



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

N° : MS039

MEMOIRE

Pour l'Obtention du Diplôme NATIONAL DE SPECIALITE en Analyses
biologiques médicales

ETUDE DE LA PREVALENCE DES DYSTHYROIDIES CHEZ LES PATIENTS
DIABÉTIQUES DE TYPE 1 ET 2: EXPERIENCE DE L'HMIMV DE RABAT
SUR UNE PERIODE DE 3 ANS

(Janvier 2019 – Décembre 2021)

Présenté par

Dr. EL OUADANI EL MEHDI

Encadrant : Mr A. DAMI -Professeur de Biochimie-

Co- Encadrant : Mme A. BIAZ -Professeur assistant de Biochimie-

Laboratoire de Biochimie-Toxicologie HMIMV

DEDICACES

À MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.



A MA CHÈRE ÉPOUSE

*Une femme comme toi est une perle rare
Je te remercie pour tes sacrifices,
Pour ton grand soutien, et tes encouragements
Je t'aime.*



À MES CHERES SOEURS

*Je vous souhaite toutes les belles choses du monde. Vous aurez
toujours le soutien de votre grand frère. Je vous aime !*

Remerciements

*Un grand merci au **Professeur A. DAMI***

Professeur de Biochimie et Chef de Service du

Laboratoire de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction

Mohamed V de Rabat, pour son accueil au sein du service.

Permettez-moi de vous témoigner toute ma reconnaissance et mon respect à votre égard. J'ai été très impressionné par votre simplicité, votre bienveillance, et votre éloquence. Je vous remercie pour votre soutien tout au long de cette expérience.

*Je remercie **Professeur ASMAA BIAZ**, Professeur assistant de Biochimie pour m'avoir assisté dans mon travail de mémoire. Pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de co-encadrer ce travail, pour vos multiples conseils et pour toutes les heures que vous avez consacrées à diriger cette étude. Cher maître, veuillez accepter mes sincères remerciements, ma profonde reconnaissance et ma haute considération.*

LISTE DES ABREVIATIONS :

| | |
|-------------------|---|
| ACR | Albuminurie/Créatininurie Ratio |
| Anti-R TSH | Auto-anticorps anti-récepteurs de la Thyréostimuline |
| ATG | Auto-anticorps Anti-Thyroglobuline |
| ATPO | Auto-anticorps Anti-Thyropéroxydase |
| CMH | Complexe Majeur d'Histocompatibilité |
| CMIA | Chimiluminescence |
| CNGOF | Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français |
| DFG | Débit de Filtration Glomérulaire |
| DIT | Di-IodoTyrosyl |
| DT1 | Diabète de type 1 |
| DT2 | Diabète de type 2 |
| FT3 | Tri-iodothyronine Libre |
| FT4 | Tetra-iodothyronine Libre |
| G6PDH | Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase |
| HbA1c | Hémoglobine Glyquée |
| HGPO | Hyperglycémie Provoquée Par voie Orale |
| HK | Hexokinase |
| HLA | Human Leucocyte Antigen |
| HOMA-IR | Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance |
| HPLC | Chromatographie Liquide de Haute Performance |
| HT | Hormones Thyroïdiennes |

| | |
|--------------|--|
| HTA | Hypertention Artérielle |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| MIDD | Maternally Inherited Diabetes and Deafness |
| MIT | Mono-IodoTyrosyl |
| MODY | maturity-onset diabetes of the young |
| NAD | Nicotinamide Adénine Dinucléotide |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| RCAD | Renal Cysts And Diabetes |
| RIA | Radio-Immuno-Assay |
| SFD | Société Francophone du Diabète |
| SIL | Système d'information de laboratoire |
| TPO | Thyropéroxydase |
| TRH | Hormone Thyroïdienne |
| TSH | thyroïdostimuline |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Physiopathologie du diabète type 1 | 5 |
| Figure 2 : Physiopathologie du diabète type 2 | 6 |
| Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles des hormones thyroïdiennes.... | 14 |
| Figure 4 : Arbre décisionnel pour l'exploration des hyperthyroïdies fréquentes..... | 18 |
| Figure 5 : Arbre décisionnel pour l'exploration des hypothyroïdies fréquentes..... | 18 |
| Figure 6 : Relation entre l'hyperthyroïdie et le diabète sucré | 21 |
| Figure 7 : Relation entre l'hypothyroïdie et le diabète sucré | 22 |
| Figure 8 : Distribution des patients en fonction de l'âge | 29 |
| Figure 9 : Répartition des patients en fonction du sexe | 29 |
| Figure 10 : Répartition des patients en fonction du type de diabète | 30 |
| Figure 11 : Répartition des dysthyroïdies..... | 30 |
| Figure 12 : Répartition des dysthyroïdies chez les diabétiques de type 1 | 31 |
| Figure 13 : Recherche des anticorps anti-TPO chez les diabétiques de type 1 | 32 |
| Figure 14 : Répartition des dysthyroïdies chez les diabétiques de type 2..... | 32 |
| Figure 15 : Recherche des anticorps anti-TPO chez les diabétiques de type 2..... | 33 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I : Classification générale du diabète sucré..... | 4 |
| Tableau II : Classification des pathologies thyroïdiennes..... | 12 |
| Tableau III : Complications générales de l'hypothyroïdie | 13 |
| Tableau IV : Recommandation des sociétés savantes pour le suivi de l'association dysthyroïdie et diabète sucré | 24 |
| Tableau V : Répartition des dysthyroïdies en fonction du type de diabète..... | 31 |

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| Introduction | 1 |
| Partie Théorique | 3 |
| I. Diabète sucré | 4 |
| 1. Définition du diabète sucré | 4 |
| 2. Classification : | 4 |
| 2.1. Diabète type 1..... | 5 |
| 2.2. Diabète type 2..... | 6 |
| 2.3. Diabète gestationnel | 7 |
| 2.4. Diabète de types spécifiques : | 7 |
| 3. Diagnostic biologique du diabète sucré : | 8 |
| II. Dysthyroïdies | 11 |
| 1. Définition | 11 |
| 2. Rappel sur la biosynthèse des hormones thyroïdiennes : | 14 |
| 3. Place de la biologie dans le diagnostic biologique des dysthyroïdies | 15 |
| III. Association Diabète sucré de type 1 et 2, et Dysthyroïdies | 19 |
| 1. Diabète type 1 et Dysthyroïdies : | 19 |
| 2. Diabète type 2 et Dysthyroïdies : | 20 |
| 3. Facteurs de risques liés à l'association Diabète sucré et Dysthyroïdies | 22 |
| 4. Complications de l'association Diabète sucré et Dysthyroïdies | 23 |
| 5. Rôle du laboratoire dans la surveillance de l'association Diabète sucré et Dysthyroïdies | 24 |
| Partie pratique | 26 |
| I. Patients et méthodes | 27 |
| 1. Type d'étude et collection des données | 27 |
| 2. Critères d'inclusion : | 27 |
| 3. Analyse statistique : | 27 |
| 4. Méthodes : | 27 |
| a) Dosage de la TSH | 27 |
| b) Dosage de la FT3 et la FT4 | 28 |
| c) Dosage des Anti-TPO | 28 |

| | |
|--|----|
| II. Résultats | 29 |
| 1. Prévalence globale de l'association Diabète sucré type 1 et 2, et Dysthyroïdies : | 29 |
| 2. Caractéristiques démographiques de la population étudiée : | 29 |
| a) L'âge : | 29 |
| b) Le sexe : | 29 |
| 3. Analyse descriptive : | 30 |
| a) Le type de diabète : | 30 |
| b) Le type de dysthyroïdies : | 30 |
| c) Les dysthyroïdies en fonction du type de diabète : | 31 |
| 4. Diabète de type 1 et dysthyroïdies : | 31 |
| a) Statut de l'Anti TPO chez les diabétiques de type 1 : | 32 |
| 5. Diabète de type 2 et dysthyroïdies : | 32 |
| a) Statut de l'Anti TPO chez les diabétiques de type 2 : | 33 |
| III. Discussion | 34 |
| IV. Conclusion | 37 |
| Résumé | 38 |
| Annexe | 42 |
| Référence | 44 |



Introduction

Le diabète sucré est une pathologie chronique grave avec une mortalité élevée, à cause de ses complications aiguës et dégénératives. Il constitue un problème de santé mondial qui pourra être la septième cause de décès dans le monde d'ici 2030 selon l'OMS [1].

Les dysthyroïdies comportent l'ensemble des affections thyroïdiennes caractérisées par un trouble de la sécrétion permanente des hormones thyroïdiennes. Ce taux d'hormones anormal au niveau sérique provoque des manifestations cliniques multiples que l'on peut regrouper sous le terme d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie.

L'association du diabète sucré et des dysthyroïdies est fréquente. Diverses études ont rapportés des taux non négligeables de dysthyroïdies chez la population diabétique (type 1 et 2), 12.3% pour une étude grecque [2], et 16% pour une étude saoudienne [3]. Cette association est due à différents mécanismes physiopathologiques dont le plus rencontré est le mécanisme auto-immun comme il a été publié dans plusieurs études européennes et africaines.

La mise en évidence de cette association dans un stade précoce peut améliorer nettement la prise en charge du patient en minorant les risques notamment cardiovasculaires (IMC, et LDL cholestérol).

L'objectif de notre travail est d'étudier la prévalence des dysthyroïdies chez les patients diabétiques (Type 1 et type 2) suivis au service d'endocrinologie (externes et hospitalisés) de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat sur une période de 3 ans (de Janvier 2019 à Décembre 2021) afin de rechercher une association entre ces deux pathologies endocriniennes.



Partie Théorique

I. Diabète sucré

1. Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est une maladie chronique secondaire à un déficit de sécrétion d'insuline par le pancréas, ou à insulino-résistance ce qui provoque une d'hyperglycémie conduisant à plusieurs complications (rénales, oculaires, cardiovasculaires, nerveuses...) [1]

Il est défini biologiquement par : une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L, et/ou une glycémie postprandiale $\geq 2,00$ g/L, et/ou un dosage d'hémoglobine glyquée $\geq 6,5\%$ [4].

2. Classification :

Il existe 4 types de diabète sucré selon des mécanismes physiopathologiques (**Tableau I**) [5].

Tableau I : Classification générale du diabète sucré.

| Type de diabète | Mécanisme physiopathologique |
|--|--|
| Diabète type 1 | Destruction des cellules bêta du pancréas (déficit d'insuline absolu) |
| Diabète type 2 | Déficit de sécrétion d'insuline suite à une résistance périphérique. |
| Diabète gestationnel | Trouble de tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. |
| Diabète dû à des causes spécifiques | Divers mécanismes selon le type (diabète néonatal, Diabète MODY, diabète secondaire...). |

2.1. Diabète type 1

2.1.1. Définition

Appelé anciennement diabète insulino-dépendant ou juvénile, caractérisé par défaut de production d'insuline, secondaire à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques par mécanisme auto-immun.

Il est caractérisé par les symptômes suivants souvent d'apparition brutale : polyurie, polydipsie, faim constante, amaigrissement, altération de la vision, asthénie [1].

2.1.2. Physiopathologie :

Le diabète de type 1 est le résultat d'une insulino-pénie résultante de la destruction progressive et irréversible des cellules sécrétrices d'insuline. Cette destruction est due à une réaction auto-immune (**Figure 1**).

La première étape dans l'histoire de la maladie serait une hyperperméabilité intestinale due aux divers facteurs environnementaux notamment une infection virale. La destruction des cellules bêta libère des antigènes reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des nœuds lymphatiques au niveau du pancréas recrutant par conséquent les lymphocytes T (CD4+), et T (CD8+). Ces derniers permettent à leur tour d'attirer les macrophages pour une destruction massive des cellules bêta, ensuite une réaction inflammatoire provoque leur destruction progressive donnant ainsi une insulino-pénie [6].

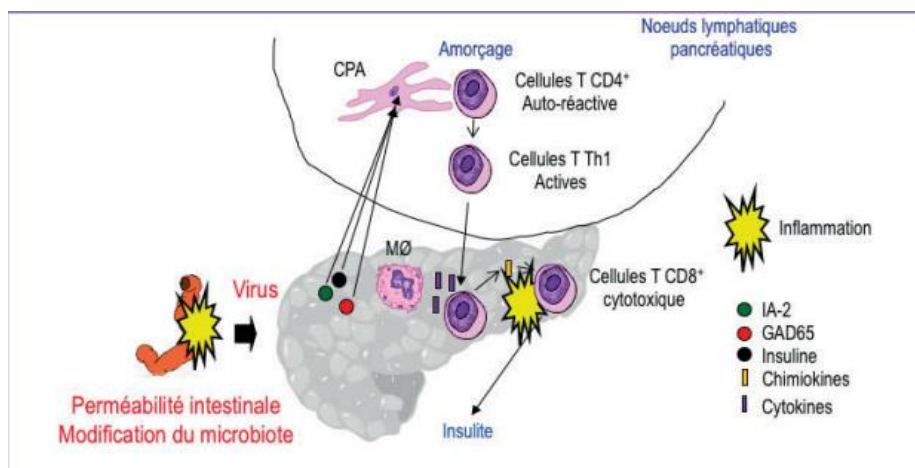


Figure 1 : Physiopathologie du diabète type 1

2.2. Diabète type 2

2.2.1. Définition

Le diabète sucré de type 2 (DT2) est l'un des troubles métaboliques les plus courants dans le monde. Son développement est principalement dû à la combinaison de deux facteurs principaux : une sécrétion d'insuline défectueuse par les cellules β du pancréas, et la diminution de sensibilité des récepteurs spécifiques à l'insuline. La libération et l'action de l'insuline doivent répondre précisément à la demande métabolique [7].

