

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en PEDIATRIE

Impact de la fonction thyroïdienne sur l'équilibre métabolique des enfants atteints de diabète de type 1 au CHU d'Angers

MALLET Pauline

Née le 11 novembre 1995 à Vannes (56)

Sous la direction de Dre Lucie LEVAILLANT

Membres du jury

| | |
|----------------------|------------|
| Pr COUTANT Régis | Président |
| Dre LEVAILLANT Lucie | Directrice |
| Dre DONZEAU Aurélie | Membre |
| Dre CHEIGNON Julie | Membre |

Soutenue publiquement le :
14 juin 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée Pauline MALLET
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **22/04/2024**

| |
|----------------------|
| SERMENT D'HIPPOCRATE |
|----------------------|

« Au moment d'être admise 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 de 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :
Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

| | | |
|-----------------------------|---|-----------|
| ABRAHAM Pierre | PHYSIOLOGIE | Médecine |
| ANGOULVANT Cécile | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| ANNWEILER Cédric | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT | Médecine |
| ASFAR Pierre | REANIMATION | Médecine |
| AUBE Christophe | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE | Médecine |
| AUGUSTO Jean-François | NEPHROLOGIE | Médecine |
| BAUFRETON Christophe | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE | Médecine |
| BELLANGER William | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| BELONCLE François | REANIMATION | Médecine |
| BENOIT Jean-Pierre | PHARMACOTECHNIE | Pharmacie |
| BIERE Loïc | CARDIOLOGIE | Médecine |
| BIGOT Pierre | UROLOGIE | Médecine |
| BONNEAU Dominique | GENETIQUE | Médecine |
| BOUCHARA Jean-Philippe | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE | Médecine |
| BOUET Pierre-Emmanuel | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE | Médecine |
| BOURSIER Jérôme | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE | Médecine |
| BOUVARD Béatrice | RHUMATOLOGIE | |
| BRIET Marie | PHARMACOLOGIE | Médecine |
| CALES Paul | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE | Médecine |
| CAMPONE Mario | CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE | Médecine |
| CAROLI-BOSC François-Xavier | GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE | Médecine |
| CASSEREAU Julien | NEUROLOGIE | Médecine |
| CLERE Nicolas | PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE | Pharmacie |
| CONNAN Laurent | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| COPIN Marie-Christine | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES | Médecine |
| COUTANT Régis | PEDIATRIE | Médecine |
| CUSTAUD Marc-Antoine | PHYSIOLOGIE | Médecine |
| CRAUSTE-MANCIET Sylvie | PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE | Pharmacie |
| DE CASABIANCA Catherine | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| DESCAMPS Philippe | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE | Médecine |
| D'ESCATHA Alexis | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL | Médecine |
| DINOMAS Mickaël | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION | Médecine |

| | | |
|------------------------------|--|-----------|
| DIQUET Bertrand | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE | Médecine |
| DUBEE Vincent | MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES | Médecine |
| DUCANCELLE Alexandra | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE | Médecine |
| DUVAL Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE | Pharmacie |
| DUVERGER Philippe | PEDOPSYCHIATRIE | Médecine |
| EVEILLARD Mathieu | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE | Pharmacie |
| FAURE Sébastien | PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE | Pharmacie |
| FOURNIER Henri- Dominique | ANATOMIE | Médecine |
| FOUQUET Olivier | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE | Médecine |
| FURBER Alain | CARDIOLOGIE | Médecine |
| GAGNADOUX Frédéric | PNEUMOLOGIE | Médecine |
| GOHIER Bénédicte | PSYCHIATRIE D'ADULTES | Médecine |
| GUARDIOLA Philippe | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| GUILET David | CHIMIE ANALYTIQUE | Pharmacie |
| HAMY Antoine | CHIRURGIE GENERALE | Médecine |
| HENNI Samir | MEDECINE VASCULAIRE | Médecine |
| HUNAUT-BERGER Mathilde | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| IFRAH Norbert | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| JEANNIN Pascale | IMMUNOLOGIE | Médecine |
| KEMPF Marie | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE | Médecine |
| KUN-DARBOIS Daniel | CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE | Médecine |
| LACOEUILLE FRANCK | RADIOPHARMACIE | Pharmacie |
| LACCOURREYE Laurent | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE | Médecine |
| LAGARCE Frédéric | BIOPHARMACIE | Pharmacie |
| LANDREAU Anne | BOTANIQUE/ MYCOLOGIE | Pharmacie |
| LARCHER Gérald | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES | Pharmacie |
| LASOCKI Sigismond | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION | Médecine |
| LEBDAI Souhil | UROLOGIE | Médecine |
| LEGENDRE Guillaume | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE | Médecine |
| LEGRAND Erick | RHUMATOLOGIE | Médecine |
| LERMITE Emilie | CHIRURGIE GENERALE | Médecine |
| LEROLLE Nicolas | REANIMATION | Médecine |
| LUNEL-FABIANI Françoise | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE | Médecine |
| LUQUE PAZ Damien | HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE | Médecine |
| MARCHAIS Véronique | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE | Pharmacie |
| MARTIN Ludovic | DERMATO-VENEREOLOGIE BIOLOGIE ET MEDECINE DU | Médecine |
| MAY-PANLOUP Pascale | DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION | Médecine |

| | | |
|------------------------------|--|-----------|
| MENEI Philippe | NEUROCHIRURGIE | Médecine |
| MERCAT Alain | REANIMATION | Médecine |
| PAPON Nicolas | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE | Pharmacie |
| PASSIRANI Catherine | CHIMIE GENERALE | Pharmacie |
| PELLIER Isabelle | PEDIATRIE | Médecine |
| PETIT Audrey | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL | Médecine |
| PICQUET Jean | CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE | Médecine |
| PODEVIN Guillaume | CHIRURGIE INFANTILE | Médecine |
| PROCACCIO Vincent | GENETIQUE | Médecine |
| PRUNIER Delphine | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| PRUNIER Fabrice | CARDIOLOGIE | Médecine |
| RAMOND-ROQUIN Aline | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| REYNIER Pascal | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| RICHOMME Pascal | PHARMACOGNOSIE | Pharmacie |
| RINEAU Emmanuel | ANESTHESIOLOGIE REANIMATION | Médecine |
| RIOU Jérémie | BIOSTATISTIQUES | Pharmacie |
| RODIEN Patrice | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES | Médecine |
| ROQUELAURE Yves | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL | Médecine |
| ROUGE-MAILLART Clotilde | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE | Médecine |
| ROUSSEAU Audrey | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES | Médecine |
| ROUSSEAU Pascal | CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE | Médecine |
| ROUSSELET Marie-Christine | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES | Médecine |
| ROY Pierre-Marie | MEDECINE D'URGENCE | Médecine |
| SAULNIER Patrick | BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES | Pharmacie |
| SERAPHIN Denis | CHIMIE ORGANIQUE | Pharmacie |
| SCHMIDT Aline | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| TESSIER-CAZENEUVE Christine | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| TRZEPIZUR Wojciech | PNEUMOLOGIE | Médecine |
| UGO Valérie | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| URBAN Thierry | PNEUMOLOGIE | Médecine |
| VAN BOGAERT Patrick | PEDIATRIE | Médecine |
| VENARA Aurélien | CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE | Médecine |
| VENIER-JULIENNE Marie-Claire | PHARMACOTECHNIE | Pharmacie |
| VERNY Christophe | NEUROLOGIE | Médecine |
| WILLOTEAUX Serge | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE | Médecine |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| AMMI Myriam | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE | Médecine |
| BAGLIN Isabelle | CHIMIE THERAPEUTIQUE | Pharmacie |

