |
| Nombre : _____                                            |       |     |
| 3. Libido en présence d'une femelle en oestrus :          | Oui   | Non |
| Sinon dans le passé :                                     | Oui   | Non |
| Date : _____                                              |       |     |
| 4. Achèvement de l'érection :                             | Oui   | Non |
| de l'intromission :                                       | Oui   | Non |
| douleur :                                                 | Oui   | Non |
| de l'attachement (si oui, durée : _____)                  | Oui   | Non |
| 5. Ejaculation :                                          | Oui   | Non |
| Avant intromission                                        | Oui   | Non |
| 6. Fréquence de l'utilisation en saillie :                | _____ |     |
| 7. Titre en anticorps anti-Brucella :                     | _____ |     |
| Date du dernier :                                         | _____ |     |
| 8. Spermogramme :                                         | Oui   | Non |
| Date du dernier :                                         | _____ |     |
| Résultats :                                               | _____ |     |
| _____                                                     |       |     |
| _____                                                     |       |     |
| _____                                                     |       |     |
| _____                                                     |       |     |
| _____                                                     |       |     |
| _____                                                     |       |     |

E. Examen clinique

|                                                             |                                        |                   |                          |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|--------------------------|
| 1. Etat d'entretien :                                       | Maigre ( )                             | Bon ( )           | Gras ( )                 |
| 1'. Paramètres vitaux :                                     | Température : _____ °C                 | Muqueuses : _____ | Déshydratation : _____ % |
| 2. Auscultation thoracique :                                | _____                                  |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |
| 3. Palpation abdominale :                                   | _____                                  |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |
| 4 Remarques diverses :                                      | _____                                  |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |
| 5. Examen de l'appareil génital :                           | _____                                  |                   |                          |
| Pénis :                                                     | Décharge préputiale :                  | Oui               | Non                      |
| Si oui, la décrire, moment d'apparition, traitement : _____ |                                        |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |
| Rougeur :                                                   |                                        |                   |                          |
| Malformation :                                              |                                        |                   |                          |
| Si oui, description : _____                                 |                                        |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |
| Testicules :                                                | Gonflement :                           | Oui               | Non                      |
|                                                             | Douleur :                              | Oui               | Non                      |
|                                                             | Rougeur :                              | Oui               | Non                      |
|                                                             | Dermatite :                            | Oui               | Non                      |
|                                                             | Descente :                             | Oui               | Non                      |
|                                                             | Changement de consistance ou de taille | Oui               | Non                      |
| Si oui, description : _____                                 |                                        |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |
| _____                                                       |                                        |                   |                          |

F. Historique du chenil

Troubles de la reproduction chez d'autres chiens ou chiennes du chenil : Oui Non

Si oui, description : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

G. Pedigree

Troubles de la reproduction chez d'autres chiens ou chiennes de la lignée: Oui Non

Si oui, description : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

H. Informations diverses (II)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **2. RECAPITULATIF DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE**

### **2.1. Questionnaire du doque allemand**

| Code | Age       | Sexe | Etat clinique général               | Appareil reproducteur                              |
|------|-----------|------|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 231  | 10 ans    | F    | Ras, testée hypothyroïdie à 8 ans   | Ras                                                |
| 232  | 3 ans 1/2 | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 233  | 2 ans 1/2 | F    | Ras                                 | Ecoulements vulvaires (Mise Bas il y a 3 semaines) |
| 234  | 3 ans 1/2 | F    | Ras                                 | Ras (Mises Bas il y a 2 semaines)                  |
| 235  | 6 ans     | F    | Ras                                 | Rougeurs vulvaires                                 |
| 236  | 5 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 237  | 2 ans 1/2 | F    | Suspension de la vessie             | Vaginite à répétition                              |
| 238  | 2 ans 1/2 | M    | Ras                                 | Ras                                                |
| 219  | 4 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 230  | 5 ans     | F    | Ras                                 | En chaleur, ptose vaginale                         |
| 229  | 5 ans     | F    | Ras                                 | Rougeurs vulvaires                                 |
| 228  | 3 ans 1/2 | F    | Plaie au postérieur gauche          | Ras                                                |
| 227  | 6 ans     | F    | MEG                                 | Ras                                                |
| 226  | 2 ans     | M    | Ras                                 | Ras                                                |
| 225  | 4 ans     | F    | Ras                                 | Gonflements mammaires                              |
| 224  | 3 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 223  | 5 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 222  | 4 ans     | F    | Ras                                 | Ras (en chaleur)                                   |
| 220  | 3 ans     | F    | Ras                                 | Anomalie du plancher vaginal                       |
| 217  | 4 ans 1/2 | M    | Ras                                 | Ras                                                |
| 218  | 3 ans     | M    | Ras                                 | Ras                                                |
| 216  | 4 ans 1/2 | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 215  | 4 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 214  | 3ans 1/2  | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 213  | 4 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 212  | 6 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 211  | 10 ans    | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 210  | 6 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 209  | 3 ans     | F    | Ras (Suspicion de Maladie de Carré) | Ras                                                |
| 208  | 3 ans 1/2 | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 207  | 4 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 206  | 3 ans     | M    | Ras                                 | Ras                                                |
| 205  | 4 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 204  | 3 ans 1/2 | M    | Ras (Toux de Chenil (TC) à 18 mois) | Ras                                                |
| 203  | 3 ans 1/2 | F    | Ras (TC à 18 mois)                  | Ras                                                |
| 202  | 3 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 201  | 2 ans     | M    | Ras                                 | Ras, spermogramme ok                               |
| 200  | 2 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 199  | 4 ans     | M    | Ras                                 | Ras                                                |
| 198  | 5 ans     | F    | Ras                                 | Pertes vulvaires                                   |
| 197  | 5 ans 1/2 | M    | Ras                                 | Ras                                                |
| 196  | 7 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |
| 195  | 4 ans     | F    | Ras                                 | Ras                                                |