2.2.2. Physiopathologie :

Plusieurs gènes de susceptibilité peuvent être à l'origine du déclenchement du diabète type 2, dont l'expression dépend de divers facteurs nutritionnels, environnementaux. La principale anomalie métabolique qui précède le diabète de type 2 est l'insulinorésistance, entraînant ainsi un hyperinsulinisme. Secondairement, on assiste à une insulinodéficience responsable de l'hyperglycémie (Figure 2) [7].

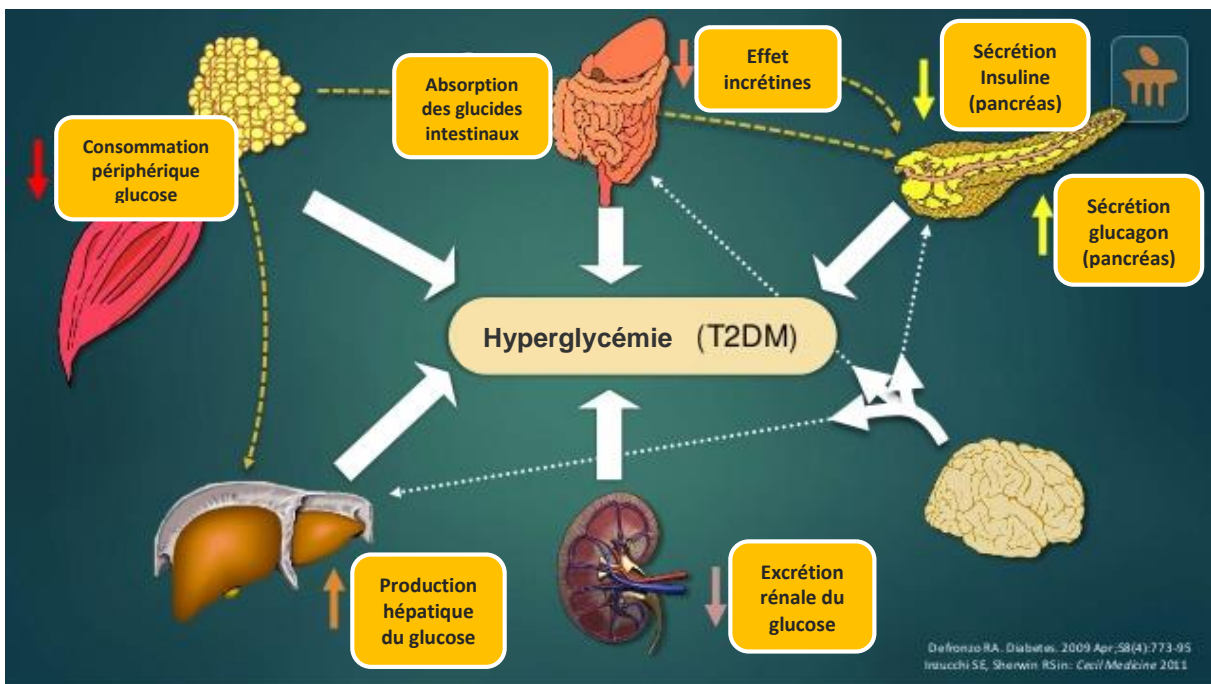


Figure 2 : Physiopathologie du diabète type 2 [8]

2.3. Diabète gestationnel

2.3.1. Définition

Trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. Le diabète gestationnel est défini biologiquement par une glycémie à jeun > 0.92 g/L, ou une hyperglycémie provoqué par voie oral (HGPO) supérieure à 1.8 g/L la première heure, et supérieure à 1.53 g/L la deuxième heure [9].

2.3.2. Physiopathologie :

Le diabète gestationnel résulte d'un défaut d'adaptation à l'insulinorésistance qui s'installe de manière physiologique pendant le 2ème trimestre de la grossesse. Les femmes avec un diabète gestationnel sont incapables d'augmenter la production d'insuline pour compenser l'insulinorésistance. Cette dernière pourrait résulter de la combinaison d'une augmentation de la masse adipeuse maternelle et d'un effet inverse de l'insuline des hormones placentaires (progestérone, LH, prolactine, cortisol et leptine) [10].

2.4. Diabète de types spécifiques :

Diverses causes peuvent être à l'origine de ces types de diabète, parmi lesquelles les syndromes monogéniques du diabète qui constitue un ensemble d'affections de transmission autosomiques dominante. Leur apparition est précoce le plus souvent non insulino-dépendant à sa découverte. On a trois groupes [11] :

- **Diabète MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*)**
- **Diabète associé à des atteintes extra-pancréatiques**
- **Diabètes néonatal**

D'autres types de diabète peuvent être rencontrés comme les diabètes iatrogéniques (médicamenteux), les diabètes secondaires à des infections (rubéole congénitale, cytomégalovirus...), et les diabètes secondaires à une endocrinopathie (acromégalie, syndrome de cushing, glucagonome...).

3. Diagnostic biologique du diabète sucré :

3.1. Glycémie à jeun :

La glycémie à jeun est mesurée préférentiellement sur plasma obtenu par centrifugation, et analysé rapidement pour éviter la glycolyse in vitro, ou à défaut, utiliser un tube contenant un antiglycolytique (Fluorure de sodium). Les méthodes de dosage utilisées au laboratoire sont réalisées quasi-exclusivement avec l'héxokinase en présence d'ATP et de Mg⁺ qui est la méthode de référence [11].

3.2. Glycémie post-prandiale :

Chez les sujets non diabétiques, l'augmentation de la glycémie post-prandiale est limitée dans le temps (approximativement 2 heures) et limitée en intensité (1.4 g/L).

La réalisation d'une mesure de la glycémie 2 heures après le repas permet de vérifier qu'il existe un contrôle parfait de la montée glycémique par l'augmentation de la sécrétion d'insuline, et le freinage de sécrétion du glucagon. Le dosage est surtout utilisé pour la surveillance des patients diabétiques. La glycémie post-prandiale est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et majeur chez les patients intolérants au glucose et aussi chez les diabétiques de type 2 [11].

3.3. Hyperglycémie provoquée par voie orale :

Ce test est utilisé en cas de glycémie à jeun comprise entre 1.10 et 1.26 g/L pour différencier les patients intolérants au glucose de ceux présentant une hyperglycémie modérée à jeun. L'épreuve consiste à administrer par voie orale 75g de glucose (1.75g/Kg chez l'enfant) dissous dans 200ml d'eau en moins de 5 minutes. La glycémie est mesurée toutes les 30 minutes pendant 3 heures.

Chez le sujet non diabétique, la glycémie maximale est observée 30min après la charge en glucose et reste inférieure à 1.44 g/L avec retour à la normal en moins de 2 heures.

Chez le sujet diabétique, la glycémie maximale est supérieure à 1.44 g/L et observée plus tardivement (environ 2 heures après la charge en glucose) [11].

3.4. Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

Le taux d'HbA1c reflète la qualité de l'équilibre glycémique sur les 12 semaines qui précèdent le dosage [12]. Ce marqueur habituellement utilisé pour le suivi des patients diabétiques, a été retenu par l'OMS depuis 2011 pour le diagnostic.

Le dosage de l'HbA1c sur sang total peut s'effectuer par plusieurs techniques telles que la chromatographie liquide de haute performance (HPLC) en phase inverse par échange cationique qui est une méthode de référence standardisée par la DCCT (*Diabetes Control and Complications Trials*), et certifiée par le programme national de standardisation de l'hémoglobine glyquée (NGSP) et le groupe de travail IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) [13,14]. Il existe d'autres méthodes de dosage comme l'électrophorèse capillaire, et des méthodes immunologiques. Les dosage immunologique présente l'inconvénient de ne pas détecter les variants d'hémoglobine, donnant ainsi des valeurs d'HbA1c biaisées chez les patients ayant des hémoglobinopathies [15].

3.5. Tests spécifiques au diagnostic du diabète de type 1 :

❖ **Insuline** : [11]

L'insuline est dosée par méthodes immunologiques, elle a été la première molécule dosée par méthode isotopique (RIA, radio-immuno-assay). Actuellement, l'insuline est dosée par méthode RIA sandwich, mais il existe d'autres méthodes telles que la fluorimétrie, ou la chimiluminescence. On peut noter des interférences dans le dosage si un anticorps anti-insuline est présent. Ce problème d'interférences a été résolu par des méthodes qui élimine les auto-anticorps et dosent l'insuline libre. Le dosage d'insulinémie permet également d'évaluer le niveau d'insulinorésistance chez un patient par calcul de l'index d'HOMA-IR (*homeostasis model assessment insulin resistance*).

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulinémie (mUI/L)} \times \text{Glycémie (mmol/L)}) / 22.5$$

❖ **Peptide C** :

Le peptide C peut être dosé par des techniques immunologiques par compétition en utilisant des anticorps monoclonaux, ou par spectrométrie de masse après dilution isotopique. Les méthodes sont étalonnées à partir de l'étalon international OMS IRP 84/510.

Pour les diabétiques de type 1, le dosage du peptide C est indiqué quand celui de l'insuline ne peut pas être interprété du fait de la présence d'insuline exogène ou d'anticorps anti-insuline [11].

❖ **Recherche des auto-anticorps :**

Dans le diabète de type 1 auto-immun (1A), la présence des auto-anticorps est un bon critère diagnostique positif. Quatre types d'anticorps sont couramment recherchés : anti-GAD65 (dirigés contre la décarboxylase de l'acide glutamique), anti-IA2 (anti-tyrosine phosphatase), anticorps anti-insuline, et les anti-îlots (dirigés contre les structures cytoplasmiques des cellules d'îlot). Lorsque les anticorps précités sont négatifs, la recherche des anticorps anti-transporteurs de zinc (anti-ZnT8) [11].

❖ **Marqueurs de prédisposition génétique :**

La prédisposition génétique est toujours présente même si dans 85% des cas, il n'existe pas d'antécédent de diabète de type 1. Les principaux gènes de prédisposition génétique appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui constituent les antigènes de la classe 2 du système HLA. En pratique, un typage HLA est réalisé au moment du diagnostic par des laboratoires spécialisés en biologie moléculaire [11].

3.6. Diabète gestationnel :

Selon les recommandations de la société francophone du diabète (SFD) et du collègue national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [12], le diabète gestationnel doit être recherché en présence d'un ou des facteurs de risques suivants : Age maternel ≥ 35 ans ; IMC ≥ 25 kg/m² ; Antécédent de diabète au 1er degré ; Antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale.

On réalisera alors :

- Une glycémie à jeun au premier trimestre (seuil fixé à 0.92 g/L)
- Une hyperglycémie provoquée par voie orale (75g glucose) entre la 24eme et la 28eme semaine de grossesse : T0 ≥ 0.92 g/L, et/ou

T 1h ≥ 1.80 g/L, et/ou T 2h ≥ 1.53 g/L permet de retenir le diagnostic d'un diabète gestationnel.

II. Dysthyroïdies

1. Définition

Les dysthyroïdies désignent l'ensemble des affections thyroïdiennes caractérisées par un trouble de la sécrétion durable des hormones thyroïdiennes. Ce qui en résulte une élévation ou une diminution permanente des hormones thyroïdiennes libres au niveau plasmatique donnant ainsi diverses manifestations cliniques regroupées sous le terme d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie [13]. Le goitre exophtalmique et la thyroïdite chronique d'Hashimoto peuvent être en cause, mais aussi d'autres affections thyroïdiennes moins fréquentes telles que des nodules thyroïdiens, le cancer de la thyroïde, thyroïdite, thyroïdite subaiguë et d'hypothyroïdie primaire.

Les pathologies thyroïdiennes sont regroupées sous deux grandes entités : les anomalies morphologiques, et les anomalies fonctionnelles qui sont détaillées dans le tableau ci-dessous (**Tableau II**).