| | | |
|------------------------------|---|-----------|
| BASTIAT Guillaume | BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES | Pharmacie |
| BEAUVILLAIN Céline | IMMUNOLOGIE | Médecine |
| BEGUE Cyril | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| BELIZNA Cristina | MEDECINE INTERNE | Médecine |
| BENOIT Jacqueline | PHARMACOLOGIE | Pharmacie |
| BESSAGUET Flavien | PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE | Pharmacie |
| BERNARD Florian | ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE | Médecine |
| BLANCHET Odile | HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION | Médecine |
| BOISARD Séverine | CHIMIE ANALYTIQUE | Pharmacie |
| BRIET Claire | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES | Médecine |
| BRIS Céline | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Pharmacie |
| CANIVET Clémence | GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE | Médecine |
| CAPITAIN Olivier | CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE | Médecine |
| CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| CHEVALIER Sylvie | BIOLOGIE CELLULAIRE | Médecine |
| CHOPIN Matthieu | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| CODRON Philippe | NEUROLOGIE | Médecine |
| COLIN Estelle | GENETIQUE | Médecine |
| DEMAS Josselin | SCIENCES DE LA READAPTATION | Médecine |
| DERBRE Séverine | PHARMACOGNOSIE | Pharmacie |
| DESHAYES Caroline | BACTERIOLOGIE VIROLOGIE | Pharmacie |
| DOUILLET Delphine | MEDECINE D'URGENCE | Médecine |
| FERRE Marc | BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| FORTRAT Jacques-Olivier | PHYSIOLOGIE | Médecine |
| GHALI Maria | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| GUELFF Jessica | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| HAMEL Jean-François | BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE | Médicale |
| HELESBEUX Jean-Jacques | CHIMIE ORGANIQUE | Pharmacie |
| HERIVAUX Anaïs | BIOTECHNOLOGIE | Pharmacie |
| HINDRE François | BIOPHYSIQUE | Médecine |
| JOUSSET-THULLIER Nathalie | MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE | Médecine |
| JUDALET-ILLAND Ghislaine | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| KHIATI Salim | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE | Médecine |
| LEGEAY Samuel | PHARMACOCINETIQUE | Pharmacie |
| LEMEE Jean-Michel | NEUROCHIRURGIE | Médecine |
| LE RAY-RICHOMME Anne-Marie | PHARMACOGNOSIE | Pharmacie |
| LEPELTIER Elise | CHIMIE GENERALE | Pharmacie |
| LETOURNEL Franck | BIOLOGIE CELLULAIRE | Médecine |
| LIBOUBAN Hélène | HISTOLOGIE | Médecine |
| MABILLEAU Guillaume | HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE | Médecine |
| MALLET Sabine | CHIMIE ANALYTIQUE | Pharmacie |
| MAROT Agnès | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE | Pharmacie |
| MESLIER Nicole | PHYSIOLOGIE | Médecine |

| | | |
|------------------------------|--|-----------|
| MIOT Charline | IMMUNOLOGIE | Médecine |
| MOUILLIE Jean-Marc | PHILOSOPHIE | Médecine |
| NAIL BILLAUD Sandrine | IMMUNOLOGIE | Pharmacie |
| PAILHORIE Hélène | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE | Médecine |
| PAPON Xavier | ANATOMIE | Médecine |
| PASCO-PAPON Anne | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE | Médecine |
| PECH Brigitte | PHARMACOTECHNIE | Pharmacie |
| PENCHAUD Anne-Laurence | SOCIOLOGIE | Médecine |
| PIHET Marc | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE | Médecine |
| POIROUX Laurent | SCIENCES INFIRMIERES | Médecine |
| PY Thibaut | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| RIOU Jérémie | BIOSTATISTIQUES | Pharmacie |
| RIQUIN Elise | PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE | Médecine |
| RONY Louis | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE | Médecine |
| ROGER Emilie | PHARMACOTECHNIE | Pharmacie |
| SAVARY Camille | PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE | Pharmacie |
| SCHMITT Françoise | CHIRURGIE INFANTILE | Médecine |
| SCHINKOWITZ Andréas | PHARMACOGNOSIE | Pharmacie |
| SPIESSER-ROBELET Laurence | PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE | Pharmacie |
| TEXIER-LEGENDRE Gaëlle | MEDECINE GENERALE | Médecine |
| VIAULT Guillaume | CHIMIE ORGANIQUE | Pharmacie |

AUTRES ENSEIGNANTS

| | | |
|------------------------|--------------------------------------|-----------|
| PRCE | | |
| AUTRET Erwan | ANGLAIS | Santé |
| BARBEROUSSE Michel | INFORMATIQUE | Santé |
| COYNE Ashley-Rose | ANGLAIS | Santé |
| O'SULLIVAN Kayleigh | ANGLAIS | Santé |
| RIVEAU Hélène | ANGLAIS | |
| | | |
| PAST/MAST | | |
| BEAUVAIS Vincent | OFFICINE | Pharmacie |
| BRAUD Cathie | OFFICINE | Pharmacie |
| DILÉ Nathalie | OFFICINE | Pharmacie |
| GUILLET Anne-Françoise | PHARMACIE DEUST PREPARATEUR | Pharmacie |
| MOAL Frédéric | PHARMACIE CLINIQUE | Pharmacie |
| CHAMPAGNE Romain | MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION | Médecine |
| GUITTON Christophe | MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION | Médecine |
| KAASSIS Mehdi | GASTRO-ENTEROLOGIE | Médecine |
| LAVIGNE Christian | MEDECINE INTERNE | Médecine |
| PICCOLI Giorgia | NEPHROLOGIE | Médecine |

| | | |
|------------------|----------------------------|----------|
| POMMIER Pascal | CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE | Médecine |
| SAVARY Dominique | MEDECINE D'URGENCE | Médecine |
| | | |
| PLP | | |
| CHIKH Yamina | ECONOMIE-GESTION | Médecine |

REMERCIEMENTS

Au Professeur Régis Coutant, pour avoir accepté la présidence de ce jury, pour vos enseignements et votre bienveillance tout au long de mon internat, lors de mon stage d'endocrinopédiatrie ainsi que lors de la relecture de cette thèse.

A ma directrice de thèse, la Docteure Lucie Levailant, merci pour ton expertise, ton accompagnement, ta patience et ton soutien tout au long de l'écriture de cette thèse.

Au Docteure Aurélie Donzeau, merci d'avoir accepté de participer à ce jury, merci pour ta bienveillance et tout ce que tu m'as apporté durant mon internat tant sur le plan humain que médical.

Au Docteure Julie Cheignon, merci d'avoir accepté de participer à ce jury, merci de m'avoir fait découvrir la pédiatrie ambulatoire et de m'avoir si bien accueillie en stage.

Au Dre Françoise Troussier, au Dre Catherine Gardin, au Dre Marie-Hélène Vigne, au Dre Isabelle Py, au Dr Antoine Mercier et au Dre Caroline De Backer auprès de qui j'ai tant appris.

A tous les autres médecins et équipes paramédicales qui m'ont transmis tant de connaissances, tout particulièrement le service d'endocrinopédiatrie, de pédiatrie générale et les cabinets de pédiatrie ambulatoire.

A tous les enfants et leurs familles que j'ai croisé lors de mon internat,

A mes co-internes de néonatalogie, Marie-Alix, Estelle, Alvin et Emma, merci de m'avoir appris à être interne, je trébuche moins désormais.

A mes co-internes et amies d'oncopédiatrie, Emma, Zoé et Pauline, merci pour votre soutien et pour la légèreté que vous avez apportée lors de ce stage.

A mes amies de pédiatrie générale, Julie, Anaïs, Émie, Marie et Louise, merci pour ces belles rencontres lors de ce stage et pour cette amitié qui continue de durer.

A mes co-internes d'endocrinopédiatrie, Anthony, Laurana et Coline, merci pour tout ce que vous m'avez appris durant ce stage. Laurana, à mon tour, j'espère que nos chemins tant professionnels que personnels continueront de se croiser.

A l'équipe des Sim Awards, Marie-Liesse, Emma et Emmanuelle, pour cette expérience pleine de rebondissements.

Aux amis de l'internat de Cholet, merci pour ces six premiers mois d'internat, malgré le confinement, le travail et les gardes, la douceur et la fête n'ont pas manquées.

Aux amis angevins, tout particulièrement, Adèle, merci pour cette amitié, pour ton soutien et pour nos prouesses en swing ! Gabriel et Charline, merci pour votre soutien et vive la fête des fleurs.

A mes amies Brestoises, Alis, Emma, Fiona, Marie, Clémence, Lucie, Caroline et Sarah, merci pour ces voyages, ces moments d'amitié et tout ce que l'on va continuer de partager.

A mes colocataires et amies d'externat, Caroline et Anna, merci pour votre soutien inébranlable durant ces années et pour ces belles soirées de collocation partagées.

A Nolwenn, merci pour ton amitié sans faille depuis toutes ses années (presque 20 ans maintenant...) pour ton soutien lors des épreuves et les beaux moments de la vie, ta bienveillance, ton écoute, j'ai hâte que nos aventures continuent.

A mes parents, même si vos étoiles brillent maintenant depuis longtemps dans le ciel, sans l'amour et la confiance que vous m'avez apportés dans l'enfance, je ne serais probablement pas arrivée jusque-là.

A mon grand-père Régis, toi qui étais un peu allergique aux médecins, malgré les années qui passent, je n'oublie pas tout ton soutien et tout ce que tu m'as transmis.

REMERCIEMENTS

A mes oncles et tantes, Sophie et Thierry, Bénédicte et Gilles, René et Véronique, Stéphane et Magalie, merci pour votre soutien durant ces longues années, pour votre amour, votre écoute et le relai que vous acceptez de prendre.

A mes cousins et cousines, Elsa, Alys, Sarah, Lola, Olivier, Léo, Quentin et Nicolas, merci pour cette famille, pour tous les beaux souvenirs, pour votre soutien et d'avoir su égayer ces moments de vie, j'espère de tout cœur que nous continuerons de partager de beaux moments ensemble. Merci également à Fearghus et les deux petits derniers Louie et Juno.