| Code | Historique de la reproduction (I : intervalles en entre chaleurs, Q : âge des premières chaleurs, x*(nombre de chiots -morts –nés) | T4 basal    | TSH basal   |   | résultats |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---|-----------|
| 231  | I: 6mois,1*(7,7,8,8)                                                                                                               | 23,5        | <b>0,7</b>  | a | NF        |
| 232  | 1IA (9), 1*0+1*?                                                                                                                   | 31,6        | 0,25        | N | I         |
| 233  | 1*(9-2)                                                                                                                            | 34,2        | 0,29        | N | NF        |
| 234  | I:6 mois, 1*(3-1)                                                                                                                  | 33,9        | 0,48        | N | NF        |
| 235  | I:6-8 mois, 1*15+4*0+1*? , césarienne                                                                                              | 32,7        | 0,16        | N | I         |
| 236  | I:6 mois, 1*(11,9)                                                                                                                 | 20,5        | <b>0,55</b> | a | I         |
| 237  | 1*0(défaut Corps Jaune), 1*(10,13-1), 1 césarienne, I: 6 mois                                                                      | 51,9        | 0,21        | N | NF        |
| 238  | 3*OK                                                                                                                               | 28,4        | 0,43        | N | NF        |
| 219  | Q:10 mois/ I:10 mois, 1*12(-3)+1*0                                                                                                 | 24,4        | 0,38        | N | I         |
| 230  | 1*7+1*0                                                                                                                            | 26,1        | 0,09        | N | I         |
| 229  | 1*6(-1)+1*0                                                                                                                        | 34,3        | 0,19        | N | I         |
| 228  | Q:14 mois/ I:6mois, 2*0                                                                                                            | 32          | 0,21        | N | HF        |
| 227  | Q:10 mois/ I:6-7 mois, 1*7+1*3+1*0                                                                                                 | 30,4        | 0,09        | N | I         |
| 226  | 1ère X :20 mois, 1*0                                                                                                               | 32,9        | 0,09        | N | I         |
| 225  | 1*9                                                                                                                                | 30,8        | 0,15        | N | NF        |
| 224  | 1*6, césarienne                                                                                                                    | 29,5        | 0,2         | N | NF        |
| 223  | Q:10 mois/ I:8-9mois, 1*3+1*0, césarienne                                                                                          | 34,7        | 0,12        | N | I         |
| 222  | 1*4                                                                                                                                | <b>14,6</b> | 0,29        | b | NF        |
| 220  | Q:12 mois/I:6 mois, 1*0                                                                                                            | 38,7        | <b>0,57</b> | a | I         |
| 217  | 1ère X : 15 mois, 4*8                                                                                                              | 28,7        | 0,17        | N | NF        |
| 218  | 1 <sup>ère</sup> X: 15 mois, 2*0 + 4-5*5-6                                                                                         | 24,4        | 0,2         | N | HF        |
| 216  | 2*(1-2), 2 césariennes                                                                                                             | 31,4        | <b>0,63</b> | a | NF        |
| 215  | 1*10                                                                                                                               | <b>17,5</b> | 0,23        |   |           |

## 2.2. Questionnaire du doque de Bordeaux

| Code | Age       | Sexe | Etat clinique général                              | Appareil reproducteur (IA : insémination artificielle)     |
|------|-----------|------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 192  | 5 ans     | M    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 191  | 7 ans     | F    | Ras (cystite à 8 mois)                             | Ras                                                        |
| 190  | 2 ans 1/2 | F    | Ras (T4 déjà effectué: N)                          | Ras                                                        |
| 189  | 2 ans 1/2 | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 188  | 4 ans     | F    | Ras (trait T4 pendant 6 mois, arrêt 1 mois)        | Ras (Mise Bas il y a 3 semaines, opérée prolapsus vaginal) |
| 187  | 2 ans 1/2 | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 186  | 4 ans     | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 185  | 1 an 1/2  | F    | Ras (anxiété traitée à la sélégiline)              | Ras (peu de pertes sanguines)                              |
| 184  | 1 an 1/2  | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 183  | 3 ans 1/2 | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 182  | 3 ans 1/2 | F    | Ras                                                | Petite vulve (IA seulement)                                |
| 181  | 7 ans     | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 180  | 2 ans 1/2 | M    | Ras                                                | Problème d'hématome du fourreau (IA)                       |
| 179  | 2 ans     | F    | Ras                                                | Pertes sanguines > 3 semaines                              |
| 178  | 2 ans     | F    | Ras                                                | Pertes sanguines > 3 semaines                              |
| 177  | 3 ans 1/2 | F    | Ras                                                | Ras (relaxine)                                             |
| 176  | 3 ans     | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 175  | 1 an 1/2  | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 174  | 3 ans     | F    | Ras                                                | Pas de Q depuis 02/2002                                    |
| 173  | 2 ans     | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 172  | 5 ans     | F    | Hot Spot                                           | Ras                                                        |
| 171  | 3 ans     | M    | Dépilation, lichenification, infection cutanée cou | décharge prépuce importante                                |
| 170  | 3 ans     | F    | Ras                                                | Pb de malformation dans lignée                             |
| 169  | 2 ans     | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 168  | 2 ans 1/2 | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 167  | 2 ans 1/2 | M    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 166  | 4 ans 1/2 | M    | Panostéite à 9 mois, allergie pollen               | IA seulement (fT4=7,08/8,57)                               |
| 165  | 4 ans 1/2 | M    | Pigmentation bilatérale des flancs                 | Spermogramme OK                                            |
| 164  | 2 ans 1/2 | F    | Ras                                                | Ecoulements vulvaires avant chaleurs                       |
| 163  | 7 ans     | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 162  | 3 ans 1/2 | M    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 161  | 4 ans 1/2 | F    | Boiterie, toux traitées, plaie de morsure          | 02/2000: vaginite post-partum, kyste ovarien               |
| 160  | 2 ans     | M    | œil G crevé                                        | Ras                                                        |
| 159  | 2 ans     | F    | Ras                                                | pas d'ovulation                                            |
| 158  | 4 ans 1/2 | F    | Ras                                                | Ras (pas de contrôle de gestation)                         |
| 157  | 5 ans 1/2 | F    | DAPP                                               | Ras                                                        |
| 156  | 4 ans     | F    | Ras                                                | Pas de lait                                                |
| 155  | 8 ans     | F    | Dépilation abdominale                              | Ras                                                        |
| 154  | 6 ans     | M    | Dépilation bilatérale des flancs                   | Ras                                                        |
| 153  | 4 ans     | F    | Epaississement du ligament vertébral: déficit post | Dépilation bilatérale après chaque chaleur                 |
| 152  | 4 ans 1/2 | F    | Ras                                                | Ras                                                        |
| 151  | 5 ans     | M    | Ras                                                | Ras (Insémination naturelle)                               |
| 150  | 6 ans     | F    | Ras                                                | Atonie ut en 09/2001                                       |
| 149  | 7 ans     | F    | Ras                                                | Métrite à 9 mois traitée pendant 1 mois                    |