Tableau II : Classification des pathologies thyroïdiennes [11].

| Anomalies morphologiques | | Anomalies fonctionnelles | |
|--|---|--|--|
| Nodules thyroïdiennes | Le goitre | Hypothyroïdies | Hyperthyroïdies primaires de l'adulte |
| Hypertrophie localisée du tissu thyroïdien dont l'étiologie dépend de la valeur de la TSH et d'autres examens complémentaires. | Fréquent surtout chez la femme jeune, et évolue le plus souvent en nodules et/ou des signes fonctionnels frustes. Le goitre simple est une hypertrophie normo-fonctionnelle et non inflammatoire. | On distingue deux grandes classes : - Hypothyroïdie congénitale : diagnostiquée en dosant la TSH après naissance sur un éluat de sang séché. C'est une maladie grave mais facilement traitable. - Hypothyroïdies primaires de l'adulte : affections de symptomatologie modérée et d'installation progressive fréquentes surtout chez les femmes. Les étiologies les plus fréquentes sont : la thyroïdite d'Hashimoto avec filtration lymphoplasmocytaire, le myxoedème idiopathique, la thyroïdite du post-partum, et la thyroïdite subaiguë de De Quervain. | Consistent ç une hypersécrétion prolongée d'hormones thyroïdiennes induisant un hypermétabolisme ou un syndrome de thyrotoxicose (tachycardie, troubles vasomoteurs et neuropsychiques, amaigrissement...). La TSH est diminuée, parfois indétectable avec FT4 et FT3 augmentés dans les formes franches. Les étiologies les plus fréquentes sont : la maladie de Basedow ⁺⁺ , l'adénome toxique (tumeur bénigne), et les hyperthyroïdies iatrogènes induites par l'iode. |

❖ **Complications de l'hypothyroïdie :**

L'hypothyroïdie peut provoquer plusieurs complications avec une gravité variable en fonction du degré de l'hypothyroïdie (Fruste ou avérée) (**Tableau III**).

Les complications de l'hypothyroïdie avérée peuvent être une anémie, des apnées du sommeil, et une hyponatrémie de dilution [14,15].

Tableau III : Complications générales de l'hypothyroïdie [16]

| Lipidique | Cardiovasculaire | Musculaire - osseuse | Neurologique |
|---|--|--|---|
| l'hypercholestérolémie est connue comme complication depuis longtemps. Le lien est notable pour le cholestérol total et le LDL cholestérol. | Elle favorise l'HTA, et provoque une bradycardie, des troubles de la conduction, et une insuffisance coronarienne, souvent masquée | Un ralentissement des réflexes ostéotendineux est souvent décrit avec une diminution de la force motrice | Avec des complications cognitives et comportementales |

❖ **Complications de l'hyperthyroïdie**

✓ **Complications cardiaques (cardiothyroèses) [17]**

- **Arythmie** : troubles du rythme supra ventriculaires surtout chez les personnes âgées ayant une TSH effondrée ;

- **Insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire.**

✓ **Ostéoporose [17]**

Surtout chez les femmes ménopausées, secondairement à l'action ostéoclastique des hormones thyroïdiennes ;

✓ **Crise aiguë thyrotoxique [18]**

Survenant surtout après thyroïdectomie en l'absence de préparation médicale. Elle se présente par des symptômes d'hyperthyroïdie associés à une fièvre, troubles cardiovasculaires et neurologiques, qui peuvent être mortels.

2. Rappel sur la biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes (HT) contrôlent le métabolisme général de l'organisme et sont indispensables au développement du SNC (*système nerveux central*). Elles sont synthétisées de manière stable et étroitement régulée (**Figure 3**) [19].

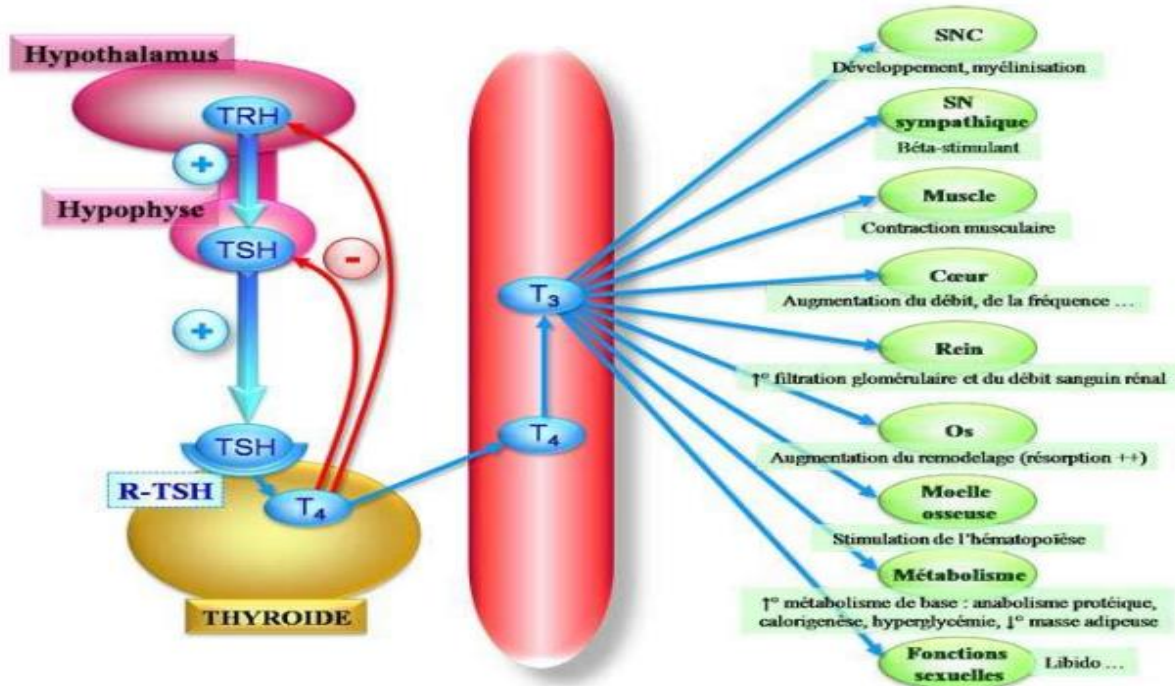


Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles des hormones thyroïdiennes [19].

Les hormones thyroïdiennes sont synthétisées au niveau de la glande thyroïdienne. Cette biosynthèse est stimulée par la thyroïdostimuline (TSH), qui est elle-même stimulée par l'hormone thyrotrope (TRH). La TSH augmentant l'expression du gène de la thyroperoxydase (TPO).

❖ **Étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes :**

- Fixation de la TSH sur son récepteur membranaire TSH-R ;
- Synthèse de la thyroglobuline qui est une pro hormone ;
- Captation d'iode à partir de la circulation sanguine au niveau du pôle basal des thyrocytes;
- Iodation de la thyroglobuline sur les tyrosyls et couplage de ces derniers au pôle apical de la cellule thyroïdienne par l'enzyme TPO (thyroperoxydase)
- Oxydation des iodures avec formation de radicaux libres grâce à la TPO et en présence d' H_2O_2 .
- Fixation des radicaux libres sur des résidus tyrosyl de la thyroglobuline avec formation de mono-iodotyrosyl (MIT) et di-iodotyrosyl (DIT).
- Couplage lent des résidus MIT et DIT au sein de la thyroglobuline avec formation de tri-iodothyronine (T3), et de tetra-iodothyronine (T4).
- Libération de tri-iodothyronine (T3) (20 %), de thyroxine (T4) (80 %), et de thyroglobuline [20].

3. Place de la biologie dans le diagnostic biologique des dysthyroïdies

Le diagnostic d'une dysthyroïdie ne peut être posé que sur un ensemble de signes cliniques (interrogatoire, palpation), et biologiques, éventuellement complété par l'imagerie. Les deux examens de biologie médicale permettent :

- Le diagnostic en évaluant la qualité du fonctionnement de la glande thyroïdienne et en précisant l'étiologie ;
- Le suivi de ces pathologies, même à l'état fruste ou infra-clinique [11].

Le dosage sur sérum est recommandé par la plupart des fabricants. Pour de meilleurs résultats, il est recommandé de laisser coaguler l'échantillon de sang total pendant au moins 30 minutes avant la centrifugation. Les échantillons doivent être stockés pendant une semaine à 4-8°C après la communication des résultats, pour pouvoir effectuer des dosages supplémentaires en cas de besoin [21].

Il est important de prendre en compte les interférences possibles notamment médicamenteuses, ou liés à la présence d'auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes, d'anticorps anti-Tg et d'anticorps hétérophiles (HAMA) pouvant influencer les résultats [21].

3.1. Dosage de la TSH

Les recommandations actuelles pour le dépistage des dysthyroïdies est la détermination de la TSH sérique, qui l'indicateur le plus sensible. En effet, les concentrations de TSH sont corrélés à la concentration de FT4 de façon exponentielle (une diminution de FT4 d'un facteur de 2 amène une augmentation de la TSH d'un facteur de 100). Le dosage immunologique de la TSH dans le sérum ou le plasma humain est réalisé par chimiluminescence. La TSH a un cycle circadien avec un pic maximal nocturne, un pic au moment de la naissance, et une diminution au 1er trimestre de la grossesse [11].

3.2. Dosage de la T3L et La T4L

La FT4 est le marqueur de la sécrétion thyroïdienne. Ses variations entraînent de grandes variations de TSH par rétrocontrôle. La FT3 est le marqueur périphérique car seulement 15 à 20% sont d'origine thyroïdienne, cependant plusieurs circonstances peuvent modifier la désiodation [11].

Les dosages des hormones libres T4 et T3 présentent des contraintes liées aux faibles concentrations mesurées et à l'équilibre dynamique hormone/protéine porteuse. Le dosage est réalisé par chimiluminescence (CMIA) qui est une technique rapide précise et automatisable [22].

3.3. Dosage des auto-anticorps :

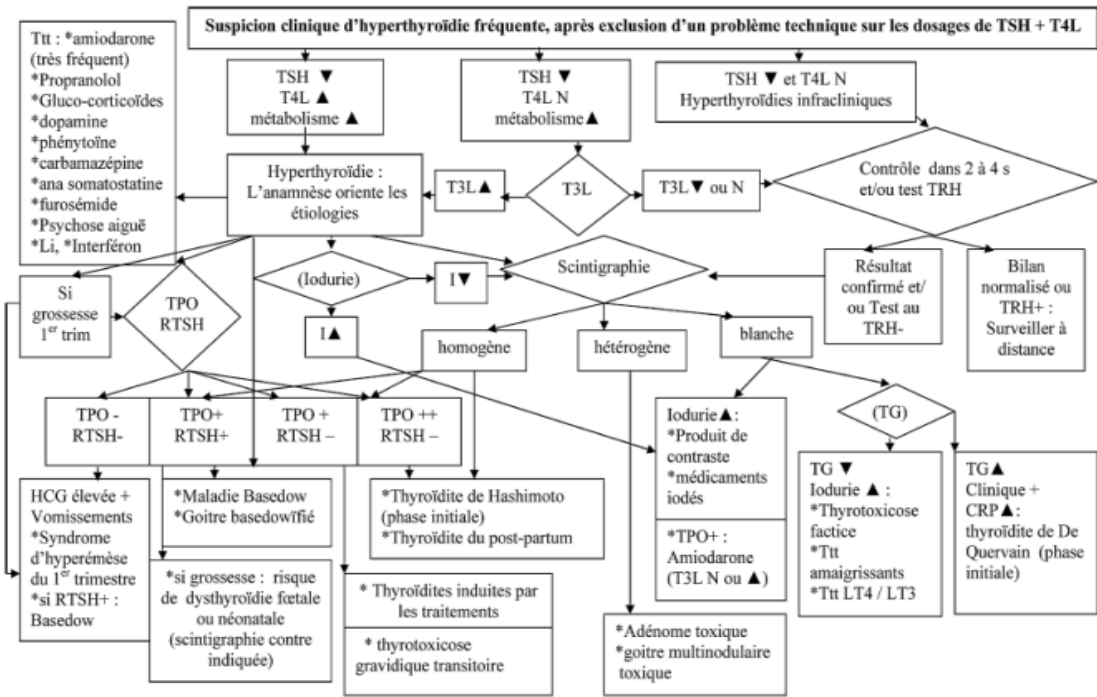
Le dosage des auto-anticorps antithyroïdiens le plus souvent par immunoanalyse (chimiluminescence) permet le diagnostic étiologique des affections thyroïdiennes auto-immunes, sans être spécifiques de ces pathologies :

- Les auto-anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) : détectés dans les maladies de Basedow (80%), et la thyroïdite d'Hashimoto (à titre très élevé). Ce sont des auto-anticorps polyclonaux cytotoxiques principalement de type IgG.
- Les auto-anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG) : surtout dans la maladie de Basedow (25%), et la thyroïdite d'Hashimoto. Ce sont des anticorps polyclonaux de type IgG. Leur présence est le plus souvent associée à celle des anti-TPO, leur détection n'est recommandée qu'en absence de ces derniers.
- Les auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH (anti-R TSH) : aussi appelés TRAK qui sont des IgG pouvant traverser le placenta (toxicité fœtale). Ce sont le plus souvent des stimulants dans la maladie de Basedow, mais ils peuvent avoir un effet bloquant (antagoniste de la TSH) dans la thyroïdite d'Hashimoto.
- Autres anticorps : anti-symporteur, antihormones thyroïdiennes.... [11]

3.4. Dosage de la thyroglobuline circulante :

C'est le marqueur de la présence du tissu thyroïdien. Sa concentration augmente de façon non spécifique des hypertrophies (goitre, nodule), les hyperthyroïdies primaires, et les pathologies inflammatoires glandulaires. Son dosage est indiqué dans :

- La surveillance des cancers thyroïdiens à la recherche de récives après thyroïdectomie ;
- Une enquête étiologique des hypothyroïdies congénitales ;
- le dépistage des thyrotoxicoses iatrogènes [11].
- Les figures 4 et 5 présentent les arbres décisionnelles dans le l'exploration des dysthyroïdies les plus fréquentes [23].