A Manon, ma petite sœur en or, dont je suis si fière, merci d'être celle que tu es, sans ton soutien et ton amour inépuisable, rien n'aurait été possible. De belles années nous attendent !

A Alexandre, pour ton amour inconditionnel, pour toute la douceur que tu m'apportes et ton soutien inestimable au quotidien et lors de l'écriture de cette thèse.

Liste des abréviations

[illegible]

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

RESUME

INTRODUCTION

MÉTHODES

1. **Modèle de l'étude et participants.**
2. **Collection des données cliniques et biologiques.**
3. **Critères de jugement.**
4. **Analyses statistiques.**

RÉSULTATS

1. **Caractéristiques de la population.**
2. **Évaluation de l'équilibre métabolique selon les quartiles de TSH.**
3. **Auto-immunité thyroïdienne, équilibre métabolique et quartiles de TSH.**
4. **Étude de la relation entre la TSH en variable continue et l'HbA1c dans la cohorte entière.**
5. **Étude de la relation entre la TSH en variable continue et l'HbA1c dans le sous-groupe de patients bien équilibrés.**

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

Impact de la fonction thyroïdienne sur l'équilibre métabolique des enfants atteints de diabète de type 1 au CHU d'Angers .

Auteurs

Pauline Mallet¹, Aurélie Donzeau¹, Natacha Bouhours-Nouet^{1,2}, Jessica Amsellem-Jager¹, Emmanuelle Labarre¹ , Régis Coutant^{1,2}, Lucie Levailant^{1,2}

¹ Department of Pediatric Diabetology, University Hospital of Angers, 49933 Angers Cedex 9, France.

² Reference Center for Rare Diseases of Thyroid and Hormone Receptivity, University Hospital of Angers, 49000 Angers, France

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes de l'enfant. L'équilibre du diabète, qui dépend principalement de l'observance thérapeutique, est essentiel pour prévenir les complications à l'âge adulte et dépend principalement de l'observance thérapeutique. De plus, l'apparition d'une dysthyroïdie est associée à une altération de l'équilibre du diabète. En effet, dans une cohorte de plus de 400 adultes atteints de diabète de type 2, une TSH dans les normes hautes était associée à une HbA1c plus élevée et à un moins bon équilibre métabolique. Cependant, il n'y a pas eu d'étude à notre connaissance de l'impact des valeurs de TSH dans les normes sur l'équilibre métabolique chez les patients atteints d'un diabète de type 1. L'objectif principal de cette étude est donc de rechercher une association entre les valeurs de TSH dans les normes réparties en quartiles et l'HbA1c chez des enfants atteints de diabète de type 1 au CHU d'Angers. Enfin, les facteurs influençant l'HbA1c seront recherchés, d'abord dans la cohorte entière puis uniquement dans le sous-groupe de patients bien équilibrés, permettant de limiter le poids de l'observance thérapeutique sur l'HbA1c.

Sujets et Méthodes

Les enfants et adolescents de moins de 18 ans, atteint de diabète de type 1 selon les critères de l'ISPAD 2022, ayant une TSH dans les normes sans traitement par lévothyroxine et ayant eu un bilan annuel en 2022 ont été inclus dans l'étude. Le critère de jugement principal était la recherche d'une association entre les quartiles de TSH et l'HbA1c. Une association entre les valeurs de TSH et l'équilibre métabolique (bilan lipidique, pression artérielle, IMC) ainsi que les données glycémiques a également été recherchée. Des analyses univariées et multivariées

ont été réalisées sur la population entière puis dans le sous-groupe de patients bien équilibrés (PBE) ($\text{HbA1c} < 7,5\%$).

Résultats

Dans notre cohorte de 190 patients divisés en quartiles de TSH, l'HbA1c moyenne était $7,7 \pm 0,96\%$ sans différence significative selon les quartiles de TSH (Q1 : $7,67 \pm 0,96\%$, Q2 : $7,72 \pm 1,21\%$, Q3 : $7,76 \pm 0,91\%$, Q4 : $7,64 \pm 0,75\%$; $p = 0,935$). Il n'a pas été retrouvé non plus d'association entre la TSH en variable continue et l'HbA1c dans la cohorte entière ($p=0,590$). Dans le sous-groupe de 84 patients bien équilibrés (PBE) ($\text{HbA1c} < 7,5\%$), il existait une association significative entre la TSH et l'HbA1c en analyse univariée ($p=0,012$). En analyse multivariée, cette association persistait dans ce groupe ($p=0,031$), ainsi que celle avec le TIR ($p<0,001$), en l'absence d'interaction entre la TSH et le TIR ($p=0,469$).

Conclusion

Il n'a pas été retrouvé d'association les valeurs de TSH réparties en quartiles et l'HbA1c chez les enfants atteints de diabète de type 1 euthyroïdiens dans cette étude. Cependant, il existe une association positive entre la TSH et HbA1c dans le sous-groupe patients bien équilibrés, sans interaction avec le TIR, potentiellement expliqué par l'augmentation de la glycation de l'hémoglobine en cas de TSH dans les normes hautes.

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes de l'enfant avec, plus de 100 000 enfants et adolescents de moins de 15 ans nouvellement atteints, chaque année dans le monde (1). Il s'agit d'une maladie auto-immune dans laquelle il existe un déficit de production d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans, liée à une insulite, conduisant à l'hyperglycémie (1,2). Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'apport exogène d'insuline par injections pluriquotidiennes ou par pompe. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est l'outil biologique de référence pour évaluer l'équilibre du diabète, avec un objectif qui se situe habituellement entre 6,5% et 7% chez l'enfant et est corrélée à la glycémie moyenne des trois derniers mois (3). Le contrôle glycémique est essentiel dans la prise en charge du diabète de type 1 afin de prévenir ou retarder l'apparition des complications du diabète (4). L'obtention d'un bon équilibre métabolique durant l'enfance et l'adolescence est principalement dû à une bonne observance mais certaines caractéristiques métaboliques sont également associées à l'équilibre du diabète. En effet, par exemple, il a été montré que l'excès d'adiposité abdominale retrouvée dans l'obésité majeure l'inflammation et la lipotoxicité augmentant l'insulinorésistance pouvant ainsi altérer l'équilibre métabolique (5).

De part une physiopathologie commune, plusieurs maladies auto-immunes sont associées au diabète de type 1 avec environ 30% patients atteints de diabète de type 1 qui développent une autre maladie auto-immune (5). Les dysthyroïdies auto-immunes sont les plus fréquentes avec une prévalence d'environ 3 à 8% chez les enfants atteints de diabète de type 1 (6), suivies par la maladie cœliaque, la gastrite auto-immune et la maladie d'Addison (7). Il est également bien connu que les hormones thyroïdiennes peuvent influencer l'équilibre glycémique et le métabolisme lipidique (5,8) : l'apparition d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie auto-immune est associée à un moins bon équilibre du diabète de type 1 chez l'enfant (9). En effet, l'hypothyroïdie engendre une augmentation des taux de LDL cholestérol

et de cholestérol total (10) et favorise l'insulinorésistance par une augmentation de la latence d'utilisation du glucose par les tissus périphériques (9). Même en l'absence d'hypothyroïdie, des taux de TSH dans la norme haute semblent positivement corrélés aux taux de LDL cholestérol et à l'insulinorésistance chez l'adulte sain (10). Au contraire, l'élévation des taux de T4L et T3L stimule la libération du glucose hépatique majorant la production d'insuline menant aussi à l'insulinorésistance (9,11). Il a aussi été montré que le fait d'avoir une TSH dans les valeurs hautes était positivement associé à un moins bon équilibre glycémique chez les adultes ayant un diabète de type 2 : en effet, la TSH était positivement corrélée aux taux d'HbA1c, de cholestérol total, de taux de triglycérides et à l'IMC dans une étude de plus de 400 patients (12). De plus, une autre étude réalisée chez 490 patients euthyroïdiens diabétiques de type 2 retrouvait également une association entre TSH dans la norme haute, excès d'adiposité abdominale et hypertriglycémie, pouvant potentiellement majorer l'insulinorésistance chez ces patients (13). Il n'y a pas à notre connaissance d'étude recherchant l'association entre les valeurs de TSH dans les normes et l'équilibre glycémique et métabolique des enfants ayant un diabète de type 1. Ainsi, l'objectif principal de cette étude est donc de rechercher une association entre les valeurs de TSH dans les normes réparties en quartiles et l'HbA1c chez des enfants et adolescents euthyroïdiens atteints d'un diabète de type 1, suivis au CHU d'Angers. Puis, les facteurs associés à l'HbA1c seront recherchés dans la cohorte entière. Enfin, ces facteurs associés à l'HbA1c seront analysés uniquement dans le sous-groupe de patients bien équilibrés, permettant de limiter le poids de l'observance thérapeutique sur l'HbA1c.