| Code | Historique de la reproduction (I : intervalles en entre chaleurs, Q : âge des premières chaleurs, x*(nombre de chiots -morts –nés) | T4 basal    | TSH basal   |   | résultats |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---|-----------|
| 192  | 1èreX:15 mois/2*0+1*(4-2,10-4)                                                                                                     | 21,5        | <b>0,54</b> | a | I         |
| 191  | Q: 11 mois/I:8 mois, 2*0 de suite+ 1*(9,4-2)                                                                                       | 26          | 0,4         |   | HF        |
| 190  | 1*0                                                                                                                                | 22,6        | 0,33        |   | I         |
| 189  | Q: 11 mois/I:8 mois, 1*0 + 1*(8,9)                                                                                                 | 28,5        | 0,5         |   | I         |
| 188  | Q: 11 mois/I:8 mois, 2*0 de suite+ 1*(10-7,4-2), 01/2000 césarienne                                                                | <b>10,6</b> | 0,08        | b | HF        |
| 187  | Q: 11 mois/I:8 mois, 1*0 + 1*                                                                                                      | 24,2        | 0,29        |   | I         |
| 186  | Q: 10 mois/I:6 mois, 1*(8-1,10,14-1,9)                                                                                             | <b>19,1</b> | 0,31        | b | NF        |
| 185  | Q: 10 mois/I:5 mois, pas d'ovulation la 1ère X                                                                                     | 28,6        | 0,15        |   | HF        |
| 184  | Q:16 mois, 1*(12-2) lors 1ère Q, césarienne (utérus atone)                                                                         | 23,2        | 0,16        |   | I         |
| 183  | Q: 16 mois/I:9 mois,1*(13-1,13,13-1), par césarienne                                                                               | <b>17,1</b> | 0,24        | b | NF        |
| 182  | Q:14 mois/I:7 mois, 1*0(chaleurs persistantes) + 1*(8-2,4-2)                                                                       | 42,5        | 0,4         |   | I         |
| 181  | Q: 8 mois/I: 6mois, 2*0 + 1*(4-2,1-1,3-1,3-1) par césarienne                                                                       | 21,2        | 0,25        |   | HF        |
| 180  | 1èe X: 16 mois,2*0 + père de 60 chiots (environ 4 fois par an)                                                                     | <b>6,1</b>  | 0,16        | b | I         |
| 179  | Q:10 mois/I:6 mois, 1*0                                                                                                            | 21,6        | 0,07        |   | I         |
| 178  | Q:9-10 mois/I: 6 mois, Progestérone = 0,5-1                                                                                        | <b>15,3</b> | 0,07        | b | I         |
| 177  | Q:9 mois/I:6 mois, 1*(7-1,8) + 1*0                                                                                                 | <b>13,5</b> | 0,31        | b | I         |
| 176  | Q:10 mois/I: 6 mois, 1*0 + 1*(8-2,7), césarienne (10/2001)                                                                         | <b>17,3</b> | 0,36        | b | I         |
| 175  | 1*(7-1)                                                                                                                            | 27,3        | 0,07        | N | NF        |
| 174  | 2ème Q: 15 mois, 1*7 + 1*0                                                                                                         | <b>16,8</b> | 0,11        | b | I         |
| 173  | Q: 11 mois/I:7 mois,1* ?                                                                                                           | 31,2        | 0,29        |   | I         |
| 172  | achetée à 2 ans, 1*(8,5-1,4-1) + 4*0 de suite                                                                                      | 24,4        | 0,09        |   | HF        |
| 171  | 1*0 +1*(8,4)                                                                                                                       | <b>14,2</b> | 0,08        | b | I         |
| 170  | Q:10 mois, 2*0                                                                                                                     | 21,4        | 0,26        |   | HF        |
| 169  | 1*0                                                                                                                                | <b>14,7</b> | 0,29        | b | I         |
| 168  | 1*(11-4), 4 malformés                                                                                                              | <b>12,7</b> | 0,33        | b | NF        |
| 167  | 1*(11-4), 4 malformés                                                                                                              | 21,6        | 0,22        | N | NF        |
| 166  | 1èreX: 18 mois, 2*0 +1*(6,6,6,6,3,7,6,6)                                                                                           | <b>18,4</b> | 0,15        | b | I         |
| 165  | 1ère X: 17 mois, 8*0 + 1*(8,11,4,5,8,2)                                                                                            | <b>14,2</b> | 0,19        | b | I         |

### **2.3. Questionnaire du mastiff**

| Code | Age          | Sexe | Etat clinique général                                                | Appareil reproducteur              |
|------|--------------|------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 104  | 4 ans<br>1/2 | M    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 103  | 3 ans<br>1/2 | F    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 102  | 3 ans<br>1/2 | F    | dépilation sur poitrail depuis 8-9 mois                              | Ras                                |
| 101  | 2 ans        | F    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 100  | 4 ans<br>1/2 | M    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 99   | 4 ans        | F    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 98   | 4 ans        | F    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 97   | 2 ans<br>1/2 | F    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 96   | 4 ans        | M    | Dépilation à base de tête                                            | Décharge prépucciale               |
| 95   | 2 ans        | F    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 94   | 3 ans        | F    | Dépilation base tête + queue                                         | Ras                                |
| 93   | 3 ans        | F    | Ras                                                                  | herpès génital (20 mois), gestante |
| 92   | 5 ans        | F    | Ras                                                                  | Plaques hyperpigmentées            |
| 91   | 2 ans        | M    | Vertèbres lombaires soudées                                          | Ras                                |
| 90   | 5 ans        | F    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 89   | 5 ans        | M    | Démodicie                                                            | Prostate                           |
| 88   | 2 ans        | F    | Epaississement cartilage auriculaire                                 | Gestante                           |
| 87   | 8 ans        | M    | Pb de calculs urinaires                                              | Ras (en chaleur)                   |
| 86   | 4 ans<br>1/2 | F    | Dépilation, constipation, infection patte (klebsiella, enterococcus) | Pb de vaginite                     |
| 85   | 3 ans        | F    | Dépilation et hyperpigmentation dorsale                              | vaginite                           |
| 84   | 4 ans        | F    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 83   | 2 ans        | M    | radius curvus                                                        | Ras                                |
| 82   | 2 ans<br>1/2 | F    | Ras                                                                  | Ras                                |
| 81   | 5 ans        | F    | Ras                                                                  | Test herpès/néosporose -           |
| 11   | 5 ans        | F    | Dépilation                                                           | test herpès +, métrite (07/02)     |
| 14   | 3 ans<br>1/2 | F    | Dépilation                                                           | test herpès +                      |
| 16   | 5 ans        | F    | Ras                                                                  | test herpès +, pyomètre en 1999    |
| 17   | 7 ans        | M    | Dermite au niveau du cou                                             | test herpès +                      |
| 18   | 5 ans        | M    | Ras                                                                  | test herpès +                      |
| 19   | 5 ans        | F    | 89 kg                                                                | test herpès +                      |