Légende : T3LN= T3L normale, = ▲ = haute, ▼ = Basse, TPO= anticorps anti-TPO, RTSH= anticorps anti récepteur de la TSH. Les anticorps antiTG peuvent être ajoutés si les TPO sont négatifs. L'iodurie peut être remplacée par l'iodémie si le recueil est difficile chez les personnes âgées, Ttt = Traitements, ana = analogues.

Figure 4 : Arbre décisionnel pour l'exploration des hyperthyroïdies fréquentes

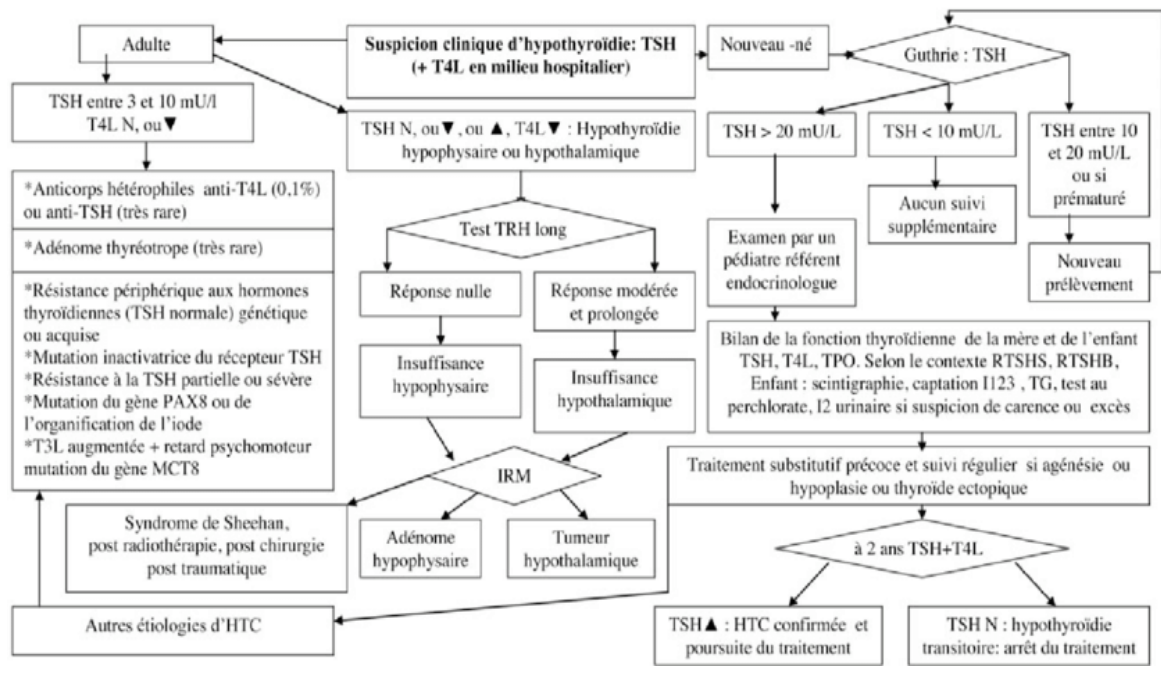


Figure 5 : Arbre décisionnel pour l'exploration des hypothyroïdies fréquentes

III. Association Diabète sucré de type 1 et 2, et Dysthyroïdies :

Le diabète sucré et les troubles thyroïdiens sont des pathologies très fréquentes dans le monde. Le Maroc également se trouve concerné par cette association, malgré qu'aucune étude à grand échelle n'ait été effectuée.

La relation entre ces deux pathologies est largement discutée. Il est connu que les hormones thyroïdiennes participent à la régulation du métabolisme glucidique. De plus, le diabète sucré affecte à son tour la glande thyroïdienne et sa fonction [24].

1. Diabète type 1 et Dysthyroïdies :

Il a été constaté une présence d'anticorps spécifiques d'organes et des marqueurs génétiques HLA de classe II (DR, DQ) dans ces pathologies; elles sont surtout en rapport avec l'antigène HLA-B8 [25]. L'association entre le diabète et la dysthyroïdie est très observée avec l'antigène HLA-DR3. Cependant, la thyroïdite de Hashimoto est liée à l'antigène HLA- DR5 [26].

Cette association entre le thyroïde et le diabète peut être liée à la présence de cellules mononuclées (surtout lymphocytes T) au niveau du pancréas et de la glande thyroïdienne [27].

Génétiquement, L'association entre la dysthyroïdie auto-immune et le diabète type 1 a été reconnue comme une variante d'APS3 (auto-immun poly-endocrine syndrome) selon la classification de Newfeld [24].

Des gènes communs ont été révélés dont la présence peut indiquer un risque de développer la dysthyroïdie auto-immune, et le DT1. Quatre gènes ont été décelés : HLA, CTLA-4, PTPN22, Fox P3 gène [28].

Il est évident que le facteur héréditaire joue un rôle central dans la survenue de ces deux pathologies, néanmoins, certains facteurs acquis et exogènes peuvent les favoriser tel que le stress, des agents infectieux, et des facteurs métaboliques et nutritionnels.

2. Diabète type 2 et Dysthyroïdies :

Un dysfonctionnement au niveau de la glande thyroïdienne peut provoquer une insulino-résistance notamment chez les patients souffrant de surpoids. Nombreuses études ont mis en évidence l'association entre l'hypothyroïdie et le diabète type 2 en soulignant les diverses perturbations biochimiques, génétiques, et hormonales [29].

La première étude recherchant l'association entre l'hyperthyroïdie et le diabète type 2 a été menée par Coller et Huggins en 1927. Ces auteurs ont démontré qu'une ablation partielle de la thyroïde améliore la tolérance au glucose chez les patients présentant l'hyperthyroïdie et le diabète type 2 [30].

L'hyperthyroïdie augmente également la libération du glycérol par le tissu adipeux, provoquant ainsi une activation de la néoglucogenèse par accumulation du substrat (Glycérol) [31].

Par ailleurs, des auteurs français ont démontrés le lien entre la dysthyroïdie et le diabète type 2 par interaction de la T3 avec son récepteur mitochondrial P43 [32].

Le mécanisme génétique le plus probable provoquant l'installation de diabète type 2 dans une dysthyroïdie pourrait être lié à l'expression de gènes qui, réduisent l'utilisation du glucose, provoquent son accumulation dans les muscles, stimulent sa production au niveau hépatique, et ralentissent son absorption au niveau splanchnique [30].

Les figures ci-dessous (**Figure 6, figure 7**) illustrent la relation entre les dysthyroïdies et le diabète sucré.

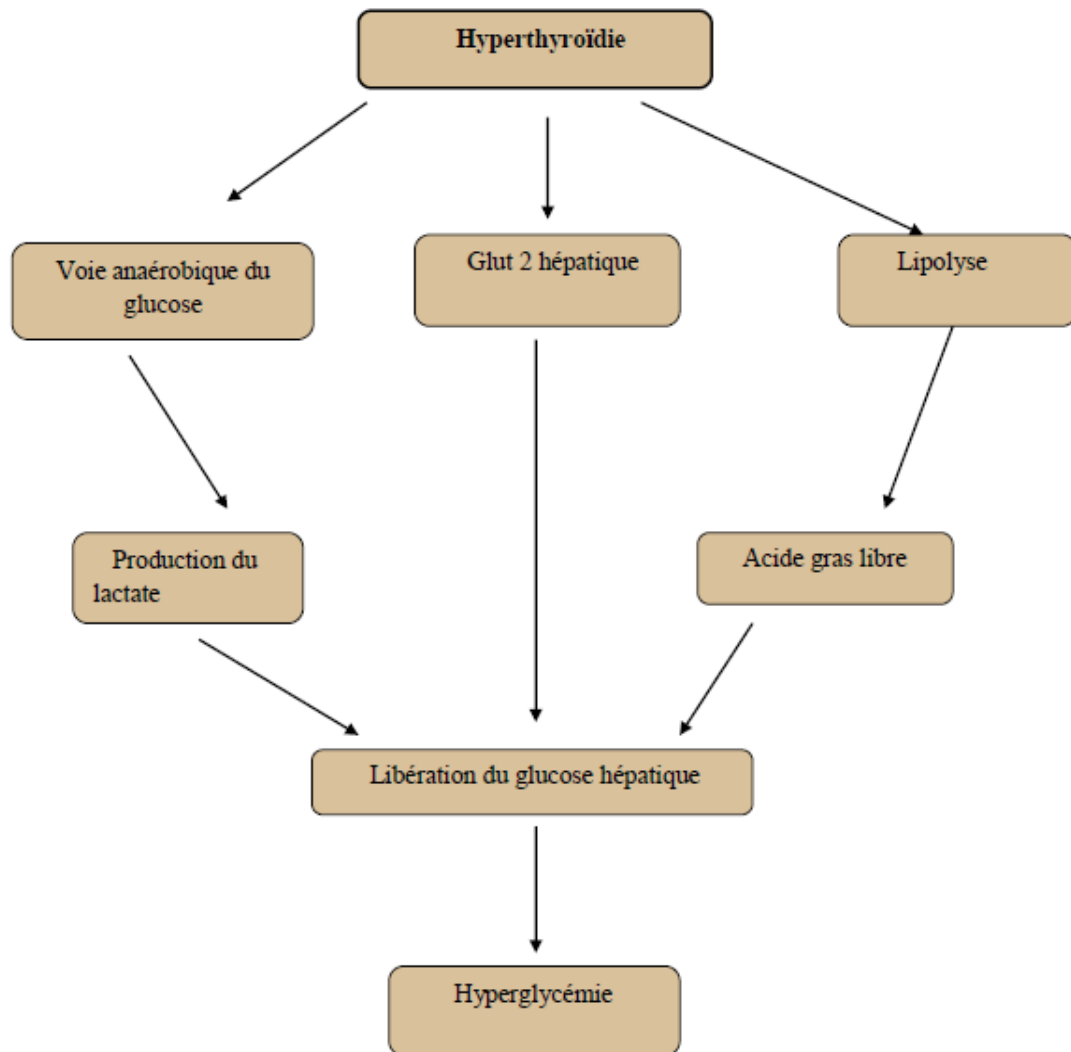


Figure 6 : Relation entre l'hyperthyroïdie et le diabète sucré [30]

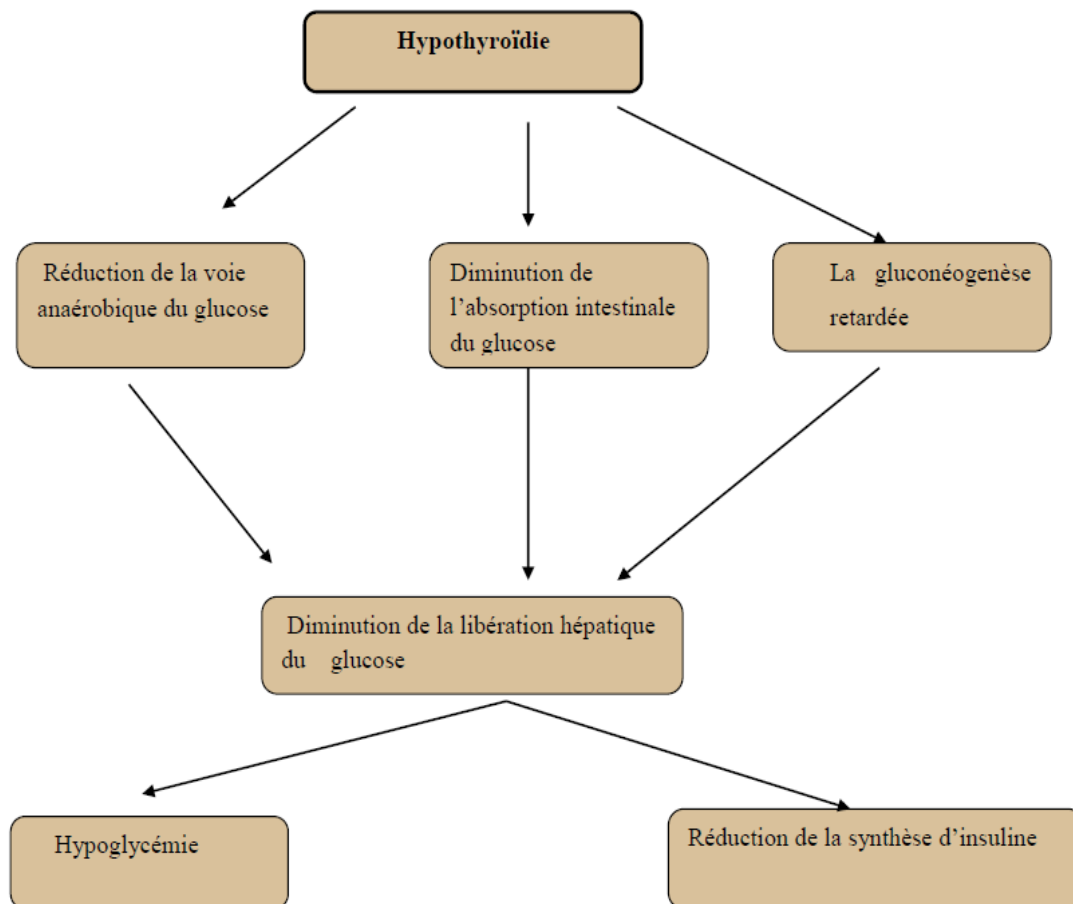


Figure 7 : Relation entre l'hypothyroïdie et le diabète sucré [30]