MÉTHODES

1. Modèle de l'étude et participants.

Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans le service de diabétologie et d'endocrinologie pédiatrique du CHU d'Angers. Les critères d'inclusion étaient : **1)** être un patient âgé de 0 à 18 ans atteints d'un diabète de type 1 selon les critères diagnostiques de l'ISPAD 2022 (1), ayant **2)** des valeurs de TSH dans les normes en l'absence de traitement par lévothyroxine, et **3)** ayant eu un bilan annuel de diabète réalisé en 2022 au CHU d'Angers.

2. Collection des données cliniques et biologiques.

Les données médicales ont été extraites des dossiers médicaux informatisés et ont été recueillies rétrospectivement. Pour chaque patient, les données médicales concernaient les antécédents personnels et familiaux, les données cliniques, biologiques et le typage HLA au diagnostic de diabète.

Lors du bilan annuel, les données cliniques recueillies étaient le poids, la taille (permettant le calcul de l'IMC grâce au rapport du poids/taille²), les pressions artérielles systolique et la pression artérielle diastolique (en mmHg) et la dose d'insuline prescrite par jour (en unités d'insuline).

Quand les patients portaient un capteur de mesure continue du glucose, les données glycémiques recueillies étaient : les valeurs de temps dans la cible (ou time in range (TIR)), soit une glycémie entre 70 et 180 mg/dl, le temps sous la cible (ou time below range (TBR)) soit une glycémie < 70 mg/dl, le temps au-dessus de la cible (ou time above range (TAR)) soit une glycémie > 180 mg/dl et le coefficient de variation glycémique (CV) (14). Les dosages biologiques recueillis étaient : la TSH (Atellica IM Siemens, Munich, Allemagne), les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) (Centaur Siemens, Munich, Allemagne) et l'HbA1c veineuse (Tosoh G8, San Francisco). Si le patient

était âgé d'au moins 10 ans, le bilan lipidique était également recueilli et comprenait le LDL cholestérol, le cholestérol total, le HDL cholestérol et les triglycérides (Advia Chemistry Xpt, Siemens, Munich, Allemagne). Dans notre laboratoire, les taux de TSH normaux étaient compris entre 0,480 et 4,2 mUI/L. Des taux d'anticorps anti-Tg et anti-TPO supérieurs à 33 UI/L et 60 UI/L respectivement étaient considérés comme positifs. Le bilan lipidique et les pressions artérielles systolique et diastolique ont été exprimés en déviation standard selon l'âge en utilisant les valeurs françaises de références pour les enfants et adolescents de 7 à 20 ans (15). L'IMC a également été exprimé en déviation standard en utilisant les logiciels anthrocalcul (WHO, anthrocalculplus 0-5 ans et 5-19 ans software, 2007) (16).

3. Critères de jugement.

Le critère de jugement principal était la recherche d'une association positive entre une valeur de TSH dans les normes et l'HbA1c chez les enfants et adolescents suivis pour un diabète de type 1. Les critères de jugements secondaires étaient la recherche d'une association entre les valeurs de TSH et l'équilibre métabolique du diabète (bilan lipidique, pression artérielle, IMC) ainsi que les données glycémiques (TIR, TAR, CV, TBR).

4. Analyses statistiques.

Les variables quantitatives continues étaient exprimées en moyenne et déviation standard (DS), Les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs et pourcentages. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R Core Team 2019, R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche) (17). Le seuil de significativité était retenu pour $p < 0,05$. La population de l'étude a d'abord été divisée selon les quartiles de TSH, les données quantitatives ont été comparées par ANOVA et les données qualitatives par un test de Fisher. Des régressions linéaires univariées et multivariées des facteurs influençant le taux d'HbA1c ont été réalisées sur l'ensemble de la population puis uniquement dans le sous-groupe de

patients bien équilibrés (PBE) (définies dans cette étude par une HbA1c < 7,5%) afin de s'affranchir d'une quantité d'insuline reçue insuffisante (prescrite ou administrée) qui pourrait alors, ne pas refléter le réel degré d'insulinorésistance du patient.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population.

Parmi les 392 patients enfants et adolescents atteints de diabète de type 1, suivis au CHU d'Angers en 2022, 249 ont eu un bilan annuel en 2022 dans le service de diabétologie pédiatrique : 17 ont été exclus pour un âge supérieur ou égal à 18 ans (dont 2 traités par lévothyroxine), 26 ont été exclus car il n'était pas retrouvé au moins un anticorps associé au diabète de type 1 (dont 2 traités par lévothyroxine) et 16 ont été exclus car leur TSH lors du bilan annuel n'était pas dans les normes du laboratoire (dont 3 traités par lévothyroxine) (figure 1). Au total, 190 patients ont été inclus dans l'étude. Le taux de TSH moyen était de 2,01 mUI/l avec des taux allant de 0,720 mUI/L à 4,18 mUI/L. L'âge moyen lors du bilan annuel était d'environ 12 ans avec une durée d'évolution moyenne du diabète de presque 6 ans. La majorité des patients étaient traités par pompe à insuline (83,7%) (tableau I).

2. Équilibre métabolique selon les quartiles de TSH.

La TSH a été divisée en quartiles : Q1 allant de 0,620 mUI/L à 1,390 mUI/L, Q2 allant de 1,390 mUI/L à 1,840 mUI/L, Q3 allant de 1,840 mUI/L à 2,570 mUI/L, Q4 allant de 2,570 mUI/L à 4,180 mUI/L (tableau I). Les données démographiques étaient similaires entre les quartiles. L'HbA1c moyenne dans le 1^{er} quartile était de $7,67 \pm 0,96\%$, $7,72 \pm 1,21\%$ dans le 2^{ème} quartile, $7,76 \pm 0,91\%$ dans le 3^{ème} quartile et $7,64 \pm 0,75\%$ dans 4^{ème} quartile, sans différence significative selon les quartiles de TSH ($p = 0,935$) (tableau I). Il n'y avait pas non plus de différence significative du TIR, TAR, TBR et CV entre les quartiles. De même, le bilan lipidique, la dose d'insuline/kg/jour prescrite et les données métaboliques cliniques (PA, IMC) étaient homogènes entre les groupes (tableau I). Toutefois, le pourcentage de patients ayant des anticorps anti-thyroïdiens en taux significatifs augmentaient significativement avec le quartile de TSH ($p=0,037$) alors même que la TSH reste dans des valeurs normales (tableau

I). De plus, la présence d'anticorps anti-IA2, anti-ZNT8 et la présence d'un génotype HLA prédisposant était significativement différente entre les quartiles ($p=0,002$, $p=0,026$ et $p=0,011$, respectivement).

