

Recherche d'un lien entre les diabétiques de type 2 présentant un syndrome métabolique, et les hypothyroïdies, frustes ou avérées, en Aquitaine

Laurent Moulinie

► **To cite this version:**

Laurent Moulinie. Recherche d'un lien entre les diabétiques de type 2 présentant un syndrome métabolique, et les hypothyroïdies, frustes ou avérées, en Aquitaine. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01164675

HAL Id: dumas-01164675

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01164675>

Submitted on 17 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N°43

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : MEDECINE GENERALE

présentée et soutenue publiquement
par **Laurent MOULINIE**
Né le 6 septembre 1984 à Saint Mandé

le vendredi 10 avril 2015

**RECHERCHE D'UN LIEN ENTRE LES DIABETIQUES DE TYPE 2
PRESENTANT UN SYNDROME METABOLIQUE ET LES
HYPOTHYROIDIES, FRUSTES OU AVEREES, EN AQUITAINE**

Directeur de thèse

Docteur Christine COFFIN-BOUTREUX

Jury de thèse

Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU Président du jury
Madame le Professeur Blandine GATTA-CHERIFIJuge
Madame le Docteur Fritz-Line CEPHISE-VELAYOUDOMJuge
Madame le Docteur Emmanuelle PROUST-LEMOINEJuge
Madame le Docteur Christine COFFIN-BOUTREUXJuge

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	16
PREMIERE PARTIE : DONNEES DE LA LITTERATURE.....	18
A. LES DIABETIQUES INSULINORESISTANTS.....	19
1 - Épidémiologie de l'obésité en France et en Aquitaine.....	19
2 - Le syndrome métabolique.....	22
2.a. Évolution de la définition.....	22
2.b. Prévalence du syndrome métabolique.....	25
2.c. Hypothèses physiopathologiques.....	26
2.d. Propositions thérapeutiques.....	30
3 - Épidémiologie du Diabète de type 2 en Aquitaine.....	33
4 - Les diabétiques de type 2 avec un syndrome métabolique.....	40
B. LES HYPOTHYROIDIES.....	42
1 - Quand peut-on parler de TSH élevée?.....	42
1.a. Intérêt d'une valeur uniformisée.....	42
1.b. Facteurs de variation de la TSH.....	43
2 - Limites supérieures actuelles de TSH dans le monde.....	44
2.a. Étude menée à Whickham en Angleterre par Tunbridge.....	44
2.b. Travaux de Riniker en Suisse.....	44
2.c. La Colorado Study menée par Canaris.....	45
2.d. Étude nationale NHANES III aux États-Unis.....	45
2.e. Étude Rotterdam menée par Hak.....	46
2.f. Étude SU-VI-MAX en France.....	46
3 - Définition française des hypothyroïdies.....	48
3.a. Signes cliniques.....	49
3.b. Étiologies des hypothyroïdies.....	50
4 - Prévalence des hypothyroïdies en France.....	51
5 - Complications connues des hypothyroïdies.....	53
5.a. Perturbations du profil lipidique.....	53
5.b. Retentissement cardio-vasculaire.....	54
5.c. Altérations de la fonction cardiaque.....	55
5.d. Altérations musculaires et osseuses.....	56
5.e. Altérations neuropsychologiques, cognitives et comportementales.....	56
5.f. Complications propres à l'hypothyroïdie avérée.....	57
6 - Évolution des hypothyroïdies.....	57
7 - Recommandations actuelles de traitement en France et dans le monde.....	58
8 - Indications du dosage de la TSH.....	61
9 - Modalités pratiques de dépistage et de prise en charge.....	63

C-POURQUOI CHERCHER UNE RELATION ENTRE HYPOTHYROIDIE ET DIABETIQUE DE TYPE 2 AVEC UN SYNDROME METABOLIQUE ?.....	64
1 - Car il existe un lien déjà exploré entre le taux de TSH et les marqueurs du syndrome métabolique.....	64
1.a. L'étude de Mexico en 2010.....	64
1.b. L'étude d'Athènes en 2009	65
1.c. L'étude d'Istanbul en 2011	66
1.d. L'étude de Vienne en 2008	66
1.e. L'étude de Pittsburgh de 2008	67
1.f. L'étude Néerlandaise de 2007.....	68
2 - Car le lien entre diabète avec syndrome métabolique et hypothyroïdie n'a jamais été clairement mis en évidence.....	69
2.a. L'étude de Fremantle de 2005.....	69
2.b. L'étude de Manipur en 2012.....	70
2.c L'étude de Segovia de 2005.....	70
2.d. L'étude de Johannesburg de 2013.....	71
3 - Car aucune étude française n'a été réalisée sur ce sujet à notre connaissance...	72
4 - Car le diabète de type 2 avec syndrome métabolique est en constante augmentation.....	72
5 - Car le dosage de TSH n'est pas recommandé en pratique clinique chez les diabétiques de type 2.....	72
6 - Car il existe une polémique sur la thérapeutique de supplémentation thyroïdienne	73

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE.....74

A. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	75
1 - Objectif principal.....	75
2 - Objectif secondaire.....	75
3 - Intérêts à terme de l'étude.....	75
B. POPULATION ET METHODES.....	76
1 - Critères d'inclusion.....	76
2 - Données étudiées.....	77
3 - Recueil des données.....	78
3.a. Juin-septembre 2013.....	79
3.b. Novembre 2013- Février 2014.....	80
3.c. Mars-avril 2014.....	81
4 - Traitement des données.....	82
C- RESULTATS.....	83
1 - Caractéristiques de la population étudiée.....	83
1.a. Nombre de patients inclus.....	83
1.b. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.....	85
2 - Statut thyroïdien chez les patients inclus.....	86
2.a. Comparaison des taux bruts observés à la population générale.....	87
2.b. Comparaison des pourcentages d'hypothyroïdie avérée selon l'âge.....	87
2.c. Comparaison des pourcentages d'hypothyroïdie avérée selon le sexe.....	87
3 - Caractéristiques des patients selon le statut thyroïdien.....	88
3.a Age selon le statut thyroïdien.....	88
3.b. Sexe en fonction du statut thyroïdien.....	89
3.c. IMC selon le statut thyroïdien.....	89
3.d. Ancienneté du diabète selon le statut thyroïdien.....	90

3.e. Contrôle du diabète selon le statut thyroïdien.....	90
3.f. Insulinorequérance selon le statut thyroïdien.....	91
3.g. Analyse du contrôle tensionnel selon le statut thyroïdien.....	92
3.h. Présence d'un traitement anti-dyslipidémique selon le statut thyroïdien.....	92
3.i. Analyse du taux de triglycérides selon le statut thyroïdien.....	93
3.j. Analyse du taux de HDL cholestérol selon le statut thyroïdien.....	94
3.k. Statut coronarien selon le statut thyroïdien.....	95
TROISIEME PARTIE :DISCUSSION.....	96
A. PRINCIPAUX RESULTATS.....	97
B. DISCUSSION DE LA METHODE.....	98
1 - Représentativité de notre population.....	98
2 - Biais de recrutement.....	99
2.a. Biais lié au type d'étude.....	99
2.b. Biais lié à la limitation géographique.....	99
2.c. Biais lié à la population source.....	99
2.d. Biais lié à nos critères d'inclusion.....	100
3 - Biais d'évaluation	101
3.a. Biais lié au traitement de nos données.....	101
3.b. Biais lié à nos outils statistiques.....	101
C. DISCUSSION DES RESULTATS PERTINENTS.....	102
1 - Notre étude tend à montrer une corrélation entre hypothyroïdie et diabète de type 2 avec syndrome métabolique.....	102
2 - Nos résultats coïncident avec les données de la littérature sur l'influence du sexe et de l'âge sur le statut thyroïdien.....	103
3 - Notre étude propose d'explorer les différents facteurs influencés par le statut thyroïdien.....	104
3.a. Les hypothyroïdiens seraient plus fréquemment traités par insuline.....	104
3.b. Le taux de HDL cholestérol sous traitement serait plus souvent diminué chez les hypothyroïdiens.....	105
3.c. Il existerait un lien entre taux de triglycérides et statut thyroïdien.....	108
3.d. Les patients hypothyroïdiens semblent plus souvent traités spécifiquement pour une dyslipidémie.....	109
3.e. Notre étude n'a pas montré d'influence du statut thyroïdien sur le contrôle du diabète.....	110
3.f. Nous n'avons pas observé de différence de statut pondéral selon le statut thyroïdien.....	110
3.g. Notre étude ne retrouve pas de prévalence plus importante de coronaropathie chez les hypothyroïdiens.....	111
CONCLUSION.....	112
BIBLIOGRAPHIE.....	115
ANNEXE	124
SERMENT MEDICAL.....	127

LISTE DES ABREVIATIONS

AHA : American Heart Association
ALD : Affection de Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AntiTPO : anticorps Anti-Thyroperoxydase
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CHR : Centre Hospitalier Régional
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPK : Créatine Phosphokinase
CRP : Protéine C Réactive
CT : Cholestérol Total
DIM : Département d'Information Médicale
DPP : Programme de Prévention du Diabète
ECG : Électrocardiogramme
EGIR : Groupe Européen d'études de la Résistance à l'Insuline
ENNS : Étude Nationale Nutrition Santé
FDI : Fédération Internationale du Diabète
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL cholestérol : Lipoprotéines de Haute Densité
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HOMA : Insulinémie relative à la glycémie
HPS : Heart Protection Study
HTA : Hypertension artérielle
IL6 : Interleukine 6
IMC : Indice de Masse corporelle
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IVS : Institut de Veille Sanitaire
LDL cholestérol : Lipoprotéines de Faible Densité
MSA : Sécurité sociale agricole
NCAB : National Academy of Clinical Biochemistry

NCEP-ATP III : National Cholestérol Education Program, Adult Treatment Panel, 3è rapport

NHANES : National Health And Nutrition Examination Survey

ObEpi : enquêtes « Obésité Epidémiologie », études nationales de référence sur l'épidémiologie de l'obésité

OIT : Organisation Internationale du Travail

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes)

RSI : Régime Social des Indépendants

T3 : Tri-iodothyronine

T4 : Tétra-iodothyronine

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

TR α 1 : Thyroid Hormone Receptor alpha 1

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone

VO₂ max : Consommation maximale d'oxygène

VLDL : Lipoprotéines de Très Faible Densité

INTRODUCTION

L'obésité est un enjeu majeur de Santé Publique actuellement en France, en raison de ses complications métaboliques notables, de son retentissement sur la morbi-mortalité et de sa prévalence en constante augmentation. Plus largement, elle peut s'intégrer dans un ensemble de symptômes, connu sous le nom de Syndrome Métabolique. Celui-ci englobe plusieurs pathologies, possiblement décrites et observées isolément : l'HyperTension Artérielle (HTA), l'obésité abdominale, un trouble de la régulation du glucose (ou « intolérance au glucose ») et une dyslipidémie. Au cœur de ce syndrome, un phénomène est systématiquement décrit : l'insulinorésistance. Celle-ci est directement liée à l'accumulation des acides gras libres dans le tissu adipeux viscéral. Une complication bien connue de ce phénomène est l'apparition d'un diabète de type 2, une des pathologies endocriniennes les plus fréquemment rencontrées en médecine ambulatoire. Sa prévalence est actuellement de 4,6% en France et en augmentation continue.

En parallèle de ces troubles métaboliques, une autre pathologie endocrinienne est très souvent observée : l'hypothyroïdie. Celle-ci est due à un dysfonctionnement de la glande thyroïde, avec une origine centrale ou périphérique. Son diagnostic se fait biologiquement par dosage corrélé de la TSH et des hormones thyroïdiennes circulantes, notamment la T4 libre. Les différentes valeurs obtenues permettent de distinguer deux types de pathologies :

- l'hypothyroïdie avérée, définie par une TSH supérieure à 4 mU/l et un taux de T4 libre abaissé, et dont les symptômes (tels la prise de poids, une asthénie ou encore une constipation) sont francs et régressifs sous traitement,
- l'hypothyroïdie fruste, définie par une TSH élevée et un taux d'hormones thyroïdiennes normal, dans laquelle les symptômes évoluent souvent à bas bruit ou sont absents. La prise en charge de ce type d'hypothyroïdie n'est pas encore consensuelle.

Ces hypothyroïdies ont une prévalence comprise entre 5 et 10%. Celle-ci augmente avec l'âge et selon le sexe avec un ratio H/F d'environ 1/10.

Si les complications métaboliques et cardio-vasculaires de l'hypothyroïdie avérée semblent acquises, avec une augmentation du cholestérol total ou une insuffisance coronarienne, il n'en va pas de même pour l'hypothyroïdie fruste. De nombreuses études réalisées dans le monde ont affirmé un rôle de cette pathologie dans le risque cardio-vasculaire global mais sont encore controversées. Le lien souvent mis en avant est une corrélation positive entre le taux de TSH et une résistance à l'insuline et certains critères du syndrome métabolique.

De même, certaines études ont montré une prévalence plus importante des hypothyroïdies parmi les diabétiques de type 2, sans préjuger d'un lien entre ces deux pathologies.

A notre connaissance, aucune étude en France n'a exploré la corrélation entre les hypothyroïdies et le syndrome métabolique ou le diabète de type 2.

L'objet de notre étude sera de rechercher s'il existe, parmi une population définie de diabétiques de type 2 dits « métaboliques » en Aquitaine, une proportion plus importante de patients hypothyroïdiens.

Nous rechercherons également dans notre population si certains paramètres tels que le contrôle du diabète, le recours à l'insuline ou les taux de lipides, sont corrélés au statut thyroïdien.

PREMIERE PARTIE :
DONNEES DE LA LITTERATURE

A. LES DIABETIQUES INSULINORESISTANTS

1 - Épidémiologie de l'obésité en France et en Aquitaine

L'OMS définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) 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.

L'IMC est corrélé à la quantité de masse adipeuse mais peut parfois être considérée comme approximatif car, au niveau individuel, il ne correspond pas nécessairement à la même masse grasseuse selon les individus. L'OMS définit l'obésité par un IMC supérieur à 30 kg/m² (1).

L'obésité est considérée comme un enjeu de santé publique avec des propositions actuelles de dépistage précoce, de prévention, d'éducation nutritionnelle et d'offre alimentaire pour améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie. C'est également un enjeu économique car l'estimation minimale du coût économique du surpoids et de l'obésité par l'OIT (Organisation Internationale du Travail) serait de 2% à 7% des dépenses de santé dans les pays industrialisés (2).

Il existe une enquête épidémiologique nationale ObEpi, conduite sous la direction d'un comité scientifique indépendant co-dirigé par les chercheurs de l'Inserm et un médecin de la Pitié-Salpêtrière, qui analyse tous les 3 ans la prévalence du surpoids et de l'obésité en France (3).

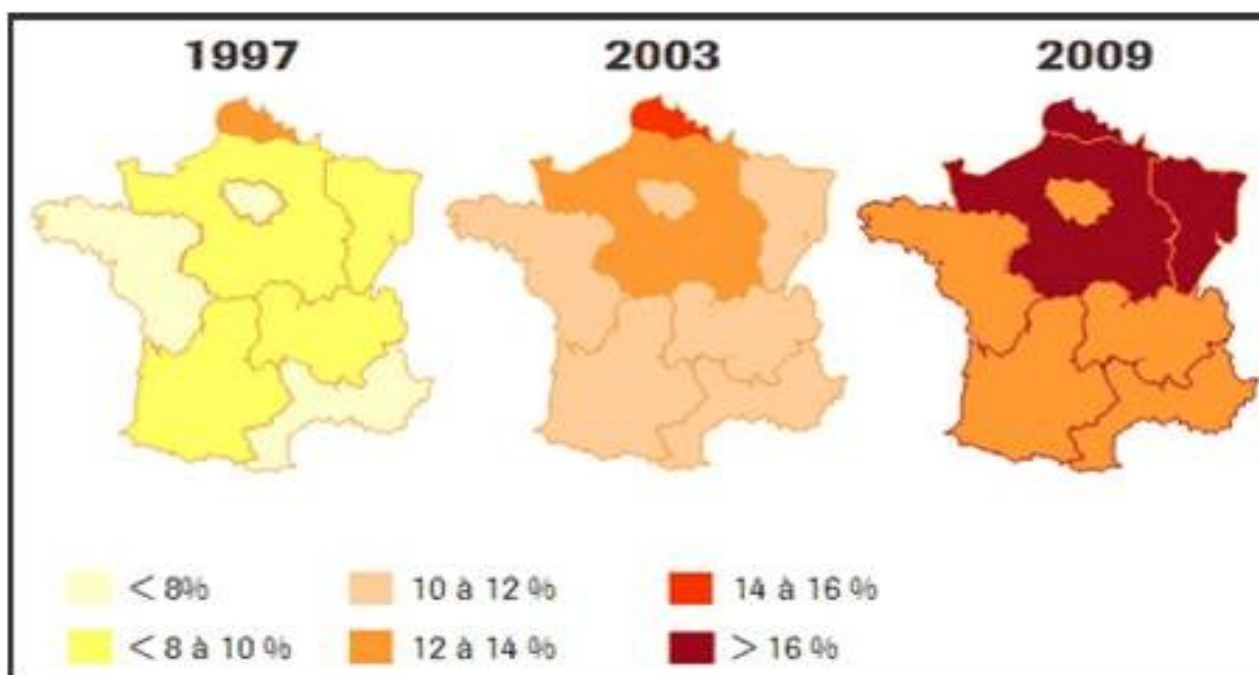


Figure 1 : Évolution de la prévalence de l'obésité en France entre 1997 et 2009 selon l'étude ObEpi-Roche.

La dernière étude de 2012 situe la fréquence actuelle de l'obésité en France à 15% de la population adulte, soit près de 7 millions de personnes obèses. La prévalence est plus marquée chez les femmes que chez les hommes : 15,7% versus 14,3%.

L'IMC moyen en France est de 25,4 +/- 4,9 kg/m² en 2012 et le périmètre abdominal moyen est de 95,1 cm chez les hommes et 86,5 cm chez les femmes.

Il est constaté une augmentation de la prévalence de l'obésité par rapport à 2009 (+14,5%) cependant on note une tendance à la décélération. La fréquence de l'obésité morbide (IMC supérieur ou égal à 40) a sensiblement augmenté au cours des quinze dernières années, passant de 0,3% en 1997 à 1,2% en 2012.

On remarque un très net gradient social de l'obésité, celle-ci touchant préférentiellement les populations précaires, mais les différences observées entre catégories socioprofessionnelles n'ont pas évolué ces trois dernières années.

On constate également de nettes disparités régionales avec un gradient décroissant Nord-Sud et Est-Ouest marqué. Celles-ci existent depuis plusieurs années. Dans la Région Grand Sud Ouest, la prévalence est estimée à 14,8% mais en Aquitaine, elle est de 15,8%, soit une augmentation de + 85,9% en quinze ans (taux à 8,5% en 1997).

Le surpoids (IMC entre 25 et 30) et l'obésité (IMC supérieur à 30) sont un enjeu majeur de santé publique en terme de complications (4).

On estime ainsi qu'il y aurait près de 3 fois plus de personnes déclarant un diabète traité ou sous régime seul en cas de surpoids, et 7 fois plus en cas d'obésité par rapport à des sujets de corpulence normale. Parmi les diabétiques de type 2, 43,1% sont obèses, avec une différence notable selon le sexe (39,9% des hommes et 47% des femmes) (5).

Il en va de même pour les autres facteurs de risque cardio-vasculaires : ainsi, le risque d'être traité pour une hypertension artérielle est multiplié par 2,3 chez les sujets en surpoids et par 3,6 chez les personnes obèses. La prévalence des dyslipidémies traitées est multipliée par 2,2 en cas de surpoids et par 2,7 en cas d'obésité.

La combinaison des facteurs de risque cardio-vasculaires hors tabagisme en fonction de l'IMC montre une prévalence de l'association de traitements de 3 facteurs de risque 14 fois plus élevée en cas d'obésité et 5 fois plus en cas de surpoids (6).

L'obésité pourrait ainsi être elle-même considérée comme un facteur de risque à part entière. Depuis plusieurs décennies, nombreux sont ceux qui l'ont intégré à un syndrome plus global, regroupant à la fois la surcharge pondérale et les complications précédemment évoquées. Cet ensemble de facteurs de risque est actuellement appelé le Syndrome Métabolique.

2 - Le syndrome métabolique

Celui-ci peut être défini comme une entité regroupant chez un seul et même individu plusieurs anomalies métaboliques, prédisposant à un risque cardio-vasculaire.

Il a été décrit pour la première fois par Kylin, physicien suédois, dans les années 1920, qui notait à l'époque l'association d'une hypertension artérielle, de l'hyperglycémie et de la goutte (7). Il a ensuite été repris par Maranon, physicien espagnol. Puis le Professeur Jean Vague a émis l'hypothèse d'une corrélation entre obésité androïde et troubles métaboliques chez les diabétiques de type 2 et les patients cardio-vasculaires (8).

Ces différentes constatations et suggestions dans la première moitié du XX^e siècle ont finalement conduit à un syndrome caractérisé : le « syndrome X » de Reaven en 1988 (9). L'insulinorésistance est alors décrite comme anomalie physiopathologique la plus significative (10).

2.a. Évolution de la définition

- Une première définition clinico-biologique

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la première à proposer une définition du syndrome métabolique en 1999 (11). Elle regroupe plusieurs éléments tels qu'une anomalie de la régulation du glucose et/ou une insulinorésistance, associée à au moins 2 des facteurs de risque suivants : une HTA, une dyslipidémie (sur la base d'un taux élevé de triglycérides ou un taux bas de HDL cholestérol), une obésité viscérale ou centrale et une excrétion urinaire d'albumine élevée.

Cette définition nécessite donc la mesure de plusieurs facteurs sur un plan biologique, dont l'insulinémie à jeun. Pour autant, cette proposition de l'OMS n'est pas consensuelle et le dépistage est difficile.

- Une seconde définition plus adaptable en clinique

Au regard de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, une nouvelle définition est proposée en 2001.

L'Adult Treatment Panel a analysé et corrigé certains facteurs et propose dans son NCEP-ATP III un nouveau modèle diagnostique, moins précis mais plus pratique en clinique (12). Il associe au moins 3 des facteurs de risque suivants :

- Hypertension Artérielle soit une TA supérieure ou égale à 130/85 ou un traitement anti-hypertenseur ;
- Dyslipidémie soit un taux de triglycérides supérieur à 1,50 g/l (ou 1,70 mmol/l) et/ou un taux de HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l chez l'homme et 0,50 g/l chez la femme ;
- Obésité viscérale ou centrale, soit un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme ;
- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,1 g/l.

Cette définition a été créée pour repérer les patients nécessitant un éventuel traitement spécifique. Les diabétiques de type 2 en sont volontairement exclus car ils sont déjà identifiés comme étant à risque cardio-vasculaire.

Notons que cette seconde définition peut également être adaptée à l'adolescent, pour tenir compte de l'augmentation de la prévalence d'obésité viscérale dans cette population.

Les critères peuvent aussi être adaptés au groupe ethnique. Le Groupe Européen d'études de la Résistance à l'Insuline EGIR a donc proposé un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme pour les Européens (13).

- Une définition consensuelle

Au vu de ces différentes définitions non rationalisées et d'une nécessité d'uniformiser les données pour la pratique clinique, l'épidémiologie et la recherche, la Fédération Internationale du Diabète (FDI) a décidé de l'organisation d'un groupe de consensus en 2005 (14). Les objectifs principaux étaient de pouvoir identifier plus aisément les patients atteints de syndrome métabolique, de mieux définir la nature du syndrome et de proposer des stratégies thérapeutiques.

L'obésité abdominale se retrouve ainsi au centre de la définition, partant du postulat que son augmentation est commune à chacun des autres composants du syndrome.

Ainsi la nouvelle définition globale du syndrome métabolique pose comme base une obésité centrale estimée par la mesure du tour de taille propre à chaque ethnie (en Europe, supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et supérieur ou égal à 80 cm chez la femme), associée à au moins 2 des facteurs de risque suivants :

- Hypertriglycéridémie ou traitement spécifique de ce trouble lipidique ;
- Faible taux de HDL-cholestérol ou traitement spécifique de ce trouble lipidique ;
- Hypertension Artérielle ou un traitement en cours pour une HTA déjà diagnostiquée ;
- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1 g/l ou 5,6 mmol/l ou un diabète de type 2 précédemment diagnostiqué.

Précisons que les valeurs pathologiques retenues comme seuils pour l'hypertriglycéridémie, l'hypoHDLémie et l'HTA étaient les mêmes que pour la définition NCEP-ATPIII.