| Code | Historique de la reproduction                                                 | T4<br>basal | TSH<br>basal |   | résultats |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|---|-----------|
| 104  | pas de monte naturelle; 1ère X:18-24 mois, 1*(6,3-4,12,6)                     | 35,5        | 0,18         | N | NF        |
| 103  | Q: 9 mois/l:6 mois, 1*(5-2, 5-1, 5-1), césarienne, lignée peu prolifique      | 22,1        | 0,27         | N | NF        |
| 102  | Q: 9 mois/l: 6 mois, 1*2+3*0, problème lié à utrogestan (utilisation longue)  | 35,3        | 0,34         | N | HF        |
| 101  | Q: 9 mois/l:6 mois, 1*(7-2)                                                   | 30,5        | 0,21         | N | NF        |
| 100  | 1èreX: 2 ans 1/2, 2*6+1*0                                                     | 20,5        | 0,08         | N | I         |
| 99   | Q:9 mois/l: 9 mois,1*(8-1,7-3)1*0                                             | 46,8        | 0,08         | N | I         |
| 98   | Q:9 mois/l: 9 mois,1*(6-2)+1*0                                                | 45,7        | 0,14         | N | I         |
| 97   | 1*0                                                                           | 57,7        | 0,1          | N | I         |
| 96   | 1èreX: 2ans, 2*0+5*OK                                                         | <b>15,9</b> | 0,16         | b | I         |
| 95   |                                                                               | 44,5        | 0,08         | N |           |
| 94   | Q:6-8 mois/lA: 6 mois, 1*5+1*0, césarienne, lignée peu proliférative          | 29,5        | 0,11         | N | I         |
| 93   | Q:18 mois/l:6 mois, 1*(11-2/9 herpès,17-2), lignée peu proliférative          | 33,9        | 0,21         | N | NF        |
| 92   | Q: 18 mois/l:6 mois, 1*(12-2-1)+3*0(de suite)+1*?, césarienne                 | 45,2        | 0,2          | N | HF        |
| 91   | 1ère X :14 mois, 1*0(herpès)+1*?                                              | 31,1        | 0,08         | N | I         |
| 90   | l: 8-10 mois, 1*(7-3)+2*0(de suite)                                           | 40,5        | 0,07         | N | HF        |
| 89   | 1*0+1*(8,2-1,?)                                                               | 30,6        | 0,12         | N | I         |
| 88   | 1*0+1*?                                                                       | 36,5        | 0,14         | N | I         |
| 87   | 3*0(Mioumiou)+1*(6,8,9-3,4,4),>50                                             | <b>19,8</b> | 0,08         | b | NF        |
| 86   | 3*0                                                                           | 26,9        | 0,11         | N | HF        |
| 85   | 1*0+1*(5-2)                                                                   | 31,7        | 0,11         | N | I         |
| 84   | 1*10+3*0(dernières de suite)                                                  | 33,8        | 0,07         | N | HF        |
| 83   | 1*12                                                                          | 31,1        | 0,12         | N | NF        |
| 82   | 1*0+1*12                                                                      | 24,1        | 0,08         | N | I         |
| 81   | Q:9 mois/l:6 mois, 1*10, césarienne par abs de contraction, lait clair        | 34,4        | 0,09         | N | NF        |
| 11   | Q:2 ans/l:6 mois,4-5*0 (dernière X: avortement >1 mois)                       | 22,9        | 0,31         | N | HF        |
| 14   | Q: 18 mois/l:6 mois, 4x gestante, césarienne et chiots mort-nés (ictère)      | 51,4        | 0,08         | N | HF        |
| 16   | Q: 15 mois/l: 6 mois, 3*0( chiots mort-nés, chiot mort à 15j), pas de travail | 35,8        | 0,06         | N | HF        |
| 17   | 1ère X: 2 ans, 20chiots, 5*0                                                  | 45,2        | 0,09         | N | I         |
| 18   | 1*10+1*1                                                                      | 33,3        | 0,17         | N | NF        |
| 19   | Q: 15 mois/l: 6 mois,1*9+1*0                                                  | 26,1        | 0,27         | N | I         |

