**UNIVERSITÉ DE SCIENCES AGRONOMIQUES ET DE
MÉDECINE VÉTÉRINAIRE DE BUCAREST**

FACULTÉ DE MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

VIȘOIU ION GABRIEL

THÈSE DE DOCTORAT

RÉSUMÉ

**Investigations sur la présence et l'impact
des endocrinoses thyroïdiennes dans la population canine
de la région de Muscel**

Directeur de thèse,

Prof. univ. dr. VICTOR CRIVINEANU

-2016

TABLES DE MATIÈRES

Première partie – Étude bibliographique

CHAPITRE I. Notions d’anatomie et physiologie thyroïdienne	1
1.1. Introduction.....	1
1.2. Généralités	4
1.3. L’anatomie de la glande thyroïde.....	5
1.4. L’ontogénèse de la glande thyroïde	6
1.5. La synthèse des hormones thyroïdiennes	7
1.6. Le mécanisme d’action des hormones thyroïdiennes.....	8
1.6.1. La structure des récepteurs pour les hormones thyroïdiennes	8
1.6.2. Les éléments de la réponse induite par les récepteurs des hormones thyroïdiennes.....	11
1.6.3. Les mécanismes moléculaires de l’action des récepteurs pour les hormones thyroïdiennes.....	12
1.7. Les effets des hormones thyroïdiennes sur les principaux tissus.....	14
1.7.1. Les effets des hormones thyroïdiennes sur le tissu nerveux	14
1.7.2. Les effets des hormones thyroïdiennes sur la hypophyse	16
1.7.3. Les effets des hormones thyroïdiennes sur le tissu hépatique.....	17
1.7.4. L’influence des hormones thyroïdiennes sur le tissu adipeux	19
1.7.5. Les effets des hormones thyroïdiennes sur le tissu osseux	20
1.7.6. Les effets des hormones thyroïdiennes sur le tissu cardiaque.....	21
CHAPITRE II. L’étiopathogénie des troubles fonctionnels de la glande thyroïde	22
2.1. Généralités	22
2.2. Troubles fonctionnels causés par le déficit d’iode dans l’alimentation	23
2.3. La situation de l’iode dans l’alimentation à l’échelle mondiale	25
2.4. La situation de l’iode dans l’alimentation à l’échelle nationale	29
2.5. Données concernant le status de l’iode chez le chien	31
2.6. Troubles fonctionnels causés par l’excès d’iode dans l’alimentation.....	34
2.7. La genèse du goitre causé par des facteurs goitrigènes.....	35
2.8. Le mécanisme pathogénique impliqué dans la genèse du goitre	40
2.8.1. L’hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes.....	42
2.8.2. Les facteurs de stimulation de la prolifération folliculaire thyroïdienne.....	44

2.9. L'étiopathogénie des endocrinoses thyroïdiennes causées par des défauts génétiques.....	49
2.9.1. Anomalies du transport de l'iode dans la cellule folliculaire thyroïdienne	50
2.9.2. Perturbations du flux d'iode au niveau de la cellule folliculaire thyroïdienne .	53
2.9.3. Anomalies de la thyroglobuline	56
2.9.4. Perturbations au niveau du système de génération du peroxyde d'hydrogène .	57
2.9.5. L'hypothyroïdie centrale (secondaire et tertiaire)	59
CHAPITRE III. Les affections inflammatoires et néoplasiques de la glande thyroïde	61
3.1. La thyroïdite auto-immune	61
3.2. La thyroïdite infectieuse	69
3.3. Les affections néoplasiques thyroïdiennes	70
 Deuxième partie – Recherches personnelles	
CHAPITRE IV. Le but de l'étude.....	74
CHAPITRE V. Matériaux et méthodes	77
5.1. Équipements et matériaux pour la détermination des concentrations sériques de TSH, thyroxine et triiodothyronine	77
5.2. Équipements et matériaux pour la détermination spectrométrique des concentrations d'iode et de minéraux dans les échantillons de sérum.....	78
5.2.1. Le spectromètre ICP – OES	78
5.2.1.1. La classification des spectromètres	78
5.2.1.2. La structure générale d'un spectromètre ICP – OES.....	80
5.2.1.3. Les limites de détection d'un spectromètre ICP – OES.....	83
5.2.1.4. Processus spécifiques qui se produisent dans le plasma du spectromètre	84
5.2.2. La balance analytique	86
5.3. Matériaux utilisés	90
5.4. L'analyse des éléments minéraux	90
5.4.1. L'analyse de l'iode	91
5.5. Le choix du type d'expérience et de la taille des échantillons d'étude, méthodes statistiques d'examen des données obtenues lors des analyses en laboratoires	95
5.6. Le choix de la taille de l'échantillon d'étude – le nomogramme Altman. La puissance statistique de l'étude effectuée	100
5.7. Des notations utilisées pour l'analyse statistique des données	103
CHAPITRE VI. Résultats et discussions	104
6.1. L'analyse statistique descriptive des données	104