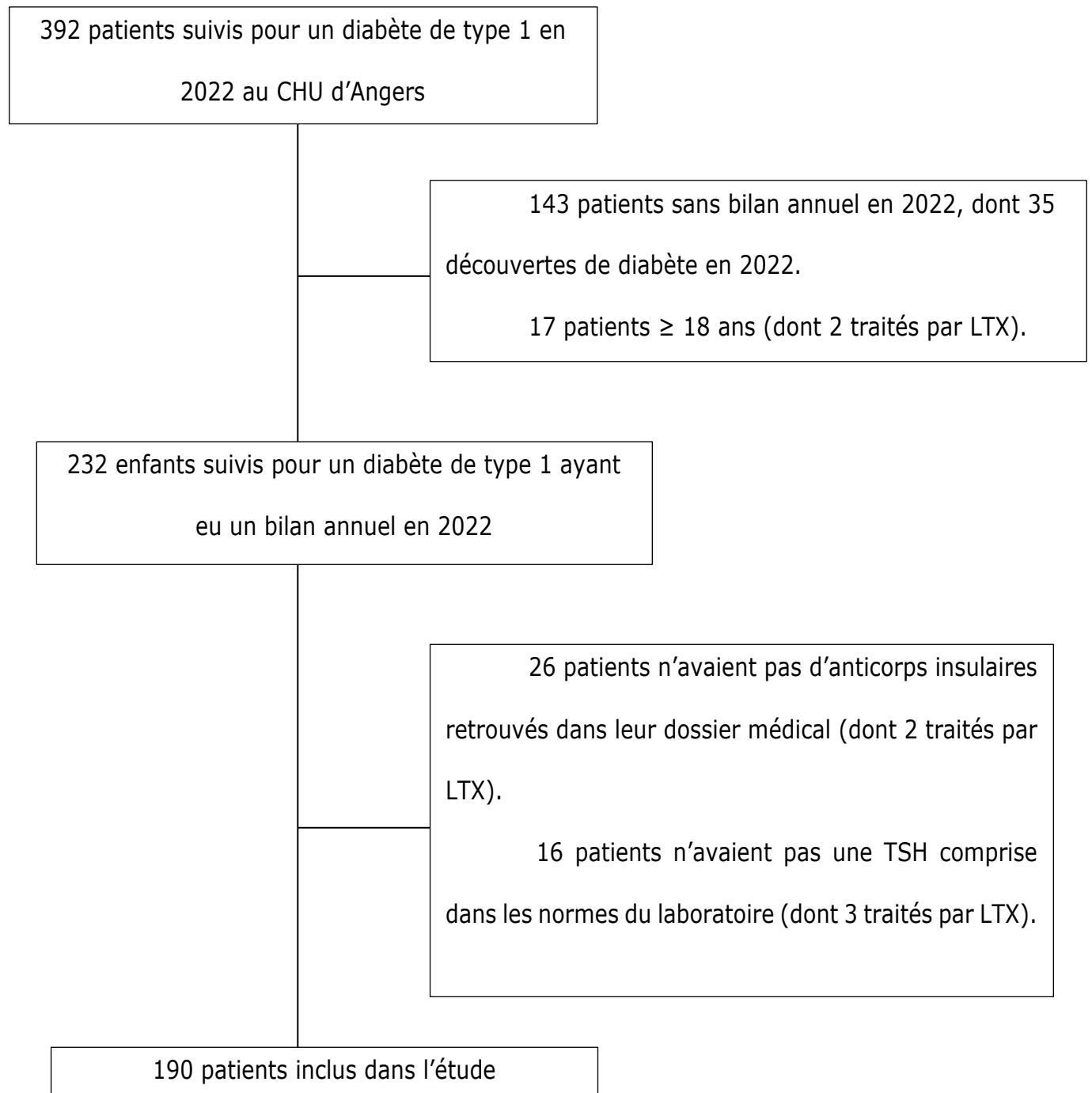


Figure 1 : Diagramme de flux représentant les patients inclus dans l'étude.

AC : anticorps, LTX : lévothyroxine.

Tableau I : Caractéristiques des patients suivis pour un diabète de type 1 selon les quartiles de TSH.

| Variables | Total | Q1(0,62-1,39) | Q2(1,39-1,84) | Q3(1,84-2,57) | Q4(2,57-4,18) | p |
|---|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|-------------------|
| Nombre de patients | 190 | 48 | 47 | 47 | 48 | |
| Age, en années | 12,15 ± 3,73 | 12,12 ± 3,6 | 12,43 ± 3,53 | 11,77 ± 3,89 | 12,27 ± 3,88 | 0,853* |
| Genre, féminin | 95 (50,0 %) | 23 (47,9 %) | 25 (53,2 %) | 26 (55,3 %) | 21 (43,8 %) | 0,679** |
| Antécédents familiaux de DT1 (n=96) | 37 (19,5 %) | 7 (14,6 %) | 8 (17 %) | 10 (21,3 %) | 12 (25 %) | 0,616** |
| Antécédents familiaux de maladie AI (n=141) | 49 (25,8 %) | 11(22,9 %) | 11 (23,4 %) | 12(25,5 %) | 15(31,2 %) | 0,782** |
| Durée d'évolution du diabète, en années | 5,88 ± 3,79 | 6,10 ± 3,77 | 5,92 ± 3,99 | 5,47 ± 3,91 | 6,02 ± 3,59 | 0,855 * |
| Ac Anti. Insuline positifs (n= 84) | 18 (9,5 %) | 5 (10,4 %) | 3 (6,4 %) | 5 (10,6 %) | 5 (10,4 %) | 0,888** |
| Ac Anti.IA2 positifs (n=35) | 21 (11,1 %) | 3 (6,2 %) | 8 (17 %) | 9 (19,1 %) | 1 (2,1 %) | 0,002** |
| Ac Anti.GAD positifs (n=163) | 129 (67,9 %) | 32 (66,7 %) | 32 (68,1 %) | 28 (59,6 %) | 37 (77,1 %) | 0,279** |
| Ac Anti.ilots positifs (n=176) | 159 (83,7 %) | 43 (89,6%) | 41 (87,2 %) | 35 (74,5 %) | 40 (83,3 %) | 0,469** |
| Ac Anti.ZNT8 positifs (n=9) | 8 (4,2 %) | 0 (0 %) | 4 (8,5 %) | 4 (8,5 %) | 0(0 %) | 0,026** |
| HLA prédisposant (n=148) | 143 (75.3 %) | 41 (85.4 %) | 33 (70.2 %) | 28 (59.6 %) | 41 (85.4 %) | 0,011** |
| Acidocétose au diagnostic (n=167) | 62 (32,6 %) | 17(35,4 %) | 9 (19,1 %) | 16 (34 %) | 20 (41,7 %) | 0,383** |
| Maladie cœliaque (n=189) | 6 (3,2 %) | 1 (2,1 %) | 1 (2,1 %) | 3 (6,4 %) | 1 (2,1 %) | 0,636** |
| Maladie d'Addison (n=190) | 1 (0,5 %) | 0 (0 %) | 1 (2,1 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0,495** |
| Gastrite auto-immune (n=190) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 1,000** |
| TIR (n=171), en % | 51,21 ± 15,27 | 50,32 ± 14,01 | 51,94 ± 18,18 | 52,77 ± 14,01 | 49,93 ± 14,69 | 0,808* |
| TAR (n=170), en % | 42,70 ± 16,38 | 40,53 ± 16,58 | 43,65 ± 18,34 | 41,80 ± 15,09 | 44,65 ± 15,45 | 0,655* |
| TBR (n=172), en % | 5,67 ± 6,88 | 7,77 ± 10,64 | 4,20 ± 4,44 | 5,52 ± 4,39 | 5,29 ± 5,88 | 0,107* |
| CV (n=121), en % | 44,01 ± 8,15 | 44,80 ± 9,21 | 42,40 ± 9,97 | 45,36 ± 7 | 43,54 ± 6,22 | 0,532* |
| Pompe(n=190) | 159 (83,7 %) | 37 (77,1 %) | 39 (83 %) | 39 (83 %) | 44 (91,7 %) | 0,272** |
| Boucle fermée (n=190) | 25 (13,2 %) | 6 (12,5 %) | 6 (12,8 %) | 6 (12,8 %) | 7 (14,6 %) | 1,000** |
| Dose insuline/jour (n=143), en unités | 51 ± 31 | 45,7 ± 23,4 | 53,6 ± 5,5 | 46,3 ± 24,9 | 59,3± 45,8 | 0,195* |
| Dose insuline/kg/jour (n=142), en unités/kg/jour | 0,96 ± 0,29 | 0,89 ± 0,18 | 1 ± 0,33 | 0,97 ± 0, 28 | 1,00 ± 0,36 | 0,313* |
| TSH, en mUI/L | 2,01 ± 0,81 | 1,08 ± 0,18 | 1,64 ± 0,15 | 2,19 ± 0,19 | 3,13 ± 0,43 | <0,001* |
| Ac anti thyroïdiens en taux significatifs (n=190) | 46 (24,2 %) | 8 (16,7 %) | 8 (17 %) | 11 (23,4 %) | 19 (39,6 %) | 0,037** |
| Ac anti-Tg positifs (n=190) | 35 (18,4 %) | 7 (14,6 %) | 8 (17 %) | 9 (19,1 %) | 11 (22,9 %) | 0,710** |
| Ac anti-TPO positifs (n=190) | 28 (14,7 %) | 4 (8,3 %) | 3 (6,4 %) | 7 (14,9 %) | 14 (29,2 %) | 0,010** |
| HbA1C (n= 189), en % | 7,70 ± 0,96 | 7,67 ± 0,96 | 7,72 ± 1,21 | 7,76 ± 0,91 | 7,64 ± 0,75 | 0,935* |
| CT (n=140), en mmol/L | 4,44 ± 0,77 | 4,50 ± 0,63 | 4,42 ± 0,85 | 4,34 ± 0,79 | 4,51 ± 0,80 | 0,773* |
| CT (n= 135), en DS | 0,20 ± 0,98 | 0,33 ± 0,87 | 0,26 ± 0,98 | -0,07 ± 1,06 | 0,28 ± 1,01 | 0,353* |
| LDL (n=140), en mmol/L | 2,39 ± 0,85 | 2,51 ± 0,60 | 2,27 ± 0,70 | 2,40 ± 1,31 | 2,40 ± 0,62 | 0,717* |
| LDL (n=135), en DS | -0,59 ± 1,30 | -0,37 ± 1,09 | 0,68 ± 1,14 | -0,94 ± 1,77 | - 0,37 ± 1,10 | 0,229* |
| TG (n=140), en mmol/L | 1,16 ± 1,38 | 1,31 ± 2,12 | 1,06 ± 0,58 | 1,04± 0,69 | 1,25 ± 1,57 | 0,802* |
| TG (n=135), en DS | 0,45 ± 1,08 | 0,33 ± 1,14 | 0,52 ± 1,07 | 0,39 ± 1,26 | 0,52 ± 0,89 | 0,861* |
| HDL (n=140), en mmol/L | 1,51 ± 0,41 | 1,50 ± 0,40) | 1,55 ± 0,44 | 1,44 ± 0,44 | 1,57 ± 0,35 | 0,558* |
| HDL (n=135), en DS | 0,38 ± 1,54 | 0,25 ± 1,52 | 0,63 ± 1,53 | -0,07 ± 1,85 | 0,62 ± 1,17 | 0,199* |
| PAS (n =170), en mmHg | 111,99 ± 10,38 | 110,78 ± 9,05 | 111,77 ± 10,12 | 112,33 ± 9,88 | 113,30 ± 12,57 | 0,728* |
| PAS (n=159), en DS | -0,13 ± 0,94 | -0,24 ± 0,91 | 0,26 ± 0,92 | 0,01 ± 0,84 | -0,01 ± 1,07 | 0,421* |
| PAD (n =170), en mmHg | 67,43 ± 8,74 | 65,35 ± 7,26 | 69,07 ± 8,59 | 69,00 ± 9,52 | 66,45 ± 9,32 | 0,114* |
| PAD (n=159), en DS | 0,35 ± 1,11 | 0,10 ± 0,94 | 0,49 ± 1,13 | 0,52 ± 1,17 | 0,26 ± 1,17 | 0,292* |
| IMC (n=189), en Kg/m2 | 20,04 ± 4,01 | 19,70 ± 3,78 | 20,34 ± 3,89 | 19,37 ± 3,35 | 20,73 ± 4,83 | 0,351* |
| IMC (n=189), en DS | 0,48 ± 1,13 | 0,26 ± 1,22 | 0,54 ± 1,21 | 0,41 ± 0,90 | 0,69 ± 1,15 | 0,290* |