## 2.4. Questionnaire du léonberg

| Code | Age       | Sexe | Etat clinique général                           | Appareil reproducteur                  |
|------|-----------|------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 148  | 5 ans     | M    | Infection urinaire en 01/02                     | Prostate ok, peu de Phase prostatique  |
| 147  | 5 ans     | F    | Ras                                             | en chaleur                             |
| 146  | 4 ans     | F    | Dépilation base queue et arrière train          | Ras                                    |
| 145  | 2 ans 1/2 | F    | Ras                                             | MB il y a 1 mois                       |
| 144  | 5 ans     | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 143  | /         | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 142  | 7 ans     | F    | Ras                                             | En chaleur                             |
| 141  | 10 ans    | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 140  | 4 ans 1/2 | F    | Ras                                             | Plaie de léchage post                  |
| 139  | 3 ans 1/2 | M    | Chien anorexique à 1 an                         | manque de spermatozoïdes, azoospermie  |
| 138  | 3 ans 1/2 | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 137  | 3 ans 1/2 | F    | Otite                                           | herpès-virose -                        |
| 136  | 3 ans 1/2 | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 135  | 7 ans     | M    | Ras                                             | Ras                                    |
| 134  | 3 ans     | F    | ft4=17: TSH=0,3                                 | Ras                                    |
| 133  | 3 ans     | F    | entropion de naissance, problème rénal à 8 mois | Ras                                    |
| 132  | 3 ans     | F    | sténose infantile->Infection urinaire           | Petite vulve                           |
| 131  | 4 ans     | M    | problème d'embonpoint                           | Ras                                    |
| 130  | 5 ans     | M    | torsion à 1 an                                  | Ras                                    |
| 129  | 7 ans     | F    | Ras                                             | métrite à chaque chaleur (intramycine) |
| 128  | 6 ans     | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 127  | 6 ans     | F    | Invagination intestinale à 2 ans                | 1 métrite                              |
| 126  | 4 ans     | F    | Ras                                             | métrite                                |
| 125  | 7 ans     | F    | fracture des doigts                             | Ras                                    |
| 124  | 3 ans     | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 123  | 4 ans     | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 122  | 5 ans     | F    | Ras                                             | début de vaginite en 11/01             |
| 121  | 3 ans     | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 120  | 3 ans     | M    | Ras                                             | Ras                                    |
| 119  | 3 ans     | M    | piroplasmose à 2 ans                            | Ras                                    |
| 118  | 3 ans 1/2 | F    | 2 hot spot                                      | Ras                                    |
| 117  | 6 ans     | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 116  | 3 ans     | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 115  | 3 ans     | M    | radius curvus                                   | Ras                                    |
| 114  | 8 ans     | M    | Ras                                             | Ras                                    |
| 113  | 2 ans 1/2 | M    | Ras                                             | Ras                                    |
| 112  | 5 ans     | M    | Ras                                             | Ras                                    |
| 111  | 3 ans     | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 110  | 5 ans 1/2 | F    | Ras                                             | Pertes de sang en 04/02, Q en 05       |
| 109  | 5 ans     | M    | Ras                                             | Ras                                    |
| 108  | 5 ans     | F    | Ras                                             | Ras                                    |
| 107  | 5 ans     | F    | Ras                                             | Problème de vaginite                   |
| 105  | 5 ans     | M    | Ras                                             | Ras                                    |

| Code | Historique de la reproduction                                                | T4<br>basal | TSH<br>basal |   | résultats |
|------|------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|---|-----------|
| 148  | 1èreX:4 ans, 1*(16,10,2,8)+1*0                                               | <b>17,8</b> | 0,19         | b | I         |
| 147  | Q:10-11 mois/I:6 mois,1*(11-1,13-1,1)                                        | <b>9,8</b>  | <b>1,8</b>   | H | NF        |
| 146  | Q:10--1 mois/I:5 mois,1*8+1*0, césarienne                                    | 31,5        | <b>0,61</b>  | a | I         |
| 145  | Q:14 mois/I:4 mois,1*7                                                       | 32,6        | 0,15         | N | NF        |
| 144  | Q:13 mois/I:7 mois,1*(8,14-1)+1*0                                            | 22,1        | 0,26         | N | I         |
| 143  | Ras                                                                          | <b>18,5</b> | 0,03         | b | NF        |
| 142  | Q:13 mois/I:7 mois,1*6+2*0                                                   | 27,8        | 0,41         | N | HF        |
| 141  | Q:10-12 mois/I:6 mois,1*(8,13-2)+2*0 de suite                                | <b>17,6</b> | 0,16         | b | HF        |
| 140  | I:10 mois, 1*(8,10-2)                                                        | 20,6        | 0,3          | N | NF        |
| 139  | Ras                                                                          | 20,4        | 0,29         | N | NF        |
| 138  | Q:12 mois/I:8 mois,1*0                                                       | 28,5        | 0,25         | N | I         |
| 137  | Q:12 mois/I:6 mois, 1*0+1*?                                                  | 37          | 0,11         | N | I         |
| 136  | Q:10 mois/I:4 mois,1*1                                                       | 25,6        | <b>0,52</b>  | a | NF        |
| 135  | 1èreX:4 ans,7*(17), 2*0                                                      | 20,3        | 0,22         | N | I         |
| 134  | Q:15 mois/I:7 mois,1*0                                                       | 38,2        | 0,07         | N | I         |
| 133  | Q:10 mois/I:8 mois,1*13-3, césarienne                                        | 48,5        | 0,32         | N | NF        |
| 132  | Q:20 mois, 1*0                                                               | 55,5        | 0,27         | N | I         |
| 131  | lignée hypothyroïdienne, myopathie, 1èreX:2 ans, 2*7+1*0                     | 51,3        | 0,14         | N | I         |
| 130  | 1 frère stérile, 1èreX:3 ans 1/2, 1*(4,9-3,5)                                | 21,2        | 0,38         | N | NF        |
| 129  | Q:13 mois/I:7 mois, 1*(9,11,11,5)+1*0                                        | 20,5        | 0,27         | N | I         |
| 128  | Q:12 mois/I:9 mois,1*(7,11)                                                  | <b>14,4</b> | 0,29         | b | NF        |
| 127  | Q:11 mois:I:6 mois, 1*(11,14-7,16,2)                                         | <b>11,3</b> | 0,37         | b | NF        |
| 126  | Q:15 mois/I:6-7 mois,1*11                                                    | 22,1        | 0,06         | N | NF        |
| 125  | Q:11 mois/I:6 mois,1*(12-1,11-1,1)+1*0                                       | 24,7        | 0,5          | N | I         |
| 124  | Q:11 mois:I:5 mois, 1*0+1*?                                                  | 44,3        | 0,23         | N | I         |
| 123  | Q:17 mois/I:6 mois, 1*(9-1-1)                                                | 43,9        | 0,16         | N | NF        |
| 122  | Q:12 mois,1*(7-2,15-3)                                                       | 27,5        | 0,15         | N | NF        |
| 121  | Q:8-9 mois/I:6 mois,1*(8-1-1)                                                | 31,1        | 0,1          | N | NF        |
| 120  | 1èreX:2 ans 3 mois, 1*(6,2)                                                  | 27,7        | 0,18         | N | NF        |
| 119  | 1ère X:20 mois,2*0(abs attachement->IA)                                      | 33,3        | 0,21         | N | HF        |
| 118  | Q:9-10 mois/I:6 mois,1*0                                                     | 38          | 0,16         | N | I         |
| 117  | Q:12 mois/I:6 mois,1*(9-1,?)+1*0                                             | 32,3        | 0,04         | N | I         |
| 116  | Q:6 mois/I: 4 mois,1*(10-1)                                                  | 33,9        | 0,16         | N | NF        |
| 115  | 1èreX:3 ans, 1*?                                                             | 31,4        | 0,19         | N | NF        |
| 114  | 1èreX:2 ans, 14saillies OK et 3 vides                                        | 28,3        | <b>0,69</b>  | a | I         |
| 113  | 1ère X: 2 ans 1/2,1*5, spermogramme: peu de spermatozoïdes                   | 26,7        | 0,44         | N | I         |
| 112  | 1èreX: 2 ans 1/2, 1*(8,8-2)                                                  | 24,7        | <b>0,99</b>  | a | NF        |
| 111  | Q:12 mois/I:6 mois,1*0                                                       | 25,4        | 0,14         | N | I         |
| 110  | Q:9 mois/I:6 mois, 1*(10,8,8-2-1), 1èreX avec césarienne                     | 28,5        | 0,23         | N | NF        |
| 109  | 1èreX:4 ans 1/2, IA:3, Nat:0(abs d'attachement)                              | 30,3        | 0,21         | N | I         |
| 108  | Q:9-10 mois/I:4 mois, 1*3+2*0, césarienne et complémentation en Progestérone | <b>19,7</b> | 0,16         | b | HF        |
| 107  | Q:8mois/I:4 mois 1/2, 1*11 (04/05)                                           | 25,5        | 0,35         | N | NF        |
| 105  | Ras                                                                          | 40,3        | 0,45         | N | NF        |