- Encore des controverses

Il a résulté de cette dernière proposition une avalanche de critiques de la profession : si la FDI propose une nouvelle définition centrée sur l'augmentation du tour de taille, avec des seuils ethno-centrés comme précédemment, elle augmente encore la confusion en raison de seuils bien plus bas que ceux utilisés jusqu'alors. Ce seuil augmente en effet considérablement la prévalence du syndrome métabolique dans le monde, et diminue ainsi sa pertinence clinique.

En 2009, la FDI avec l'American Heart Association (AHA) revient à une définition plus souple, très proche de celle du NCEP. En effet, l'augmentation du tour de taille n'est plus indispensable (15) . Les seuils ethno-centrés laissent le choix entre les seuils FDI et NCEP pour les individus d'origine européenne. Pour les autres, les seuils de la FDI sont conservés.

En pratique, en cas d'IMC supérieur à 30 kg/m² , l'obésité centrale est alors présumée et il n'est pas nécessaire de mesurer le tour de taille.

2.b. Prévalence du syndrome métabolique

Elle dépend évidemment de la définition utilisée et du groupe d'étude (âge, ethnie, année d'étude). Quelles que soient les études, elle semble néanmoins en constante augmentation et devient un réel problème de santé publique. Les pays en voie de développement, avec un risque de malnutrition et un manque d'accès à l'information médicale, ne sont pas épargnés. De même, l'allongement de l'espérance de vie peut faire progresser cette prévalence.

Lors de l'étude NHANES III aux États-Unis de 1988 à 1994, la prévalence de ce qui était encore appelé à l'époque le « syndrome X » était estimée à 20,1% de la population après ajustement pour l'âge (16).

Les dernières études aux États-Unis montrent des résultats variables mais le syndrome métabolique concerne toujours plus de 30% de la population, avec une prévalence culminant à 44% chez les 60-69 ans (17). Selon la définition ATP III, elle serait de 33,7% chez les hommes et 35,4% chez les femmes. Selon la définition de la FDI, elle serait de 39% chez les hommes et 39,9% chez les femmes.

En France les dernières études datent de 2003 et utilisent la définition ATP III. Selon l'étude DESIR, la prévalence serait de 16% chez l'homme et 11% chez la femme (18). L'étude MONICA de 1997 montrait quant à elle un taux de 22,5% chez l'homme et 18,5% chez la femme (19). Cette dernière étude mettait également en évidence un gradient Nord-Sud avec une prévalence à 26% chez les Lillois et 15% chez les Toulousains.

2.c. Hypothèses physiopathologiques

Il n'existe pas de processus unique identifié pouvant expliquer le syndrome métabolique. Divers facteurs de risque tels que le stress psychologique, la sur-alimentation, l'obésité viscérale et l'insulinorésistance sont au cœur de la genèse et de l'évolution du syndrome métabolique vers les complications cardio-vasculaires et le diabète de type 2.

Les études ont montré que le stress active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système sympathique (20). L'excès de cortisol favorise la différenciation des adipocytes du tissu viscéral, induisant une augmentation de la masse adipeuse, stimulant la néoglucogenèse et favorisant l'insulinorésistance hépatique. La libération de catécholamines augmente la tension artérielle par leur effet vasoconstricteur, et favorise la lipolyse au niveau viscéral avec libération d'acide gras non estérifiés (21).

Ceux-ci sont réestérifiés au niveau hépatique en triglycérides, incorporés dans les VLDL et exportés en excès, induisant une hypertriglycéridémie. Ces acides gras diminuent également l'extraction hépatique d'insuline, d'où un accroissement de l'hyperinsulinémie déjà présente en raison de l'insulinorésistance.

Faisons dès à présent un encart sur l'insulinorésistance, décrite de façon unanime comme étant au centre du syndrome métabolique :

L'insulinorésistance consiste en une réduction de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles. En conséquence, il est nécessaire d'utiliser des doses plus importantes d'insuline *in vitro* ou *in vivo* pour obtenir les mêmes effets sur le métabolisme qu'en l'absence d'insulinorésistance. Dans le cas du diabète insulinorequiérant, il faudra injecter une dose d'insuline plus importante à un sujet insulinorésistant qu'à un sujet « sain »(22).

Himsworth a été le premier en 1936 à distinguer 2 formes de diabète, l'un sensible à l'action de l'insuline et un autre, résistant. Dans ce deuxième cas, il décrit *in vivo* une réduction de l'action de l'insuline. Il constate par ailleurs que ce phénomène se produit chez des sujets à l'âge plus avancé et obèses (23).

Concernant l'étiologie, les mécanismes sont encore flous. L'insulinorésistance peut parfois être physiologique, lors de la grossesse ou du jeûne, du fait de la restriction calorique.

Par contre, elle devient pathologique dans des situations telles que le stress (réanimatoire y compris) ou la prise de thérapeutiques comme les corticoïdes, une trithérapie antirétrovirale ou une immunosuppression en post-greffe. On l'observe également en cas d'obésité, de diabète et de stéatose hépatique non alcoolique. Dans toutes ces situations, on remarque, après une période variable, des anomalies de distribution du tissu adipeux avec une répartition essentiellement androïde.

Le type de graisse alors concernée est ce que l'on appelle le tissu adipeux blanc. C'est celui-ci que l'on retrouve dans la graisse viscérale. L'atteinte de l'intégrité de la matrice extra-cellulaire des adipocytes ainsi que l'inflammation à leur niveau est régulièrement caractérisée dans l'obésité. Cette « graisse blanche » (ou jaune selon les appellations) joue un rôle clé dans les complications métaboliques et vasculaires de l'obésité (24).

Cela nous ramène à la constatation d'une étroite relation entre obésité et insulinorésistance. En effet, l'excès de masse grasse notamment dans le tissu adipeux viscéral est un facteur majeur d'insulinorésistance. Cette hypothèse du

Professeur Jean Vague dans les années 50 a été reprise dans de nombreux travaux (25). Une étude multicentrique européenne dans les années 90 avait montré que 26% des sujets obèses étaient insulino-résistants. La sensibilité à l'insuline diminuerait de façon linéaire avec l'augmentation de l'IMC (26).

Une étude française de 2004 s'est intéressée à la physiopathologie de l'insulino-résistance(27). De manière approximative, on peut estimer qu'un quart de l'insulino-résistance s'expliquerait par l'obésité. Les substances sécrétées par le tissu adipeux viscéral, telles que les acides gras libres et le tumor necrosis factor alpha (TNF α) joueraient un rôle délétère sur les paramètres métaboliques. Un quart serait expliqué par l'inactivité et 50% par des facteurs génétiques, du fait de la découverte récente de plusieurs mutations ou polymorphismes de gènes impliquant différents systèmes de régulation (adiponectine et PPAR γ 2) (28).

Les conséquences de l'insulino-résistance chronique sont notables au niveau du métabolisme lipidique et glucidique. En effet, on va observer une chute progressive de l'insulinosécrétion pancréatique par apoptose des cellules β -pancréatiques (favorisée par une prédisposition génétique), ne pouvant plus compenser l'insulino-résistance des tissus.

Trois complications essentielles suivent ce phénomène :

- l'apparition d'un diabète par réduction de l'utilisation musculaire du glucose et l'absence de freination de la production hépatique de glucose ;
- une perturbation du métabolisme des lipoprotéines avec au premier plan l'augmentation des triglycérides plasmatiques et des acides gras libres et la baisse du HDL cholestérol. Accessoirement, sont constatées une augmentation de la lipémie post-prandiale, une augmentation modérée des VLDL et du LDL cholestérol ;
- une inflammation chronique des tissus, notamment au niveau adipeux.

Pour autant, même si l'insulinorésistance prédispose au diabète de type 2 et aux dyslipidémies, elle n'est pas directement corrélée à l'hypertension artérielle. L'obésité quant à elle, reste au centre du syndrome métabolique (29).

Il existe une relation linéaire positive entre l'IMC et le taux de triglycérides et la réponse glycémique et insulinémique à une hyperglycémie provoquée par voie orale.

Le tissu adipeux, au delà de son rôle de stockage de lipides neutres et de source d'acides gras, est un organe endocrine et paracrine sécrétant nombre de protéines qui jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie énergétique et l'inflammation vasculaire (30).

La fonction primaire du tissu adipeux est de stocker des acides gras sous forme de gouttelettes lipidiques riches en triglycérides. Lors de besoins énergétiques importants ou en cas de jeûne, les adipocytes mobilisent ces triglycérides qui sont utilisés comme substrat énergétique par d'autres organes tels que le foie ou le muscle. En parallèle, les adipocytes libèrent des adipokines (adiponectine et leptine), qui ont un rôle majeur dans le métabolisme lipidique, la régulation du métabolisme glucidique et l'angiogénèse. L'obésité dérègle cette homéostasie du fait d'un stockage trop important de triglycérides dans le tissu adipeux.

L'accumulation excessive de lipides dans les adipocytes induit leur hypertrophie ainsi qu'une hyperplasie induisant un changement de leur profil sécrétoire, avec diminution de l'adiponectine et augmentation des cytokines ou autres molécules chémo-attractantes. Toutes ces modifications participent à l'inflammation du tissu adipeux et secondairement à une inflammation systémique par relargage des molécules inflammatoires (IL6, TNF α ...) (31).

Ceci explique en grande partie le lien moléculaire entre obésité viscérale et syndrome métabolique, et détermine une possible prise en charge thérapeutique.

2.d. Propositions thérapeutiques

En pratique, chaque composante du syndrome métabolique peut être traitée isolément, tout en sachant que la thérapeutique d'un facteur permet d'en résoudre d'autres (32).

Sur le plan de l'obésité, les mesures hygiéno-diététiques sont au premier plan (33). L'objectif est une perte de 5 à 7% du poids du corps, en encourageant un exercice physique modéré et régulier, soit 20 à 30 minutes 3 fois par semaine, surtout les sports d'endurance. Il est également recommandé une réduction de l'apport en graisses saturées (< 7% de l'apport calorique total) et de cholestérol (< 200 mg par jour), une augmentation de la consommation de stérols végétaux (2 grammes par jour) et de fibres solubles (10 à 15 grammes par jour).

Notons qu'il est déconseillé de réduire les apports lipidiques au profit d'apports glucidiques (à une ration aux alentours de 60% de l'apport calorique total), ce qui aggraverait le syndrome métabolique (34).

L'arsenal thérapeutique proposé dans le traitement de l'obésité reste pauvre et limité en raison d'effets secondaires cardiaques ou gastro-intestinaux : la sibutranine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) anorexigène, ainsi que l'orlistat (inhibiteur de lipases intestinales et de l'absorption des graisses) ne sont donc pas des traitements recommandés.

Sur le plan de l'hyperglycémie, le but thérapeutique principal est de restaurer la sensibilité périphérique à l'insuline. Actuellement la molécule princeps reste la metformine, en monothérapie ou combinée avec un autre traitement (35).

Certaines études récentes mettent en avant l'intérêt d'un traitement précoce de l'hyperglycémie avant même l'apparition d'un diabète. La dernière étude du Programme de Prévention du Diabète DPP s'est intéressée à la population des pré-diabétiques, autrefois appelés « intolérants au glucose », que nous pouvons également assimiler aux insulino-résistants. Cette étude a montré une diminution nette du risque d'apparition d'un diabète (risque relatif de 0,44) chez les patients traités précocement par metformine (36). Il a été ainsi confirmé le rôle majeur de la metformine dans la diminution de l'insulino-résistance.

Les glitazones qui présentaient autrefois une alternative intéressante, en raison de leur action protectrice sur l'endothélium vasculaire, ne sont aujourd'hui plus disponibles en France.

Sur le plan des dyslipidémies, les recommandations de l'American Heart Association sont de réguler en premier lieu le LDL cholestérol, avec un traitement par statine, celui-ci étant considéré comme un facteur de risque indépendant (37). Rappelons cependant que c'est la production hépatique de VLDL à partir des acides gras libres qui est au centre de la physiopathogénie du syndrome métabolique. Ainsi d'autres études se sont intéressées à la régulation des hypertriglycéridémies associées à un faible taux de HDL cholestérol.

Il ressort de ces études un intérêt majeur des fibrates, non seulement pour leurs propriétés hypolipémiantes mais également pour leur action pléiotrope et anti-athérogène directe au niveau de la paroi artérielle (38). L'étude VA-HIT démontre que le gemfibrozil, par son action hypotriglycéridémiante et stimulatrice de production de HDL cholestérol, peut être utilisé en prévention secondaire de la pathologie coronarienne (39).

D'autres fibrates ont également été étudiés. En 2005, l'étude FIELD valide l'utilisation du fénofibrate en traitement de deuxième ligne des dyslipidémies chez le diabétique (40). En 2006, le bésafibrate montre son rôle dans la protection contre le développement d'une insulino-résistance (41).

D'autres molécules ont été proposées et sont encore à l'étude ou en cours de développement, tels que les inhibiteurs de la synthèse de VLDL (niacine), les séquestrants des acides biliaires (cholestyramine) ou les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe). Cependant les deux thérapeutiques validées en première intention restent les statines et les fibrates.

Sur le plan de l'hypertension artérielle : celle-ci reste à la fois une pathologie individuelle, une composante du syndrome métabolique et un facteur de risque cardio-vasculaire identifié. Les mesures hygiéno-diététiques précédemment proposées pour le traitement de l'obésité ont également une action sur l'HTA, avec une diminution de la pression systolique jusqu'à 15 mmHg.

Toutes les classes médicamenteuses actuellement codifiées dans le traitement de l'HTA restent valides. Il semblerait cependant que la modulation du système rénine angiotensine ait une action sur la masse adipeuse et l'intolérance au glucose (42,43,44,45).

Sur le plan de l'état pro-thrombotique et pro-inflammatoire souvent décrits dans le syndrome métabolique, il n'y a pas de traitement spécifique actuellement proposé. Une anti-agrégation plaquettaire peut être recommandée en prophylaxie, par aspirine à faible dose ou clopidogrel, mais aucune preuve de son efficacité n'a été faite chez les diabétiques asymptomatiques.

De nouvelles approches thérapeutiques sont actuellement en cours d'étude :

- la recherche d'un modulateur ou d'un agoniste des PPAR γ pour réguler les dyslipidémies, l'insulinorésistance et l'hyperglycémie (46,47,48)
- l'utilisation d'endocannabinoïdes dans la régulation de l'appétit et la régulation de l'obésité (49),
- le développement d'inducteurs spécifiques de HDL cholestérol, en protection cardio-vasculaire (50).

En somme, il n'existe à ce jour aucun traitement réellement spécifique du syndrome métabolique. Chaque thérapeutique est déjà validée de manière individuelle pour chaque composant du syndrome. Celui-ci ne constitue donc pas, à proprement parler, ni une cible thérapeutique ni un facteur de risque identifiable et curable.

On ne peut cependant pas nier que la régulation de chacun de ses composants entraîne une réduction du risque vasculaire global.

3 - Épidémiologie du Diabète de type 2 en Aquitaine

Rappelons tout d'abord la définition du diabète de type 2 qui s'inscrit ainsi selon les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2013 (51) :

- une glycémie supérieure à 1,26 g/l ou 7 mmol/l après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises,
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie veineuse supérieure ou égale à 2 g/l (ou 11,1 mmol/l),
- ou une glycémie veineuse supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) deux heures après ingestion orale d'une charge de 75 g de glucose.

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète. Il se caractérise par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline. Il peut évoluer de manière asymptomatique pendant de nombreuses années et peut n'être diagnostiqué qu'au moment de l'apparition de complications.

Actuellement son dépistage n'est pas systématique. Les recommandations actuelles sont plutôt des propositions, élaborées à partir d'avis d'experts, recensées par l'ANAES en 2003 (52). Les modalités sont :

- un dépistage opportuniste ciblé des sujets de plus de 45 ans ayant au moins un marqueur de risque de diabète de type 2, en plus de l'âge : origine non caucasienne et/ou migrant, marqueur de syndrome métabolique, antécédents de diabète familial du premier degré, chez les femmes aux antécédents de diabète gestationnel et/ou de naissance d'enfant de plus de 4 kg, antécédent de diabète temporairement induit. Le dépistage proposé est une glycémie veineuse effectuée au laboratoire à jeun. Chez les sujets négatifs, le test doit être répété tous les 3 ans, chez les hyperglycémiques, tous les ans et chez les sujets ayant plusieurs marqueurs de risque entre 1 et 3 ans ;
- un dépistage communautaire ciblé chez les sujets de plus de 45 ans et appartenant à des populations précaires, avec ou sans marqueur de risque associé. Suivant les modalités de contact, le test proposé pourra être une glycémie veineuse à jeun ou une glycémie capillaire. Les consignes de surveillance à long terme sont les mêmes que pour le dépistage opportuniste ;
- un dépistage simultané du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaires.

Lors d'une étude menée en 2009 par l'Institut de Veille Sanitaire via le système national d'information inter régime de l'assurance maladie, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement a été estimée à 4,4% de la population résidant en France, quel que soit l'âge (53).

Cette estimation a été réalisée à partir du nombre de personnes remboursées d'au moins 3 délivrances d'antidiabétique oral ou d'insuline au cours de l'année 2009 et inscrites au Régime général des travailleurs salariés comprenant les sections locales mutualistes, soit environ 90% de la population française. Ces données ont été extrapolées à la population générale, en faisant l'hypothèse que la prévalence est similaire, à âge et sexe égaux, dans les populations couvertes par les autres régimes d'Assurance maladie (RSI, MSA, etc). Cette estimation ne tient pas compte des diabètes traités par régime seul ni des cas non diagnostiqués.

En 2009, 4,4% de la population équivalait à environ 2,9 millions de personnes. La répartition entre les différents diabètes s'inscrivait ainsi :

- 91,9% étaient des diabétiques de type 2 traités pharmacologiquement, soit 2,7 millions de personnes,
- 5,6% étaient des diabétiques de type 1, soit 160000 personnes,
- 2,5% étaient des diabétiques non typés ou d'une autre type, soit 70000 personnes.

Ce chiffre brut de prévalence est à nuancer en raison de nombreuses disparités :

Par exemple, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était plus élevée chez les hommes (6,4%) que chez les femmes (4,5%), sauf dans les Départements d'Outre-Mer.

De même, elle augmentait fortement avec l'âge, jusqu'à un maximum de 19,7% des hommes âgés de 75 à 79 ans et de 14,2% des femmes du même âge.

L'âge moyen était de 65,1 ans.

La prévalence était également respectivement 2,5 à 3 fois plus élevée chez les hommes et les femmes en surpoids et 5,5 à 6 fois plus élevée chez les hommes et les femmes obèses.

Certains facteurs socio-économiques entraient également en jeu : les personnes ouvrières, employées ou n'ayant jamais travaillé, avaient un risque de diabète deux (hommes) à trois fois (femmes) supérieur aux cadres. Les femmes d'origine maghrébine avaient un risque de diabète de plus de 2 fois supérieur à celui des femmes d'origine française.

Enfin, il existait des variations géographiques importantes, à âge et sexe égaux. Les taux étaient très élevés dans les DOM (maximum pour la Réunion avec 8,8%), élevés dans le Nord et le Nord Est de la France (5,4% dans le Nord Pas de Calais) et faibles dans l'Ouest de la métropole (3% en Bretagne).

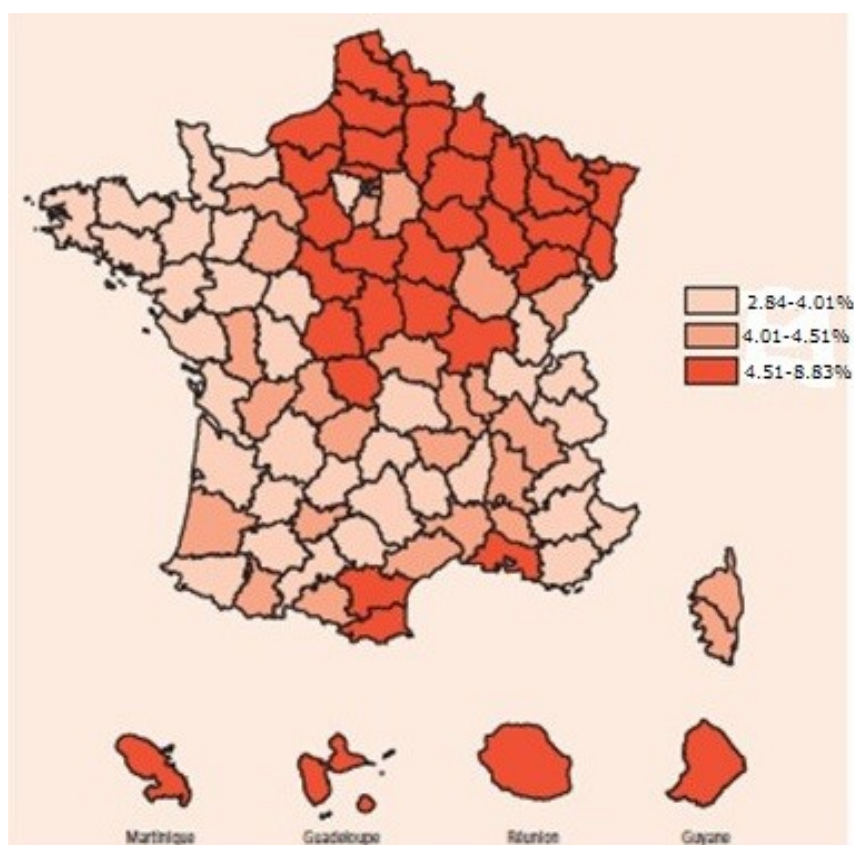


Figure 2: Taux standardisé de prévalence de diabète traité en 2009 : en rose pâle entre 2,84 et 4,01%, en rose foncé entre 4,01 et 4,51% et en rouge entre 4,51 et 8,83%.

Ce taux a été réévalué en 2011. La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France était alors estimée par l'Assurance maladie à 4,6 %. Ce pourcentage correspond à plus de 3 millions de personnes diabétiques. Un pic de prévalence est observé entre 75 et 79 ans : 20 % des hommes et 14 % des femmes de ce groupe d'âge sont traités pour un diabète. La prévalence du diabète est toujours plus élevée chez les hommes que chez les femmes, sauf en outre-mer.

Une augmentation continue de la prévalence du diabète a été observée de 2000 à 2011, estimée à +5,4 % par an (54).

Il convient également d'estimer la prévalence du diabète non traité pharmacologiquement. La dernière étude date de 2007, réalisée par l'Étude Nationale Nutrition Santé, sur la base d'un échantillon de 2413 adultes de 18 à 74 ans. Celle-ci retrouvait 0,6% de diabètes non traités et 1% de diabètes non diagnostiqués, à partir d'une seule glycémie veineuse à jeun.

Selon cette même étude, parmi les 18-74 ans, environ 20 % des personnes diabétiques ne seraient pas diagnostiquées. Mais cette proportion diminue fortement avec l'âge passant de 30 % chez les 30-54 ans à 13 % chez les 55-74 ans (55).

Dans une autre étude de l'Inserm en 2001, sur Bordeaux, Dijon et Montpellier, portant sur les 65 ans et plus, la prévalence du diabète non diagnostiqué était estimée à 1,4% (56).

Selon l'Association Française des diabétiques, il y aurait en France presque 700000 diabétiques qui s'ignorent (57). Nous n'avons pas d'information supplémentaire sur cette donnée. Il n'y a pas de précision sur le sex ratio, ni sur l'âge.

Il est probable que, malgré les mesures de prévention et les campagnes d'information, cette prévalence continue de progresser. Sont mis en cause le vieillissement de la population générale, l'allongement probable de l'espérance de vie des personnes diabétiques et l'augmentation de la fréquence de l'obésité.

Intéressons nous à présent à l'Aquitaine, qui sera la région de référence pour notre étude.

Selon l'étude de 2009, l'Aquitaine est une région relativement préservée par rapport à la moyenne nationale, avec une prévalence du diabète traité pharmacologiquement estimée à 3,9%, avec quelques disparités départementales (entre 4 et 4,5% dans les Landes).

Cette prévalence légèrement plus faible n'est pourtant pas si rassurante. L'incidence du diabète ainsi que de l'obésité est, comme partout ailleurs, en constante augmentation. Pour de nombreux autres indicateurs de santé, l'Aquitaine n'est pas non plus une région totalement exemplaire.