3. Facteurs de risques liés à l'association Diabète sucré et Dysthyroïdies

❖ **L'IMC (Indice de Masse Corporelle)** est une mesure simple couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité, et correspond au poids divisé par le carré de la taille (exprimé en kg/m²). Il reflète la quantité de masse adipeuse au niveau de l'organisme. L'OMS définit l'obésité par un IMC supérieur à 30 kg/m² [33]. L'obésité est un problème majeur de sante publique en termes de complications. On constate parmi les diabétiques de type 2 par exemple, une prédominance des sujets obèses surtout pour le sexe féminin) [34].

❖ **Dyslipidémie** : L'hypercholestérolémie est considérée comme un facteur de risque majeur. Le lien est particulièrement notable entre le cholestérol total / LDL cholestérol et l'hypothyroïdie [16]. Une étude transversale retrouve une corrélation nette entre taux de TSH

et de cholestérol total, à savoir que l'augmentation de 1 mU/l de TSH serait associée à une augmentation du CT de 0,09 mmol/l chez la femme et 0,16 mmol/l chez l'homme [35]. Ceci justifie théoriquement un dosage systématique de TSH devant toute hypercholestérolémie.

Dans le cas de l'hypothyroïdie fruste, une méta-analyse de 140 études d'intervention indique qu'elle serait 2 à 3 fois plus fréquente parmi les sujets hypercholestérolémies [36]. Une normalisation de la fonction thyroïdienne entraîne un rééquilibrage du bilan lipidique, plus ou moins rapidement en fonction du taux initial de cholestérol. Chez les patients hypothyroïdiens, les risques des maladies cardiovasculaires peuvent augmenter à travers une multitude d'interaction avec plusieurs paramètres telle que ; la dyslipidémie et HTA.

❖ **Facteur génétique** : La prédisposition génétique en cas d'association diabète sucré et dysthyroïdie et de plus en plus incriminée. L'association entre le Diabète de type 1 et la dysthyroïdie pourrait être liée à des gènes communs identifiés de type HLA, CTLA4, PTPN22, et Fox P3 [28]. Egalement, le mécanisme le plus probable conduisant au Diabète de type 2 en cas de dysthyroïdie pourrait être attribué à la perturbation de l'expression génétique d'un ensemble de gènes ainsi qu'à des aberrations physiologiques conduisant à une utilisation et une élimination déficientes du glucose dans les muscles, à une surproduction de glucose hépatique, et une absorption accrue du glucose splanchnique. L'ensemble de ces facteurs contribuent à la résistance à l'insuline [30].

4. Complications de l'association Diabète sucré et Dysthyroïdies

Les études ont démontrés l'augmentation du risque de néphropathie chez les patients diabétiques sucrés présentant une hypothyroïdie, ceci est lié à la diminution du débit cardiaque, et à l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique observée dans l'hypothyroïdie. Ce qui provoque une diminution du flux sanguin rénal et ainsi, le débit de filtration glomérulaire. D'ailleurs, une étude publiée en 2001 a rapporté qu'une hypothyroïdie traitée améliore nettement la fonction rénale des patients ayant le diabète sucré [37].

De plus, une étude récente de Yang et al. a rapporté que les patients diabétiques et souffrants d'hypothyroïdie souffrent d'une rétinopathie plus sévère par rapport aux diabétiques ayant une fonction thyroïdienne normale. Ce risque justifie un dépistage plus strict chez des patients diabétiques ayant une dysthyroïdie [38].

En plus de la néphropathie et des rétinopathies, les diabétiques hypothyroïdiens présentent un risque cardiovasculaire très élevé notamment d'athérosclérose, par un trouble du bilan lipidique et d'hypertension artérielle secondaires à l'action des hormones thyroïdiennes sur divers sites tels que le cœur, le foie, et les vaisseaux sanguins [24].

Par ailleurs, l'hyperthyroïdie a été toujours connue comme promoteur de l'hyperglycémie. Les patients hyperthyroïdiens présentent des difficultés à maintenir leur équilibre glycémique, favorisant ainsi les acidocétoses diabétiques chez ces patients [24].

5. Rôle du laboratoire dans la surveillance de l'association Diabète sucré et Dysthyroïdies

La surveillance de la fonction thyroïdienne chez les patients diabétiques est indispensable pour assurer une meilleure prise en charge. L'association américaine de la thyroïde recommande dans ces guidelines qu'un dépistage d'une dysthyroïdie est nécessaire chez les sujets de plus de 35 ans indépendamment de leur statut (diabétique ou non), en mesurant la TSH chaque 5 ans [39]. **Le tableau IV** montre les différentes recommandations des sociétés savantes pour le suivi de l'association dysthyroïdie et diabète.

Tableau IV : Recommandation des sociétés savantes pour le suivi de l'association dysthyroïdie et diabète sucré [40]

| Guidelines | Recommandations |
|---|--|
| Association américaine de la thyroïde pour le diagnostic et la gestion de maladies thyroïdienne durant la grossesse et en post-partum (2017) | Pour les femmes à haut risque : doser la TSH, ajouter un dosage des anti-TPO si TSH comprise entre 2.5 et 10 mU/l |
| Guidelines de pratique clinique pour l'adulte hypothyroïdien (association américaine de la thyroïde et l'association américaine des endocrinologues) (2012) | Palpation de la thyroïde et dosage de la TSH |
| Association anglaise de la thyroïde en collaboration avec l'association anglaise de biochimie clinique (2006) | -Test de la fonction thyroïdienne annuellement pour le diabète de type 1 : Dosage de la TSH, FT4, et Anti-TPO -Test unique de la fonction thyroïdienne pour le diabète de type 2. |

Egalement, une surveillance de l'équilibre glycémique (glycémie, hémoglobine glyquée) doit être renforcée chez le diabétique, car la dysthyroïdie majore les risques de dysglycémie [41]. En plus de la glycémie, une surveillance de la fonction rénale s'impose une à deux fois par an, par la détermination de débit de filtration glomérulaire (DFG) et du ratio (Albuminurie/créatininurie) (ACR) proposé par les travaux KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*). L'ACR est divisé en trois strates (moins de 30 mg/g, de 30 à 299 et plus de 300). Ce rapport reflète le niveau de risque de mortalité, d'insuffisance rénale chronique terminale et de complications cardiovasculaires, indépendamment du niveau de DFG [42]. Selon ces travaux, le rapport ACR représente un élément important pour le diagnostic de la maladie rénale, mais également un élément pronostique de progression de cette maladie et ses complications cardiovasculaires.



Partie pratique

I. Patients et méthodes

1. Type d'étude et collection des données

Notre travail est une étude rétrospective qui s'est étalée sur une durée de 3 ans (de Janvier 2019 à Décembre 2021). Ont été inclus les patients présentant une association entre diabète type 1 ou 2, et dysthyroïdies. Nous avons travaillé sur des patients externes et hospitalisés du service de l'endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat. Le type de diabète a été précisé en se référant aux dossiers médicaux des patients, et les données biologiques ont été extraites du SIL (Système d'Information du Laboratoire : DxLab, Medasys). Les paramètres biologiques pour étudier la prévalence des dysthyroidies chez les diabétiques de type 1 et 2 sont : La TSH, FT4, FT3, et l'ATPO

2. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude sont ceux présentant une association dysthyroïdies et diabète de type 1 et 2. Les patients ayant un diabète autre que celui de type 1 et 2 ont été exclus.

3. Analyse statistique :

Une fiche d'exploitation a été remplie (**Annexe 1**), puis transcrite sur Microsoft Excel, L'analyse statistique a été faite par SPSS v23.

4. Méthodes :

a) Dosage de la TSH

Le dosage de la TSH dans le sérum ou le plasma humain est réalisé sur l'Architect d'Abbott® par Chimiluminescence (CMIA). Il se déroule en deux étapes. Dans un premier temps, l'échantillon, les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti- β TSH et le diluant de dosage TSH sont mis en présence et incubés. La TSH présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-TSH. Après lavage, le conjugué d'anticorps anti- α TSH marqué à l'acridinium est ajouté au cours de la seconde étape. Ensuite on ajoute les solutions de pré-activation et d'activation au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il

existe une relation directe entre la quantité de TSH présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique [43].

b) Dosage de la FT3 et la FT4

Le dosage des hormones thyroïdiennes est réalisé sur Architect d'Abbott® par chimiluminescence (CMIA). C'est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la présence de la fraction libre des hormones thyroïdiennes dans le sérum et le plasma humains. Dans un premier temps, l'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps antihormones sont mis en présence. La fraction libre (non liée) présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps antihormones. Après lavage, le conjugué marqué à l'acridinium est ajouté lors de la deuxième étape. Ensuite on ajoute les solutions de pré-activation et d'activation au mélange réactionnel et la chimiluminescence résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation inverse entre la quantité d'hormone libre présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique [22,44].

c) Dosage des Anti-TPO

Le dosage quantitatif des Anti-TPO sur sérum ou plasma est réalisé par chimiluminescence (CMIA) sur l'Architect d'Abbott®. C'est un dosage en deux étapes avec des protocoles de dosage flexibles, appelés Chemiflex®.

Dans un premier temps, l'échantillon, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes de TPO sont mis en présence et incubés. Les anticorps anti-TPO présents dans l'échantillon se lient aux microparticules recouvertes de thyroperoxydase. Après lavage, le conjugué d'anticorps anti-IgG humaine marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps.

Après un deuxième cycle d'incubation et de lavage, on ajoute les solutions de pré-activation et d'activation au mélange réactionnel. La chimiluminescence résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité d'anticorps anti-TPO dans l'échantillon et le nombre d'URL détectées [45].

II. Résultats :

1. Prévalence globale de l'association Diabète sucré type 1 et 2, et Dysthyroïdies :

Pendant la période d'étude, 569 patients diabétiques ont été inclus. 67 patients avaient l'association Diabète sucré et Dysthyroïdie, soit une prévalence globale de 11.77%.

2. Caractéristiques démographiques de la population étudiée :

a) L'âge :

L'âge moyen de la population étudiée était de 54.28 ans avec des âges extrêmes de 15 ans et 86 ans (**Figure 8**).

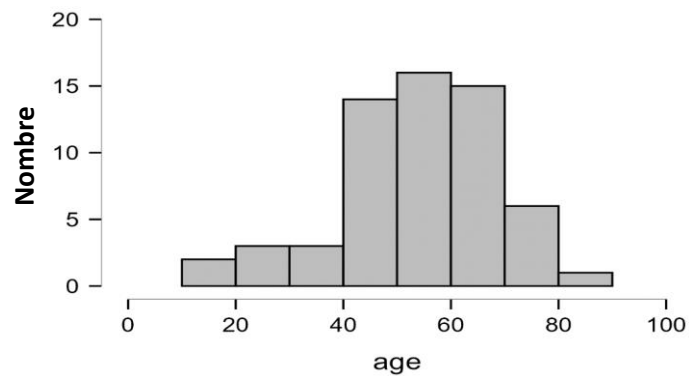


Figure 8 : Distribution des patients en fonction de l'âge

b) Le sexe :

On note une légère prédominance féminine dans notre série avec un sex-ratio M/F de 0.76

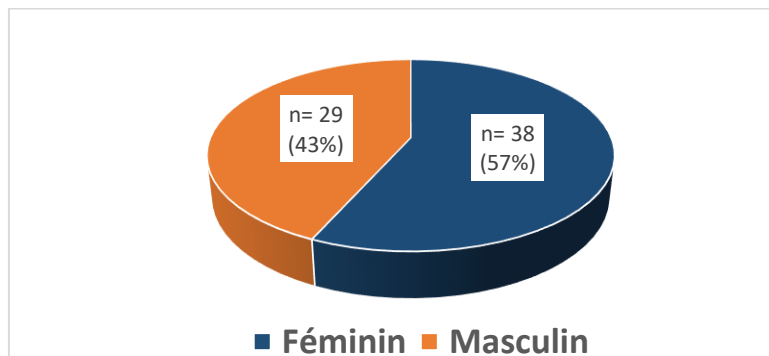


Figure 9 : Répartition des patients en fonction du sexe

3. Analyse descriptive :

a) Le type de diabète :

Sur les 67 patients recrutés, 85% (n=57) avaient le diabète de type 2, et 15% (n=10) avaient le diabète de type 1 (**Figure 10**).