6.1.1. La représentation graphique des données, histogrammes, grandeurs statistiques spécifiques	108
6.1.1.1. L'identification des valeurs aberrantes (les outliers).....	108
6.1.1.2. La déviation standard.....	113
6.1.1.3. L'erreur standard de la moyenne, l'intervalle de confiance, le coefficient de variation. Les intervalles de référence pour TSH, iode, les hormones thyroïdiennes et quelques minéraux	114
6.1.1.4. L'intervalle de tolérance	119
6.2. L'analyse multi variée des données	119
6.2.1. L'analyse discriminante des données. L'identification des trois groupes distincts d'individus dénommés A, N et R sur la base de la variation des concentrations d'iode, TSH, thyroxine et triiodothyronine.....	120
6.2.2. L'analyse des clusters et l'analyse en composants principaux (PCA)	126
6.2.2.1. L'analyse des clusters pour les concentrations de tous les éléments analysés pour le groupe entier de 92 individus.....	130
6.2.2.2. L'analyse des clusters et en composants principaux pour le groupe N	132
6.2.2.3. L'analyse des clusters et en composants principaux pour le groupe A	139
6.2.2.4. L'analyse des clusters et en composants principaux pour le groupe R	145
6.3. La présentation comparative de la PCA et des clusters pour les trois groupes	151
6.4. L'analyse de la dépendance de la concentration TSH de la concentration de l'iode dans le sérum	159
6.5. L'étude de l'influence de l'appartenance aux groupes R, N, A sur les concentrations TSH, thyroxine et triiodothyronine	164
6.5.1. L'étude de l'influence de l'appartenance aux groupes R, N et A sur les concentrations TSH.....	169
6.5.2. L'étude de l'influence de l'appartenance aux groupes R, N et A sur les concentrations TT4	173
6.5.3. L'étude de l'influence de l'appartenance aux groupes R, N et A sur les concentrations TT3	174
6.5.4. L'analyse ANOVA de l'influence des groupes identifiés sur la concentration d'iode dans le sang	176
6.6. L'étude de l'influence des types de nourriture sur les concentrations d'iode	180
6.7. L'analyse statistique descriptive des données pour le lot considéré	184
6.7.1. Quantiles, représentation box plot	184
6.7.2. L'analyse descriptive des concentrations de TSH (ng/ml)	186

6.7.3. L'analyse descriptive des concentrations de TT3 (ng/dl)	190
6.7.4. L'analyse descriptive des concentrations de TT4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	193
6.7.5. L'analyse descriptive des concentrations sériques d'iode (ppm)	195
6.7.6. L'analyse descriptive des concentrations sériques de quelques minéraux	198
6.7.7. La synthèse de l'analyse descriptive	230
CHAPITRE VII. Conclusions	234
CHAPITRE VIII. Bibliographie	240

Investigations sur la présence et l'impact des endocrinoses thyroïdiennes dans la population canine de la région de Muscel

Mots-cles : thyroïde, chien, iode, les hormones thyroïdiennes, thyroxine, triiodothyronine, hypothyroïdie, minéraux