En effet, malgré des chiffres plutôt bons sur le plan de la mortalité globale (les Aquitains vivent en moyenne 3 mois de plus que le français moyen), des inégalités territoriales sont observées selon les indicateurs de santé : le taux de mortalité générale varie d'environ 6% entre le taux le plus bas en Gironde et le taux le plus élevé en Dordogne. Le taux de mortalité prématurée varie de 10% entre celui du territoire de Béarn-Soule et ceux plus élevés du territoire de Navarre-Côte Basque ou de la Dordogne. Nous constatons également jusqu'à 20 % de différence entre les taux de décès par cardiopathies ischémiques (taux les plus bas observés dans les territoires des Pyrénées-Atlantiques et le taux le plus élevé dans les Landes), par cancer du poumon (taux le plus bas en Dordogne et le taux le plus élevé dans le territoire de Navarre-Côte Basque) ou pour le cancer du colon (taux le plus bas en Lot-et-Garonne taux le plus élevé en Dordogne).

Les écarts de mortalité sont également dépendant:

- du sexe, avec des taux de mortalité prématurée évitable 3 fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes ;
- des catégories sociales ou du niveau d'instruction, avec des taux standardisés de mortalité chez les hommes de 25-54 ans variant en Aquitaine (comme en France) de 1 à 3 ans entre la catégorie des employés/ouvriers et celle des cadres/professions intellectuelles supérieures,

- des indicateurs de morbidité allant du simple au double dans la prévalence de l'HTA chez les hommes entre les populations sans aucun diplôme et les niveaux d'études minimum baccalauréat et du simple au triple chez les femmes ;
- des conditions socio-économiques qui jouent un rôle majeur dans ces comportements : coût de la consommation des fruits et légumes, liens entre précarité, chômage, troubles psychiques et addiction (58).

Le French paradox, si souvent mis en avant, surtout dans notre région, avec la consommation de vin de Bordeaux, semble être moins évident depuis quelques années, notamment avec la sédentarisation et autres modifications hygiéno-diététiques. Ainsi en Aquitaine, le taux de cancer toute cause confondue est en augmentation constante au cours de la dernière décennie (+ 25 à 30%), tout comme le taux d'AVC (+ 30 à 45%). Concernant le diabète, l'Aquitaine fait partie des régions à plus fort taux d'augmentation d'incidence depuis 2003 (augmentation de plus de 50% en 10 ans).

Au dernier recensement du 1er janvier 2012, il y aurait en Aquitaine 3,287 millions d'habitants. Les jeunes de moins de 20 ans représentent 22,5% de la population et les plus de 60 ans 26,8% de la population. L'âge moyen est de 42,1 ans (59).

On peut donc estimer le nombre de patients diabétiques traités à 128000 personnes, et les diabétiques de type 2 uniquement à environ 118000 personnes.

Si l'on considère que les diabétiques qui s'ignorent sont également répartis sur le territoire, le nombre total de diabétiques de type 2 en Aquitaine atteindrait les 150000 patients.

4 - Les diabétiques de type 2 avec un syndrome métabolique

Comme décrit précédemment, nous avons constaté le rôle central de l'insulinorésistance dans l'apparition du syndrome métabolique, avec une obésité abdominale commune à toutes les définitions.

De même, l'insulinorésistance conduit à terme à une insulinopénie et est fortement corrélée au risque d'apparition d'un diabète de type 2.

Sur les travaux de recherche clinique, on estime que chez les sujets normoglycémiques, il existe une relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline (60). En effet, une insulinorésistance se traduit toujours par un hyperinsulinisme compensateur (à l'origine d'ailleurs des troubles vasculaires).

La méthode de référence actuelle d'évaluation de l'insulinorésistance est ce que l'on appelle le clamp euglycémique hyperinsulinémique (61) (62). L'intérêt de cette technique est d'induire un hyperinsulinisme artificiel par perfusion d'insuline exogène à débit fixe. En parallèle, on perfuse un soluté glucosé de manière à obtenir une glycémie stable et constante aux alentours de 1 g/l. Plus le sujet sera insulinorésistant, moins sa glycémie chutera sous l'effet de l'hyperinsulinisme, moins on consommera de glucose en apport exogène.

D'autres méthodes tout aussi laborieuses existent (63) mais sont surtout utilisées en physiologie et finalement assez peu pour des essais cliniques. Ce sont : le clamp hyperglycémique, la perfusion d'insuline-glucose à débits fixes (64) , l'hyperglycémie provoquée intraveineuse modélisée (65) la perfusion continue de glucose par voie intra-veineuse (66).

En pratique clinique, plusieurs méthodes plus simples d'accès pour le praticien existent :

- le dosage simultané d'insulinémie et de glycémie veineuse à jeun. Cette méthode est surtout utilisée dans l'étude de cohortes et est plus discutée à l'échelon individuel,
- l'insulinémie relative à la glycémie (HOMA) qui utilise une formule mathématique (67). $HOMA-R = \text{glycémie (en mmol/l)} \times \text{insulinémie } (\mu\text{U/ml}) / 22,5$. Plus la glycémie s'élève, plus le HOMA-R sera le reflet de l'insulinorésistance hépatique (68). Cette méthode doit être réservée aux études épidémiologiques sur de larges populations, avec des méthodes standardisées de mesure de l'insuline,
- l'insulinémie au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), qui présuppose que plus la glycémie et l'insulinémie s'élèvent, plus le sujet est insulinorésistant (69). Cette méthode est mise en défaut chez les sujets diabétiques car une sécrétion d'insuline insuffisante ne permet pas d'évaluer son action sur la capacité de captation du glucose,
- le test court de tolérance à l'insuline, qui consiste en une injection intraveineuse d'insuline avec mesure de glycémie toutes les 3 minutes pendant 15 minutes (70). Ce test court et dynamique est plus facilement réalisable en clinique que le clamp euglycémique hyperinsulinémique mais son approche reste controversée.

En somme, toutes ces techniques ne s'appliquent pas à un patient isolé que l'on examine au cabinet de ville (en médecine générale ou en endocrinologie) et restent difficiles à reproduire au quotidien. Le praticien devra donc déduire la présence ou l'importance d'une insulinorésistance à partir d'indices cliniques et biologiques plus simples. Les deux paramètres les plus fortement corrélés à cette insulinorésistance sont le tour de taille permettant de quantifier l'importance du dépôt de tissu adipeux intra-abdominal et le dosage de triglycérides (71).

Pour notre étude, nous partons donc du postulat qu'un patient diabétique de type 2 présente des signes d'insulinorésistance s'il combine les différents composants du syndrome métabolique précédemment décrit. Nous parlerons donc de « diabétiques de type 2 avec un syndrome métabolique », à partir des critères de la FDI revisitée.

B. LES HYPOTHYROIDIES

1 - Quand peut-on parler de TSH élevée?

La TSH ultra sensible plasmatique est actuellement le marqueur le plus sensible d'évaluation de la fonction thyroïdienne. Ce paramètre utilisé en première intention dans le bilan thyroïdien a vu sa sensibilité multipliée par 100 au cours des 25 dernières années. Elle est corrélée négativement au taux de fraction libre de thyroxine (T4 libre).

Actuellement il existe un consensus bien établi concernant la limite basse de la TSH (72), à savoir 0,4 mU/l (73). Cependant la valeur du seuil supérieur est sujette à controverse.

1.a. Intérêt d'une valeur uniformisée

Il n'existe pas à proprement parler de distinction entre le normal et la pathologique. Bien souvent, ces deux états sont en continuité et une valeur seuil ne peut être totalement discriminante : on observe donc fréquemment un chevauchement entre les deux états. Le but initial est de séparer les sujets ayant une maladie avérée des sujets dits « normaux », qui peuvent nécessiter une surveillance simple ou la réalisation d'autres examens complémentaires (74).

Dans le cas du dosage de la TSH, 95% des sujets situés dans l'intervalle de confiance sont supposés indemne de la maladie mais il n'est pas exclu que certains sujets pathologiques se retrouvent à l'intérieur de l'intervalle, proches des bornes. Quiconque se retrouvant en dehors des bornes est sensé bénéficier d'une action thérapeutique.

Il est donc important de bien fixer ces limites, surtout que le dosage de TSH est recommandé en systématique dans certaines populations que nous décrivons plus bas.

1.b. Facteurs de variation de la TSH

La TSH a une excellente sensibilité cependant son taux est soumis à différents facteurs de variation :

- La sécrétion nyctémérale de TSH se fait selon un rythme circadien (75). La valeur dosée de TSH peut diminuer de 25% en moyenne entre huit heures et midi. Une TSH élevée au réveil peut donc se retrouver normale l'après midi.
- Les concentrations de TSH sont variables selon les trousse de dosage utilisées. Ainsi une étude comparant 7 trousse de dosage différentes dans une même population montre une limite supérieure de l'intervalle de confiance variable entre 3,1 et 5,6 mU/l (76).
- La définition de la population de référence entre également en jeu: en effet , si l'on applique les critères de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), n'étudiant que des sujets sans goitre visible, sans antécédent personnel ou familial de pathologie thyroïdienne, sans auto-immunité et sans traitement, la limite supérieure de l'intervalle de confiance est de 2,5 mU/l (77).
- Il existe vraisemblablement des facteurs génétiques impliqués, mais ceux-ci n'ont pas été clairement identifiés à ce jour.
- Les facteurs environnementaux, tels que le niveau d'apport iodé, l'exposition à des polluants chimiques, entrent également en ligne de compte mais sont difficiles à mettre en évidence. Les fumeurs ont une valeur de TSH significativement inférieure aux non fumeurs (78).
- D'autres facteurs physiologiques de variation tels que l'âge, la grossesse et le post-partum sont régulièrement mis en évidence (79).
- Enfin il n'est pas rare de constater lors d'une hospitalisation une diminution de la TSH à la phase aiguë d'une maladie grave, suivie d'une augmentation transitoire au delà de 4 mU/l pendant la phase de convalescence (80).

Selon les méthodes de dosage actuelles, les facteurs analytiques expliquent 10% de la variation du taux de TSH. Par contre les facteurs intra-individuels seraient en cause dans 20% des cas, laissant les 70% restants aux facteurs inter-individuels.

Un nouveau contrôle de TSH lorsque la valeur est proche des bornes est donc systématiquement recommandé.

2 - Limites supérieures actuelles de TSH dans le monde

2.a. Étude menée à Wickham en Angleterre par Tunbridge

Cette étude, la plus ancienne, a inclus 2779 sujets de la population générale entre 1972 et 1974. La valeur seuil de TSH était de 6 mU/l. Cette étude a montré une prévalence d'hypothyroïdie fruste de 5%, soit 7,5% chez les femmes et 2,8% chez les hommes (81). Notons que cette prévalence augmentait avec l'âge jusqu'à un maximum de 17,4% des femmes de plus de 75 ans. La prévalence de l'hypothyroïdie avérée avec présence d'anticorps était de 3% (5,1% chez les femmes et 1,1% chez les hommes).

La particularité de cette étude est que le dosage a été renouvelé 20 ans plus tard (82). Il ressort que la probabilité de développer une hypothyroïdie avérée après 20 ans d'évolution sans traitement était augmentée de 50% chez les sujets de 50 à 70 ans lorsque le taux initial de TSH était compris entre 3 et 5 mU/l. Selon cette étude, le risque de développer une hypothyroïdie avérée serait nul si la TSH initiale était inférieure à 2 mU/l.

2.b. Travaux de Riniker en Suisse

Cette étude menée en 1977 sur 945 patients dans un service de médecine interne fixe le seuil supérieur de TSH à 6 mU/l. Le pourcentage retrouvé de patients présentant une hypothyroïdie fruste est de 3,1% (83). Une hypothyroïdie avérée diagnostiquée pendant l'étude ou pré-existante était présente chez 1,37% des patients.

2.c. La Colorado Study menée par Canaris

Cette étude a la plus forte puissance du fait de son fort recrutement : 25862 patients de la population générale. Menée aux États-Unis en 1995, elle fixe le seuil supérieur de TSH à 5,1 mU/l. La prévalence de l'hypothyroïdie fruste alors retrouvée est de 9% de la population (84). Ce taux s'élève également avec le sexe et l'âge : la prévalence chez les femmes de plus de 74 ans est de 21%. Parmi les sujets hypothyroïdiens déjà diagnostiqués, 40% présentaient une TSH élevée malgré traitement.

Cette étude a également pour intérêt d'avoir recherché des signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie dans les groupes « hypothyroïdie fruste » et « euthyroïdie ». La prévalence de ces signes est d'environ 13,7% et n'est pas significativement différente dans les 2 groupes.

Cette observation va à l'encontre des critères de la NACB, posant la valeur seuil supérieure à 2,5 mU/l (85). Certes, ce seuil augmente grandement la sensibilité diagnostique mais augmente le nombre de sujets potentiellement hypothyroïdiens d'un facteur 3 ou 4. L'hypothyroïdie fruste serait alors la pathologie la plus fréquente du sujet « en bonne santé ». L'intérêt, en termes de diagnostic ou de santé publique, en est fortement limité, car la prise en charge reste encore très controversée.

2.d. Étude nationale NHANES III aux États-Unis

Cette étude a été menée de 1988 à 1994 sur 17353 patients âgés de plus de 12 ans. Les patients présentant un antécédent de pathologie thyroïdienne, de goitre ou de thérapeutique pouvant influencer sur la fonction thyroïdienne étaient exclus. Le seuil supérieur de la TSH était fixé à 4,5 mU/l et la prévalence de l'hypothyroïdie fruste était de 4,3% et celle de l'hypothyroïdie avérée nouvellement diagnostiquée de 0,3% (86).

Il a également été appliqué dans cette étude les critères de la NACB et la population ainsi étudiée était de 13334 patients. L'intervalle de confiance de norme de TSH est alors situé entre 0,45 et 4,12 mU/l, avec une médiane de 1,39 mU/l.

Lors de cette étude, notons que la population a également été séparée selon le groupe ethnique. Il apparaît que la prévalence de l'hypothyroïdie fruste est plus faible chez les afro-américains (1,6%) que chez les patients d'origine caucasienne (4,8%).

2.e. Étude Rotterdam menée par Hak

Cette étude menée de 1990 à 1993 avec un suivi de la population jusqu'en 1996 concernait 1149 femmes âgées de 69 ans +/- 7,5 ans. Le seuil de TSH était fixé à 4 mU/l et la prévalence de l'hypothyroïdie fruste observée était de 10,8% (87).

Cette étude confirme les observations précédentes montrant une augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie fruste selon l'âge et le sexe.

2.f. Étude SU-VI-MAX en France

Cette étude française menée en 1994 et 1995 sur une cohorte de 2871 hommes et 4110 femmes a retrouvé une limite de TSH au 97,5ème percentile à 5,54 mU/l. Pour définir une euthyroïdie, la TSH devait être comprise entre 0,4 et 4 mU/l.

La fréquence de TSH élevée était chez les hommes de 4,2% et chez les femmes de 7,6% entre 35 et 44 ans et 11,8% entre 45 et 60 ans (88).

A nouveau, l'étude confirme un risque plus important de dysthyroïdie chez les femmes, et une augmentation de la prévalence des troubles thyroïdiens avec l'âge.

Cette étude a pour particularité d'avoir étudié des différences inter-régionales de valeur de TSH. Ainsi l'Aquitaine est incluse dans un grand quart Sud-Ouest comprenant les régions Poitou-Charentes, Midi-Pyrénées et Aquitaine. Les taux de TSH supérieure à 4 mU/l retrouvés dans ce territoire sont de :

- 3,9% chez les hommes de 45-60 ans
- 5,7% chez les femmes de 35-44 ans
- 8,2% chez les femmes de 45-60 ans. Le taux de TSH supérieur à 10 mU/l dans cette catégorie d'âge atteint 1,5%.

Ces taux régionaux sont plutôt dans la moyenne nationale. Les régions à plus fort taux d'hypothyroïdie sont : le Centre, la Bourgogne, Rhône-Alpes, le Limousin, le Nord-Pas de Calais et la Normandie.

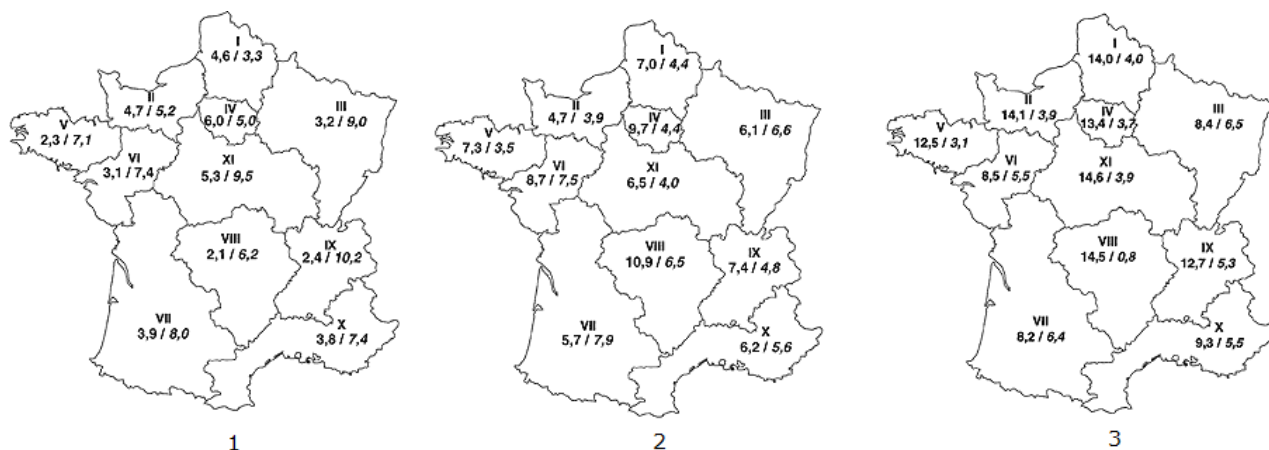


Figure 3 : Fréquence des dysthyroïdies (TSH > 0,4 mU/l / < 0,4 mU/l) selon les régions dans l'étude SU-VI-MAX : chez les hommes de 45-60 ans (1), chez les femmes de 35-44 ans (2), chez les femmes de 45-60 ans (3).

C'est à partir de cette dernière étude qu'ont été fixées les recommandations HAS.

3 - Définition française des hypothyroïdies

Les hypothyroïdies sont des pathologies fréquentes, de symptomatologie souvent peu bruyante dont le diagnostic est souvent tardif. Le plus souvent, elles sont dues à une anomalie de fonctionnement de la glande thyroïde et l'on parle alors d'insuffisance thyroïdienne. Plus rarement, elle sont secondaires à un défaut de stimulation de la glande thyroïde par l'hypothalamus ou l'hypophyse : on parle alors d'insuffisance thyroïdienne, que nous ne développerons pas dans notre ouvrage.

Nous différencierons deux types d'hypothyroïdie :

- l'hypothyroïdie vraie, ou symptomatique, ou franche, qui se définit par une augmentation du taux de TSH, bien souvent au delà de 10 mU/l associée à une diminution des hormones thyroïdiennes (T4 libre et T3 libre),
- l'hypothyroïdie fruste, encore appelée hypothyroïdie infra clinique ou occulte, est définie, selon les critères de l'HAS par : un taux de TSH supérieur à 4 mU/l confirmé par un deuxième dosage à 1 mois, sans anomalie de la concentration de la T4 libre (89).

3.a. Signes cliniques

On peut observer les mêmes symptômes dans l'hypothyroïdie patente et l'hypothyroïdie fruste, mais ils seront de plus faible intensité dans cette deuxième situation. Dans ce cas, ils sont souvent sournois, mais du fait de leur existence, le terme d' « hypothyroïdie modérée » est parfois utilisé (90). Ce sont :

- l'asthénie physique ou léthargie
- une frilosité
- une constipation
- une fatigabilité musculaire avec crampes et/ou paresthésies des extrémités
- une prise de poids
- des troubles de la mémoire
- une infertilité (anovulation, spanioménorrhée ou aménorrhée).

Ces signes d'hypométabolisme sont communs aux 2 types d'hypothyroïdie mais les signes d'infiltration cutanéomuqueuse sont presque exclusivement retrouvés dans l'hypothyroïdie franche : on parle de myxœdème. Il associe :

- des signes d'infiltration cutanée ou sous-cutanée : un visage arrondi en pleine lune avec paupières gonflées et lèvres épaisses, des mains et des pieds boudinés, des paresthésies des doigts
- des signes d'infiltration muqueuse : une hypoacousie, une macroglossie, une infiltration laryngée avec une voix rauque ou éraillée, une dysarthrie ou des ronflements
- des troubles cutanés et phanériens : une peau sèche, écailleuse, un teint cireux, des cheveux secs, clairsemés, des sourcils raréfiés, des aisselles sèches et dépilées.

Chez la personne âgée, les signes peuvent être une détérioration des capacités intellectuelles, une tendance dépressive, des troubles mnésiques ou une confusion. La symptomatologie est souvent mono-symptomatique et le manque de spécificité chez cette population retarde souvent le diagnostic.

Dans le cas de l'hypothyroïdie fruste, tous ces symptômes peuvent également être absents, expliquant une autre appellation : l'hypothyroïdie asymptomatique.

3.b. Étiologies des hypothyroïdies

On retrouve les mêmes étiologies dans les deux types d'hypothyroïdies, à savoir (91) :

- les hypothyroïdies acquises endogènes :
 - les thyroïdites chroniques auto immunes : le plus fréquemment, maladie de Hashimoto ou myxœdème primaire atrophique
 - les maladies infiltrantes de la thyroïde : maladies systémiques, thyroïdite de Riedel-Tailhefer, amylose, sarcoïdose, hémochromatose, sclérodermie
 - un déficit iodé sévère
 - une thyroïdite subaiguë granulomateuse de De Quervain
 - une thyroïdite indolore (ou lymphocytaire ou silencieuse)
 - une thyroïdite du post-partum
- les hypothyroïdies acquise exogènes :
 - hypothyroïdie post opératoire : thyroïdectomie totale ou partielle
 - une radiothérapie à l'iode
 - une irradiation extra corporelle de la région cervicale
 - une iatrogénie : prise antérieure ou actuelle d'amiodarone, de lithium, d'interféron, de tamoxifène, d'ISRS, d'antidépresseurs tricycliques ou de phénothiazines

- une hypothyroïdie congénitale (fréquence d'une naissance sur 4000), le plus souvent due à une dysgénésie thyroïdienne. Celle-ci occasionnera une hypothyroïdie avérée
- une insuffisance thyroïdienne
- des causes rares : mutation du récepteur de la TSH, syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (qui nécessite une enquête familiale).

4 - Prévalence des hypothyroïdies en France

Il n'est pas aisé d'affirmer avec certitude le nombre de patients hypothyroïdiens en France, car les dysthyroïdies ne sont pas à déclaration obligatoire et ne s'intègrent pas dans un protocole ALD.

Cependant, grâce à un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, on peut estimer la prévalence en fonction du nombre de boîtes de Lévothyrox vendues. Le dernier rapport date d'octobre 2013. L'ANSM constate une augmentation croissante du nombre de sujets traités par Lévothyrox ces dernières années, à savoir un accroissement de 35% entre 2006 (2 millions de personnes) et 2012 (2,9 millions de personnes). Cela représente 4,10% de la population générale.

Au sein de cette population, on note que 45% des patients traités ont entre 41 et 64 ans. Dans la population générale des plus de 65 ans, on estime la prévalence des patients traités à 10,6%. La moyenne d'âge des consommateurs de Lévothyrox était de 60,7 ans en 2012. La prévalence des femmes parmi les utilisateurs est de 86,2%, soit un sex ratio F/H d'environ 9/1 (92).

On peut donc estimer que la prévalence des hypothyroïdies traitées est de 6,8% chez les femmes et de 1,2% chez les hommes.

L'augmentation de cette prévalence peut s'expliquer par différents facteurs parmi lesquels :

- la sensibilisation des médecins et la mise à disposition de techniques d'exploration très sensibles avec une intensification du dépistage des troubles thyroïdiens. Ceci conduit à une détection plus large et précoce des hypothyroïdies notamment frustes et des nodules même de très petite taille,
- le vieillissement de la population avec une augmentation physiologique de la valeur de la TSH selon l'âge et un taux d'hypothyroïdies iatrogènes supérieur chez les sujets de 65 ans et plus (environ 29 % versus 15 % dans la population des moins de 65 ans).

Notons qu'environ 30 % des patients n'ont pas eu de dosage de TSH remboursé préalablement à la primo prescription de Lévothyrox. Cette observation pose la question des explorations réalisées en pratique avant de débiter un traitement par Lévothyrox et justifie de poursuivre la surveillance.

Enfin, l'ANSM a exploré l'éventualité d'un mésusage du Lévothyrox dans le cadre de régimes amaigrissants. Ces pratiques semblent marginales, la base nationale de pharmacovigilance n'ayant pas mis en évidence d'effet indésirable dans le cadre d'une utilisation hors AMM, et les experts interrogés ayant déclaré ne plus voir de cas de thyrotoxicose dans ce contexte.