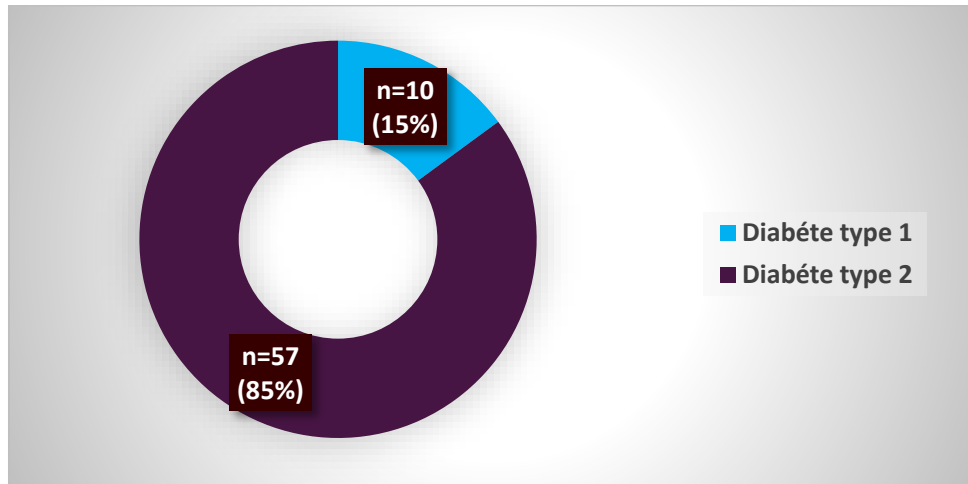


Figure 10 : Répartition des patients en fonction du type de diabète

b) Le type de dysthyroïdies :

Les dysthyroïdies notées étaient réparties entre hyperthyroïdie à 54% (n=36), et hypothyroïdie à 46% (n=31) (**figure 11**).

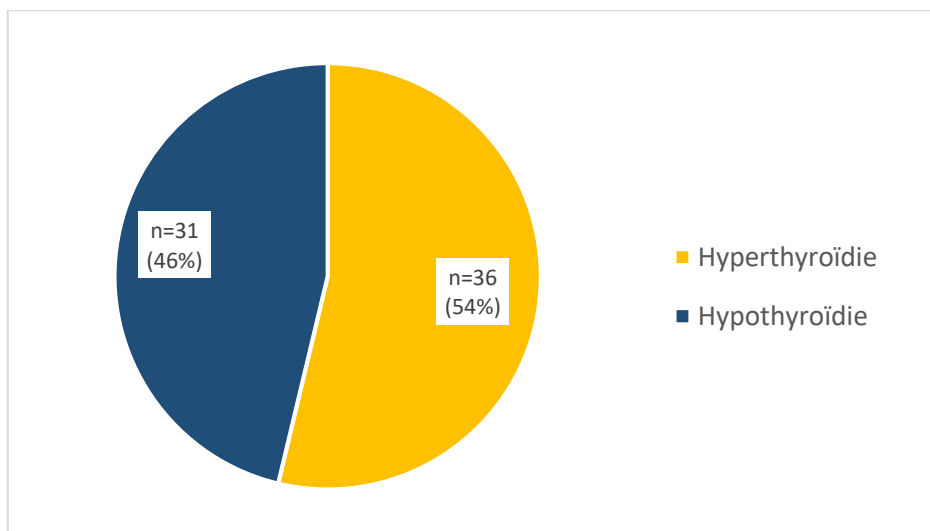


Figure 11 : Répartition des dysthyroïdies

c) Les dysthyroïdies en fonction du type de diabète :

Les hypothyroïdies étaient plus fréquentes chez les diabétiques de type 1. Les deux types de dysthyroïdies sont réparties approximativement de façon égale chez les diabétiques de type 2 (**Tableau V**). Ainsi, il n'y a pas de différence significative entre les 2 types de diabète lors de la survenue de la dysthyroïdie ($p : 0,405$ par Anova).

Tableau V : Répartition des dysthyroïdies en fonction du type de diabète

| | Diabète type 1 (n=10) | Diabète type 2 (n=57) |
|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Hyperthyroïdie | 4 (40%) | 30 (52.6%) |
| Hypothyroïdie | 6 (60%) | 27 (47.4%) |

4. Diabète de type 1 et dysthyroïdies :

Sur dix patients ayant le diabète type 1, 40% (n=4) présentent une hyperthyroïdie, tandis que 60% (n=6) présentent une hypothyroïdie (**Figure 12**).

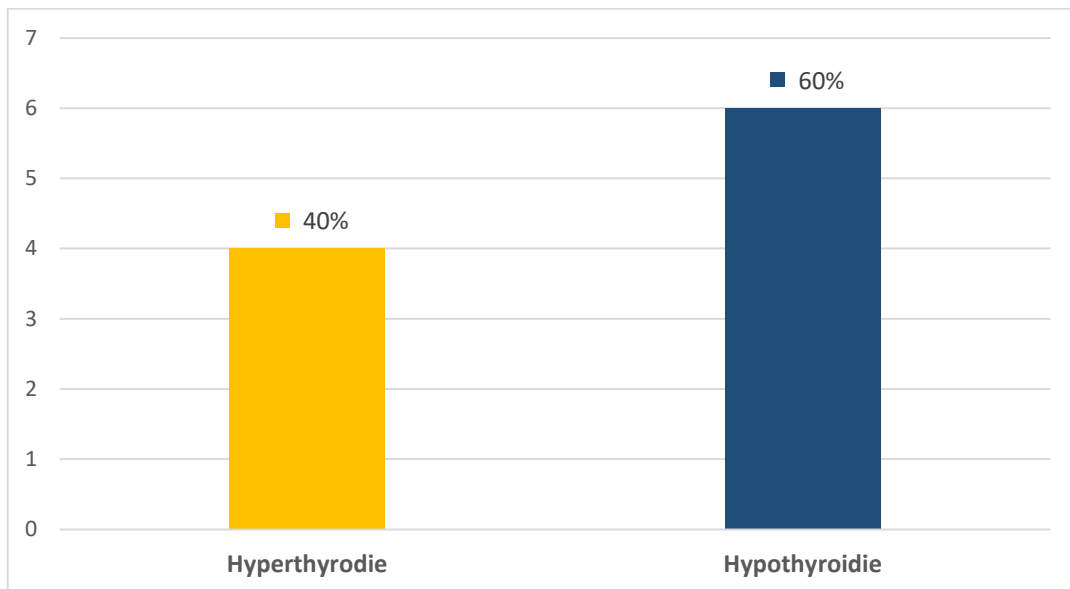


Figure 12 : Répartition des dysthyroïdies chez les diabétiques de type 1

a) Statut de l'Anti TPO chez les diabétiques de type 1 :

Sur les dix patients diabétiques de type 1, 40% présentent des taux élevés d'anti TPO au niveau sérique, cependant, des taux normaux de ces anticorps ont été notés dans 60% des cas (**Figure 13**).

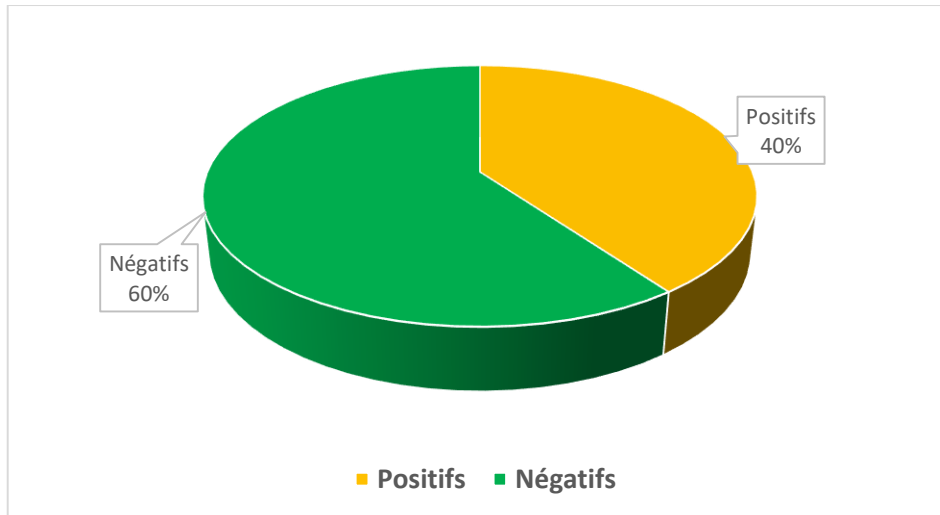


Figure 13 : Recherche des anticorps anti-TPO chez les diabétiques de type 1

5. Diabète de type 2 et dysthyroïdies :

Sur 57 patients ayant le diabète type 2, 39% (n=22) présentent une hyperthyroïdie, alors que 61% (n=35) présentent une hypothyroïdie associée (**Figure 14**).

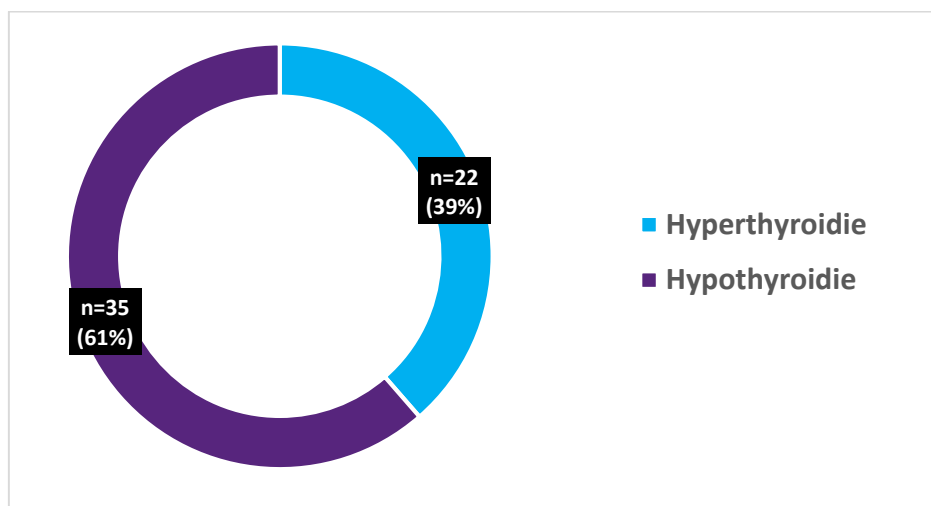


Figure 14 : Répartition des dysthyroïdies chez les diabétiques de type 2

a) Statut de l'Anti TPO chez les diabétiques de type 2 :

Pour les 57 patients présentant le diabète de type 2, 19% (n=11) seulement ont des taux élevés d'anti TPO au niveau sérique. Le dosage des anticorps anti-TPO n'a pas été réalisé Dans 56% des cas (**Figure 15**).

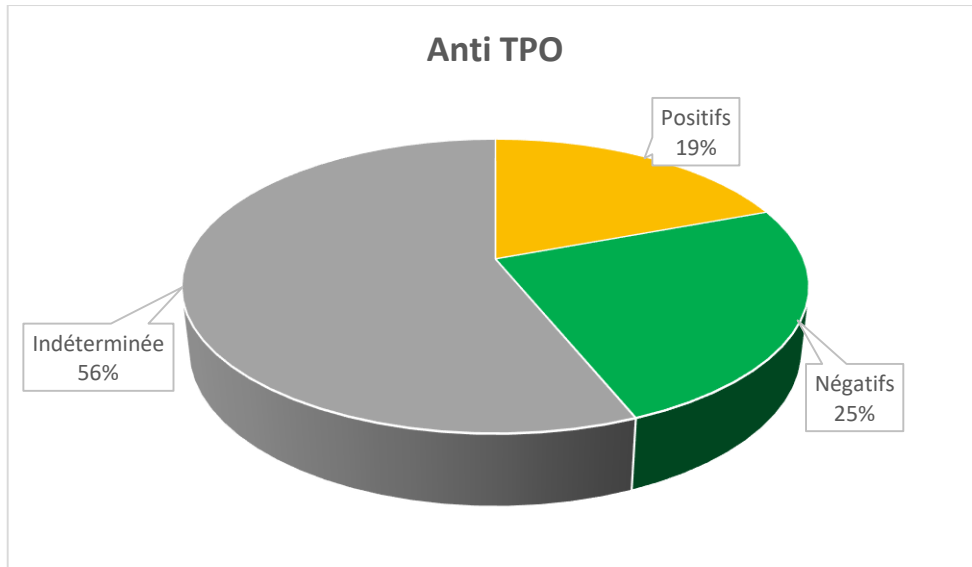


Figure 15 : Recherche des anticorps anti-TPO chez les diabétiques de type 2

III. Discussion

Pour étudier la prévalence des dysthyroïdies chez les patients diabétiques de type 1 et 2, nous avons recruté des patients du service d'endocrinologie (Externes et hospitalisés) de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, de Janvier 2019 à Décembre 2021.