## 2.5. Questionnaire du golden retriever

| Code | Age          | Sexe | Etat clinique général                      | Appareil reproducteur       |
|------|--------------|------|--------------------------------------------|-----------------------------|
| 79   | /            | M    | Ras                                        | Ras                         |
| 78   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 77   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 76   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 75   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 74   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 73   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 72   | /            | F    | Ras                                        | En chaleur                  |
| 71   | /            | F    | Ras                                        | En chaleur                  |
| 70   | /            | F    | Ras                                        | En chaleur                  |
| 69   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 68   | /            | M    | Ras                                        | Ras                         |
| 67   | /            | F    | pigmentation et dépilation autour des yeux | Ras                         |
| 66   | /            | M    | Ras                                        | Pleine                      |
| 65   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 64   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 63   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 62   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 61   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 60   | 5 ans        | M    | Ras                                        | Ras                         |
| 59   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 58   | /            | F    | Ras                                        | Pb de lait                  |
| 57   | /            | F    | Ras                                        | saillie le 02/05            |
| 56   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 55   | 6 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 54   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 53   | /            | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 52   | 8 ans        | F    | coccidiose                                 | stérilisation il y a 2 mois |
| 51   | 3 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 50   | 2 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 49   | 6 ans<br>1/2 | M    | Ras                                        | Ras                         |
| 48   | 1 an 1/2     | F    | coccidiose et giardiose                    | Ras                         |
| 47   | 7 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 46   | 5 ans        | M    | Ras                                        | Ras                         |
| 45   | 7 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 44   | 4 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 43   | 2 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 42   | 3 ans        | M    | Ras                                        | Ras                         |
| 41   | 6 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 40   | 4 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 4    | 2 ans        | M    | Ras                                        | Ras                         |
| 30   | 6 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 31   | 4 ans        | F    | Piroplasmose le 01/11/2001                 | Allaitement en cours        |
| 32   | 8 ans        | M    | DHPP                                       | Ras                         |
| 33   | 4 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 34   | 5 ans        | M    | Ras                                        | Ras                         |
| 35   | 6 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 36   | 3 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |
| 37   | 5 ans        | F    | Ras                                        | Ras                         |

| Code | Age          | Sexe | Etat clinique général             | Appareil reproducteur                                 |
|------|--------------|------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 38   | 6 ans        | F    | Ras                               | Gestante                                              |
| 39   | 4 ans        | F    | Ras                               | Ras                                                   |
| 20   | 9 ans        | M    | Ras                               | Ras                                                   |
| 21   | 4 ans        | M    | Ras                               | Ras                                                   |
| 22   | 5 ans        | F    | Ras                               | Ras                                                   |
| 23   | 3 ans        | F    | Ras                               | Ras                                                   |
| 24   | 7 ans        | F    | Ras                               | Ras                                                   |
| 25   | 3 ans        | F    | Ras                               | Ras                                                   |
| 26   | 4 ans        | F    | Ras                               | Pertes blanches vulvaires<br>traitées à la céfalexine |
| 27   | 5 ans        | F    | Ras                               | Ras                                                   |
| 28   | 6 ans        | F    | Ras                               | Mammite 03/02                                         |
| 29   | 2 ans<br>1/2 | F    | Eczéma des oreilles, coude gauche | Ras                                                   |