Concernant l'hypothyroïdie fruste, peu d'études permettent d'établir des données chiffrées fiables. L'HAS en 2007 donne une prévalence dans la population générale de 1,9% chez les hommes et 3,3% chez les femmes en se basant sur les résultats de l'étude SU-VI-MAX (88).

Une autre étude plus récente de 2001 réalisée à Nancy s'intéressant à des femmes de 45 à 70 ans a retrouvé une prévalence d'hypothyroïdie infra clinique de 3% (93).

Comme pour l'hypothyroïdie patente, cette prévalence a tendance à augmenter avec l'âge.

5 - Complications connues des hypothyroïdies

5.a. Perturbations du profil lipidique

Dans le cas de l'hypothyroïdie avérée, l'hypercholestérolémie est considérée comme une complication connue et établie depuis de nombreuses années (94). Le lien est particulièrement notable pour le cholestérol total et le LDL cholestérol. Concernant l'hypertriglycéridémie, l'association est encore sujette à discussion.

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 (95). 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 hypercholestérolémiques (96).

Un retour à l'euthyroïdie entraîne une normalisation du bilan lipidique, plus ou moins rapidement en fonction du taux initial de cholestérol. Cependant, plusieurs études interventionnelles proposant une supplémentation en lévothyroxine ne montrent pas d'indication de traitement lorsque le taux de TSH est inférieur à 10 mU/l (97).

Ce risque athérogène théorique n'est donc pas clairement établi pour des valeurs de TSH comprises entre 4 et 10 mU/l.

5.b. Retentissement cardio-vasculaire

Le rôle de l'hypothyroïdie patente dans le risque cardio-vasculaire n'est plus à démontrer : elle favorise l'HTA, modifie les paramètres lipidiques, les facteurs de coagulation et le système fibrinolytique. Cependant, ses effets sur d'autres facteurs de risque comme la CRP, la dysfonction endothéliale et l'homocystéinémie sont encore discutés (98).

Concernant l'hypothyroïdie infra clinique, son action est encore débattue, surtout en terme d'implication thérapeutique :

La Rotterdam Study précédemment citée a étudié une corrélation entre hypothyroïdie fruste et athérosclérose aortique, définie par la présence de calcifications radiologiques et d'un infarctus du myocarde, retrouvé à l'interrogatoire ou sur l'électrocardiogramme. Il en ressort que le risque relatif d'athérosclérose est multiplié par 1,7 et celui d'infarctus du myocarde par 2,3. Ce risque est amplifié en cas d'anticorps antiTPO positifs. Cette étude conclue que l'hypothyroïdie fruste serait un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant, au même titre que l'hypercholestérolémie, l'HTA ou le diabète (87).

Cependant, l'étude de cohorte du comté de Wickham ne montre pas d'augmentation de la mortalité cardio-vasculaire à 20 ans dans cette population (82).

Dans une méta-analyse de 14 études en 2006, seules 3 d'entre elles montraient une augmentation du risque relatif cardio-vasculaire, après ajustement avec les autres facteurs de risque cardio-vasculaires. De même, seules 4 études montraient une réelle corrélation entre affection coronarienne et hypothyroïdie fruste (99).

En 2014, une nouvelle mise à jour avec une nouvelle méta-analyse a réactualisé ces données. Au vu des dernières études, il n'est toujours pas possible de démontrer une relation franche entre l'hypothyroïdie fruste et un risque coronarien. La revue précise que les données sont actuellement insuffisantes et que l'on ne peut pas exclure un lien entre ces deux pathologies (100).

5.c. Altérations de la fonction cardiaque

Il est clairement établi que les hormones thyroïdiennes ont un rôle prépondérant dans la fonction cardiaque, par action sur le récepteur Tr α 1 notamment. Les hormones périphériques ont un effet bénéfique par limitation de l'ischémie myocardique et augmentation de l'hémodynamique cardiaque en cas d'infarctus (101).

Les complications connues de l'hypothyroïdie avérée sont :

- une bradycardie avec microvoltage et aplatissement ou inversion des ondes T dans toutes les dérivations,
- des troubles de la conduction avec blocs de branche ou blocs auriculo-ventriculaires, régressifs sous traitement,
- une péricardite ou myocardite myxœdémateuse, généralement bien tolérée,
- une insuffisance coronarienne, souvent masquée, qui peut se révéler au moment de l'instauration du traitement substitutif.

Concernant l'hypothyroïdie fruste, ses effets directs sur le cœur ont été étudiés par techniques ultrasonographiques, montrant :

- une dysfonction de la fonction diastolique au repos avec une diminution du temps de relaxation du ventricule gauche,
- une dysfonction de la fonction systolique à l'effort,
- une augmentation des résistances vasculaires périphériques par altération de la fonction endothéliale.

Ces résultats n'apparaissent pour l'instant convaincants que lorsque le taux de TSH est supérieur à 10 mU/l (102).

5.d. Altérations musculaires et osseuses

Une corrélation entre les taux de TSH et des CPK pourrait expliquer la fréquence des dysfonctions musculaires observées, avec une réponse altérée au niveau de la tolérance à l'exercice physique et une diminution de la puissance maximale développée (103). Dans l'hypothyroïdie avérée, un ralentissement des réflexes ostéotendineux est souvent décrit (notamment au niveau achilléen). Des neuropathies ont également été décrites.

L'accumulation des lactates ainsi que l'augmentation du taux d'acides gras libres circulants modifieraient le métabolisme à l'effort (104), avec diminution de la force motrice.

Ces mécanismes ne sont pas clairement établis et les études ne sont pas assez validées pour étayer ces hypothèses.

5.e. Altérations neuropsychologiques, cognitives et comportementales

On constaterait un abaissement du seuil d'apparition du syndrome dépressif chez les patients hypothyroïdiens, en lien direct avec un taux élevé d'anticorps antiTPO. Les scores de dépression et d'anxiété seraient plus élevés dans cette population (105).

Il existerait également plus de patients hypothyroïdiens parmi les dépressifs résistants aux traitements.

Enfin, on constaterait une altération de la qualité de vie en terme d'élan vital et de fonctionnalité (106).

Ces résultats ne sont pas mis en évidence dans toutes les études et sont encore sujets à controverse.

5.f. Complications propres à l'hypothyroïdie avérée

- une anémie macrocytaire : fréquente, présente dans 20 à 65% des cas. Elle doit être systématiquement recherchée, et une maladie de Biermer doit être éliminée. Inversement, un bilan thyroïdien doit être réalisé devant toute anémie résistante au traitement (107),
- une hyponatrémie de dilution, pouvant être profonde, résolutive sous traitement substitutif. Le mécanisme semble être purement d'origine rénale, mais certaines études avancent le rôle de l'hormone anti-diurétique (108),
- les apnées du sommeil, fréquentes chez l'hypothyroïdien, elles régressent le plus souvent sous traitement substitutif. Un bilan thyroïdien est recommandé lorsqu'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil est affirmé (109),
- le coma myxœdémateux : rarissime mais mortel dans un cas sur 2. Il complique un myxœdème non diagnostiqué chez la femme âgée et est souvent déclenché par le froid, les infections broncho-pulmonaires ou la prise de sédatifs. Les cas sont de plus en plus rares mais leur prise en charge est systématiquement réanimatoire avec un protocole non clairement établi (110).

6 - Évolution des hypothyroïdies

Concernant l'hypothyroïdie avérée, celle-ci est vouée à se compliquer en l'absence de traitement.

L'évolution probable est bien plus variable dans l'hypothyroïdie infra clinique. Le risque de progression vers l'hypothyroïdie avérée est indiscutablement augmenté en cas d'hypothyroïdie fruste. Cependant ce risque semblerait dépendre en grande partie du taux initial de TSH.

Comme précédemment décrit dans l'étude Whickham, ce risque n'est réellement significatif que pour une TSH supérieure à 6 mU/l. En pratique, le taux de conversion est estimé à 2% par an en l'absence d'auto immunité et de 4% par an lorsque les anticorps anti-TPO sont présents (82).

Au total, les facteurs prédictifs clairement définis d'évolution vers une hypothyroïdie avérée sont :

- une TSH initialement haute, supérieure à 10 mU/l
- la présence d'anticorps anti-TPO
- l'âge supérieur à 60 ans
- des antécédents de geste local au niveau thyroïdien ou une iatrogénie.

Ainsi, l'évolution naturelle de l'hypothyroïdie fruste peut se définir comme suit (89) :

- dans un tiers des cas, l'hypothyroïdie régresse et la TSH se normalise.
- dans un tiers des cas, les chiffres restent inchangés, sans réelle conséquence.
- dans un tiers des cas, on observe une évolution vers l'hypothyroïdie avérée. L'incidence annuelle de l'hypothyroïdie avérée est de 4/1000 chez les femmes et inférieure à 1/1000 chez les hommes.

7 - Recommandations actuelles de traitement en France et dans le monde

En cas d'hypothyroïdie avérée, le traitement consistera en une supplémentation en hormones thyroïdiennes par lévothyroxine. Les doses utilisées seront fonction du degré de l'hypothyroïdie, du but thérapeutique et du poids du patient.

Chez un sujet jeune indemne d'insuffisance coronarienne, la posologie peut être initialement forte, de 50 à 100 µg par jour puis augmentation par paliers de 25 µg tous les mois jusqu'à obtention d'une TSH normale.

En cas de sujet âgé et/ou d'insuffisance coronarienne, la posologie initiale sera faible entre 12,5 et 25 µg par jour. Une hospitalisation avec réalisation d'un ECG sera souvent proposée. L'augmentation de la posologie sera beaucoup plus lente avec une surveillance rapprochée.

Alors que le traitement d'une hypothyroïdie avérée est indiscutable, il n'en va pas de même pour l'hypothyroïdie fruste. Le traitement substitutif éventuel a pour but de prévenir la conversion en hypothyroïdie patente. Il consiste en une supplémentation progressive en lévothyroxine jusqu'à normalisation de la TSH. Les modalités de traitement dépendent du taux de TSH et du contexte clinique avec une prudence toute particulière en cas de coronaropathie sous-jacente.

Les arguments en faveur ou en défaveur d'un traitement s'articulent autour du risque potentiel d'une pathologie non traitée.

Les arguments pour un traitement sont :

- une diminution du risque de progression vers une hypothyroïdie avérée,
- une amélioration de la léthargie et de la dépression,
- une diminution du risque athérogène (111),
- un effet positif du traitement sur le myxœdème cardiaque (112).

Les arguments contre un traitement sont :

- que la régression de tous les symptômes précédemment cités est négligeable pour un taux inférieur à 10 mU/l (113),
- que le risque cardio-vasculaire de l'hypothyroïdie fruste reste controversé,
- le risque d'apparition d'une hyperthyroïdie fruste sous traitement,
- que la morbi-mortalité du sujet âgé augmente de manière inversement proportionnelle au taux de TSH (114),
- les effets secondaires du traitement (éréthisme cardiaque, HTA, fibrillation auriculaire (115), nervosité, ostéoporose...).

Concernant le traitement de l'hypothyroïdie fruste, différents positionnements s'affrontent dans le monde et même au sein d'un même pays :

- l'American College of Physicians (États-Unis) ne se prononce pas : il n'existerait pas de données suffisantes pour justifier ou déconseiller le traitement (116) ;
- le Royal College of Physicians, Society for Endocrinology (Royaume Uni) recommande un traitement en cas de positivité des anticorps, avec une prudence chez le sujet cardiaque et un contrôle annuel en cas de substitution (117) ;
- l'American Thyroid Association, The Endocrine Society (États-Unis) évoquerait un traitement systématique au delà d'une TSH à 4,5 mU/l (118) ;
- l'American Association of Clinical Endocrinologists (États-Unis) recommande un traitement pour un TSH supérieure à 5 mU/l associée à des anticorps positifs et/ou la présence d'un goitre (119). Il existe même un protocole avec une dose initiale de lévothyroxine de 25 à 50 µg/jour, pour une cible de TSH entre 0,3 et 3 mU/l. Le contrôle doit être fait 6 à 8 semaines après début du traitement puis de manière annuelle.

Cette liste n'est pas exhaustive et chacun retient ses propres indications de traitement.

En France, l'HAS a retenu certaines valeurs : actuellement le traitement est recommandé en cas de :

- TSH supérieure à 10 mU/l
- femme enceinte avec une TSH supérieure à 3 mU/l.

Il est discuté en cas de TSH supérieure à 4 mais inférieure à 10 mU/l, si les anticorps anti-TPO sont positifs ou s'il existe des signes cliniques ou biologiques très évocateurs ou un terrain à haut risque cardiovasculaire. On peut donc considérer que dans cet intervalle mal défini, le traitement est laissé au libre choix du praticien (120).

8 - Indications du dosage de la TSH

Un seul et même test initial, le dosage de TSH, plus ou moins associé au dosage de T4I, permet de diagnostiquer une hypothyroïdie fruste ou franche. Ce test est sensible, peu coûteux, disponible et aisément réalisable. C'est donc sur les bénéfices attendus d'un éventuel dépistage que repose la controverse.

De nouveau, il n'y a pas de consensus clairement établi à ce sujet. Certains travaux recommandent un dépistage sporadique pour certains cas sélectionnés et écarteraient le dépistage de masse. Selon les avis, les indications s'échelonnent du dépistage systématique tous les 5 ans à partir de 35 ans (121) jusqu'à aucun dépistage chez l'adulte asymptomatique (117), en passant par le dépistage à partir d'un certain âge (variable selon les opinions).

Il avait été proposé une classification de ces différentes indications pour un dépistage sporadique (122).

Ainsi l'indication de dosage est formelle en cas :

- de suivi de traitement d'une hyperthyroïdie ;
- de traitement par amiodarone, lithium ou interféron ;
- d'une irradiation cervicale récente ;
- d'une irradiation ou chirurgie hypophysaire.

L'indication pourrait être utile en cas :

- de symptômes aspécifiques compatibles avec une hypothyroïdie chez une femme de plus de 40 ans ;
- d'une infertilité inexplicée ;
- d'antécédent de thyroïdite du post-partum ;
- d'un diabète de type 1 ;
- d'une dépression rebelle ou d'une psychose maniaco-dépressive à périodicité rapide ;
- d'un syndrome de Turner, un syndrome de Down ou une maladie d'Addison.

L'indication devient controversée en cas :

- de cancer du sein ;
- de démence ;
- d'antécédent familial de dysthyroïdie auto-immune ;
- de dépistage de la thyroïdite du post-partum ;
- d'obésité ;
- d'œdème idiopathique.

Enfin elle devient inutile en cas :

- de maladie aiguë sans aucune suspicion d'hypothyroïdie ;
- de demande du patient asymptomatique en dehors de tout contexte particulier.

En France, l'HAS a de nouveau tranché. Il n'y a pas de recommandation de dépistage dans la population générale. Les critères s'appuient essentiellement sur les facteurs de risque de dysthyroïdies (89).

Actuellement, le dépistage ne concerne que certaines situations dont :

- la présence de signes cliniques évocateurs, y compris un goitre ;
- les femmes de plus de 60 ans avec des antécédents thyroïdiens ;
- des antécédents de geste local thyroïdien, de dysthyroïdie ou d'irradiation cervicale ;
- une auto-immunité thyroïdienne connue ;
- une hypercholestérolémie (indication encore à débattre) ;
- la prise de traitements tels que l'amiodarone, le lithium, l'interféron ou autres cytokines.

Dans le cas de la femme enceinte, le dépistage ciblé par dosage simultané de la TSH, de la T4 et des anticorps anti-TPO est indiqué en cas de signes évocateurs : antécédents personnel ou familial de dysthyroïdie, intervention chirurgicale sur la thyroïde ou maladie auto-immune.

9 - Modalités pratiques de dépistage et de prise en charge

Une fois les sujets à risque dépistés, le protocole de dépistage de troubles thyroïdiens s'organise selon l'organigramme suivant (89) :

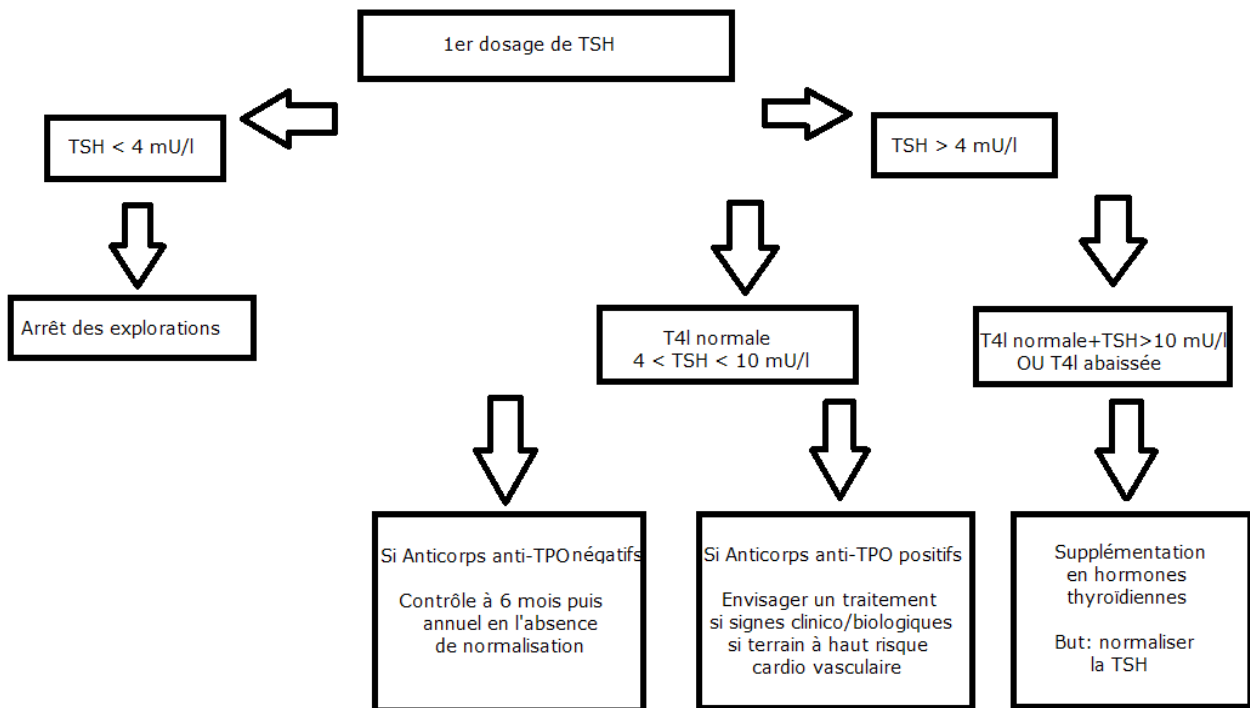


Figure 4 : Organigramme résumant la prise en charge des hypothyroïdies selon l'HAS

C-POURQUOI CHERCHER UNE RELATION ENTRE HYPOTHYROIDIE ET DIABETIQUE DE TYPE 2 AVEC UN SYNDROME METABOLIQUE ?

1 - Car il existe un lien déjà exploré entre le taux de TSH et les marqueurs du syndrome métabolique

Des études internationales ont cherché une corrélation entre les dysthyroïdies asymptomatiques et le syndrome métabolique. Nous n'en retiendrons que les principales. La liste qui suit n'est donc pas exhaustive.

1.a. L'étude de Mexico en 2010

Une étude mexicaine a exploré une corrélation entre le taux de marqueurs thyroïdiens et l'insulinorésistance. Le Mexique étant un des pays aux plus forts taux de prévalence d'obésité, de syndrome métabolique et de diabète, cette étude avait un intérêt important en terme de santé publique (123).

Elle a porté sur plus de 3000 patients. La prévalence de l'hypothyroïdie fruste était de 8,3% : 7,1% chez les hommes et 10,1% chez les femmes. En explorant purement le syndrome métabolique dans son ensemble, il n'y avait pas de différence de prévalence significative entre les patients hypothyroïdiens frustes et les euthyroïdiens.

Cependant, après stratification des résultats, il apparaît qu'il existe une corrélation positive entre le taux de TSH et les taux de triglycérides et de cholestérol total, après ajustement sur l'IMC, l'âge et le sexe. Sans ajustement sur le poids, on constate également une corrélation positive entre le taux de TSH et le périmètre abdominal. De même, il existe une relation positive entre le taux de T4 et le taux de HDL cholestérol, ainsi qu'une relation négative entre le taux de T4 et l'insulinémie et le test d'hyperglycémie provoquée.

Cette étude ne confirme pas le statut de l'hypothyroïdie fruste comme un réel facteur de risque cardio-vasculaire, cependant elle tend à confirmer le lien entre les marqueurs thyroïdiens et des éléments du syndrome métabolique.

1.b. L'étude d'Athènes en 2009

Une étude grecque a cherché une relation entre le statut thyroïdien et la sensibilité à l'insuline *in vitro* et *in vivo*. Le but était d'apporter des éléments sur l'insulinosensibilité chez les patients hypothyroïdiens frustes (124).

L'étude a porté sur 46 patients, 21 euthyroïdiens, 12 hypothyroïdiens avérés et 13 hypothyroïdiens frustes. Ils étaient randomisés sur l'âge et l'IMC. Les patients ayant déjà un antécédent familial ou personnel de diabète étaient exclus.

Les résultats ont montré *in vivo* une augmentation de l'insulinémie post-prandiale chez les patients hypothyroïdiens, frustes ou avérés par rapport aux euthyroïdiens de manière significative. Le test HOMA-R était augmenté et l'index Matsuda était abaissé, témoignant d'une diminution de l'insulinosensibilité chez tous les patients hypothyroïdiens (frustes ou avérés).

Les résultats *in vitro* ont montré une diminution du GLUT-4 (transporteur de glucose à travers la membrane plasmique) et du taux de glucose dans les monocytes chez les patients hypothyroïdiens, avérés ou frustes. Ceci montre une augmentation de l'insulinorésistance chez ces patients.

En somme, cette étude conclut que l'hypothyroïdie fruste peut être considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire au même titre que l'hypothyroïdie avérée.

1.c. L'étude d'Istanbul en 2011

Cette étude turque s'est intéressée aux effets de l'hypothyroïdie sur les facteurs de risque cardio-vasculaire. Le but était d'évaluer l'évolution de ces facteurs de risque d'athérome avant et après traitement substitutif (125).

L'étude a porté sur 12 femmes hypothyroïdiennes d'âge moyen 34 ans, comparées à 11 femmes euthyroïdiennes appariées pour l'âge. Les patientes ne devaient pas avoir d'autre comorbidité. Les paramètres étaient évalués à l'inclusion et après 6 mois de traitement substitutif et récupération d'un statut euthyroïdien.

Les résultats ont montré que le traitement permettait une diminution significative des taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol, de lipoprotéine A, de fibrinogène et d'homocystéinémie. Le traitement améliorait également l'insulinosensibilité (évaluée par le clamp hyperinsulinémique euglycémique). Les résultats montraient une corrélation positive entre l'insulinorésistance et le taux de TSH.

Au total, cette étude montre une corrélation entre hypothyroïdie et insulinorésistance et indique que le traitement substitutif permettrait une amélioration de l'insulinosensibilité.

1.d. L'étude de Vienne en 2008

Une étude autrichienne a voulu évaluer le fonctionnement des cellules β -pancréatiques et la sensibilité à l'insuline après supplémentation en hormones thyroïdiennes chez les patients hypothyroïdiens, frustes ou avérés (126).

12 patients hypothyroïdiens et 11 patients hypothyroïdiens frustes ont été inclus dans cette étude. La sensibilité à l'insuline était évaluée par le clamp euglycémique hyperinsulinémique. Le fonctionnement des cellules β -pancréatiques était estimé par un modèle mathématique dérivé du test de tolérance à la prise orale de glucose.

Les résultats ont montré que les patients hypothyroïdiens présentaient un taux d'insuline basale plasmatique diminué et un seuil plus élevé de glucose induisant la sécrétion d'insuline. La supplémentation thyroïdienne a permis une amélioration du profil de sécrétion d'insuline et une réduction de la stimulation des cellules β - pancréatiques en rapport avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Cette étude conclut à la corrélation entre taux d'hormones thyroïdiennes et sensibilité à l'insuline.

1.e. L'étude de Pittsburgh de 2008

Une étude américaine a cherché s'il existait un lien entre le statut thyroïdien et les modifications de l'insulinosensibilité après 4 mois d'exercice physique et de régime diététique chez des patients obèses insulino-résistants (127).