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type. Les données qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentage. La valeur p représente la différence statistique entre les groupes. La valeur n représente le nombre de patients pour lequel la donnée est disponible lorsqu'il existe des données manquantes.

AC : anticorps, AI : auto-immune, CT : cholestérol total, CV :coefficient de variation, DS : déviation standard ,HDL : high density lipoprotein , IMC : indice de masse corporelle , LDL : low density lipoprotein, PAD : pression artérielle diastolique, PAS :pression artérielle systolique, Q : quartiles ,TAR :temps au-dessus de la cible, TBR : temps en dessous de la cible, TG : triglycérides, TIR : temps en dessous de la cible.

* : test statistique ANOVA , ** : test exact de Fisher

3. Équilibre métabolique et quartiles de TSH chez les patients dénués d'auto-immunité thyroïdienne.

Seuls les patients sans anticorps anti-thyroïdiens ont été étudiés dans un deuxième temps, du fait d'une différence significative entre les quartiles concernant la présence d'anticorps anti-thyroïdiens en taux significatifs qui pourraient éventuellement masquer une association. Il n'y avait pas d'association significative entre les quartiles de TSH et l'HbA1c ($p=0,671$) (tableau I supplémentaire, en annexe (V)). Il existait cependant un taux de LDL cholestérol (en DS) qui différait significativement selon le quartile de TSH : il était de $-0,21 \pm 1,04$ DS, dans le 1^{er} quartile, $-0,82 \pm 0,95$ DS, dans le 2^{ème} quartile, $-1,17 \pm 1,35$ DS dans le 3^{ème} quartile et de $-0,31 \pm 1,13$ DS dans le 4^{ème} quartile ($p=0,010$). Il semble exister une tendance à une PAD différente selon le quartile de TSH : elle était d'environ 5 mmHg plus élevée dans les 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} quartiles de TSH par rapport au 1^{er} quartile de TSH ($p=0,081$) (tableau I supplémentaire, en annexe (V)).

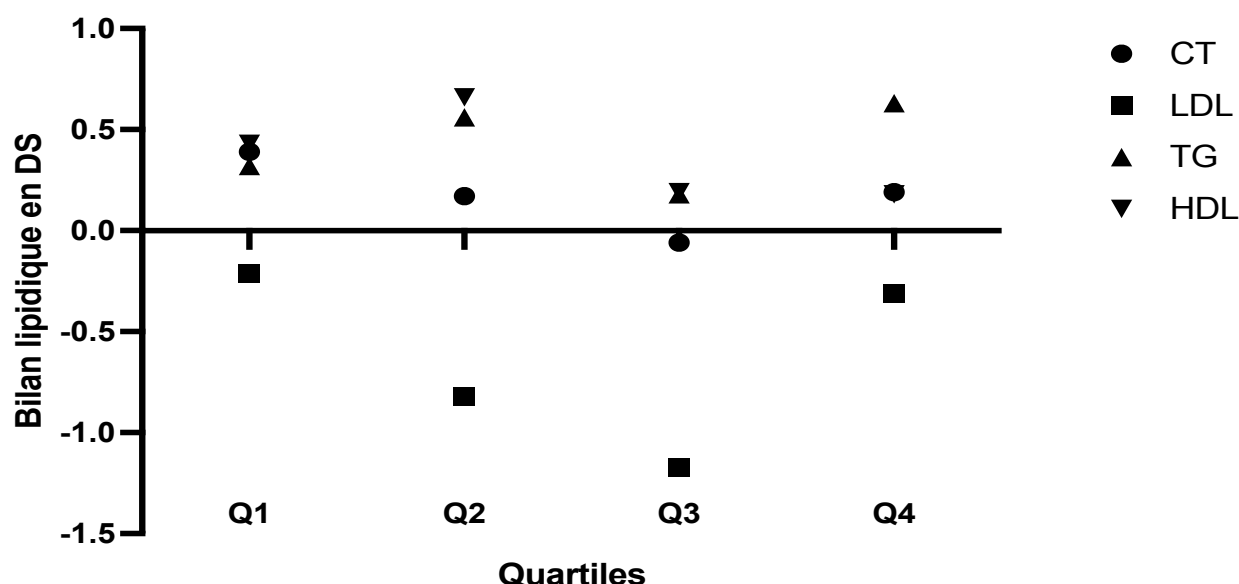


Figure 2 : Bilan lipidique (en DS) en fonction des quartiles de TSH chez les patients sans anticorps anti-thyroïdiens en taux significatifs. CT: cholestérol total, DS : déviation standard, HDL : high density lipoproteins. LDL: low density lipoproteins, Q : quartiles, TG : triglycérides.

4. Relation entre la TSH en variable continue et l'HbA1c dans la cohorte entière.

Pour les 190 patients euthyroïdiens, l'analyse univariée ne retrouvait pas de relation entre la TSH et l'HbA1c en variable continue ($p = 0,812$)(figure 3, tableau II supplémentaire, en annexe(VI)). L'HbA1c était de manière attendue associée au TIR ($p < 0,001$) et à l'âge ($p = 0,037$). En revanche, il n'y avait pas non plus d'association avec le CV, l'IMC, la durée d'évolution du diabète, le genre et la présence d'anticorps anti-thyroïdiens en taux significatifs (tableau II supplémentaire, en annexe (VI)).

Après ajustement sur l'âge, le genre, la durée d'évolution du diabète, l'IMC, le TIR, le CV et la présence de taux significatifs d'anticorps anti-thyroïdiens, il n'y avait pas de relation entre la TSH et l'HbA1c dans cette cohorte entière ($p = 0,590$)(tableau II).

5. Relation entre la TSH en variable continue et l'HbA1c dans le sous-groupe de patients bien équilibrés.

Pour essayer de limiter l'effet de l'observance, nous avons étudié la relation entre la TSH et l'HbA1c uniquement dans le sous-groupe des patients bien équilibrés (PBE) (HbA1c $< 7,5$ % dans cette étude), soit chez 84 patients, dont les caractéristiques sont décrites dans le Tableau III. Au sein de ce sous-groupe de PBE, il existait, en analyse univariée, une corrélation positive entre la TSH et l'HbA1c ($r = 0,14$; IC95% [0,03 ; 0,25]; $p = 0,012$) (figure 4). L'HbA1c était également positivement associée à la dose d'insuline prescrite/kg/jour ($p = 0,015$) et au CV ($p = 0,002$) en analyses univariées (tableau III supplémentaire, en annexe (VII)). En ajustant sur l'âge, le genre, la durée d'évolution du diabète l'IMC, le TIR, le CV et la présence de taux significatifs d'anticorps anti-thyroïdiens, l'association entre la TSH et l'HbA1c persistait de manière significative ($p = 0,031$), ainsi que celle avec le TIR ($p < 0,001$), en l'absence d'interaction entre la TSH et le TIR ($p = 0,469$) (tableau IV).