| Code | Historique de la reproduction                                         | T4 basal    | TSH basal |   | résultats |
|------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|---|-----------|
| 79   | 1èreX:2 ans, 30 chiots sur 6 saillies                                 | <b>17,3</b> | 0,16      | b | NF        |
| 78   | Q:9 mois/ l:6 mois, 1*(10,8)                                          | 34,9        | 0,05      | N | NF        |
| 77   | Q:9 mois/ l:6 mois, 1*(7)                                             | 28,2        | 0,12      | N | NF        |
| 76   | Q:9 mois/ l:6 mois, 1*(8)                                             | <b>19,9</b> | 0,15      | b | NF        |
| 75   | Q:9 mois/ l:6 mois, 1*(6)                                             | 25,6        | 0,1       | N | NF        |
| 74   | Q:9 mois/ l:6 mois, 1*(7)                                             | 32,9        | 0,11      | N | NF        |
| 73   | Q:9 mois/ l:6 mois, 1*(8)                                             | 23,6        | 0,07      | N | NF        |
| 72   | Q:9 mois/ l:6 mois, 1*(12)                                            | 35,1        | 0,06      | N | NF        |
| 71   | Q:9 mois/ l:6 mois, 2*OK                                              | 30          | 0,1       | N | NF        |
| 70   | Q:9 mois/ l:6 mois, 1*(6)                                             | 42,7        | <0,03     | N | NF        |
| 69   | Ras                                                                   | 29,4        | 0,06      | N | NF        |
| 68   | Ras                                                                   | <b>19,6</b> | 0,04      | b | NF        |
| 67   | Ras                                                                   | 31,1        | 0,04      | N | NF        |
| 66   | Ras                                                                   | 21,1        | <0,03     | N | NF        |
| 65   | Ras                                                                   | <b>19,1</b> | 0,09      | b | NF        |
| 64   | Ras                                                                   | 36          | 0,07      | N | NF        |
| 63   | Ras                                                                   | 22,4        | 0,03      | N | NF        |
| 62   | Ras                                                                   | 29,2        | 0,05      | N | NF        |
| 61   | portée de 11 morts après 2 j                                          | 32,8        | 0,03      | N | NF        |
| 60   | Ras                                                                   | 24,1        | 0,11      | N | NF        |
| 59   | Ras                                                                   | 22,7        | 0,04      | N | NF        |
| 58   | Ras                                                                   | 30,9        | 0,09      | N | NF        |
| 57   | Ras                                                                   | <b>17,9</b> | <0,03     | b | NF        |
| 56   | Ras                                                                   | 28,8        | 0,03      | N | NF        |
| 55   | dernière portée 10-5                                                  | 24,1        | <0,03     | N | NF        |
| 54   | Ras                                                                   | 26,8        | 0,17      | N | NF        |
| 53   | Ras                                                                   | 22          | <0,03     | N | NF        |
| 52   | Q:11 mois/l:10 mois, 1*(9-2,10-3,7)+1*0 (mort-né après<br>césarienne) | <b>17,5</b> | 0,03      | b | I         |
| 51   | Q:11 mois/l:10 mois, 1*?                                              | 20,8        | 0,07      | N | NF        |
| 50   | Q:12 mois/ l:8 mois, 1*?                                              | 20,4        | 0,15      | N | NF        |
| 49   | 1èreX:20 mois, 8-9 chiennes remplies Ras                              | 20,8        | 0,17      | N | NF        |
| 48   | Q:10 mois, 1*6-2                                                      | 34,8        | 0,19      | N | NF        |
| 47   | Q: 18 mois, 1*7+5*12                                                  | <b>17,1</b> | 0,07      | b | NF        |
| 46   | 1èreX:3 ans, 6*7                                                      | 27,3        | 0,09      | N | NF        |

|      |                                                     |             |           |   |           |
|------|-----------------------------------------------------|-------------|-----------|---|-----------|
| 45   | 5*6/7                                               | 20,7        | 0,09      | N | NF        |
| 44   | 3*10                                                | 24,7        | 0,15      | N | NF        |
| Code | Historique de la reproduction                       | T4 basal    | TSH basal |   | résultats |
| 43   | 2*6, portée non homogène                            | 27,6        | 0,27      | N | NF        |
| 42   | Ras, excellent reproducteur                         | 43,4        | 0,12      | N | NF        |
| 41   | 3*10/11                                             | 39,9        | 0,4       | N | NF        |
| 40   | 3*10/11                                             | <b>18,3</b> | 0,13      | b | NF        |
| 4    | 1èreX: 15 mois, IA:1*2, naturelle:1*(6,7,11)        | 25,8        | 0,06      | N | NF        |
| 30   | Q:10 mois/l: 6 mois, 2*8, utilisation delvosteron   | 28,5        | 0,1       | N | NF        |
| 31   | Q:11 mois/l:7 mois,1*(8,12-1)                       | <b>18,4</b> | 0,27      | b | NF        |
| 32   | 1èreX:16 mois, 80% de remplissage, IA à l'extérieur | 20,1        | 0,09      | N | NF        |
| 33   | Q:10 mois/l:8 mois, 1*(8,4-2)+1*0, césarienne       | 21,1        | 0,04      | N | I         |
| 34   | 1èreX: 2 ans, 80% de remplissage                    | <b>15,3</b> | 0,07      | b | NF        |
| 35   | Q:8-9 mois/l:10 mois,1*(10,4,2,7)+1*0               | <b>16,7</b> | 0,09      | b | I         |
| 36   | Q:10-11 mois/l:7 mois,1*(7-2)                       | 28,6        | 0,04      | N | NF        |
| 37   | Q:10 mois, 1*(6,7,8)                                | <b>19,4</b> | 0,06      | b | NF        |
| 38   | Q:10-11 mois/l:10-11 mois,4*(8/11)                  | <b>19,3</b> | 0,04      | b | NF        |
| 39   | Q:9 mois/l:6 mois, 1*(6,7)                          | <b>17,2</b> | 0,08      | b | NF        |
| 20   | 1èreX:3 ans, Ras                                    | <b>18</b>   | 1,1       | b | NF        |
| 21   | 1èreX:2 ans,1*8-9                                   | <b>14,4</b> | 0,13      | b | NF        |
| 22   | Ras, 1*?                                            | 21,8        | 0,03      | N | NF        |
| 23   | 1*10-4                                              | 32,4        | 0,03      | N | NF        |
| 24   | 1*?                                                 | <b>13,1</b> | 0,04      | b | NF        |
| 25   | 1*8                                                 | 21          | 0,13      | N | NF        |
| 26   | Q:9-10 mois, 3*6-7                                  | <b>13,5</b> | 0,09      | b | NF        |
| 27   | Q:10 mois/l: 6 mois,1*8                             | 25,4        | 0,05      | N | NF        |
| 28   | Q:16 mois/l:11 mois, 1*(5,10,6)+1*0                 | 44,5        | 0,08      | N | I         |
| 29   |                                                     | 30,2        | 0,12      | N | NF        |