L'étude a porté sur 16 patients, 8 euthyroïdiens et 8 hypothyroïdiens frustes (définis par une TSH comprise entre 3 et 8 μ U/ml). Les patients diabétiques de type 2, aux antécédents de pathologie coronarienne, prenant un traitement interférant avec le métabolisme du glucose et avec une HTA non contrôlée étaient exclus. Dans chaque population, après la période de 16 semaines d'exercice physique et de régime hypocalorique, étaient mesurées l'insulinosensibilité par la technique du clamp euglycémique, le poids avec calcul de l'IMC et le potentiel physique par la mesure de la VO₂ max.

Les résultats ont montré un accroissement de l'insulinosensibilité significativement plus faible dans le groupe hypothyroïdien fruste. De même, la VO₂ max avait tendance à augmenter dans le groupe contrôle mais pas dans le groupe hypothyroïdien fruste. L'IMC a diminué dans les 2 groupes sans différence significative.

Cette étude conclut à une interférence du statut thyroïdien sur les progrès attendus d'une intervention hygiéno-diététique en terme de métabolisme musculaire et d'adaptation à l'effort. Le lien entre insulino-résistance et hypothyroïdie fruste est retenu comme cause de ces conclusions.

1.f. L'étude Néerlandaise de 2007

Cette étude avait pour but d'explorer les effets des taux d'hormones thyroïdiennes, chez des patients euthyroïdiens, sur des composants du syndrome métabolique (128).

L'étude a porté sur 2073 patients d'une ville moyenne des Pays-Bas. Les patients recevant un traitement pour la thyroïde ou le diabète étaient exclus. Les critères définissant le syndrome métabolique étaient ceux de l'ATP III. L'insulinorésistance était calculée via le HOMA-R.

Les résultats ont montré, après ajustement sur l'âge et le sexe, une relation positive entre le taux de T4 et le taux de HDL cholestérol, et une relation négative entre le taux de T4 et les taux de LDL cholestérol, de triglycérides et l'insulinorésistance. En parallèle, on constatait une relation positive entre le taux de TSH et l'insulinorésistance.

L'étude conclut à une élévation du risque cardio-vasculaire, même chez des patients euthyroïdiens pour des valeurs de TSH normales à limite haute.

Ces six études parmi d'autres ne peuvent clairement affirmer une corrélation évidente entre l'hypothyroïdie fruste et le syndrome métabolique, cependant elles montrent bien qu'il existe un lien entre le taux de TSH et certains marqueurs du syndrome.

Notons également que toutes ces études excluaient volontairement les diabétiques de type 2.

2 - Car le lien entre diabète avec syndrome métabolique et hypothyroïdie n'a jamais été clairement mis en évidence

Nous allons citer quelques études ayant porté sur le lien entre diabète de type 2 et statut thyroïdien. A nouveau, les articles mis en relief ne sont pas exhaustifs.

2.a. L'étude de Fremantle de 2005

Une étude australienne a cherché s'il existait une variation de la prévalence et de la progression de l'hypothyroïdie fruste chez des femmes diabétiques de type 2 (129).

420 femmes présentant un diabète de type 2 ont été suivies pendant 5 ans et différents marqueurs ont été explorés en fonction de leur statut thyroïdien. La prévalence d'hypothyroïdie fruste (définie par un taux de TSH supérieur à 3 mU/l) dans cette population était de 8,6%.

Cette étude n'a pas montré de modification significative des taux de cholestérol ou d'hémoglobine glyquée, de traitement hypoglycémique ou de prévalence de pathologie coronarienne selon le statut thyroïdien.

L'étude conclut que l'hypothyroïdie fruste est effectivement présente à une prévalence non négligeable dans cette population mais de manière similaire à la population générale. Elle ne semblerait pas agir sur l'évolution ou la survenue de complications du diabète. Son dosage systématique dans cette population serait discutable.

2.b. L'étude de Manipur en 2012

Cette étude indienne avait pour but de calculer la prévalence des pathologies thyroïdiennes parmi les patients diabétiques de type 2 (130).

202 patients diabétiques type 2 ont été inclus entre janvier 2011 et juillet 2012 lors de leur hospitalisation à l'Institut Régional des Sciences Médicales. Les patients ayant déjà un passé d'hypothyroïdie ainsi que ceux prenant des médicaments influant sur les pathologies endocriniennes étaient exclus.

Les résultats ont montré 68,8% de patients euthyroïdiens, 11,4% d'hypothyroïdiens avérés, 16,3% d'hypothyroïdiens frustes, 2% d'hyperthyroïdiens frustes et 1,5% d'hyperthyroïdiens. La tranche d'âge présentant le plus d'hypothyroïdiens, frustes ou avérés, étaient les 45-64 ans. Les patients avec un IMC supérieur à 25 étaient plus à risque d'hypothyroïdie.

L'étude a conclu à une prévalence assez élevée d'hypothyroïdies chez les plus de 45 ans et encore plus chez les patients en surpoids, sans préjuger d'un lien particulier.

2.c L'étude de Segovia de 2005

Cette étude espagnole visait à évaluer la prévalence des pathologies thyroïdiennes parmi les diabétiques de type 2 (131).

318 patients diabétiques de type 2 âgés de 29 à 89 ans ont été inclus entre 2003 et 2005 lors de leur passage à l'Hôpital Général de Segovia. On dénombrait 15,1% d'hypothyroïdiens, 10,7% d'hypothyroïdiens frustes, 3,1% d'hyperthyroïdiens frustes et 3,5% d'hyperthyroïdiens. Parmi tous ces patients, 9,7% des dysthyroïdies ont été diagnostiquées pour la première fois pendant l'étude.

L'étude n'a pas permis de montrer de relation entre statut thyroïdien et ancienneté du diabète, taux d'hémoglobine glyquée ou présence de complications du diabète.

2.d. L'étude de Johannesburg de 2013

Cette étude sud-africaine cherchait à montrer un lien entre les 2 pathologies endocriniennes les plus fréquemment rencontrées en pratique clinique (132).

Elle a porté sur 922 patients diabétiques de type 2, 577 hommes et 345 femmes, d'âge et d'origine ethniques variées. Elle a évalué la prévalence de l'hypothyroïdie en se basant sur le nombre de patients supplémentés en hormones thyroïdiennes sans dosage de la TSH. 4 patients présentant une hypothyroïdie secondaire à une radiothérapie ont été exclus. La prévalence de l'hypothyroïdie était de 11,8% : 22,5% chez les femmes et 5,4% chez les hommes. Cette prévalence était significativement plus élevée que les taux observés dans la population mondiale. Notons que cette prévalence était plus élevée dans la population blanche (27,3% des femmes et 5,9% des hommes).

L'étude a également montré que la prévalence de l'hypothyroïdie était plus faible chez les patients prenant un traitement par metformine. Cette thérapeutique agissant sur le diabète par diminution de l'insulinorésistance, le lien entre dysthyroïdie et sensibilité à l'insuline est à nouveau mis en évidence, sans préjuger de la pathologie initialement en cause.

Cette dernière étude confirme néanmoins les conclusions de nombreuses autres, selon lesquelles le lien entre hypothyroïdie avérée et insulinorésistance serait acquis.

Certaines études s'avancent sur des recommandations de surveillance du statut thyroïdien dans cette population. Une étude russe de 2014 propose un dépistage annuel par mesure de la TSH chez les patients diabétiques de type 2 (133).

Ainsi, nous avons de nouveau différentes études dans diverses régions du globe dont la conclusion varie concernant un lien entre hypothyroïdie, fruste ou avérée, et diabète de type 2.

Rappelons que ces études portent sur des diabétiques de type 2, sans préjuger des autres facteurs de risque cardio-vasculaire.

3 - Car aucune étude française n'a été réalisée sur ce sujet à notre connaissance

Effectivement, les diverses conclusions et recommandations retrouvées proviennent de différents états à travers le monde cependant il n'y a pas d'étude retrouvée en France cherchant un lien entre hypothyroïdie et diabète, ou hypothyroïdie et syndrome métabolique.

4 - Car le diabète de type 2 avec syndrome métabolique est en constante augmentation

Comme décrit précédemment, suivant les courbes d'obésité, la prévalence du diabète de type 2 est en progression en France et sa prise en charge se révèle être un des principaux enjeux de santé publique.

Rechercher un facteur prédisposant à son développement ou à son contrôle difficile pourrait permettre une alternative en terme de thérapeutique.

5 - Car le dosage de TSH n'est pas recommandé en pratique clinique chez les diabétiques de type 2

Effectivement, suivant les recommandations de l'HAS décrites en amont, le diabète de type 2 ne fait pas partie des pathologies nécessitant un dosage systématique de TSH.

Il est pourtant souvent réalisé en pratique clinique. Une étude sur le sujet pourrait permettre une mise à jour de ces recommandations, si un lien était significativement démontré.

6 - Car il existe une polémique sur la thérapeutique de supplémentation thyroïdienne

Effectivement il y a eu ces dernières années plusieurs polémiques sur le Lévothyrox et son mésusage. Il a tout d'abord été placé sur une liste de 77 médicaments à surveillance obligatoire. Puis en 2013, nous avons connu une pénurie en Lévothyrox, inquiétant les patients et provoquant une incompréhension des médecins et des pharmaciens.

Certains comités ont mis en avant une utilisation dévoyée du médicament, pouvant expliquer cette pénurie, non justifiée en regard de la prévalence théorique d'hypothyroïdie en France. Ils ont avancé une prescription systématique en cas d'irradiation cervicale ou thyroïdienne ou en cas d'hémithyroïdectomie sans dosage de TSH préalable. Ils ont également évoqué son emploi en diététique pour son action amaigrissante (92).

Le débat semble actuellement plus calme en France cependant une proposition de dosage de TSH et/ou de supplémentation thyroïdienne hors des recommandations nécessite plus que des suppositions.

DEUXIEME PARTIE :
NOTRE ETUDE

Recherche d'un lien entre les diabétiques de type 2
avec un syndrome métabolique et les
hypothyroïdies, frustes ou avérées, en Aquitaine.

Fort de nos connaissances issues des données de la littérature et en l'absence de données chiffrées en France, nous avons décidé d'étudier la population des diabétiques de type 2 présentant des critères de syndrome métabolique.

A. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1 - Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était une évaluation de la prévalence des troubles thyroïdiens parmi la population des diabétiques de type 2 présentant un syndrome métabolique en Aquitaine, vus en consultation ou en hospitalisation, afin de rechercher une corrélation entre ces différentes pathologies endocriniennes.

2 - Objectif secondaire

Le second objectif était de rechercher si ces troubles thyroïdiens avaient une influence sur l'équilibre, le traitement et les complications du diabète et/ou sur des éléments du syndrome métabolique. Si tel était le cas, nous mettrions en avant les facteurs les plus fortement corrélés au statut thyroïdien.

3 - Intérêts à terme de l'étude

Selon les résultats obtenus, plusieurs questions seraient mises en avant :

- Y-a-t-il un lien entre les hypothyroïdies et les troubles métaboliques chez les diabétiques de type 2 et quelle est sa nature ? Cause ou conséquence ?
- Y-a-t-il un intérêt au dépistage systématique de troubles thyroïdiens par dosage de TSH dans la population des diabétiques de type 2 avec un syndrome métabolique ?
- Dans cette population, le traitement d'une hypothyroïdie fruste est-il recommandé pour améliorer le contrôle du diabète ?
- Quels seraient les paramètres impactés par cette supplémentation ?

B. POPULATION ET METHODES

1 - Critères d'inclusion

Notre population étudiée était les diabétiques de type 2 avec un syndrome métabolique sur différents sites en Aquitaine.

Les patients diabétiques de type 2 étaient inclus selon la définition de l'HAS comme suit :

- 2 glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/l
- OU un traitement par anti-diabétique oral ou par insuline
- ET une prise en charge ALD.

Le syndrome métabolique était défini selon les recommandations de la FDI, réactualisées en 2009 en association avec l'AHA. Ainsi il fallait présenter au moins 3 critères selon les 4 suivants :

- une obésité abdominale définie par un tour de taille supérieur à 80 cm chez la femme et 94 cm chez l'homme OU un IMC supérieur à 30 kg/m²
- une tension artérielle supérieure à 130/85 mmHg OU une HTA traitée
- un taux de triglycérides supérieur à 1,5 g/l OU un traitement spécifique de ce trouble
- un taux de HDL inférieur à 0,5 g/l chez la femme ou 0,4 g/l chez l'homme OU un traitement spécifique de ce trouble.

En raison de cette méthodologie, aucun autre dosage que ceux utilisés en routine n'a été utilisé pour définir le syndrome métabolique.

2 - Données étudiées

Pour chaque patient, un questionnaire type a été construit permettant au praticien réalisant le recueil :

- d'affirmer que le patient correspondait bien aux critères d'inclusion :
 - traitement actuel du diabète
 - valeur de l'IMC
 - mesure du tour de taille
 - mesure de la tension artérielle
 - traitement anti-hypertenseur éventuel
 - taux de triglycérides
 - taux de HDL cholestérol
 - traitement anti-dyslipidémique éventuel
- d'étudier le statut thyroïdien
 - mesure de la TSH
 - si TSH supérieure à 4 mU/l, seconde mesure à 1 mois associée à une mesure du taux de T4 et de la présence d'anticorps antiTPO
 - dose de Lévothyrox si patient déjà traité
- de vérifier les critères d'exclusion
 - traitement par cordarone en cours
 - présence de tout autre traitement pouvant influencer sur le taux de TSH : thymorégulateur, lithium, interféron...
 - une grossesse en cours

- d'évaluer et de compiler secondairement les données
 - âge
 - sexe
 - ancienneté du diabète
 - dernier taux d'hémoglobine glyquée
 - traitement actuel du diabète, et préciser si changement récent de traitement
 - présence de troubles coronariens.

Ce questionnaire est fourni en annexe 1.

3 - Recueil des données

Les modalités de recueil ont été variables en rapport avec une difficulté de recrutement des patients. Notre cible initiale était un minimum de 100 patients pour avoir une puissance d'étude suffisante et des résultats significatifs.

Nous souhaitions initialement réaliser une étude prospective uniquement en médecine ambulatoire, avec une participation active des médecins de ville. Malheureusement, le mode de recueil a dû évoluer en fonction des difficultés de recrutement des patients par les praticiens. Au terme de ce recrutement, la méthodologie était principalement rétrospective avec une inclusion à la fois en médecine de ville et en milieu hospitalier.

La chronologie de notre étude s'inscrit comme suit :

3.a. Juin-septembre 2013

20 praticiens de ville ont été sollicités durant cette période, 18 médecins généralistes et 2 endocrinologues, dans le secteur Sud Landes et Pays Basque.

Les explications de l'étude ont été fournies au cours d'un entretien individuel de quinze minutes en moyenne, avec remise de 3 plaquettes :

- une plaquette informative des motivations de notre étude ainsi que des objectifs, reprenant les informations apportées pendant l'entretien ;
- une plaquette décrivant le protocole d'étude ;
- un questionnaire par patient, pré-rempli, à compléter.

Dans un souci de ne recruter que des patients présentant un syndrome métabolique franc, nous avons été exigeants concernant les critères d'inclusion. Effectivement, les patients devaient présenter une hypertriglycémie et une hypoHDLémie, indépendamment de tout traitement anti-dyslipidémique.

Pour chaque praticien, 5 questionnaires ont été distribués.

Les praticiens avaient 3 mois pour recruter leurs patients, en comptant le mois nécessaire au 2^e contrôle d'une TSH éventuellement élevée.

Il n'y a pas eu de relance téléphonique pendant la durée du recueil.

Au terme de cette période, chaque praticien a été rappelé pour récupération des questionnaires remplis. Aucun praticien n'avait rempli de questionnaire.

Les arguments avancés étaient :

- un manque de temps (le recrutement se faisait pendant l'été, une période chargée dans cette région de France très touristique) ;
- un oubli ;
- une difficulté à trouver des patients répondant à tous les critères, notamment l'hypertriglycémie et l'hypoHDLémie ;
- une population insuffisante de patients diabétiques dans leur patientèle pour remplir 5 questionnaires.

3.b. Novembre 2013- Février 2014

Fort de ces dernières informations, nous avons assoupli notre protocole et défini de nouveaux critères pour le syndrome métabolique.

Ainsi, nous avons adopté les recommandations de la FDI réactualisées de 2009 et les patients aux taux dits « normaux » de triglycérides ou de HDL cholestérol mais traités par statines ou fibrates pouvaient être inclus.

50 nouveaux médecins généralistes, toujours dans le secteur Sud Landes et Pays Basque, ont été à leur tour rencontrés au cours du mois de novembre 2013. Les modalités explicatives étaient les mêmes : entretien personnalisé et remise des plaquettes informatives et des nouveaux questionnaires.

Cette fois, seuls 3 questionnaires étaient laissés aux praticiens et il leur était demandé de trouver un minimum de 2 patients répondant aux critères.

5 généralistes ayant déjà été rencontrés en juin ont accepté de participer à cette « nouvelle vague » de recrutement selon le nouveau protocole.

De nouveau, 3 mois ont été laissés aux médecins pour recruter des patients.

Début janvier 2014, chaque médecin a été relancé par téléphone, le plus souvent via leur secrétariat.

Au terme de cette période, seule une vingtaine de cas avait été trouvée.

Les arguments alors avancés pour expliquer cet écueil étaient le plus souvent :

- un manque de temps ;
- un oubli pur et simple.

3.c. Mars-avril 2014

Le recueil de patients jusqu'alors obtenu étant clairement insuffisant, nous avons décidé de changer les modalités de recrutement.

Notre étude s'est ainsi inscrite dans une démarche plus rétrospective. Nous avons recruté sur dossier des patients diabétiques de type 2 métaboliques et parmi cette population, nous avons recherché s'il existait une dysthyroïdie connue ou si une exploration thyroïdienne avait été réalisée au cours des 3 derniers mois.

Poursuivant une logique de recrutement ambulatoire, nous avons sollicité des praticiens de ville pour qu'ils nous laissent libre accès à leurs logiciels de patients. 6 généralistes ont accédé à notre demande. Courant mars 2014, chaque dossier de leur patientèle a été exploré, nous permettant d'augmenter notre recrutement à une soixantaine de patients.

Soit les informations nécessaires pour l'inclusion étaient toutes présentes, soit nous demandions aux praticiens des informations complémentaires pour combler les données manquantes. Si parmi des diabétiques métaboliques inclus, le dosage de TSH était manquant ou trop ancien, nous demandions à l'ajouter au prochain dosage d'hémoglobine glyquée.

Conscients que ce recrutement ambulatoire serait insuffisant, nous avons élargi notre zone de recherche au milieu hospitalier.

Ainsi, dans 2 centres hospitaliers régionaux, à Périgueux et à Bayonne, nous avons étudié la population des diabétiques de type 2 hospitalisés dans les services d'Endocrinologie entre mi novembre 2013 et mi février 2014. Cette période correspondait aux trois mois de notre « deuxième vague » de recrutement ambulatoire. La liste complète de ces prises en charge nous a été fournie par les responsables du DIM de chaque CHR.

L'analyse des données a été faite à partir des dossiers informatisés des patients, comprenant les analyses biologiques et les compte-rendus d'hospitalisation (conventionnelle, hospitalisation de semaine et hospitalisation de jour). Ces différents supports nous ont permis de compléter de manière exhaustive notre questionnaire.

4 - Traitement des données

Notre étude est donc observationnelle, descriptive et multicentrique. L'analyse des données est rétrospective.

Les résultats ont été combinés selon un logiciel Excel. Nous avons utilisé le logiciel BiostaTGV pour la réalisation des tests statistiques.

Concernant la prévalence des troubles thyroïdiens dans notre étude, les résultats ont été exprimés en pourcentage. L'analyse comparative par rapport à la population générale a nécessité le test du χ^2 de conformité.

Concernant les différents paramètres des patients corrélés au statut thyroïdien, nous avons comparé le groupe « euthyroïdiens » versus le groupe « hypothyroïdiens », en associant les hypothyroïdies avérées et les hypothyroïdies frustes. Les résultats ont été exprimés soit en pourcentage, avec analyse comparative par le test du χ^2 , soit en moyenne, avec comparaison par le test de Student.

Le risque α de première espèce était fixé à 5%.

C- RESULTATS

1 - Caractéristiques de la population étudiée

1.a. Nombre de patients inclus

Entre novembre 2013 et février 2014, 21 questionnaires ont été remplis et restitués par les médecins de ville sollicités.

En mars 2014, 41 nouveaux patients ont été inclus au moment de notre recherche directe chez les praticiens ambulatoires. Les taux de TSH chez ces patients dataient de moins de six mois. Chez 5 d'entre eux, le taux de TSH était manquant et le dosage a été réalisé dans le mois suivant.

En milieu hospitalier, le recueil de patients a été fait sur la période de mi novembre 2013 à mi février 2014. 50 patients ont été recrutés au CHR de Périgueux, et 49 au CHR de Bayonne.

Sur les 161 questionnaires recueillis, 6 patients ne remplissaient pas les critères d'inclusion nécessaires à la définition des diabétiques de type 2 avec un syndrome métabolique :

- 4 patients ne répondaient pas aux critères du syndrome métabolique : 3 n'étaient pas obèses et 1 n'avait aucune dyslipidémie ;
- 1 patient présentait un diabète secondaire à une pancréatectomie ;
- 1 patiente présentait un diabète gestationnel.

Sur les 155 patients retenus dans l'étude, 5 seront exclus car présentant une hypothyroïdie à la cordarone.

3 autres patients étaient également sous cordarone mais en raison d'un statut thyroïdien stable, nous les avons conservés dans l'étude.

1 patient avait pour antécédent une hypothyroïdie à la cordarone, mais ce traitement avait été arrêté et le statut thyroïdien était normalisé. Nous avons donc conservé ce patient dans l'étude.

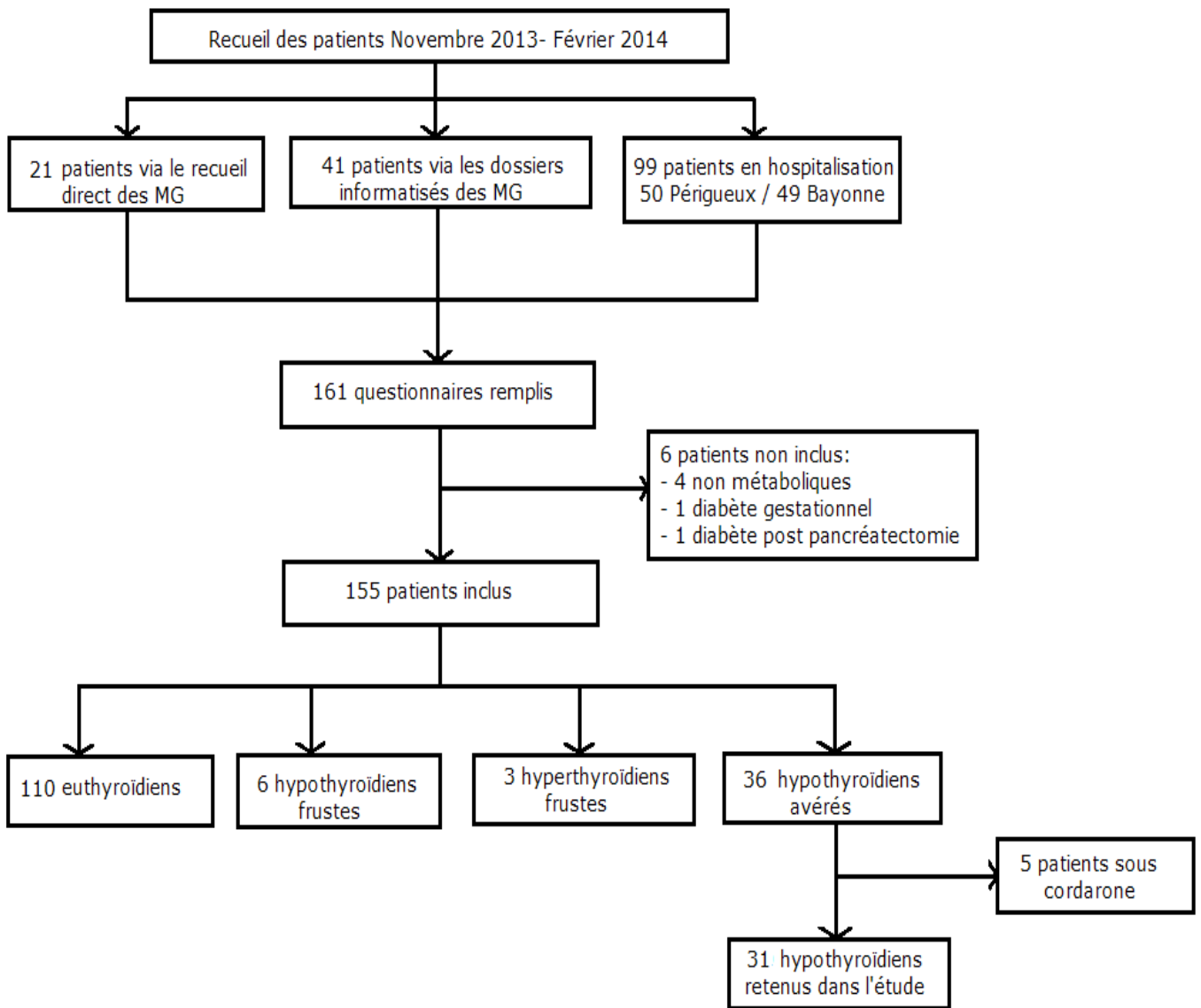


Figure 5 : Schéma de l'étude

1.b. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

- Age

Les patients inclus avaient de 32 à 83 ans. La moyenne d'âge était de 63,42 ans.