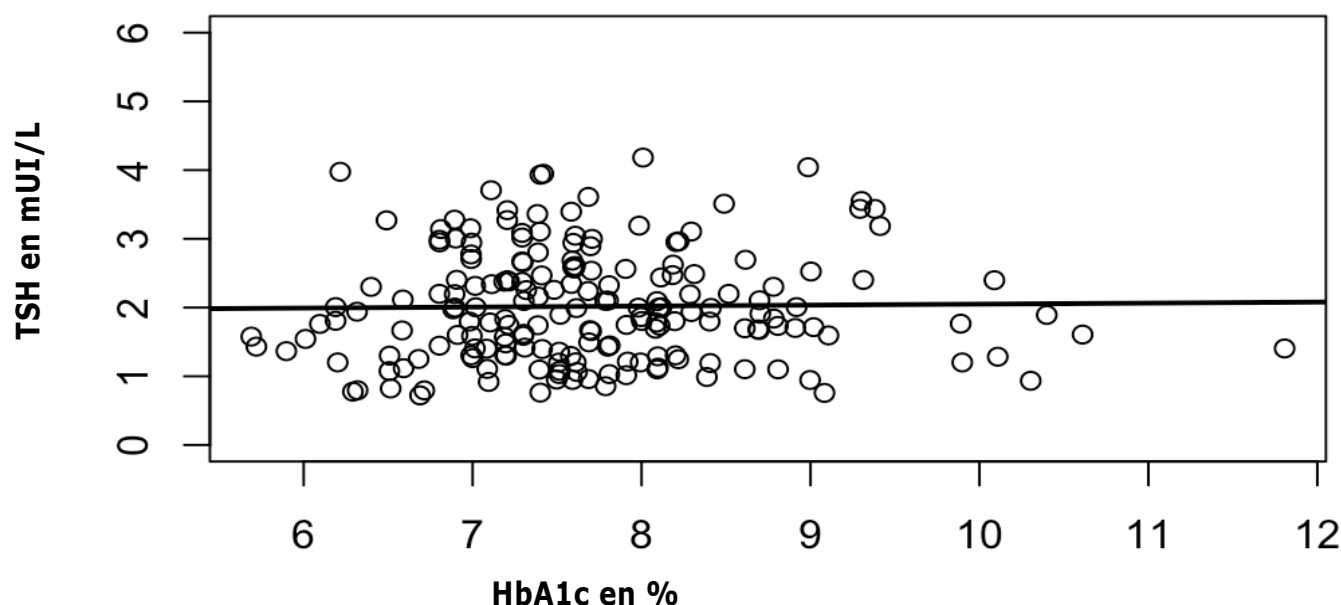


Figure 3 : Régression linéaire entre TSH et HbA1c dans la population entière,

$n=190$ ($r = 0,02$; 95% IC 95% [0,15;0,19] ; $p = 0,812$).

Tableau II : Analyse multivariée des facteurs pouvant influencer l'HbA1c dans la population globale.

| | Bêta | IC 95% | valeur p |
|--|-------------|---------------|------------------------------|
| TSH | -0,04 | [-0,19;0,11] | 0,590 |
| TIR | -0,04 | [-0,05;0,03] | <2e-16 |
| CV | -0,05 | [-0,02;0,01] | 0,537 |
| IMC | -0,05 | [-0,15;0,05] | 0,351 |
| Durée d'évolution du diabète | -0,03 | [-0,03;0,03] | 0,818 |
| Age | 0,02 | [-0,01;0,06] | 0,157 |
| Genre | -0,19 | [-0,42;0,04] | 0,108 |
| Taux significatifs d'anticorps anti-thyroïdiens | 0,01 | [-0,31;0,33] | 0,937 |

Age en années, bêta : coefficient de régression, CV : coefficient de variation, durée d'évolution du diabète en années, IC : intervalle de confiance, genre(homme/femme), IMC : indice de masse corporelle, taux significatifs d'anticorps anti-thyroïdiens (oui/non), TIR : time in range, valeur p : association significative.

Tableau III : Caractéristiques des patients bien équilibrés (PBE) (définis par une HbA1c < 7,5% dans cette étude).

| Variables | Sous-groupe PBE | Cohorte entière |
|---|------------------------|------------------------|
| Nombre de patients | 84 | 190 |
| Age, en années | 11,96 ± 3,28 | 12,15 ± 3,73 |
| Genre féminin | 40(47,6 %) | 95 (50%) |
| Antécédents familiaux de DT1 (n=42) | 17(20,2 %) | 37 (19,5 %) |
| Antécédents familiaux de maladie AI (n=84) | 21(25 %) | 49 (25,8 %) |
| Durée d'évolution du diabète, en années | 5,85 ± 3,54 | 5,88 ± 3,79 |
| TSH, en mUI/L | 2,06 ± 0,84 | 2,01 ± 0,81 |
| HbA1c, en % | 6,92 ± 0,43 | 7,70 ± 0,96 |
| CT (n=61), en mmol/L | 4,38 ± 0,56 | 4,44 ± 0,77 |
| CT (n=61), en DS | 0,03 ± 0,73 | 0,20 ± 0,98 |
| LDL (n=61), mmol/L | 2,29 ± 0,55 | 2,39 ± 0,85 |
| LDL (n=61), en DS | -0,78 ± 1,03 | -0,59 ± 1,30 |
| TG (n=61), en mmol/L | 1,08 ± 1,29 | 1,16 ± 1,38 |
| TG (n=59), en DS | 0,24 ± 1,09 | 0,45 ± 1,08 |
| HDL(n=61, en mmol/L | 1,54 ± 0,41 | 1,51 ± 0,41 |
| HDL (n=61), en DS | 0,23± 1,66 | 0,38 ± 1,54 |
| Ac anti thyroïdiens | 23(27,4 %) | 46 (24,2 %) |
| Ac anti-Tg | 16 (19 %) | 35 (18,4 %) |
| Ac anti-TPO | 15 (17,9 %) | 28 (14,7 %) |
| PAS (n=77) , en mmHg | 110,04 ± 9,91 | 111,99 ± 10,38 |
| PAS (n=74) , en DS | -0,13 ± 0,97 | -0,13 ± 0,94 |
| PAD (n=77) , en mmHg | 65,82 ± 9,03 | 67,43 ± 8,74 |
| PAD (n=74), en DS | 0,21 ± 1,20 | 0,35 ± 1,11 |
| IMC (n=83), en kg/m2 | 19,30 ± 3,48 | 20,04 ± 4,01 |
| IMC (n=83) , en DS | 0,34 ± 0,95 | 0,48 ± 1,13 |
| TIR (n=82), en % | 60,62± 12,55 | 51,21 ± 15,27 |
| TAR (n=82), en % | 33,03 ± 11,95 | 42,70 ± 16,38 |
| TBR (n=82), en % | 6,17 ± 5,94 | 5,67 ± 6,88 |
| CV (n=64), en % | 43,70 ± 8,71 | 44,01 ± 8,15 |
| Pompe (n=84) | 76(90,5 %) | 159 (83,7 %) |
| Boucle fermée (n= 84) | 22(26,2 %) | 25 (13,2 %) |
| Dose insuline prescrite/jour (n=54), en unités | 41 ± 18,7 | 51 ± 31 |
| Dose insuline prescrite/kg/jour (n=53), en unités/kg/jour | 0,83 ± 0,23 | 0,96 ± 0,29 |

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type. Les données qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentage. La valeur *p* représente la différence statistique entre les groupes. Valeur n : nombre de patients pour lequel la donnée est disponible lorsqu'il existe des données manquantes. AC : anticorps, AI : auto-immune, CV :coefficient de variation, CT : cholestérol , DS : déviation standard, HDL : high density lipoprotein, IMC : indice de masse corporelle ,LDL : low density lipoprotein, PAD : pression artérielle diastolique, PAS :pression artérielle systoliques, TAR :temps au-dessus de la cible TBR : temps en dessous de la cible , TG : triglycérides. TIR : temps dans la cible .