### **3. RESULTATS DES ANALYSES STATISTIQUES**

#### **3.1. Résultats des tests statistiques sans prise en compte des incertitudes de dosage**

| <b><i>Population générale<br/>(mâles et femelles)</i></b> | N  | b/H | Khi 2 = 0.03<br>p = 0.86 |
|-----------------------------------------------------------|----|-----|--------------------------|
| NF                                                        | 85 | 12  |                          |
| I/HF                                                      | 84 | 11  |                          |

| <b><i>Population générale<br/>mâle</i></b> | N  | b/H | F = 0.71 |
|--------------------------------------------|----|-----|----------|
| NF                                         | 22 | 4   |          |
| I/HF                                       | 17 | 5   |          |

| <b><i>Population générale<br/>femelle</i></b> | N  | b/H | Khi 2 = 0.13<br>p = 0.72 |
|-----------------------------------------------|----|-----|--------------------------|
| NF                                            | 63 | 8   |                          |
| I/HF                                          | 67 | 7   |                          |

| <b><i>Dogue allemand<br/>(mâle et femelle)</i></b> | N  | b/H | F = 1 |
|----------------------------------------------------|----|-----|-------|
| NF                                                 | 18 | 1   |       |
| I/HF                                               | 18 | 0   |       |

| <b><i>Dogue de Bordeaux<br/>(mâle et femelle)</i></b> | N  | b/H | F = 0.73 |
|-------------------------------------------------------|----|-----|----------|
| NF                                                    | 6  | 5   |          |
| I/HF                                                  | 17 | 11  |          |

| <b><i>Mastiffs<br/>(mâle et femelle)</i></b> | N  | b/H | Absence de troubles<br>de la thyroïde |
|----------------------------------------------|----|-----|---------------------------------------|
| NF                                           | 8  | 0   |                                       |
| I/HF                                         | 21 | 0   |                                       |

| <b><i>Léonbergs<br/>(mâles et femelles)</i></b> | N  | b/H | F = 0.1 |
|-------------------------------------------------|----|-----|---------|
| NF                                              | 15 | 3   |         |
| I/HF                                            | 20 | 0   |         |

| <b><i>Golden Retriever<br/>(mâles et femelles)</i></b> | N  | b/H | F = 1 |
|--------------------------------------------------------|----|-----|-------|
| NF                                                     | 38 | 3   |       |
| I/HF                                                   | 5  | 0   |       |

### 3.2. Résultats des tests statistiques avec prise en compte des incertitudes de dosage

| <b>Population générale<br/>(mâles et femelles)</b> | N  | b/H | Khi 2 = 0<br>p = 0.95 |
|----------------------------------------------------|----|-----|-----------------------|
| NF                                                 | 80 | 17  |                       |
| I/HF                                               | 78 | 17  |                       |

| <b>Population générale<br/>mâle</b> | N  | b/H | F = 0.73 |
|-------------------------------------|----|-----|----------|
| NF                                  | 21 | 5   |          |
| I/HF                                | 16 | 5   |          |

| <b>Population générale<br/>femelle</b> | N  | b/H | F = 0.77 |
|----------------------------------------|----|-----|----------|
| NF                                     | 59 | 12  |          |
| I/HF                                   | 21 | 5   |          |

| <b>Dogue allemand</b> | N  | b/H | F = 1 |
|-----------------------|----|-----|-------|
| NF                    | 18 | 1   |       |
| I/HF                  | 18 | 0   |       |

| <b>Dogue de Bordeaux</b> | N  | b/H | F = 0.47 |
|--------------------------|----|-----|----------|
| NF                       | 3  | 8   |          |
| I/HF                     | 13 | 15  |          |

| <b>Mastiffs</b> | N  | b/H | F = 1 |
|-----------------|----|-----|-------|
| NF              | 8  | 0   |       |
| I/HF            | 22 | 1   |       |

| <b>Léonbergs</b> | N  | b/H | F = 0.1 |
|------------------|----|-----|---------|
| NF               | 15 | 3   |         |
| I/HF             | 20 | 0   |         |

| <b>Golden Retriever</b> | N  | b/H | F = 0.52 |
|-------------------------|----|-----|----------|
| NF                      | 36 | 5   |          |
| I/HF                    | 4  | 1   |          |

# FONCTION THYROÏDIENNE ET INFERTILITE DANS L'ESPECE CANINE :

## ETUDE DANS CINQ RACES

**Nom :** HERICHER

**Prénom :** Thibault Frédéric Alban Jean

### **Résumé :**

L'hypothyroïdie est la dysendocrinie la plus fréquemment diagnostiquée chez le chien. Cette affection peut toucher différentes fonctions dont celle de reproduction.

Depuis de nombreuses années, elle est régulièrement citée comme étant une des causes fréquentes d'hypofertilité ou d'infertilité dans l'espèce canine, notamment dans les grandes races. Cependant, cette notion n'a pas été réellement démontrée et il semble que ce sujet soit très controversé à ce jour.

Le résultat de notre étude, confirme l'absence de modification du taux de thyroxine entre des individus normofertiles et des individus hypofertiles. De même, l'exploration de la thyroïde ne révèle pas de modification de la fonction thyroïdienne, quelque soit le statut reproducteur des animaux étudiés.

Cette étude nous a également permis de mettre en évidence un taux de thyroxine plus bas chez le dogue de Bordeaux par rapport aux autres races.

**Mots-clés:** thyroïde, hypothyroïdie, reproduction, infertilité, chien

### **Jury :**

Président : Pr.....

Directeur : Dr FONTBONNE Alain

Assesseur : Dr ROSENBERG Dan

Invité : Dr HOAN-XUAN HADDAD Nadia

### **Adresse de l'auteur :**

M. HERICHER Thibault Frédéric Alban Jean

28, rue Eugène Renault, Appartement H35

94700 Maisons-Alfort

# **THYROID FUNCTION AND INFERTILITY IN THE DOG: SURVEY IN FIVE BREEDS**

**Name:** HERICHER

**Surname:** Thibault Frédéric Alban Jean

## **Summary:**

Hypothyroidism is the most frequently diagnosed endocrinopathy in the dog. This pathology affects different functions including reproduction.

For many years, it has been often mentioned as a cause of hypofertility or of infertility in the dog, especially in large breeds. However, this hypothesis has never been really demonstrated and it seems that this subject is nowadays unclear.

Our study confirms the absence from the modification of thyroxinemia between normofertile and hypofertile animals in five breeds. The thyroid evaluation shows no modification whatever the reproductive status of the animals included in the study.

This study shows also that the average thyroxin level is lower in the dogue de Bordeaux (French mastiff) than in the other four breeds studied here.

**Key words:** thyroid, hypothyroidism, reproduction, infertility, dog

## **Jury :**

President : Pr.....

Director : Dr FONTBONNE Alain

Assessor : Dr ROSENBERG Dan

Guest : Dr HOAN-XUAN HADDAD Nadia

## **Author's address :**

Mr HERICHER Thibault Frédéric Alban Jean

28, rue Eugène Renault

Appartement H35

94700 Maisons-Alfort