Dans les catégories d'âge : 12 patients avaient moins de 45 ans, soit 8% des patients. 46 patients avaient entre 45 et 60 ans, soit 30,67% de la population étudiée. 92 patients avaient plus de 60 ans, soit 61,33% des patients inclus.

- Sexe

La population étudiée comportait 66 femmes, soit 44% des patients, contre 84 hommes, soit 56% des patients.

- IMC

L'IMC moyen de la population était de 35,5. 17 patients, soit 11,33% de la population avait une IMC supérieur à 40.

- Autres

Les autres caractéristiques de la population (contrôle du diabète, insulinoresistance, contrôle tensionnel, taux de triglycérides ou d'HDL cholestérol...) seront détaillées ci dessous en fonction du statut thyroïdien.

2 - Statut thyroïdien chez les patients inclus

Au total, sur nos 150 patients inclus :

- 110 patients (73,33% de la population) n'avaient pas de trouble thyroïdien, soit une TSH entre 0,4 et 4 mU/l.
- 31 patients (20,67%) présentaient une hypothyroïdie, après exclusion des hypothyroïdies à la cordarone. Parmi ces patients, 29 étaient traités et 2 ont été diagnostiqués pendant l'étude.

Sous traitement, 4 patients avaient un taux de TSH inférieur à 0,4 mU/l et 1 avait un taux supérieur à 4 mU/l.

- 6 patients (4%) présentaient une hypothyroïdie fruste. Les taux de TSH étaient systématiquement inférieurs à 10 mU/l et les anticorps étaient toujours négatifs.
- 3 patients (2%) présentaient une hyperthyroïdie fruste, définie par une TSH inférieure à 0,4 mU/l et un taux de T4 normal.

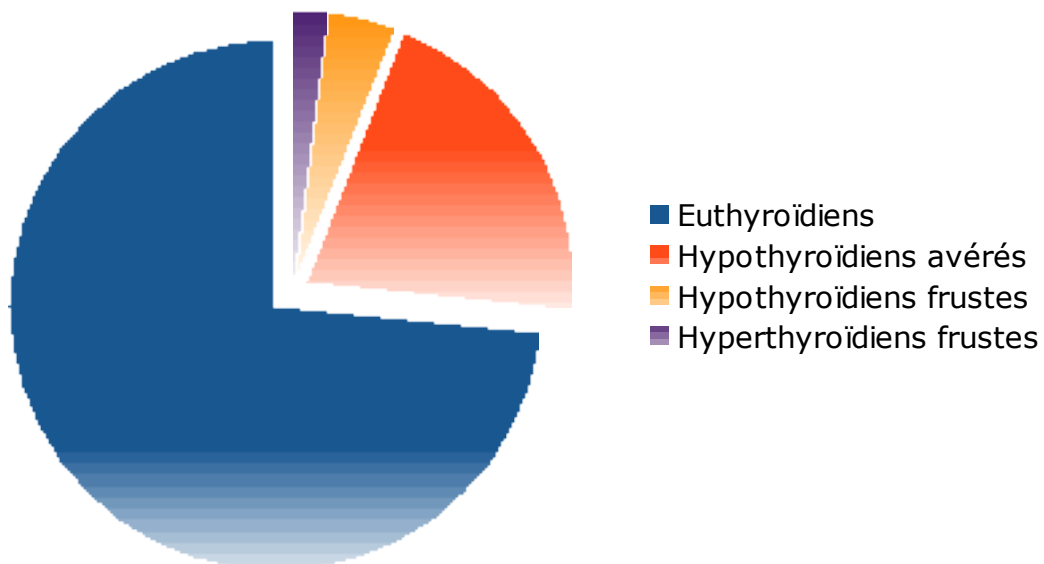


Figure 6 : Répartition du statut thyroïdien dans notre population

2.a. Comparaison des taux bruts observés à la population générale

Si l'on compare le pourcentage observé d'hypothyroïdies avérées (20,67%) dans notre étude à celui de la population générale (4,10%), nous constatons une différence significative avec un $p < 0,005$.

Les taux d'hypothyroïdies frustes observés (4%) étaient légèrement supérieurs à la moyenne nationale (3%), mais on ne peut parler de réelle différence significative.

2.b. Comparaison des pourcentages d'hypothyroïdie avérée selon l'âge

Près des 2/3 de notre population ont plus de 60 ans et la moyenne d'âge calculée est de 63,42 ans.

Intéressons nous donc à la population des plus de 65 ans, particulièrement représentative en raison des données disponibles dans la population générale sur cette catégorie d'âge.

Le pourcentage de patients hypothyroïdiens avérés observé dans cette population est de 29,8%. Si nous le comparons au taux connu dans la population générale de 10,6%, nous notons à nouveau une différence significative avec un $p < 0,01$.

2.c. Comparaison des pourcentages d'hypothyroïdie avérée selon le sexe

Nous observons dans notre étude que 36,36% des femmes et 14,28% des hommes étaient hypothyroïdiens.

Si nous les comparons aux données de la population générale (6,8% des femmes et 1,2% des hommes), nous obtenons à nouveau une différence significative dans les deux cas avec un $p < 0,005$.

3 - Caractéristiques des patients selon le statut thyroïdien

Dans cette deuxième partie de l'étude, nous allons rechercher quels paramètres définissant nos patients inclus sont corrélés au statut thyroïdien.

Chaque caractéristique sera analysée dans les groupes des 110 « euthyroïdiens » et des 37 « hypothyroïdiens » (frustes ou avérés) et individuellement comparée.

Volontairement, nous ne citerons plus le groupe « hyperthyroïdie fruste », peu représenté et n'ayant pas d'intérêt pour notre étude.

3.a Age selon le statut thyroïdien

La moyenne d'âge des patients euthyroïdiens était de 62,6 ans. Celle des hypothyroïdiens était de 64,7 ans. Il n'y a pas de différence significative dans les 2 groupes ($p=0,28$).

Concernant les différentes catégories d'âge :

- parmi les patients euthyroïdiens : 10 (9%) avaient moins de 45 ans, 36 (32,8%) avaient entre 45 et 60 ans et 64 (58,2%) avaient plus de 60 ans.

- parmi les patients hypothyroïdiens : 2 (5,4%) avaient moins de 45 ans, 10 (27%) avaient entre 45 et 60 ans, 25 (67,6%) avaient plus de 60 ans.

La différence entre les deux groupes n'était pas significative ($p=0,34$).

3.b. Sexe en fonction du statut thyroïdien

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
Femmes	40 (36,4%)	25 (67,6%)
Hommes	70 (63,6%)	12 (32,4%)

L'analyse statistique comparative montre que le ratio de femmes est significativement plus important dans le groupe « hypothyroïdie » versus « euthyroïdie » ($p < 0,001$).

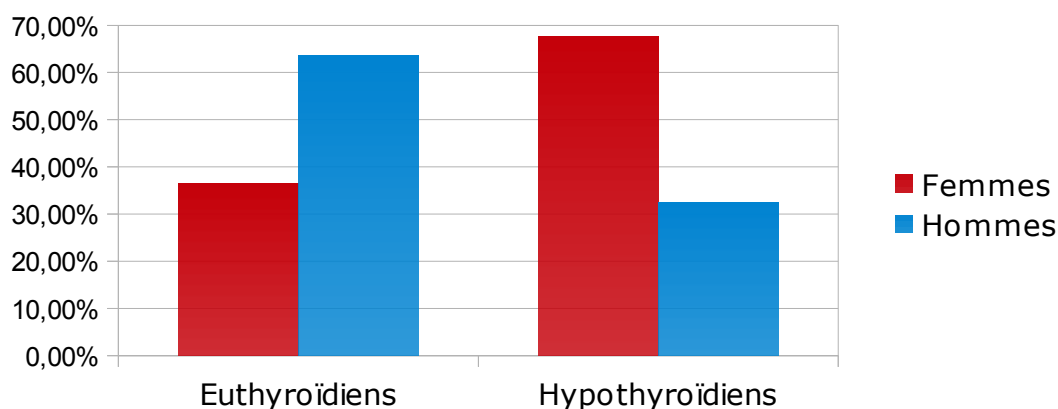


Figure 7 : Pourcentage de femmes et d'hommes selon le statut thyroïdien

3.c. IMC selon le statut thyroïdien

La moyenne de l'IMC dans chaque groupe est représentée dans le tableau suivant :

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
IMC	35,85	34,84

L'analyse statistique selon le test de Student n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes ($p=0,26$).

Concernant le pourcentage d'obésité morbide (IMC supérieur à 40) :

- 17 patients parmi les euthyroïdiens avaient un IMC supérieur à 40, soit 15,5% ;
- 6 patients parmi les hypothyroïdiens avaient un IMC supérieur à 40, soit 16,2%.

L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative selon le statut thyroïdien ($p = 0,91$).

3.d. Ancienneté du diabète selon le statut thyroïdien

Elle est représentée dans le tableau suivant :

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
Moins de 5 ans	22 (20%)	8 (21,6%)
Entre 5 et 10 ans	32 (29,1%)	9 (24,3%)
Plus de 10 ans	56 (50,9%)	20 (54,1%)

L'analyse statistique entre les différents groupes n'a pas montré de différence significative selon le statut thyroïdien ($p = 0,85$).

3.e. Contrôle du diabète selon le statut thyroïdien

Nous avons défini un diabète dit « contrôlé » selon les recommandations HAS. Chez un diabétique de type 2, il est déterminé par une hémoglobine glyquée inférieure à 7%, hormis chez les patients de plus de 75 ans, où la valeur seuil s'élève à 8%.

Ce contrôle selon le statut thyroïdien est résumé dans le tableau suivant :

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
Diabète contrôlé	39 (35,4%)	14 (37,8%)
Diabète non contrôlé	71 (64,5%)	23 (62,2%)

L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative du contrôle du diabète en fonction du statut thyroïdien ($p = 0,79$).

3.f. Insulinorequérance selon le statut thyroïdien

Cette caractéristique s'intéresse au recours à l'insuline dans l'arsenal thérapeutique proposé aux patients. Celui-ci est représenté comme suit :

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
Insuline	50 (45,5%)	24 (64,9%)
Pas d'insuline	60 (54,5%)	13 (35,1%)

L'analyse statistique comparative a permis de démontrer de manière significative que les patients hypothyroïdiens étaient plus souvent traités par insuline que les patients euthyroïdiens ($p < 0,05$).

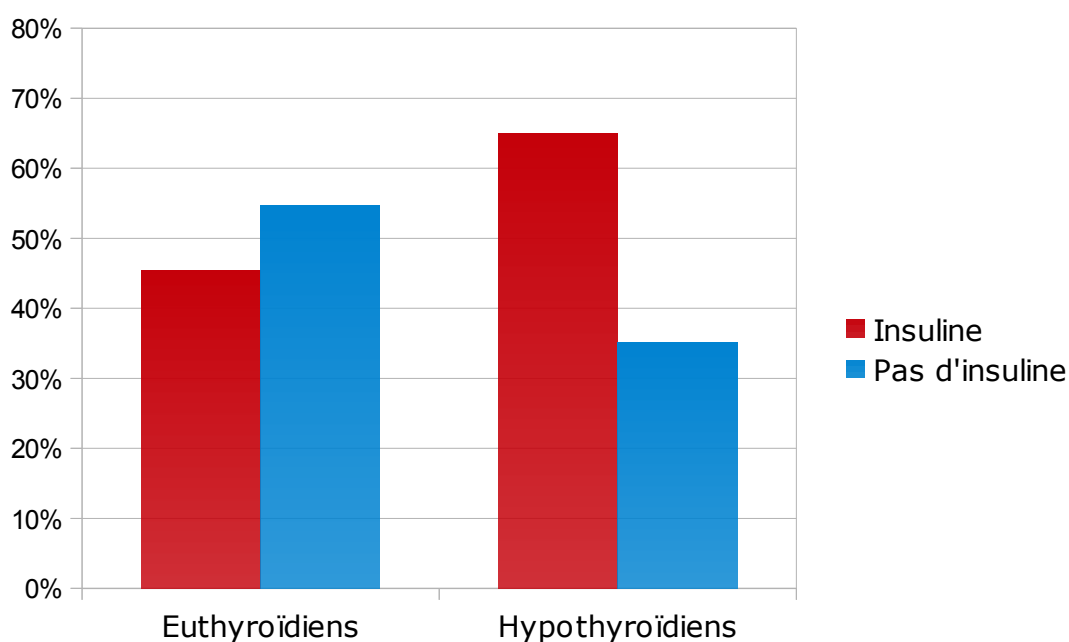


Figure 8 : Pourcentage de patients insulinotraités selon le statut thyroïdien

3.g. Analyse du contrôle tensionnel selon le statut thyroïdien

Nous avons considéré qu'une Tension Artérielle était dite contrôlée :

- si elle était supérieure à 130/85 avec ou sans traitement
- ou si l'on avait recours à au moins 3 classes thérapeutiques anti-hypertensives.

La répartition du contrôle de la Tension Artérielle s'organise comme suit :

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
TA contrôlée	47 (42,7%)	15 (40,5%)
TA non contrôlée	63 (57,3%)	22 (59,5%)

L'analyse statistique comparative n'a pas montré de différence significative de contrôle tensionnel selon les groupes étudiés ($p = 0,82$).

3.h. Présence d'un traitement anti-dyslipidémique selon le statut thyroïdien

Nous avons remarqué au moment du recrutement que de nombreux patients n'étaient pas traités par un médicament hypolipémiant, malgré la présence de plusieurs facteurs de risque inhérents à l'inclusion (diabète de type 2, HTA,...).

Nous avons comparé dans nos 2 groupes le pourcentage de patients traités pour une dyslipidémie.

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
Traitement en cours	78 (70,9%)	31 (83,8%)
Pas de traitement	32 (29,1%)	6 (16,2%)

Malgré un écart notable entre les 2 pourcentages, la différence observée n'est pas significative ($p=0,12$).

3.i. Analyse du taux de triglycérides selon le statut thyroïdien

Nous avons comparé les taux de triglycérides dans les différentes populations. Pour cette caractéristique, nous avons fait deux types d'analyse : une première selon le taux brut de triglycérides quel que soit le traitement et une seconde s'intéressant aux hypertriglycéridémies malgré un traitement spécifique.

La valeur seuil permettant de déterminer une triglycéridémie supérieure à la normale était celle des recommandations de la FDI : 1,5 g/l.

- Taux de triglycérides brut

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
Hypertriglycéridémie	69 (62,7%)	25 (67,6%)
Pas d'hypertriglycéridémie	41 (37,3%)	12 (32,4%)

L'analyse statistique comparative ne montre pas de différence significative entre les différents groupes ($p = 0,6$).

- Taux de triglycérides malgré le traitement

Nous avons effectivement constaté lors du traitement des données qu'il y avait de nombreux patients présentant une hypertriglycéridémie malgré un traitement bien conduit en cours, par statine ou par fibrates.

La comparaison entre les différents groupes s'inscrit ainsi :

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
HyperTG malgré traitement	37 (47,4%)	20 (64,5%)
Pas d'hyperTG sous traitement	41 (52,6%)	11 (35,5%)

Les écarts entre les pourcentages apparaissent alors plus marqués. Cependant cette différence n'est pas assez significative selon les analyses statistiques ($p = 0,14$) et ne permet pas de conclure à une action des troubles thyroïdiens sur le taux de triglycérides. On observe cependant une tendance vers un contrôle lipidique plus difficile en cas d'hypothyroïdie.

3.j. Analyse du taux de HDL cholestérol selon le statut thyroïdien

Pour cette caractéristique, nous allons procéder exactement comme précédemment. Ayant remarqué que le taux de HDL était souvent abaissé, même sous traitement, nous avons différencié les taux bruts des taux sous traitement.

La valeur seuil utilisée était celle de la FDI : une hypoHDLémie était définie par un taux inférieur à 0,5 g/l chez les femmes et inférieur à 0,4 g/l chez les hommes.

- Taux de HDL brut

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
HypoHDLémie	64 (58,2%)	27 (73%)
Pas d'hypoHDLémie	46 (41,8%)	10 (27%)

Malgré une différence importante entre les pourcentages dans les 2 groupes, l'analyse statistique ne permet pas de montrer une différence significative entre ces deux groupes ($p = 0,1$). De nouveau, on peut tout de même parler d'une tendance à une diminution du taux de HDL cholestérol chez les hypothyroïdiens.

- Taux de HDL malgré traitement

	Euthyroïdiens	Hypothyroïdiens
HypoHDLémie malgré traitement	37 (47,4%)	22 (71%)
Pas d'hypoHDLémie sous traitement	41 (52,6%)	9 (29%)

Cette fois-ci, l'écart entre les 2 groupes est encore plus marqué : plus de 20 points entre les 2 populations.

L'analyse comparative statistique confirme qu'il y a significativement plus de patients ayant un taux de HDL bas malgré un traitement anti-dyslipidémique chez les patients hypothyroïdiens par rapport aux patients euthyroïdiens ($p < 0,05$).

Une représentation graphique montre bien la différence.

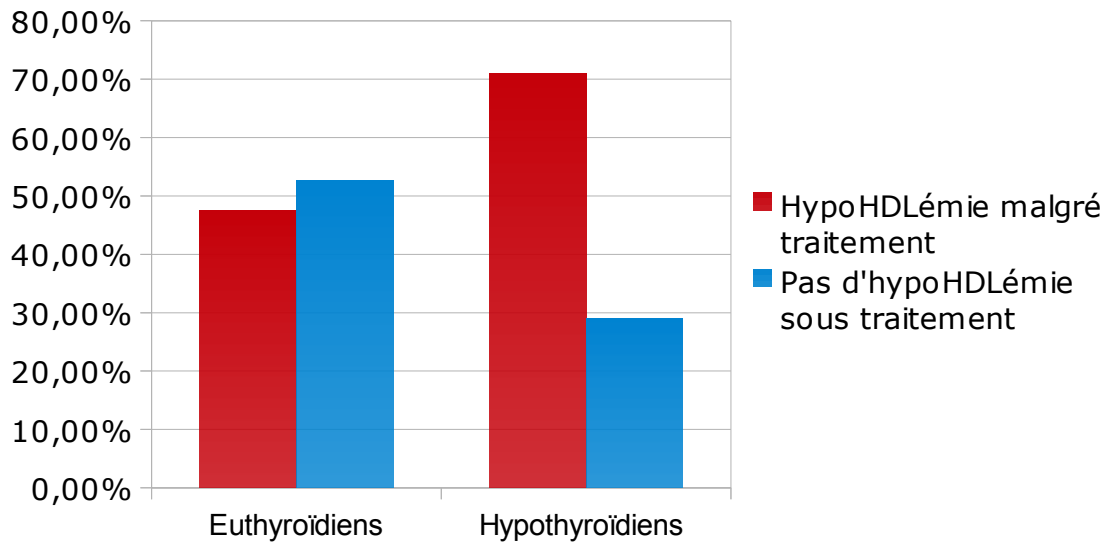


Figure 9 : Pourcentage de patients présentant ou non une hypoHDLémie sous traitement spécifique selon le statut thyroïdien

3.k. Statut coronarien selon le statut thyroïdien

Nous nous sommes enfin intéressés à la survenue d'événements cardio-vasculaires dans nos différentes populations. Un patient était défini comme « coronarien » s'il avait pour antécédent :

- une cardiopathie ischémique révélée à l'échographie ou à l'ECG ;
- un pontage coronarien ou une pose de stent ;
- un traitement spécifique de ces troubles.

La répartition selon le statut thyroïdien s'organise comme suit :

	Euthyroidiens	Hypothyroïdiens
Coronarien	37 (33,7%)	8 (21,6%)
Non coronarien	73 (66,3%)	29 (78,4%)

L'analyse statistique comparative n'a pas permis de démontrer de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,22$).

Notons même que parmi les patients hypothyroïdiens frustes, aucun n'avait d'antécédent coronarien ou de pathologie angineuse.

TROISIEME PARTIE :
DISCUSSION

A. PRINCIPAUX RESULTATS

Selon notre étude, nous constatons une prévalence des hypothyroïdies plus élevée dans la population des diabétiques de type 2 avec un syndrome métabolique que dans la population générale. Cette différence est notable quelque soit l'âge et le sexe.

D'après nos résultats, certaines caractéristiques de nos patients seraient liées à des degrés divers au statut thyroïdien. Nous distinguons tout d'abord des corrélations franches et significatives :

- la population féminine est significativement plus représentée dans le groupe « hypothyroïdien »,
- les hypothyroïdiens sont significativement plus souvent traités par insuline et présentent plus souvent une hypoHDLémie malgré un traitement pour une dyslipidémie.

Puis nous observons ce que nous pouvons appeler des tendances :

- il semblerait que les hypothyroïdiens soient plus souvent traités pour une dyslipidémie,
- de même, une hypertriglycéridémie malgré un traitement pour une dyslipidémie semble plus souvent présente chez les hypothyroïdiens.

Enfin, certains paramètres n'étaient pas impactés par la présence ou non d'une hypothyroïdie : selon nos résultats, il n'y aurait pas de lien significatif entre le statut thyroïdien et l'âge, le contrôle ou l'ancienneté du diabète, le statut pondéral, le contrôle tensionnel ou la présence de coronaropathie.

B. DISCUSSION DE LA METHODE

1 - Représentativité de notre population

Comparons nos données à la dernière étude ENTRED de 2007, qui a caractérisé les patients diabétiques en France (51).

Les derniers chiffres montraient un âge moyen des patients diabétiques de 65,1 ans. Notre population a une moyenne d'âge de 63,42 ans. Nous pouvons considérer notre échantillon représentatif selon l'âge.

Les dernières données précisait que 54% des patients traités étaient des hommes. Dans notre étude, les hommes représentaient 56% des patients. De nouveau, nous pouvons supposer que notre échantillon est représentatif selon le sexe.

Nous ne comparerons pas les taux de patients traités pour une hypertension artérielle ou une dyslipidémie car, étant donné nos critères d'inclusion, ils seront différents par définition. De même, l'IMC moyen de 35,5 dans notre étude est logiquement plus élevé que dans la population des diabétiques en général (IMC moyen de 29,5 kg/m²).

Dans notre population, 30% des patients avaient un antécédent coronarien. Ceci correspond aux 30,6% observés dans les précédentes études.

2 - Biais de recrutement

2.a. Biais lié au type d'étude

Notre étude est limitée par sa réalisation. En effet, notre recrutement s'est fait selon un mode rétrospectif, en raison des difficultés de sélection par les praticiens ambulatoires.

Ce biais de sélection a limité le nombre de patients inclus car pour beaucoup d'entre eux, de nombreuses informations (IMC, bilan lipidique récent, taux de TSH) étaient manquantes.

2.b. Biais lié à la limitation géographique

Notre étude est multicentrique, dans les CHR de Périgueux, de Bayonne et chez les praticiens du Pays Basque intérieur, de la Côte Basque et du Sud Landes. Cependant, nous n'avons pas les données des autres CHR ou CHU d'Aquitaine, par manque d'accessibilité et de temps.

2.c. Biais lié à la population source

Plus de 60% de notre recrutement est hospitalier. Nous nous sommes efforcés d'inclure préférentiellement des patients admis pour une prise en charge du diabète exclusive, indépendamment de toute autre pathologie aiguë. Cependant, la plupart d'entre eux ont été hospitalisés pour un diabète déséquilibré, ce qui peut fausser les taux de contrôle du diabète et de triglycéridémie. De même, en raison de cette institutionnalisation, la fiabilité du dosage de TSH peut être remise en question en raison de sa labilité environnementale.