RÉSUMÉ

Un ensemble de facteurs endogènes et exogènes exerce des influences directes et indirectes sur le système neuroendocrinien. L'hypothalamus, en tant que principal médiateur de la relation de l'organisme avec le milieu environnant, maintient l'homéostasie de l'organisme par l'intermédiaire du système endocrinien. En tant que centre de commande, l'hypothalamus règle les processus métaboliques de l'organisme (anaboliques et cataboliques) par l'intermédiaire de la glande thyroïde, son intégration dans le système endocrinien étant réalisée par l'interposition de la glande hypophyse, qui actionne comme une interface entre le système nerveux et le système endocrinien. Dans le cas de la thyroïde, „le messager” à rôle régulateur et intégrateur qui porte l'information de la glande hypophyse est représenté par la TSH. En fonction de l'intensité de la stimulation thyroïdienne par la TSH, cette glande répond par une sécrétion de thyroxine conformément au degré de stimulation. Chez le chien, on a observé que la description de la fonction thyroïdienne par l'intermédiaire de la TSH ne mène pas aux résultats convaincants. Plus encore, le niveau des hormones thyroïdiennes T4 et T3 est fortement influencé par une série de facteurs endogènes et exogènes, qui détermine sa dynamique complexe. Le plus important facteur du milieu environnant qui influence le status thyroïdien est représenté par l'iode. L'iode entre dans la composition de la thyroxine et de la triiodothyronine, de sorte que sa carence mais aussi son excès a une influence majeure sur l'activité thyroïdienne. Pour l'homme on a établi les niveaux optimaux d'iode qu'il faut assurer journellement afin d'éviter l'apparition de la pathologie associée au déficit d'iode. Les programmes et les mesures appliqués afin d'assurer un niveau optimum d'iode dans l'alimentation de l'homme ont conduit à la diminution du nombre des cas de goitre endémique et de crétinisme mais d'autre part on a la suspicion que sur le fond de certaines habitudes alimentaires (l'ajout d'un niveau supra optimal de sel iodé aux aliments) on favorise l'apparition d'une pathologie thyroïdienne spécifique à l'excès d'iode qui consiste dans l'apparition de la thyrotoxicose et des maladies auto-immunes. Par rapport à un humain,

chez le chien, on n'a pas déterminé le niveau optimal d'iode qu'il faut assurer dans l'alimentation. La difficulté de la détermination de ce niveau dérive aussi du polymorphisme lié à la taille. Voilà pourquoi l'ingestion d'iode devrait être rapportée à l'énergie métabolisée de la nourriture ingérée et non pas à sa masse. Certaines données suggèrent l'existence de mécanismes d'adaptation du chien à des niveaux plus bas d'iode, par l'efficientisation des procès de recyclage de l'iode ingéré.

Chez le chien, on a observé que la fonction thyroïdienne évaluée uniquement à travers le prisme du dosage de la TSH ne s'avère pas être suffisante parce qu'il y a de nombreux chiens avec un niveau élevé d'iode sans que l'on ait pu démontrer, par d'autres moyens d'investigation (biochimiques et histologiques), l'existence d'une endocrinose thyroïdienne. Cependant il existe aussi des cas où, bien que le niveau de la TSH se positionne dans les limites de l'intervalle de référence, l'on a observé, par d'autres moyens de diagnostic, l'existence d'une perturbation thyroïdienne. Par conséquent, à présent, on recourt aussi au dosage de la thyroxine totale et de la triiodothyronine totale, et d'après certains ouvrages, au dosage de la fraction libre de la thyroxine aussi, avec, à maintes reprises, des résultats insatisfaisants.

La corroboration des données cliniques, présumées être la conséquence de l'hypothyroïdie canine, avec le screening TSH et avec des hormones thyroïdiennes ne conduit pas aux résultats convaincants surtout que le tableau clinique associé à l'hypothyroïdie est assez non caractéristique. Le tableau clinique caractéristique et „consacré” dans la littérature plus ancienne, avec alopecie bilatérale symétrique et cheveux raides, le „queue de rat”, myxœdème facial, apparaît à un nombre extrêmement réduit de chiens affectés par hypothyroïdie.

Dans ce contexte, le but de cette étude a été de compléter les informations concernant l'activité thyroïdienne chez le chien dans le contexte de la diversification de l'alimentation avec des assortiments préparés industriellement dont le contenu en iode varie de manière significative. La thèse propose aussi une modalité de dosage de l'iode dans le sérum sanguin canin et l'investigation des relations tant entre iode et TSH qu'entre iode et thyroxine et triiodothyronine. L'étude a poursuivi aussi la mise en relief d'éventuelles interactions entre plusieurs minéraux, l'iode, la TSH et les hormones thyroïdiennes. Comme objectif principal, l'étude poursuit le perfectionnement des informations liées à la physiologie de la thyroïde chez le chien, à l'importance que l'iode a dans le maintien de l'état d'euthyroïdie, de même que la détermination des quantités d'iode dans le sérum des chiens qui vivent dans une zone caractérisée par le déficit d'iode.