Dans notre étude, la prévalence des dysthyroïdies chez les patients diabétiques de type 1 et 2 était de 11.77%. Cela concorde avec celle rapportée par Perros et al de 13,4% [46], et avec celle retrouvée dans une étude australienne récente (11.7%) [47].

L'âge moyen de nos patients était de 54.28 ans, ce qui concorde avec l'étude de N. Bel hadj et al. Avec un âge moyen de 57 ans [48].

Le sex-ratio (F/M) retrouvé dans notre travail était de 1.31 en faveur du sexe féminin. Cette prédominance est fréquemment rapportée dans la littérature. En effet, N.belhadj et al. Ont publiés un sex-ratio de 4.46 en faveur du sexe féminin [48]. Les études de ChaoxunWang [30], et de Maral Mouradian et al. [28] ont également révélées une prédominance féminine chez la population ayant l'association entre le diabète sucré et la dysthyroïdie.

Dans notre série, le diabète de type 1 était associé dans 40% des cas à une hyperthyroïdie, et dans 60% des cas à une hypothyroïdie. Les résultats que nous avons trouvé ne corrént pas avec ceux publiés dans une étude algérienne montrant que la prévalence de l'hyperthyroïdie était nulle chez les patients diabétiques de type 1 [49].

Pour la population ayant le diabète de type 2, 61% présentaient une hypothyroïdie, alors que 39% seulement présentaient une hyperthyroïdie. En effet, une étude algérienne a montré également une prévalence d'hypothyroïdie chez les diabétiques de type 2 de 30.37% contre 11.11% pour l'hyperthyroïdie [49]. Cette prédominance a été publiée également dans d'autres études [40,50].

Nous n'avons pas trouvé une différence statistiquement significative entre le type de dysthyroïdie et le type de diabète sucré ($p = 0.405$, ANOVA), cela corréle avec l'étude australienne [47].

Cette association entre le diabète sucré et les dysthyroïdies est connue, mais reste encore insuffisamment caractérisée. L'étude de NHANES III a retrouvé un taux de dysthyroïdie plus élevé chez la population diabétique contre la population non diabétique [51].

Plusieurs autres études ont établi le lien entre ces deux pathologies, notamment celle de Manipur et al. et Segovia et al. Qui ont rapporté des prévalences respectivement de 31.2%, et 32.4% des dysthyroïdies chez des patients diabétiques de type 2 [52,53]. L'association entre le diabète de type 1 et les dysthyroïdies a également été décrite dans l'étude de Dalhoum et al. qui ont retrouvés un taux de 19% [54].

Le lien entre ces deux maladies a été démontré. Les hormones thyroïdiennes contribuent à la régulation du métabolisme des glucides et la fonction pancréatique, et inversement, le diabète sucré affecte la fonction thyroïdienne. D'ailleurs, il existe plusieurs mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer l'association entre le diabète sucré et la dysthyroïdie. Il est évident que le facteur héréditaire joue un rôle central dans la survenue de ces deux pathologies, néanmoins, il existe d'autres facteurs acquis et exogènes (stress, infections, facteurs métaboliques et nutritionnels...).

L'hyperthyroïdie altère le contrôle de la glycémie chez les sujets diabétiques, tandis que l'hypothyroïdie peut accroître la sensibilité aux hypoglycémies, compliquant ainsi la gestion du diabète. En outre, les hormones thyroïdiennes peuvent altérer d'avantage le métabolisme des glucides via son interaction avec la leptine, l'adiponectine et les hormones intestinales, à savoir la ghréline [24].

Notre étude a prouvé une positivité importante des ATPO chez les patients diabétiques de type 1 avec une positivité des ATPO dans 40% des cas. Ces résultats coïncident avec deux études tunisiennes qui retrouvaient une association entre le DT1 et la maladie d'Hashimoto avec des taux de positivité d'anticorps anti-TPO de 37% et de 45% respectivement [55,56], et que l'association entre le DT1 et la dysthyroïdie s'intègre dans le cadre d'un syndrome appelé poly-endocrinopathies auto-immune (PEAI).

Pour les patients diabétiques de type 2, les anticorps anti-TPO n'ont pas été recherchés dans 56% des cas. Pour les patients chez lesquels un dosage des anti-TPO a été réalisé, 19% se

sont révélés positifs. Cela concorde avec le taux de 17% retrouvé dans une étude algérienne [49].

D'après les résultats retrouvés au niveau de notre étude, et des études antérieures, une exploration de la fonction thyroïdienne s'avère nécessaire chez toute personne diabétique pour une meilleure prise en charge thérapeutique et diagnostique.

L'association anglaise de la thyroïde en collaboration avec l'association anglaise de biochimie clinique recommandent un test de la fonction thyroïdienne annuellement pour le diabétique de type 1, et une seule fois pour le diabétique de type 2 en dosant la TSH, la FT4, et l'anti-TPO [57].

De plus, il est fortement recommandé de réaliser une surveillance régulière des dysthyroïdies chez la population à risque afin de prévenir l'installation d'un diabète secondaire en assurant le contrôle glycémique [40].

Notre étude comportait des insuffisances liées au caractère rétrospectif (dossiers des patients incomplets), et aux paramètres biologiques manquants chez certains patients comme le dosage des ATPO.

Une autre étude à grande échelle sur une durée plus étendue est souhaitable, s'intéressant également à l'étude des facteurs de risques (IMC, bilan lipidique) et les complications qui en découlent notamment cardiovasculaires et rénales (néphropathie).

IV. Conclusion :

Les dysthyroïdies sont des pathologies fréquentes chez les patients diabétiques de type 1 et 2. Cette association peut être expliquée par plusieurs mécanismes physiopathologiques.

Dans notre étude, on note une forte association entre le diabète type 1, diabète type 2, et la dysthyroïdie, ce fait est signalé dans plusieurs autres travaux. Les résultats que nous avons trouvés, montrent une forte prévalence des dysthyroïdies chez les patients diabétiques.

Le rôle du laboratoire est crucial dans le dépistage de cette association par le dosage de la TSH, les facteurs de risques liés à ces deux pathologies par l'exploration des anomalies lipidiques, et dans le suivi des complications notamment la néphropathie par le DFG et l'ACR pour une meilleure prise en charge des patients.



Résumé

Introduction : L'association diabète sucré et dysthyroïdies est fréquente. Elle est due à différents mécanismes physiopathologiques dont le plus rencontré est le mécanisme auto-immun. L'objectif de notre travail est d'étudier la prévalence des dysthyroïdies chez les patients diabétiques de Type 1 et type 2 afin de rechercher une association entre ces deux pathologies endocriniennes.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée sur une durée de 3 ans (de Janvier 2019 à Décembre 2021) incluant les patients hospitalisés et les consultants externes au service de l'endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, qui présentent l'association diabète type 1 ou 2, et dysthyroïdies. Pour chaque patient, une analyse du dossier médical a été faite pour préciser le type de diabète sucré. Les résultats de la TSH, FT4, FT3, et l'ATPO ont été extraits du Système d'Information des Laboratoires. Les patients ayant un diabète autre que celui de type 1 et 2 ont été exclus. Une fiche d'exploitation a été remplie, puis transcrite sur Microsoft Excel. L'analyse statistique a été faite par SPSS v23.

Résultats : Sur 569 patients diabétiques, 67 patients avaient un dysthyroïdie soit une prévalence globale de 11.77%. L'âge moyen de nos patient était de 54.28 ans allons de 15 à 86 ans. Nous avons noté une prédominance féminine avec un sex-ratio (M/F) de 0.76. 85% (n=57) de nos patients étaient diabétiques de type 2, et 15% (n=10) de type 1.

Pour les diabétiques de type 2, 61% (n=35) avaient une hypothyroïdie, tandis que 39% (n=22) avaient une hyperthyroïdie. Les diabétiques de type 1 avaient une hypothyroïdie dans 60% (n=6) des cas, et une hyperthyroïdie dans 40% (n=4) des cas. Il n'y avait pas de différence significative entre le type du diabète et le type de dysthyroïdie ($p=0.405$, ANOVA).

Pour poser le diagnostic étiologique auto-immun de la dysthyroïdie, un dosage des anti-TPO a été réalisé. 40% des patients diabétiques de type 1 avaient des anticorps anti-TPO positifs, tandis que chez les diabétiques de type 2, ce taux de positivité était de 19%.

Conclusion : Les résultats que nous avons trouvés ont montrés une forte prévalence des maladies thyroïdiennes dans la population diabétique. Le rôle du laboratoire est primordial dans le dépistage de cette association par le dosage de la TSH, les facteurs de risques liés à ces deux pathologies par l'exploration des anomalies lipidiques, et dans le suivi des complications notamment la néphropathie par le DFG et l'ACR, pour une meilleure prise en charge des patients.

Abstract

Introduction: The association of diabetes mellitus and dysthyroidism is frequent. It is due to different pathophysiological mechanisms of which the most encountered is the autoimmune mechanism. The objective of our work is to study the prevalence of dysthyroidism in diabetic patients type 1 and type 2 to search for an association between these two endocrine pathologies.

Patients and methods: This is a retrospective study carried out over a period of 3 years (from January 2019 to December 2021) including inpatients and outpatients at the endocrinology department of the Military Hospital of Instruction Mohammed V in Rabat, who present the association of diabetes type 1 or 2, and dysthyroidism. For each patient, an analysis of the medical file was made to specify the type of diabetes mellitus. The results of TSH, FT4, FT3, and ATPO were extracted from the Laboratory Information System. Patients with diabetes other than type 1 and 2 were excluded. A data sheet was filled out and transcribed into Microsoft Excel. Statistical analysis was performed by SPSS v23.

Results: Out of 569 diabetic patients, 67 patients had dysthyroidism, which gives an overall prevalence of 11.77%. The mean age of our patients was 54.28 years, ranging from 15 to 86 years. We noted a female predominance with a sex ratio (M/F) of 0.76. 85% (n=57) of our patients were type 2 diabetics, and 15% (n=10) type 1.

For type 2 diabetics, 61% (n=35) had hypothyroidism, while 39% (n=22) had hyperthyroidism. Type 1 diabetics had hypothyroidism in 60% (n=6) of cases, and hyperthyroidism in 40% (n=4) of cases. There was no significant difference between the type of diabetes and the type of dysthyroidism ($p=0.405$, ANOVA).

To confirm the autoimmune etiology of the dysthyroidism, an anti-TPO assay was performed. 40% of type 1 diabetic patients had positive anti-TPO antibodies, while in type 2 diabetics the positivity rate was 19 %.

Conclusion : The results we found showed a high prevalence of thyroid disease in the diabetic population. The role of the laboratory is essential in the detection of this association by measuring TSH, the risk factors linked to these two pathologies by exploring lipid anomalies, and in the follow-up of complications, particularly nephropathy, by GFR and ACR, for a better management of the patients.

خلاصة

مقدمة: ارتباط السكري باضطرابات الغدة الدرقية شائع. هذا يرجع إلى عدة آليات فسيولوجية مرضية، الأكثر مصادفة هي آلية المناعة الذاتية. الهدف من عملنا هو دراسة انتشار اضطرابات الغدة الدرقية عند مرضى السكري صنف 1 وصنف 2 للبحث على ارتباط بين هذه الأمراض الغددية.

مرضى وطرق: يتعلق الأمر بدراسة بأثر رجعي تم إنجازها في 3 سنوات (من يناير 2019 إلى دجنبر 2021). تضمنت المرضى الداخليين والخارجيين في قسم الغدد الصماء للمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط الذين يعانون من ارتباط السكري من الصنف 1 أو 2، وخلل في الغدة الدرقية. حُدِدَ صنف السكري لكل مريض اعتمادا على الملفات الطبية. تم استخراج نتائج TSH, FT3, FT4, ATPO من النظام المعلوماتي للمختبر. تم إقصاء المرضى اللذين لا يعانون من السكري من الصنف 1 و2. تم ملئ الاستمارة بالمعلومات و تم التحليل الإحصائي بالبرنامج Microsoft Excel و SPSS . v23

نتائج: ضمن 569 مريض بالسكري، 67 يعانون من خلل في الغدة الدرقية، أي نسبة انتشار تساوي 11.77%. متوسط العمر يقارب 54.28 سنة ويمتد من 15 إلى 86 سنة. كان هناك غلبة للإناث بنسبة 0.76 (ذكور/إناث). 85% من المرضى يعانون من السكري من الصنف 2، و15% يعانون من السكري من الصنف 1.