2.d. Biais lié à nos critères d'inclusion

- En lien avec la définition du syndrome métabolique : nous avons choisi arbitrairement la dernière définition de la FDI, réactualisée selon l'AHA. Cependant, ces critères restent encore sujets à controverse. D'autres études ont choisi la définition de l'ATP III pour leurs critères d'inclusion et peut-être sont-elles plus valides ?
- En lien avec le traitement pour les dyslipidémies : nous avons choisi d'intégrer tous les patients ayant un traitement : statine, fibrate ou ézétimibe (ou association), quel que soit le taux de triglycérides ou d'HDL cholestérol initial. Or nous savons que chez les diabétiques obèses et hypertendus, le traitement d'une dyslipidémie est systématiquement recommandé pour obtenir un LDL cholestérol inférieur à 1 g/dl. La présence de ce traitement a donc pu fausser notre recrutement.
- En lien avec la définition purement française de l'hypothyroïdie fruste : nous avons choisi comme seuil supérieur de TSH la valeur de 4 mU/l pour différencier les sujets « euthyroïdiens » des « hypothyroïdiens », quels que soient les intervalles proposés par les différents laboratoires. Or ce chiffre n'est pas consensuel, comme décrit précédemment et il existe des différences entre les trousse de dosage. Ceci a pu modifier nos résultats.
- En lien avec l'organisation purement « clinique » de notre étude. Effectivement, celle-ci devait être réalisable en médecine ambulatoire, donc nous n'avons gardé que des critères cliniques pour définir le syndrome métabolique. Ceux-ci ne sont qu'un reflet approximatif d'une insulino-résistance. Des techniques de clamp hyperinsulinémique en milieu hospitalier, par exemple, permettraient d'obtenir des résultats plus fiables.

3 - Biais d'évaluation

3.a. Biais lié au traitement de nos données

Nous avons choisi d'inclure tous les patients hypothyroïdiens déjà connus dans notre comparaison statistique et de les associer aux hypothyroïdiens frustes : de nombreuses études avaient isolé ce type de patients comme un critère d'exclusion pour ne s'intéresser qu'aux valeurs de TSH pathologiques, en dehors de tout traitement spécifique. Nous ne pouvons donc pas évaluer réellement l'impact du taux de TSH sur certains facteurs, mais uniquement celui de la présence ou non d'une hypothyroïdie.

3.b. Biais lié à nos outils statistiques

L'analyse comparative de la prévalence des hypothyroïdies dans notre étude versus la population générale a été faite selon le test χ^2 de conformité. Nous aurions pu également utiliser le test de Z selon une loi normale. Cependant ces 2 analyses statistiques présupposent que notre échantillon est représentatif de notre population. Or il ne l'est pas par définition en terme de statuts glycémique, lipidique, pondéral ou tensionnel. La loi de conformité tend à gommer ces différences mais la significativité de nos calculs peut être remise en cause.

C. DISCUSSION DES RESULTATS PERTINENTS

1 - Notre étude tend à montrer une corrélation entre hypothyroïdie et diabète de type 2 avec syndrome métabolique

En effet, nos résultats montrent un pourcentage de patients hypothyroïdiens très élevé parmi la population des diabétiques de type avec syndrome métabolique : 20,67% d'hypothyroïdies avérées et 4% d'hypothyroïdies frustes ; soit au total presque ¼ de nos patients inclus présente une hypothyroïdie.

Cette différence de pourcentage par rapport à la population générale est également retrouvée parmi les patients de plus de 65 ans et quel que soit le sexe.

Cette observation renforce la possibilité d'un lien existant entre statut thyroïdien, les marqueurs du syndrome métabolique et le diabète de type 2. Notre étude a des résultats similaires à ceux observés à Mexico (123), Athènes (124) et Johannesburg (132). Nous observons presque les mêmes taux que dans l'étude de Segovia (131) qui retrouvait 25,8% de patients hypothyroïdiens parmi les diabétiques de type 2.

La prévalence faible de l'hypothyroïdie fruste et non significativement différente de la population générale est en accord avec l'étude de Fremantle (129).

Effectivement, les troubles thyroïdiens majoritaires décelés dans notre étude étaient des hypothyroïdies avérées, déjà diagnostiquées et traitées dans une grande majorité des cas (29 patients sur 31). Ceci rappelle les résultats de l'étude de Segovia (131) qui dénombrait plus de 15% d'hypothyroïdies avérées dans leur population.

Cependant, les résultats sont en désaccord avec les études menées à Vienne(126) et à Pittsburgh (127). En effet, sur nos 31 patients hypothyroïdiens, seuls 3 avaient un taux de TSH supérieur à 4 mU/l : les 2 nouvellement diagnostiqués et 1 femme sous-dosée à la dose de lévothyroxine 75 µg. Tous les autres avaient un taux considéré « dans la norme » et 4 d'entre eux avaient une TSH inférieure à 0,4 mU/l sous traitement.

Or, les données de la littérature suggèrent qu'une supplémentation en hormones thyroïdiennes permet une amélioration du profil de sécrétion d'insuline et du métabolisme musculaire à l'effort.

Cela pose la question de la nature du lien existant entre le statut thyroïdien et le syndrome métabolique, indépendamment de la valeur de TSH.

2 - Nos résultats coïncident avec les données de la littérature sur l'influence du sexe et de l'âge sur le statut thyroïdien

En effet, 25 femmes sur 66 présentait une hypothyroïdie, contre 12 hommes sur 84. Le sex ratio était de 2,66, soit plus faible que dans la population générale mais notable néanmoins.

De même, 67,6% des patients hypothyroïdiens avaient plus de 60 ans. La presque totalité des patients hypothyroïdiens (94,5%) avait plus de 45 ans.

Ceci est en accord avec les données de la littérature selon lesquelles l'hypothyroïdie, fruste ou avérée, est une pathologie qui touche préférentiellement la femme, avec une fréquence plus importante après 60 ans (89).

3 - Notre étude propose d'explorer les différents facteurs influencés par le statut thyroïdien

3.a. Les hypothyroïdiens seraient plus fréquemment traités par insuline

En effet, de manière significative, les patients diabétiques de type 2 de notre étude étaient plus souvent traités par insuline s'ils présentaient une hypothyroïdie (64,9%) qu'en l'absence de trouble thyroïdien (45,5%).

Remarquons tout d'abord que la prévalence de patients sous insuline dans notre population était élevée : 76 patients sur 150 soit un peu plus de 50%. Comparativement aux données du Bulletin Hebdomadaire de 2009 (54) retrouvant 25,1% de patients traités par insuline, notre population semble clairement plus insulino-réquirante. Ces résultats sont probablement en rapport avec le biais de recrutement, qui est à 60% d'origine hospitalière.

Plusieurs possibilités peuvent expliquer cette différence :

- les critères d'inclusion spécifiques de notre population : les praticiens ont plus souvent recours à l'insuline chez des patients obèses et métaboliques ;
- la part hospitalière de notre recrutement : de nombreux patients ont été hospitalisés pour un déséquilibre de diabète (63,3% de nos patients avaient un diabète non contrôlé) et l'utilisation d'insuline était souvent nécessaire pour un retour à des chiffres d'hémoglobine glyquée satisfaisants ;
- l'origine géographique de notre recrutement : l'utilisation préférentielle d'insuline à d'autres thérapeutiques peut être liée à des habitudes de pratique, hospitalières ou ambulatoires.

Concernant la différence selon le statut thyroïdien, deux phénomènes pourraient expliquer cette observation :

- le recours à l'insuline devient plus souvent nécessaire chez les hypothyroïdiens en rapport avec une insulino-résistance au long cours et un épuisement progressif du pancréas. Cette insulino-résistance en rapport avec l'hypothyroïdie a déjà été évoquée dans nos précédentes études et avait été explorée dans une étude grecque en 2006 (134). Il avait été montré qu'en présence d'une hypothyroïdie, l'assimilation du glucose par le muscle et le tissu adipeux sous l'action de l'insuline était altérée et que l'hypertriglycéridémie était due à une diminution de la clairance dans le tissu adipeux mais que l'action protectrice de l'insuline contre la lipolyse était conservée.
- Nous pouvons également supposer que chez les patients hypothyroïdiens, il existe un trouble de l'insulinosécrétion. Ceci a déjà été exploré chez les rats dans une étude iranienne de 2013 (135). Il avait été observé que chez des rats thyroïdectomisés ou traités par Propylthiouracil, la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques était diminuée comparativement à un groupe contrôle. Nous pouvons supposer qu'il existe une corrélation entre le statut thyroïdien et la sécrétion d'insuline.

3.b. Le taux de HDL cholestérol sous traitement serait plus souvent diminué chez les hypothyroïdiens

Nous constatons effectivement dans notre étude que les patients hypothyroïdiens présentaient plus souvent une hypoHDLémie que les euthyroïdiens.

Cette différence n'est pas significative lorsque nous prenons en compte toute notre population mais elle le devient lorsque l'on ne considère que les patients prenant déjà un traitement pour une dyslipidémie (71% dans le groupe hypothyroïdien versus 47,4% des euthyroïdiens).

Tout d'abord, intéressons-nous à la tendance d'un HDL cholestérol abaissé dans les hypothyroïdies, même si la différence observée (73% versus 58,2%) n'est pas significative. Effectivement les précédentes études se focalisent principalement sur les taux de cholestérol total, et l'on observe régulièrement un rapport cholestérol total/HDL cholestérol augmenté au moment du diagnostic d'hypothyroïdie avérée, suggérant une action sur ce paramètre uniquement.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène :

- il existe plusieurs sous-fractions de HDL cholestérol (HDL1, HDL2, HDL3) et celles-ci n'ont pas la même composition en apolipoprotéines ni le même effet sur le métabolisme ou sur le risque cardio-vasculaire (136). Peut-être que les différentes sous-classes de HDL ne sont pas représentées de manière similaire dans nos 2 groupes ?
- Rappelons que parmi nos 37 patients hypothyroïdiens, 29 d'entre eux étaient traités par lévothyroxine et que la supplémentation en hormones thyroïdiennes a pour effet de régulariser le bilan lipidique. Une étude américaine avait montré en 1996, qu'une substitution thyroïdienne permettait de diminuer les taux de cholestérol total, mais également de LDL cholestérol et de HDL cholestérol indépendamment (137). Une étude espagnole avait même mis en avant que c'était la sous-fraction HDL2 qui était modifiée par le traitement et non le HDL3 (138). Nos résultats ne sont donc peut-être pas étonnants.

Concernant la différence significative observée malgré traitement, nous pouvons nous demander quel est le mécanisme permettant d'expliquer ce contrôle plus difficile du HDL cholestérol malgré un traitement bien conduit.

Il semblerait qu'il existe selon notre étude une résistance au traitement anti-dyslipidémique.

Certaines études antérieures ont déjà évoqué ce phénomène :

- une étude américaine récente (juillet 2014) a mis en évidence un risque plus important d'effets secondaires sous statine et d'intolérance au traitement chez les patients hypothyroïdiens (139). Peut-être qu'un arrêt du traitement, un changement de classe thérapeutique ou une diminution des doses peut expliquer ce mauvais contrôle dans notre étude ?
- Une étude russe de 2010 a étudié le statut thyroïdien des patients coronariens et hypercholestérolémiques présentant une mauvaise réponse aux statines. Selon leur étude, l'ajout d'un traitement par lévothyroxine à petite dose chez des patients euthyroïdiens permettait une normalisation des chiffres lipidiques (140). Ces résultats ne sont pas retrouvés dans notre étude, car nos patients sont le plus souvent supplémentés mais peut-être que cette combinaison thérapeutique n'est pas efficace sur le HDL-cholestérol ?
- Rappelons que nos patients étaient également traités par fibrates dans notre étude et que leur action stimulante sur l'expression des gènes des apolipoprotéines A-1 et A-2 est sensée augmenter la concentration de HDL cholestérol (141). Néanmoins, une étude polonaise très récente (décembre 2014) a montré que l'action du fénofibrate sur les paramètres lipidiques étaient altérée en cas d'hypothyroïdie fruste. Cependant, dans cette même étude, une supplémentation thyroïdienne permettait de retrouver des résultats similaires au groupe euthyroïdien (142). Cette observation n'est pas notable dans notre étude mais nous avons volontairement regroupé les patients hypothyroïdiens avérés et frustes.

Il est donc difficile de proposer une explication franche ou uniforme à notre constatation, car nos résultats sont plutôt à l'encontre des conclusions proposées dans les précédentes études.

3.c. Il existerait un lien entre taux de triglycérides et statut thyroïdien

Effectivement, dans notre étude, la prévalence des hypertriglycéridémies est plus importante dans le groupe « hypothyroïdien » que dans le groupe « euthyroïdien ». Cette différence est d'autant plus marquée lorsque l'on observe les valeurs malgré un traitement bien conduit (64,5% versus 47,4%) cependant elle n'est pas significative.

Selon plusieurs études, au delà de son action sur le cholestérol total, il semblerait que l'hypothyroïdie induise une augmentation des triglycérides. Certaines recommandations proposent même de vérifier le statut thyroïdien lors de l'exploration étiologique d'une hypertriglycéridémie faible ou modérée (143). Cette prise en charge n'est pas consensuelle car le lien entre les deux pathologies n'est pas formellement identifié.

Dans nos résultats, ce sont surtout les hypertriglycéridémies malgré traitement qui semblent être plus notables en cas d'hypothyroïdie. De même que pour le taux de HDL sous traitement, nous n'avons pas d'explication franche permettant de justifier cette différence.

3.d. Les patients hypothyroïdiens semblent plus souvent traités spécifiquement pour une dyslipidémie

Nous retrouvons un taux de patients traités plus élevé chez les hypothyroïdiens (83,8%) que chez les euthyroïdiens (70,9%) même si cette différence n'est pas significative.

Dans un premier temps, nous pouvons déjà considérer notre population totale comme sous traitée. Effectivement, 112 patients sur 150 étaient sous traitement spécifique (statine, fibrate, ézétimibe ou association), soit 74,7% de notre population.

Pour un tiers d'entre eux présentant une coronaropathie, l'indication d'un traitement en prévention secondaire n'est pas discutée. Pour les autres, un traitement en prévention primaire serait également justifié en raison de leurs facteurs de risque : diabète de type 2, HTA et obésité. Selon l'étude HPS de 2002, le simple fait d'être diabétique devrait déjà justifier d'un traitement (144).

Pour expliquer pourquoi nos patients hypothyroïdiens semblent plus souvent traités, nous pouvons émettre plusieurs hypothèses :

- l'hypothyroïdie a pour complication une hypercholestérolémie totale, justifiant une prescription spécifique en traitement primaire ;

- les patients hypothyroïdiens sont régulièrement suivis pour cette pathologie endocrinienne et une surveillance plus étroite de leurs paramètres lipidiques est peut-être plus souvent réalisée. Cette seconde hypothèse est moins recevable car nos patients sont diabétiques de type 2 et doivent théoriquement bénéficier d'une surveillance biologique trimestrielle d'hémoglobine glyquée et d'un bilan lipidique annuel.

3.e. Notre étude n'a pas montré d'influence du statut thyroïdien sur le contrôle du diabète

Notons tout d'abord que seuls 55 patients sur 150 présentaient un bon contrôle du diabète, soit 36,7% de notre population.

L'étude ENTRED avait montré qu'en 2007, l'hémoglobine glyquée médiane se situait à 6,9% pour les diabétiques de type 2 et que 59% avaient un taux inférieur à 7% (145).

Cette différence par rapport aux « diabétiques simples » peut s'expliquer par les critères d'inclusion de notre population. Nous pouvons logiquement supposer que des diabétiques de type 2, obèses, dyslipidémiques et hypertendus sont moins bien contrôlés que la population globale des diabétiques.

Dans notre observation, ce contrôle n'est pas différent selon que nos patients étaient hypothyroïdiens ou euthyroïdiens. Ceci rejoint les conclusions de l'étude de Fremantle (129) et de Segovia (131).

3.f. Nous n'avons pas observé de différence de statut pondéral selon le statut thyroïdien

L'IMC moyen des euthyroïdiens (35,85) n'était pas différent de l'IMC des hypothyroïdiens (34,84). De même, la proportion de patients présentant une obésité morbide n'était pas différente dans nos deux groupes (15,5% chez les euthyroïdiens versus 16,2% chez les hypothyroïdiens).

Cette observation semble logique : en effet, si une hypothyroïdie non traitée est responsable d'une prise de poids, le traitement par supplémentation thyroïdienne permet un retour au statut pondéral d'origine. Il peut parfois même induire une perte de poids en cas de surdosage. De plus, dans l'hypothyroïdie fruste, le poids est rarement modifié, expliquant sa découverte fortuite.

Dans notre étude, les 37 patients considérés comme « hypothyroïdiens » étaient pour la plupart traités et contrôlés (28 patients) ou frustes (6 patients) donc il n'y avait pas de raison que la valeur pondérale soit impactée.

3.g. Notre étude ne retrouve pas de prévalence plus importante de coronaropathie chez les hypothyroïdiens

La prévalence de pathologie angoreuse ou d'antécédent de revascularisation coronarienne était même plus élevée dans le groupe « euthyroïdien » (33,7%) que dans le groupe « hypothyroïdien » mais cette différence n'était pas significative.

Même si les précédentes études présentent les hypothyroïdies comme un facteur de risque cardio-vasculaire, aucune n'affirme qu'une hypothyroïdie isolée est responsable directement d'un trouble coronarien. Le lien entre ces deux troubles est souvent dû à l'augmentation de la tension artérielle et à la modification du profil lipidique ; or ces paramètres intermédiaires sont gommés dans notre étude en raison des critères d'inclusion.

CONCLUSION

Notre étude a permis de recruter et d'analyser 150 patients « diabétiques métaboliques » en Aquitaine par le biais des réseaux de ville et hospitaliers. Nous ne pouvons extrapoler nos résultats à la population générale du fait de la méthodologie (étude clinique, observationnelle et rétrospective).

A partir de nos résultats, devons-nous proposer un dosage systématique de TSH chez les diabétiques avec syndrome métabolique?

Sous réserve d'une étude dont la méthodologie est imparfaite, nous observons toutefois que parmi nos patients, que près d'un quart d'entre eux présentait une hypothyroïdie fruste ou avérée. Cette prévalence était bien plus élevée que dans la population générale. Nous pouvons supposer que la corrélation est unilatéralement dirigée et que ce serait le statut thyroïdien qui influe sur les paramètres métaboliques. Une hypothyroïdie, avec ou sans traitement, pourrait donc être à l'origine d'un syndrome métabolique, d'une insulino-résistance et à terme d'un diabète de type 2.

Pour expliquer cette observation, outre le lien déjà connu entre hypothyroïdie et paramètres lipidiques, nous pouvons évoquer une part inflammatoire. En effet, par augmentation des cytokines telles que l'adiponectine ou le TNF α , l'hypothyroïdie pourrait favoriser et entretenir l'inflammation présente dans le tissu adipeux viscéral et ainsi majorer le processus d'insulino-résistance.

Selon cette observation, nous pourrions également proposer un dosage systématique de TSH chez cette catégorie de patients à la recherche d'une hypothyroïdie, sous réserve d'études à plus fort niveau de preuve.

Par ailleurs, nous avons observé dans notre population un recours plus important à l'insuline chez nos patients hypothyroïdiens. Deux hypothèses pourraient expliquer cette observation :

- 1- une majoration de l'insulino-résistance chez ces patients induirait un hyperinsulinisme et à terme un épuisement pancréatique ;
- 2- l'hypothyroïdie aurait un effet délétère direct sur l'insulinosécrétion par apoptose des cellules β -pancréatiques.

Nous avons également constaté une tendance à l'hypoHDLémie chez les patients hypothyroïdiens. Cette constatation était même significative parmi les patients traités par un hypolipémiant comparativement aux euthyroïdiens. Ce résultat va plutôt à l'encontre des précédentes études et nous n'avons pas d'explication franche pour ce phénomène. Peut-être est-ce dû à un biais dans notre étude ? Une autre étude portant spécifiquement sur le lien entre le taux de HDL cholestérol et les hypothyroïdies pourrait explorer la nature de cette corrélation.

Les stratégies thérapeutiques de notre étude seraient de proposer un traitement par metformine précoce chez les patients hypothyroïdiens en cas d' « intolérance au glucose ». En effet, un traitement spécifique de l'insulinorésistance avant l'installation d'un diabète chez ces patients à risque permettrait une probable diminution de la morbidité.

Ensuite, une supplémentation en hormones thyroïdiennes systématique pourrait être proposée en cas d'hypothyroïdie fruste chez les patients diabétiques. Ce traitement pourrait permettre, par diminution de la TSH, un meilleur contrôle des paramètres du syndrome métabolique et un meilleur contrôle du diabète.

Enfin, en cas d'hypothyroïdie associée à un diabète métabolique, un traitement par anti-agrégation plaquettaire serait intéressant pour contrôler le processus inflammatoire, au sein du tissu adipeux viscéral notamment. Cela permettrait de limiter le processus d'insulinorésistance et l'aggravation du syndrome métabolique.

N'oublions pas qu'en première intention, le traitement pour un bon contrôle du diabète et une amélioration des paramètres métaboliques reste les mesures hygiéno-diététiques et l'éducation du patient.

Néanmoins, le type de notre étude ainsi que notre échantillon de patients ne sont pas assez puissants pour permettre de recommander une exploration systématique du statut thyroïdien chez tous les patients diabétiques de type 2 avec syndrome métabolique et espérer, en les traitant, une amélioration de leur profil lipidique.

D'autres questions restent en suspens :

- à quel moment de l'évolution du diabète de type 2 devons-nous explorer le statut thyroïdien ?
- Une thérapeutique précoce de l'hypothyroïdie, même fruste, permet-elle une amélioration du profil lipidique des patients ?
- Quel objectif en terme de TSHus devons-nous avoir chez ces patients ?

Pour répondre à ces questions, des études prospectives avec des explorations plus précises des statuts métabolique et thyroïdien des patients sont à mettre en œuvre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *Obésité et surpoids*. Aide mémoire N°311.
2. Boyer V, Assemblée Nationale. Commission des Affaires Culturelles Familiales et Sociales. Paris. *Rapport sur la prévention de l'obésité*. 2008.
3. Obépi-Roche 2012 : *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité*. Neuilly-sur-Seine. Janvier 2012.
4. Basdevant A. *Complications de l'obésité*. Nutrition Clinique et Métabolisme. Octobre 1998. **12**(3):211-5.
5. Bihan H, Choleau C, Cohen R et al. *Obésité, insulinorésistance et complications métaboliques : ce que l'obésité morbide apprend au médecin*. Presse Médicale. Décembre 2007. **36**(12, Part 3):1893-7.
6. Schlienger J-L. *Conséquences pathologiques de l'obésité*. Obésité. Septembre 2010. **39**(9):913-20.
7. Kylin E. *Studien uber da Hypertonie-Hyperglykamie-Hypreurika miesyndrom*. Zentralblatt fuer Innere Medizin. 1923.
8. Vague J. *Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity*. 1947. Obesity Research. Mars 1996. **4**(2):201-3.
9. Reaven GM. *Role of insulin resistance in human disease*. Annual Review of Medicine. Décembre 1988. **37**(12):1595-607.
10. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Annu Rev Med. 1993;44:121-31.
11. Alberti KG, Zimmet PZ. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabetic Medicin. A Journal of the British Diabetic Association. Juillet 1998. **15**(7):539-53.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA. 16 Mai 2001. **285**(19):2486-97.
13. Balkau B, Charles M-A, Drivsholm T et al. *Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome*. Diabetes and Metabolism. Novembre 2002. **28**(5):364-76.
14. Zimmet P, Alberti G, Shaw J. *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrom*. 2005.
www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrom_definition.pdf
15. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. *Harmonizing the Metabolic Syndrome*. Circulation (N.Y.N.Y.) 2009. **120**(16):1640-5.

16. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. *Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults*. Diabetes Care. Octobre 2004. **27**(10):2444–9.
17. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. *The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations*. Endocrinol Metab Clin North Am. Juin 2004. **33**(2):351–75.
18. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L et al. *The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study*. Diabetes and Metabolism. Novembre 2003. **29**(5):526–32.
19. Gamiglia S., Dallongeville J. *Epidémiologie du syndrome métabolique en France*. Med Nutr. 2003. (39):89–94.
20. Rosmond R. *Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome*. Psychoneuroendocrinology. Janvier 2005. **30**(1):1–10.
21. Wajchenberg BL. *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. Endocr Rev. Décembre 2000. **21**(6):697–738.
22. Andreelli F. *L'insulinorésistance*. Hépatogastro & Oncologie Digestive. Janvier 2004. **11**(1):78–80.
23. Himsworth HP. *Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types*. Int J Epidemiol. Décembre 2013. **42**(6):1594–8.
24. Tordjman J. *Histologie du tissu adipeux blanc normal et pathologique*. 2013. **8**(4):228–33.
25. Vague J. *The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease*. 1956. Nutrition. Janvier 1999. **15**(1):89–90.
26. Ferrannini E, Natali A, Bell P et al. *Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. J Clin Invest. Septembre 1997. **100**(5):1166–73.
27. Boulogne A, Vantighem M-C. *Physiopathologie de l'insulinorésistance*. Presse Médicale. Juin 2004. **33**(10):666–72.
28. www.endocrinologieconference.ca/crus/Endofr_09_08.pdf.
29. Standl E. *Aetiology and consequences of the metabolic syndrom*. Eur Heart J. 2005. **7** (suppl):D10–3.
30. Lau DCW, Dhillon B, Yan H et al. *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. Mai 2005. **288**(5):H2031–41.
31. Tchernof A, Després J-P. *Pathophysiology of human visceral obesity: an update*. Physiol Rev. Janvier 2013. **93**(1):359–404.
32. Lim S, Eckel RH. *Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome*. Rev Endocr Metab Disord. 24 Octobre 2014.
33. Takahara M, Shimomura I. *Metabolic syndrome and lifestyle modification*. Rev Endocr Metab Disord. 30 Septembre 2014.
34. Reaven GM. *The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment*. Annu Rev Nutr. 2005. **25**:391–406.