Dans la première partie de la thèse - *L'étude bibliographique* – sont présentées des données de la littérature de spécialité concernant l'anatomie, l'histologie, la biochimie et la physiologie de la thyroïde. On a poursuivi aussi la recherche des données concernant le status de l'iode chez l'homme et chez le chien, à échelle nationale et mondiale, ayant en vue que l'on constate maintes fois l'existence de superpositions de l'alimentation humaine et canine. Pour mieux comprendre les effets que les hormones thyroïdiennes exercent sur l'organisme, on a étudié le rôle que celles-ci ont sur les tissus et les organes.

Les études effectuées dans la deuxième partie de la thèse – *Recherches personnelles* – ont visé l'évaluation de l'activité thyroïdienne chez le chien par rapport au niveau de l'iode sérique, de la TSH et de quelques micro-éléments. On a visé aussi la relation qui s'établit entre la concentration sérique de l'iode et le type d'alimentation administrée aux chiens (cuisinée, commerciale, cuisinée + commerciale). Par l'élaboration des *clusters*, on a investigué les relations qui s'établissent entre iode, TSH, thyroxine, triiodotyronine et quelques micro-éléments, de même que le degré de détermination réciproque. Par la réalisation de ces clusters, on a pu établir dans quelle mesure le niveau de la TSH répond, dans une perspective statistique, par le feedback, aux niveaux de la thyroxine et de la triiodothyronine, en essayant l'explication de la faible valeur de diagnostic de la TSH pour l'hypothyroïdie canine. Les relations qui s'établissent entre les paramètres pris en considération sont complexes, les influences réciproques directes, établies par l'analyse statistique *des composants principaux*, ne pouvant pas être réduites à un nombre minimum de variables, c'est-à-dire que l'oscillation de toutes les variables prises en compte soit expliquée par l'intermédiaire d'une seule ou de deux variables.

Dans le cadre de cette étude une problématique à part a été représentée par la réalisation d'un protocole qui permette le dosage de l'iode sanguin par la technique ICP-OES. Vu le prisme des propriétés physiques et chimiques de cet élément, le dosage de l'iode sérique est assez difficile. La sublimation de cet élément dans les échantillons de sérum, au moment où ils sont réchauffés, impose que ceux-ci soient préparés au froid pour réduire au minimum les pertes d'iode. La méthode proposée dans cette thèse permet l'analyse du sérum sans préparation chimique et c'est pour cette raison que les erreurs d'analyse induites par les étapes de préparation sont beaucoup diminuées. Cette méthode est aussi moins dispendieuse (tant au niveau du coût des appareils nécessaires qu'au niveau des réactifs utilisés) et plus rapide par rapport aux méthodes qui utilisent la préparation chimique du sérum et des équipements de type ICP-MS. Le dosage de l'iode sanguin a représenté un objectif principal de cette étude à travers laquelle nous espérons mettre en relief le rôle de cet oligoélément dans le réglage de l'axe glande hypophyse – glande thyroïde.

La variation de l'iode et de la TSH discrimine les chiens pris en considération en trois groupes distincts ce qui soulève des suspicions liées à la présence des facteurs internes et externes qui influencent la relation hypophyse – thyroïde par le fait que les mêmes niveaux de l'iode sérique modulent des réponses différentes de la glande hypophyse. L'identification des trois groupes de chiens, avec une probabilité très élevée, mais aussi l'existence des chiens placés marginalement dans le cadre du groupe soutiennent la possibilité de l'apparition des sous-groupes ou l'existence d'un autre facteur par lequel l'apparition de ces groupes soit expliquée plus fidèlement du point de vue statistique et implicitement physiologique.