بالنسبة لمرضى السكري من الصنف 2، 61% يعانون من قصور الغدة الدرقية، فيما أن 39% منهم يعانون من فرط نشاط هذه الغدة. مرضى السكري من الصنف 1 يعانون من قصور الغدة الدرقية بنسبة 60%، فيما أن 40% يعانون من فرط نشاط هذه الغدة. لم يكن هناك فرق واضح بين صنف السكري ونوع خلل الغدة الدرقية ($ANOVA p=0.405$).

لتشخيص السبب المناعي الذاتي في خلل الغدة الدرقية، تم قياس ATPO. 40% من مرضى السكري من الصنف 1 وُجد لديهم مضادات الأجسام، فيما أن هذه لم تتجاوز 19% عند مرضى السكري من الصنف 2.

خاتمة: أظهرت النتائج المحصل عليها أن معدل انتشار مرض الغدة الدرقية مرتفع بين مرضى السكري. للمختبر دور أساسي في الكشف عن هذا الارتباط عبر قياس TSH، عن عوامل الخطر المرتبطة به عبر استكشاف خلل الدهون. دور المختبر يتمثل كذلك في مراقبة المضاعفات خاصة أمراض الكلى بتحديد ACR و DFG ، لتسيير أفضل للمرضى.



FICHE D'EXPLOITATION

**Etude de la prévalence des dysthyroïdies chez les patients diabétiques de type 1 et 2 : expérience de l'HMIMV de Rabat sur une période de 3 ans
(Janvier 2019 – Décembre 2021)**

DONNEES DEMOGRAPHIQUES :

- Nom/Prénom : IPP :
- Age : Sexe : Service :

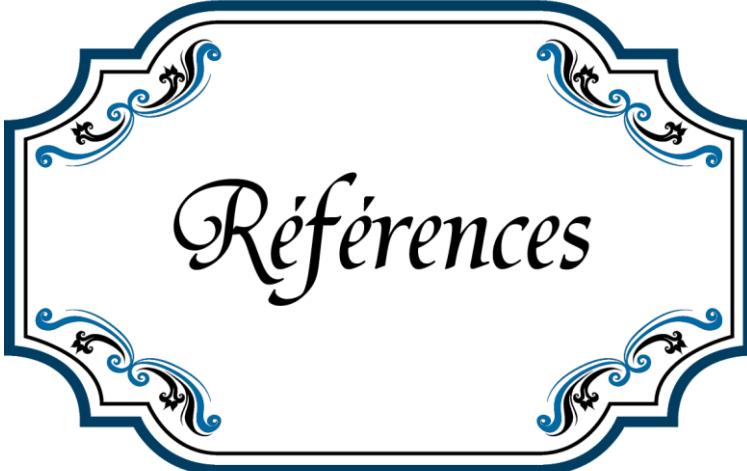
DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES :

➤ **Type du diabète :**

- Type 1
- Type 2

➤ **Dysthyroïdie :** Hyperthyroïdie Hypothyroïdie

- TSH :
- FT4 :
- FT3 :
- ATPO :



Références

1. Diabète [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Papazafiropoulou A. Prevalence of Thyroid Dysfunction Among Greek Type 2 Diabetic Patients Attending an Outpatient Clinic. *J Clin Med Res* [Internet]. 2010 [cité 13 mars 2022]; Disponible sur: <http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/281>
3. Akbar DH, Ahmed MM, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetol.* mai 2006;43(1):14-8.
4. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes.* avr 2018;42:S10-5.
5. strategie_diabete_t2_pec.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_diabete_t2_pec.pdf
6. Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Rev Francoph Lab.* mai 2018;2018(502):26-32.
7. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 30 août 2020;21(17):6275.
8. Pathophysiology and Clinical Manifestations | Type 2 diabetes mellitus Case Study [Internet]. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://u.osu.edu/diabetestype2casestudy/pathophysiology/>
9. Smirnakis KV, Chasan-Taber L, Wolf M, Markenson G, Ecker JL, Thadhani R. Postpartum Diabetes Screening in Women With a History of Gestational Diabetes: *Obstet Gynecol.* déc 2005;106(6):1297-303.
10. Harlev A, Wiznitzer A. New Insights on Glucose Pathophysiology in Gestational Diabetes and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep.* juin 2010;10(3):242-7.
11. Bonnefont-Rousselot D, Beaudeau JL, Charpiot P. Explorations en biochimie médicale: interprétations et orientations diagnostiques. Lavoisier médecine sciences; 2019.
12. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia.* nov 2007;50(11):2239-44.
13. Gillery P, Périer C, Bordas-Fonfrède M, Hue G, Chapelle JP, Vexiau P, et al. Propositions pour l'expression standardisée des résultats d'HbA1c. *Ann Biol Clin (Paris).* nov 2009;67(6):669-71.
14. Geistanger A, Arends S, Berding C, Hoshino T, Jeppsson JO, Little R, et al. Statistical Methods for Monitoring the Relationship between the IFCC Reference Measurement Procedure for Hemoglobin A1c and the Designated Comparison Methods in the United States, Japan, and Sweden. *Clin Chem.* 1 août 2008;54(8):1379-85.
15. Zendjabil M. L'hémoglobine glyquée : indication, interprétation et limites. *Ann Pharm Fr.* sept 2015;73(5):336-9.

16. Une alternative à l'HGPO du 6ème mois dans le contexte de l'épidémie de SARS-Cov2 (COVID-19). – Collège National des Sages-femmes de France [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cnsf.asso.fr/une-alternative-a-lhgpo-du-6eme-mois-dans-le-contexte-de-lepidemie-de-sars-cov2-covid-19/>
17. Les Dysthyroïdies dans le Service de Médecine Interne de l'Hôpital National de Niamey – Niger | Semantic Scholar [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Les-Dysthyro%C3%AFdies-dans-le-Service-de-M%C3%A9decine-de-de-Brah-Sani/3c1d4e5ee5bba3506754648735b7ea456cda307e>
18. Macaron C. Hyponatremia of hypothyroidism. Appropriate suppression of antidiuretic hormone levels. *Arch Intern Med.* 1 mai 1978;138(5):820-2.
19. BATTIKH MH, JOOBEUR S, BEN SAYAH MM, ROUATBI N, MAATALLAH A. Le bilan thyroïdien au cours des suspicions de syndrome d'apnées du sommeil. *Rev Médicale Suisse Romande.* 2004;124(7):427-9.
20. Moulinie L. Hypothyroïdie et diabète de type de type 2 : Recherche d'un lien entre les diabétiques de type 2 présentant un syndrome métabolique et les hypothyroïdies frustes ou avérées en Aquitaine. [Aquitaine]: Université de Bordeaux U.F.R des sciences médicales; 2015.
21. Bonnin M, Storme B, Rosano G. Thyrotoxicose. In: *Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 12 janv 2022]. p. 718-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294747649002028>
22. Thirion M, Percheron S, Mira J. Thyrotoxicose. *Réanimation.* nov 2006;15(6):497-505.
23. Masson P. Désordres thyroïdiens et attitude de l'odontologiste. :113.
24. maladie C des enseignants d'endocrinologie diabète et. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques: Réussir son DFASM - Connaissances clés.* Elsevier Health Sciences; 2021. 534 p.
25. Conte-Devlox B, Pierre-Jean L, Ruf J. L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde.
26. abbott. Notice dosage FT4.
27. Szymanowicz A, Watine J, Perrin A, Blanc-Bernard-Nourdine E, Perrin M. Place de la biologie dans les démarches du diagnostic et du suivi thérapeutique des dysthyroïdies (cancérologie exclue). *Immuno-Anal Biol Spéc.* avr 2010;25(2):82-103.
28. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1-7.
29. Humbert L, Espiard B. Polyendocrinopathies auto-immunes. *Endocrinologie-Nutrition* [Internet]. 2018; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1255660/polyendocrinopathies-auto-immunes>

30. Allannic H, Assan R. Endocrinopathies auto-immunes. Rapport du 16^{ème} congrès français de médecine de Marrakech Maroc. 1987;200 :142-45.
31. Scherbaum W, Youinou P. Polyendocrinopathies. Hypothèses pathogéniques. Annales d'endocrinologie. 1986;740 :420-428.
32. Mouradian M, Abourizk N. Diabetes Mellitus and Thyroid Disease. Diabetes Care. 1 sept 1983;6(5):512-20.
33. Fofana S. Aspects cliniques et épidémiologiques de l'association diabète et goitre dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali. [Bamako Mali]: Université des sciences des techniques et des technologies; 2013.
34. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. J Diabetes Res. 2013;2013:1-9.
35. Dimitriadis G, Raptis S. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 23 nov 2001;109(Suppl 2):S225-39.
36. Bertrand C, Blanchet E, Pessemesse L, Annicotte JS, Feillet-Coudray C, Chabi B, et al. Mice Lacking the p43 Mitochondrial T3 Receptor Become Glucose Intolerant and Insulin Resistant during Aging. Laudet V, éditeur. PLoS ONE. 30 sept 2013;8(9):e75111.
37. Principaux repères sur l'obésité et le surpoids [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
38. Bihan H, Choleau C, Cohen R, Reach G. Obésité, insulino-résistance et complications métaboliques: ce que l'obésité morbide apprend au médecin. Presse Médicale. déc 2007;36(12):1893-7.
39. Bindels AJGH, Westendorp RGJ, Frölich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AHM. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding?: Subclinical hypothyroidism and hypercholesterolaemia. Clin Endocrinol (Oxf). févr 1999;50(2):217-20.
40. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. **Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies.** Clin Endocrinol (Oxf). juin 1996;44(6):643-9.
41. Singer MA. Of mice and men and elephants: Metabolic rate sets glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis. janv 2001;37(1):164-78.
42. Yang GR, Yang JK, Zhang L, An YH, Lu JK. Association between Subclinical Hypothyroidism and Proliferative Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients: A Case-Control Study. Tohoku J Exp Med. 2010;222(4):303-10.
43. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. Arch Intern Med. 12 juin 2000;160(11):1573.

44. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Ther.* déc 2019;10(6):2035-44.
45. Berthélémy S. L'hypothyroïdie, un trouble sous surveillance. *Actual Pharm.* avr 2015;54(545):37-40.
46. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME I., Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* juill 2011;80(1):17-28.
47. Abbott. Dosage de la TSH sur Architect system. 2014.
48. Abbott. Dosage de FT3 sur Architect system. 2014.
49. Abbott. Dosage de l'ATPO sur Architect system. 2014.
50. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of Thyroid Dysfunction in Diabetic Patients: Value of Annual Screening. *Diabet Med.* juill 1995;12(7):622-7.
51. Peters KE, Chubb SAP, Bruce DG, Davis WA, Davis TME. Prevalence and incidence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes, type 2 diabetes and latent autoimmune diabetes of adults: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2020;92(4):373-82.
52. Bel Hadj N, Debbabi W, Fakhfakh Marouan F, Kharrat I, Ouertani Z, Ouertani M. Association diabète type 2 et hypothyroïdie : à propos de 71 cas. *Ann Endocrinol.* sept 2013;74(4):367.
53. BENALLIA N. Le diabète et la dysthyroidie. [TIZI-OUZOU, ALGERIE]: UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI; 2018.
54. Mehalingam V, Sahoo J, Bobby Z, Vinod K. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with diabetic complications. *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(8):4277.
55. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2002;87(2):489-99.
56. Demitrost L, Ranabir S. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(8):334.
57. Díez JJ, Sánchez P, Iglesias P. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 4 avr 2011;119(04):201-7.
58. Dalhoum M, Ben Amor N, Mahjoub Essid F, Berriche O, Bani I, Ben Yamna H, et al. Diabète type 1 et maladies auto-immunes. *Ann Endocrinol.* oct 2021;82(5):523.
59. Kochkar R, Nsiri B, Aouni Z, Mezigh C, Machghoul S, Ghazouani E. Dysthyroidie auto-immune infraclinique et diabète. *Immuno-Anal Biol Spéc.* déc 2008;23(6):386-8.

60. Rekik N, Mnif F, Ben Salah S, Mnif Feki M, Charfi N, Masmoudi H, et al. P254 Diabète de type 1 et maladies thyroïdiennes auto-immunes au cours des polyendocrinopathies auto-immunes : à propos de 60 cas. *Diabetes Metab.* mars 2009;35:A87.

61. BTA A, BTF U. guidelines for the use of thyroid function tests. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association. *Br Thyroid Found Lond.* 2006;