35. Bailey CJ, Turner RC. *Metformin*. N Engl J Med. Février 1996. **334**(9):574–9.
36. Perreault L, Pan Q, Mather KJ et al. *Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. Lancet. Juin 2012. **379**(9833):2243–51.
37. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary*. Crit Pathw Cardiol. Décembre 2005. **4**(4):198–203.
38. Tenkanen L, Mänttari M, Kovanen PT et al. *Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study*. Arch Intern Med. 2006 Apr 10;166(7):743–8.
39. Asztalos BF, Collins D, Horvath KV et al. *Relation of gemfibrozil treatment and high-density lipoprotein subpopulation profile with cardiovascular events in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial*. Metabolism. Janvier 2008. **57**(1):77–83.
40. Wierzbicki AS. *FIELDS of dreams, fields of tears: a perspective on the fibrate trials*. Int J Clin Pract. Avril 2006. **60**(4):442–9.
41. Tenenbaum A, Fisman EZ, Boyko V et al. *Attenuation of progression of insulin resistance in patients with coronary artery disease by bezafibrate*. Arch Intern Med. Avril 2006. **166**(7):737–41.
42. *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. Janvier 2000. **355**(9200):253–9.
43. Sica DA. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. Curr Hypertens Rep. Août 2002. **4**(4):321–3.
44. Sanchez RA, Masnatta LD, Pesiney C et al. *Telmisartan improves insulin resistance in high renin nonmodulating salt-sensitive hypertensives*. J Hypertens. Décembre 2008. **26**(12):2393–8.
45. Younis F, Stern N, Limor R et al. *Telmisartan ameliorates hyperglycemia and metabolic profile in nonobese Cohen-Rosenthal diabetic hypertensive rats via peroxisome proliferator activator receptor-gamma activation*. Metabolism. Août 2010. **59**(8):1200–9.
46. Marciano DP, Chang MR, Corzo CA et al. *The therapeutic potential of nuclear receptor modulators for treatment of metabolic disorders: PPAR γ , RORs, and Rev-erbs*. Cell Metab. Février 2014. **19**(2):193–208.
47. Feldman PL, Lambert MH, Henke BR. *PPAR modulators and PPAR pan agonists for metabolic diseases: the next generation of drugs targeting peroxisome proliferator-activated receptors?* Curr Top Med Chem. 2008. **8**(9):728–49.
48. Huang TH-W, Teoh AW, Lin B-L et al. *The role of herbal PPAR modulators in the treatment of cardiometabolic syndrome*. Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc. Septembre 2009. **60**(3):195–206.
49. Boon MR, Kooijman S, van Dam AD et al. *Peripheral cannabinoid 1 receptor blockade activates brown adipose tissue and diminishes dyslipidemia and obesity*. FASEB Journal. Août 2014.

50. Meyers CD, Kashyap ML. *Pharmacologic augmentation of high-density lipoproteins: mechanisms of currently available and emerging therapies*. *Curr Opin Cardiol*. Juillet 2005. **20**(4):307–12.
51. HAS. *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du Diabète de type 2*. 2013.
52. ANAES. *Principes du dépistage du Diabète de Type 2*. 2003.
53. P. Ricci, P-O. Blotière, A. Weill et al. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Diabète traité: quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France?* 2010.
54. InVS. *Mise à jour du Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2012.
55. Etude nationale nutrition santé ENNS. *Situation nutritionnelle en France*. 2006.
56. Bourdel-Marchasson I, Helmer C, Barberger-Gateau P et al. *Characteristics of undiagnosed diabetes in community-dwelling French elderly: the 3C study*. *Diabetes Res Clin Pract*. Mai 2007. **76**(2):257–64.
57. Association Française des Diabétiques. www.afd.asso.fr/diabete/chiffres-france.
58. ARS Aquitaine. *Plan Stratégique Régional de Santé (PSRS) 2012-2016*. 2012.
59. Insee. *Caractéristiques de la population en Aquitaine*. 2012.
60. Bergman RN, Ader M, Huecking K et al. *Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction*. *Diabetes*. Février 2002. **51**(sup1):S212–20.
61. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. *Am J Physiol*. Septembre 1979. **237**(3):E214–23.
62. HAS. *Avis sur les actes professionnels. Mesure de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion*. 2006.
63. Pacini G, Mari A. *Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Septembre 2003. **17**(3):305–22.
64. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F et al. *Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp*. *Diabetes*. Mai 1981. **30**(5):387–92.
65. Bergman RN, Hope ID, Yang YJ et al. *Assessment of insulin sensitivity in vivo: a critical review*. *Diabetes Metab Rev*. 1989 Aug;**5**(5):411–29.
66. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS et al. *Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man*. *Diabetologia*. Juillet 1985. **28**(7):401–11.
67. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. *Diabetologia*. Juillet 1985. **28**(7):412–9.
68. Tripathy D, Almgren P, Tuomi T et al. *Contribution of insulin-stimulated glucose uptake and basal hepatic insulin sensitivity to surrogate measures of insulin sensitivity*. *Diabetes Care*. Septembre 2004. **27**(9):2204–10.

69. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1462-70.
70. Bonora E, Moghetti P, Zaccaro C et al. *Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies*. *J Clin Endocrinol Metab*. Février 1989. **68**(2):374-8.
71. Bouché C, Fetita L-S, Gautier J-F. *Comment évaluer la sensibilité à l'insuline chez l'homme?* Juin 2009.
72. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. *Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays*. *Clin Chem*. Janvier 1996. **42**(1):140-5.
73. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M et al. *Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH*. *Clin Chem*. Mars 1995. **41**(3):367-74.
74. Schlienger J-L, Sapin R, Vinzio S et al. *Qu'est ce qu'un taux de TSH élevé?* 2007. **22**(3):160-6.
75. Brabant G, Prank K, Ranft U et al. *Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman*. *J Clin Endocrinol Metab*. Février 1990. **70**(2):403-9.
76. D'Herbomez M, Sapin R, Gasser F et al. *Two centre evaluation of seven thyrotropin kits using luminescent detection*. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. Août 1997. **35**(8):609-15.
77. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Janvier 2003. **13**(1):3-126.
78. Jorde R, Sundsfjord J. *Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromsø study*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Juillet 2006. **114**(7):343-7.
79. Scobbo RR, VonDohlen TW, Hassan M et al. *Serum TSH variability in normal individuals: the influence of time of sample collection*. *The West Virginia Med J*. Août 2004. **100**(4):138-42.
80. Attia J, Margetts P, Guyatt G. *Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review*. *Arch Intern Med*. Avril 1999. **159**(7):658-65.
81. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. *The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Dec;7(6):481-93.
82. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. *The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey*. *Clin Endocrinol*. Juillet 1995. **43**(1):55-68.
83. Riniker M, Tièche M, Lupi GA et al. *Prevalence of various degrees of hypothyroidism among patients of a general medical department*. *Clin Endocrinol*. Janvier 1981. **14**(1):69-74.
84. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. *Arch Intern Med*. Février 2000. **160**(4):526-34.

85. Völzke H, Alte D, Kohlmann T et al. *Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area.* Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. Mars 2005. **15**(3):279–85.
86. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD 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. Février 2002. **87**(2):489–99.
87. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. *Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study.* Ann Intern Med. Février 2000. **132**(4):270–8.
88. Valeix P, Dos Santos C, Castetbon K et al. *Statut thyroïdien et fréquences des dysthyroïdies chez les adultes inclus dans l'étude SU.VI.MAX en 1994-1995.* Annales d'endocrinologie. 2004. **65**(6):477–86.
89. HAS. Synthèse des recommandations professionnelles. *Hypothyroïdies frustes chez l'adulte: diagnostic et prise en charge.* 2007.
90. Cooper DS. *Clinical practice. Subclinical hypothyroidism.* N Engl J Med. Juillet 2001. **345**(4):260–5.
91. Roberts CGP, Ladenson PW. *Hypothyroidism.* Lancet. 2004. **363**(9411):793–803.
92. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France. 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf
93. De Talence N, Steinmetz J, Psyckrelle Y et al. *Prévalence des hypothyroïdies infracliniques.* Immuno analyse & biologie spécialisée. Janvier 2001. **16**(1):34–9.
94. Brenta G, Fretes O. *Dyslipidemias and hypothyroidism.* Pediatr Endocrinol Rev PER. Juin 2014. **11**(4):390–9.
95. Bindels AJ, Westendorp RG, Frölich M et al. *The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding?* Clin Endocrinol. Février 1999. **50**(2):217–20.
96. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. *Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies.* Clin Endocrinol. Juin 1996. **44**(6):643–9.
97. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL et al. *Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature.* J Clin Endocrinol Metab. Septembre 2000. **85**(9):2993–3001.
98. Aubart FC, Gautier M, Jublanc C et al. *Hypothyroïdie et risque cardiovasculaire : principaux messages pour le clinicien.* STV. Janvier 2005. **17**(6):318–24.
99. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E et al. *Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis.* Am J Med. Juillet 2006. **119**(7):541–51.
100. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA et al. *Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Epidemiol. Septembre 2014.

101. Fraczek MM, Łacka K. *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. Pol Merkur Lek. Septembre 2014. **37**(219):170–4.
102. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G et al. *Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart*. Ann Intern Med. Décembre 2002. **137**(11):904–14.
103. Lima JG de, Nóbrega LHC, Nóbrega MLC et al. *Influence of thyroid function in CPK serum levels*. Arq Bras Endocrinol Metabol. Avril 2012. **56**(3):190–4.
104. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G et al. *Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab. Octobre 1997. **82**(10):3315–8.
105. Grabe HJ, Völzke H, Lüdemann J et al. *Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population*. Acta Psychiatr Scand. Octobre 2005. **112**(4):286–93.
106. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E et al. *Health-related quality of life in patients with thyroid disorders*. Qual Life Res. Février 2004. **13**(1):45–54.
107. Hammami S, Mahjoub S, Ben Masoud A et al. *L'anémie au cours de l'hypothyroïdie (étude de 100 cas)*. Eurobiologiste Paris. Janvier 2004. (272):1–5.
108. Schmitz PH, De Meijer PHEM, Meinders AE. *Hyponatremia due to hypothyroidism: a pure renal mechanism*. Neth J Med. Janvier 2001. **58**(3):143–9.
109. Battikh MH, Joobeur S, Ben Sayah MM et al. *Le bilan thyroïdien au cours des suspicions de syndrome d'apnées du sommeil*. Rev Méd Suisse Romande. Janvier 2004. **124**(7):427–9.
110. Fritsch N, Tran-Van D, Dardare E et al. *Le coma myxoédémateux existe, nous l'avons rencontré*. Annales françaises d'anesthésie. Janvier 2007. **26**(9):795–8.
111. Deschampheleire M, Luychx FH, Scheen AJ. *Dysthyroïdies et dyslipidémies*. Rev Med Liege. 1999. **54**(9):746–50.
112. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N et al. *Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study*. J Clin Endocrinol Metab. Mars 2001. **86**(3):1110–5.
113. Vanderpump M. *Subclinical hypothyroidism: the case against treatment*. Trends Endocrinol Metab. Août 2003. **14**(6):262–6.
114. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC et al. *Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study*. Lancet. Septembre 2001. **358**(9285):861–5.
115. Auer J, Scheibner P, Mische T et al. *Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation*. Am Heart J. Novembre 2001. **142**(5):838–42.
116. Helfand M, Redfern CC. *Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update*. Ann Intern Med. Juillet 1998. **129**(2):144–58.
117. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA et al. *Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism*. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. BMJ. Août 1996. **313**(7056):539–44.

118. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ et al. *Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society*. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Janvier 2005. **15**(1):24–8.
119. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS et al. *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism*. *Endocr Pract*. Décembre 2002. **8**(6):457–69.
120. Goichot B, Luca F, Vinzio S et al. *Dysthyroïdies frustes ou infracliniques*. *Médecine Thérapeutique*. 2008. **14**(5-6):298–305.
121. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB et al. *American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction*. *Arch Intern Med*. Juin 2000. **160**(11):1573–5.
122. Sawin CT, Geller A, Hershman JM et al. *The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons*. *JAMA*. Mai 1989. **261**(18):2653–5.
123. Garduño-Garcia J de J, Alvirde-Garcia U, López-Carrasco G et al. *TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects*. *Eur J Endocrinol*. Août 2010. **163**(2):273–8.
124. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M et al. *Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism*. *Eur J Endocrinol*. Octobre 2010. **163**(4):625–30.
125. Deyneli O, Akpınar IN, Mericliiler ÖS. *Effects of levothyroxine treatment on insulin sensitivity, endothelial function and risk factors of atherosclerosis in hypothyroid women*. *Ann Endocrinol*. Janvier 2014. **75**(4):220–6.
126. Handisurya A, Pacini G, Tura A et al. *Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH)*. *Clin Endocrinol*. Décembre 2008. **69**(6):963–9.
127. Amati F, Dubé JJ, Stefanovic-Racic M et al. *Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism*. *Med Sci Sports Exerc*. Février 2009. **41**(2):265–9.
128. Roos A, Bakker SJL, Links TP et al. *Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*. Février 2007. **92**(2):491–6.
129. Chubb S a. P, Davis WA, Inman Z et al. *Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study*. *Clin Endocrinol*. Avril 2005. **62**(4):480–6.
130. Demitrost L, Ranabir S. *Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study*. *Indian J Endocrinol Metab*. Décembre 2012. **16**(Sup 2):S334–5.
131. Díez JJ, Sánchez P, Iglesias P. *Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Avril 2011. **119**(4):201–7.
132. Distiller LA, Polakow ES, Joffe BI. *Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy*. *Diabet Med*. Février 2014. **31**(2):172–5.
133. Tereshchenko IV, Suslina AA. *Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Ter Arkhiv*. 2014. **86**(8):119–23.

134. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V et al. *Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab. Janvier 2006. **91**(12):4930–7.
135. Godini A, Ghasemi A, Karbalaie N et al. *The effect of thyroidectomy and propylthiouracil-induced hypothyroidism on insulin secretion in male rats*. Horm Metab Res. Septembre 2014. **46**(10):710–6.
136. Les lipoprotéines.
- <http://sist.education.gov.mg/UMVFmiroir/campus-nutrition/cycle1/Poly/2300faq.html>
137. Ritter MC, Kannan CR, Bagdade JD. *The effects of hypothyroidism and replacement therapy on cholesteryl ester transfer*. J Clin Endocrinol Metab. Janvier 1996. **81**(2):797–800.
138. Pazos F, Alvarez JJ, Rubies-Prat J et al. *Long term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein(a) and other lipoproteins*. J Clin Endocrinol Metab. Janvier 1995. **80**(2):562–6.
139. Robison CD, Bair TL, Horne BD et al. *Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance*. J Clin Lipidol. Août 2014. **8**(4):401–7.
140. Kuchmin AN, Chernov SA, Teslia AN et al. *Resistant hypercholesteremia in clinical practice: new insight into the causes and methods of treatment*. Voen-Meditsinskiï Zhurnal. Novembre 2010. **331**(11):25–30.
141. Duriez P. Mechanisms of actions of statins and fibrates. *Thérapie*. Février 2003. **58**(1):5–14.
142. Krysiak R, Gilowski W, Szkrobka W et al. *Different effects of fenofibrate on metabolic and cardiovascular risk factors in mixed dyslipidemic women with normal thyroid function and subclinical hypothyroidism*. Cardiovasc Ther. Décembre 2014. **32**(6):264–9.
143. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Kostakou PM et al. *Primary and secondary hypertriglyceridaemia*. Curr Drug Targets. Avril 2009. **10**(4):336–43.
144. Lindholm LH, Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet. Janvier 2003. **361**(9374):2000–1.
145. InVS. *Etude ENTRED 2007-2010. Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole*. 2009.

ANNEXE :

Lien entre hypothyroïdie fruste et insulino-résistance des patients diabétiques de type 2

Il est communément admis qu'il existe une relation entre l'hypothyroïdie primaire auto-immune et le diabète de type 1 du fait du terrain auto immun.

De même, plusieurs études ont montré une corrélation entre hypothyroïdie avérée et syndrome métabolique, pré-diabète ou diabète de type 2. Ainsi il a été démontré qu'il existait une relation positive entre TSH et cholestérol total et triglycérides et une relation négative entre T4 libre et cholestérol total et triglycérides.

Théoriquement, cela sous-entend qu'il existerait une relation entre les hypothyroïdies et syndrome métabolique.

Cela n'a pas été démontré et actuellement le dépistage de l'hypothyroïdie n'est recommandé que s'il existe :

- des signes cliniques de dysthyroïdie
- un goitre
- des ATCD thyroïdiens
- une grossesse à risque
- un sexe féminin et âge supérieur à 60 ans
- un terrain auto immun
- une iatrogénie potentielle (amiodarone, lithium, interféron et cytokines)
- une hypercholestérolémie isolée.

L'objet de ce travail est de rechercher si dans la population des diabétiques de type 2 métaboliques, il existe une hypothyroïdie, fruste ou avérée, en proportions plus importantes que dans la population générale (entre 4% et 10% selon les études).

Il est également important de noter que cette recherche simple peut s'intégrer dans le cadre d'un exercice ambulatoire.

L'intérêt étant de proposer, le cas échéant,

- un dépistage systématique de troubles thyroïdiens chez les diabétiques de type 2 ?
- un traitement de cette hypothyroïdie fruste dans les diabètes insulino-résistants non équilibrés ?
- redéfinir les critères de traitements de l'hypothyroïdie fruste (actuellement recommandé si TSH supérieure à 10 et discuté si anticorps positifs) ?

ORGANISATION PRATIQUE DE L'ETUDE

1^è ETAPE : Sélectionner les patients insulino-résistants parmi les diabétiques.

Critères d'inclusion :

– diabète de type 2, insulino-requérant ou non

et 3 critères parmi les 4 suivants :

- obésité abdominale soit un tour de taille supérieur à 80 cm chez la femme et 94 cm chez l'homme OU IMC supérieur à 30
- TA supérieure à 130/85 OU HTA traitée
- Triglycérides supérieurs à 1,5 g/l
- HDL-cholestérol inférieur à 0,5 g/l chez la femme ou inférieur à 0,4 g/l chez l'homme.

OU ces 3 critères :

- obésité abdominale
- TA supérieure à 130/85 OU HTA traitée
- patient traité par statine

2^è ETAPE : Doser une TSH chez ces patients sélectionnés

OU Inscrire une TSH récente (si celle-ci date de moins de 3 mois)

OU Préciser si le patient est déjà dysthyroïdien et traité

3^è ETAPE : Si la TSH est supérieure à 4 (définition HAS même si selon le laboratoire, c'est normal), faire un 2^è dosage à 1 mois avec :

- TSH
- T4 libre
- Anticorps anti TPO

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES PATIENTS

Nom Prénom (ne sera pas utilisé dans l'étude):

Sexe :

Date de naissance :

Ancienneté du diabète :

Dernière hémoglobine glyquée :

Traitement actuel du diabète (type d'insuline/ classe médicamenteuse) :

Préciser si changement récent de traitement (moins de 3 mois) :

IMC :

Tour de taille:

Taux de triglycérides :

Taux de HDL cholestérol :

Tension Artérielle (avec ou sans traitement, à préciser) :

Traitement par statine (lequel et quel dosage) :

Troubles cardiologiques ou coronariens connus : OUI NON

Si oui, lesquels ?

Prise de Cordarone : OUI NON

Notion de traitement à base de lithium (thymorégulateurs...) : OUI NON

1er taux de TSH (préciser les normes de laboratoire) :

ou Patient déjà dysthyroïdien, dose de Levothyrox :

Arrêt du recueil si taux de TSH < ou égal à 4

Si TSH > 4 :

2^e taux de TSH (avec normes de labo) :

T4 (avec normes de labo) :

Présence d'anticorps anti TPO :

Thèse de Médecine – Laurent Moulinié
laurentmoulinie@aol.com - 0663594869

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

Le diabète de type 2 et les hypothyroïdies sont les deux pathologies endocriniennes les plus rencontrées en médecine ambulatoire. L'obésité, enjeu de santé publique actuel, s'inscrit dans un ensemble de symptômes plus large, le syndrome métabolique. De nombreuses études internationales ont montré une corrélation positive entre le taux de TSH et certains marqueurs du syndrome métabolique sans préjuger de la nature de ce lien.

L'objectif de notre étude était de rechercher s'il existait un lien entre les patients diabétiques de type 2 avec un syndrome métabolique et les hypothyroïdies, et d'explorer quels marqueurs étaient spécifiquement modifiés par le statut thyroïdien.

Notre étude, observationnelle, descriptive et multicentrique en Aquitaine, a été réalisée de novembre 2013 à avril 2014. Elle incluait les patients diabétiques de type 2 présentant des critères de syndrome métabolique, dont nous avons exploré le statut thyroïdien.

150 patients ont répondu à nos critères d'inclusion. La moyenne d'âge était de 63,4 ans. 31 patients (20,67%) présentaient une hypothyroïdie avérée, taux supérieur aux 4,1% de la population générale. 6 patients (4%) présentaient une hypothyroïdie fruste, taux équivalent à la population générale. Les patients hypothyroïdiens étaient plus souvent insulinorequiérants et avaient un HDLcholestérol significativement plus bas, malgré traitement, que les euthyroïdiens. Le statut thyroïdien n'avait pas d'influence sur le contrôle tensionnel, le statut coronarien ou le contrôle du diabète.

Nos propositions sont un traitement précoce par metformine en cas d'intolérance au glucose chez les hypothyroïdiens, une supplémentation en hormones thyroïdiennes chez les diabétiques présentant une hypothyroïdie fruste et une anti-agrégation plaquettaire en cas d'hypothyroïdie associée à un diabète métabolique.

SEARCHING FOR A LINK BETWEEN THE DIABETICS OF TYPE 2 AND SUBCLINICAL OR CLINICAL HYPOTHYROIDISM, IN AQUITAINE, FRANCE

SUMMARY

Diabetes mellitus and hypothyroidism are the most endocrinal pathologies seen in casual medicine. Obesity, present stake in public health, fits in with a larger group of symptoms, called the metabolic syndrom. Many international studies showed a positive correlation between the TSH level and some markers of the metabolic syndrom, without foreseeing the kind of this link.

The purpose of our study was to search if there was a link between the diabetics of type 2 with a metabolic syndrom and hypothyroidism, and to explore which markers were specifically changed by thyroidien status.

Our observational, descriptive and multicenter study in Aquitaine, France, was made from November 2013 till April 2014. It included the diabetics of type 2 showing criteria of metabolic syndrom, whose thyroidien status we explored .

150 patients fitted our criteria of inclusion. The average age was 63,4 years old. 31 patients (20,67%) presented a clinical hypothyroidism, an upper level than the 4,1% in the common population. 6 patients (4%) showed a subclinical hypothyroidism , equivalent level to the common population. The hypothyroidien patients were more often treated by insulin and had a significantly lower HDLcholestérol , despite the treatment, than the euthyroidien patients. Thyroidien status didn't have any influence on tensionnel control, coronary status or diabetes control.

Our proposals are an early treatment by metformine in case of intolerance to glucose for hypothyroidiens, a supplementation with thyroid hormones for the diabetics presenting a subclinical hypothyroidism and a platelet drug in case of hypothyroidism linked to a metabolic diabetes.

DISCIPLINE: Médecine Générale

MOTS CLES: Diabète de type 2, Syndrome métabolique, Insulinorésistance, Hypothyroïdie fruste, Hypothyroïdie avérée, Aquitaine

URF DES SCIENCES MEDICALES

Université de Bordeaux – 146 Rue Léo Saignat – 33076 BORDEAUX Cedex