Le réglage de l'axe hypophyse – thyroïde peut être expliqué par l'influence exercée par la concentration de l'iode sérique sur la valeur de la TSH sérique, dans un pourcentage de 46% - 70%, ce qui prouve aussi l'existence d'un autre facteur ou cumul de facteurs qui exercent une influence majeure sur la concentration de la TSH sérique. D'autre part, dans le cas des trois groupes identifiés, la variation des valeurs sériques de la thyroxine et de la triiodothyronine peut être expliquée dans un pourcentage assez réduit par la variation des concentrations sériques de la TSH, ce qui signifie que d'autres nombreux facteurs concourent au maintien des concentrations sériques optimales des deux hormones thyroïdiennes. Une interdépendance si insignifiante entre TSH et les hormones thyroïdiennes prouve que, dans le cas du chien, la valeur de diagnostic des endocrinoses thyroïdiennes, par l'intermédiaire de TSH, est limitée.

Les types de nourriture, commerciale, cuisinée et commerciale + cuisinée, influencent très significativement ($p = 0.0002$) la concentration de l'iode sérique. Les plus basses concentrations de l'iode sanguin sont enregistrées chez les chiens alimentés avec de la nourriture cuisinée, à la différence des chiens nourris avec un mélange de nourriture commerciale et nourriture cuisinée, chez lesquels on enregistre le niveau le plus élevé. À la suite des recherches, on a constaté que les différents types d'alimentation influencent l'activité thyroïdienne par l'apport d'iode. Du point de vue nutritionnel, la thyroïde est capable de compenser le déficit d'iode, quoiqu'il soit difficile d'établir la limite en-dessous de laquelle on peut dire que l'apport exogène d'iode est insuffisant. Dans le même contexte, il est possible que l'apport d'iode soit excédentaire avec des implications diverses sur la physiologie et la pathologie thyroïdienne. Il est difficile de quantifier l'apport d'iode assuré nutritionnellement parce qu'on connaît le fait que durant le dépôt de la nourriture, la quantité d'iode baisse proportionnellement à l'écoulement du temps; donc faute de déterminations de celui-ci, effectuées à proximité de l'administration de la nourriture ou faute de déterminations des coefficients de correction, il est difficile de quantifier l'apport réel d'iode.

Les minéraux remplissent de nombreuses fonctions métaboliques à travers le prisme de l'intégration des quelques-uns dans le cadre des systèmes enzymatiques ou d'assurance des gradients électrochimiques indispensables au transport des ions (y compris l'iode) au niveau cellulaire. En échange, il y a des minéraux qui ne remplissent pas un rôle bien défini et peuvent être considérés comme *descontaminants* qui pourraient favoriser ou interférer avec la fonction thyroïdienne. L'hypothèse que cette thèse avance c'est que quelques minéraux pourraient exercer des influences directes et indirectes sur la dynamique thyroïdienne, de sorte qu'on a mesuré leur concentration sérique (aluminium, bore, calcium, chrome, cuivre, fer, potassium, magnésium, manganèse, sodium, strontium, zinc) et qu'on a investigué cet aspect par l'application des méthodes statistiques adéquates. Par manque de données concrètes dans la littérature de spécialité, le choix des minéraux mentionnés ci-dessus a été imposé par la base matérielle que nous avons eue à notre disposition (appareils, réactifs) ainsi que par quelques hypothèses avancées par certains auteurs. Par conséquent, il ressort de cette étude que le bore a l'effet le plus significatif sur la physiologie thyroïdienne, celui-ci agissant synergiquement avec la TSH pour tous les trois groupes de chiens identifiés mais antagoniquement avec la triiodothyronine et la thyroxine. L'investigation des concentrations sériques de l'aluminium a permis la précision de l'influence de ce minéral sur la TSH et les hormones thyroïdiennes et une hiérarchisation des trois groupes. On n'a pas pu mettre en évidence une corrélation directe entre calcium et TSH, thyroxine et triiodothyronine mais on met en évidence une relation directe entre calcium, strontium et magnésium pour tous les groupes identifiés. Le sodium et le potassium n'exercent pas d'influences directes sur la TSH et les hormones thyroïdiennes. Quoiqu'il y ait des études qui soulèvent des suspicions concernant l'implication du déficit de cuivre dans l'apparition de l'hypothyroïdie, la présente thèse n'a pas pu surprendre une corrélation directe avec les hormones thyroïdiennes.

Les données collectées par la présente thèse n'ont pas mis en évidence l'existence de relations significatives statistiques entre la taille, le sexe et l'âge des chiens et les valeurs sériques de la TSH et des hormones thyroïdiennes, mais l'analyse complexe de la multitude de facteurs qui puissent interférer avec l'activité thyroïdienne