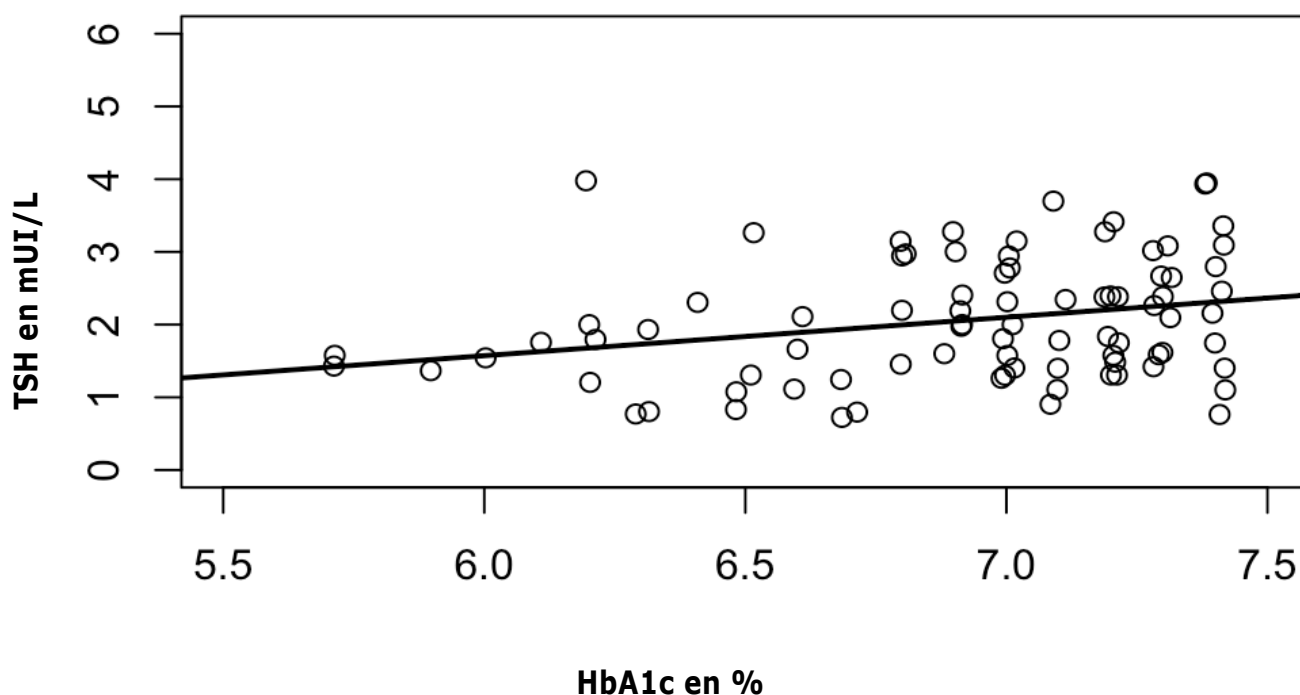


Figure 4 : Régression linéaire entre TSH et HbA1c dans le sous-groupe PBE (HbA1c < 7,5%), n=84 (r = 0,14; IC 95% [0,03 ;0,25] ; p =0,012).

Tableau IV : Analyse multivariée des facteurs pouvant influencer l'HbA1c dans le sous-groupe bien équilibrés (définis par HbA1c < 7,5%).

| | Bêta | IC 95% | valeur p |
|--|-------------|---------------|-----------------|
| TSH | 0,12 | [-0,02;0,24] | 0,031 |
| TIR | -0,01 | [-0,02;0,01] | <0,001 |
| CV | 6e-3 | [-0,01;0,02] | 0,271 |
| IMC | -0,02 | [-0,11;0,07] | 0,708 |
| Durée d'évolution du diabète | 0,01 | [-0,01;0,03] | 0,405 |
| Age | 4e-3 | [-0,03;0,02] | 0,789 |
| Genre | -0,06 | [-0,24;0,11] | 0,459 |
| Taux significatifs d'anticorps anti-thyroïdiens | -0,01 | [-0,26;0,23] | 0,902 |

Age en années, bêta : coefficient de régression, CV : coefficient de variation, durée d'évolution du diabète en années, IC : intervalle de confiance, IMC : indice de masse corporelle genre(homme/femme), taux significatifs d'anticorps anti-thyroïdiens(oui/non), TIR : time in range, valeur p : association significative.

DISCUSSION et CONCLUSION

Dans cette étude de 190 enfants et adolescents atteints d'un diabète de type 1 euthyroïdiens, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le taux d'HbA1c et les quartiles de TSH. Cependant, en étudiant uniquement le sous-groupe des patients bien équilibrés (PBE) (défini par une HbA1c < 7,5% dans cette étude), il existait une relation linéaire entre les taux d'HbA1c et TSH dans les normes en analyse univariée ($p = 0,012$) qui persistait après ajustements ($p = 0,031$). Ainsi, une TSH dans la norme haute pourrait donc influencer l'équilibre glycémique de ces patients.

En effet, l'influence des hormones thyroïdiennes sur les métabolismes lipidique et glycémique est bien connue (9). Or, un mauvais équilibre métabolique peut mener à des complications microvasculaires (neuropathie, néphropathie et rétinopathie) dès 5 à 10 d'évolution du diabète. Aussi, plusieurs études chez des enfants sains ont retrouvé des associations entre les taux de TSH dans les normes, l'équilibre métabolique et les facteurs de risques cardiovasculaires. D'abord, dans une étude rétrospective, réalisée chez plus de 1200 enfants américains sains âgés de 2 à 18 ans, une TSH comprise entre 2,5 et 5 mUI/L était associée à des taux plus élevés de triglycérides, une insulïnémie plus élevée et une insulïnorésistance augmentée en comparaison avec les enfants ayant une TSH < 2,5 mUI/L (18). De plus, dans une étude incluant 150 enfants et adolescents coréens sains, des taux de TSH dans la norme haute augmentaient significativement la glycémie à jeun, l'HbA1c et l'insulïnorésistance (19). Une autre étude incluant près de 25 000 adultes sains, euthyroïdiens mettait également en évidence une relation linéaire entre une TSH dans la norme haute et l'HbA1c, l'insulïnorésistance, l'inflammation, une hyperlipidémie, l'IMC et la pression artérielle (20). Enfin, dans une étude réalisée chez 167 enfants atteints d'un diabète de type 1 retrouvait des taux de LDL cholestérol et triglycérides plus élevés chez les patients ayant des valeurs hautes de TSH dans les normes et une corrélation négative entre TSH et HbA1c (21). Dans notre

cohorte entière, nous n'avons pas retrouvé de lien entre les quartiles de TSH et l'HbA1c ; cependant il existait une association entre la TSH et l'HbA1c chez les patients ayant une HbA1c < 7,5%. Il est possible que l'effet majeur de l'observance thérapeutique sur l'HbA1c masque l'association avec la TSH dans la cohorte entière.

Contrairement à nos résultats, Su et al. avaient retrouvé des taux d'HbA1c et des indices de variabilités glycémiques plus élevées chez les patients ayant une TSH dans les 3^{ème} et 4^{ème} quartiles, dans une large cohorte de 432 patients adultes suivis pour un diabète de type 2, adultes, en euthyroïdie (12). Cependant, la physiopathologie différente du diabète de type 2 ou un simple manque de puissance dans notre étude pourrait également expliquer l'absence de différence retrouvée dans notre population entière. Une autre étude réalisée chez des 77 adultes européens sains en euthyroïdie, n'a pas retrouvé d'association entre HbA1c et valeurs de TSH ($p=0,01$) (22). L'influence mutuelle des hormones thyroïdiennes et du métabolisme glucidique était néanmoins soulignée par l'existence d'une relation inverse entre le taux de glucose interstitiel en continu et les valeurs de TSH, supposant un effet inhibiteur des pics glycémiques sur la sécrétion hypophysaire de TSH (22).

En excluant les patients ayant des taux significatifs d'anticorps anti-thyroïdiens, il existait une différence significative des taux de LDL cholestérol (en déviation standard) ainsi qu'une tendance à une PAD plus élevée dans le 3^{ème} et 4^{ème} quartile, ce qui est en adéquation avec la littérature puisque plusieurs études retrouvent une corrélation positive entre la valeur de TSH et la pression artérielle (systolique et diastolique) chez l'enfant et l'adulte non diabétique (23,24).

L'ensemble de ces études tend à souligner l'association entre une TSH même dans les normes hautes et les métabolismes l'équilibre glycémique et lipidique. En effet, certaines études proposent même de considérer une TSH dans la norme haute comme un marqueur de risque cardiovasculaire (20).

Cette étude possède toutefois certaines faiblesses. Tout d'abord, le taux d'HbA1c est dépendant de la quantité d'insuline, prescrite et administrée. Une des limites importantes de notre étude est la non-connaissance de la quantité d'insuline réellement reçue par le patient. De plus, le taux d'HbA1c reste l'outil de référence pour l'équilibre glycémique du diabète sur les 3 derniers mois, du fait de son accessibilité et de sa corrélation avec le risque de complication micro et macrovasculaires à long terme. Cependant, il est étroitement lié à la durée de vie des érythrocytes (habituellement 80-120 jours), ainsi, tous les facteurs affectant leur durée de vie peuvent également modifier le taux d'HbA1c indépendamment de la glycémie. Aussi, en comparaison avec la mesure continue du glucose, l'HbA1c rend moins compte des variabilités glycémiques quotidiennes (14). Dans notre étude, il n'y avait cependant pas de différence concernant le TIR, TBR, TAR et CV entre les quartiles chez les 159 patients porteurs d'une mesure continue du glucose. De plus, dans le sous-groupe des patients ayant une HbA1c inférieure à 7,5 %, la TSH était corrélée à l'HbA1c indépendamment du TIR . En effet, plusieurs études ont regardé les facteurs non liés au métabolisme glucidique pouvant influencer la glycation de l'hémoglobine : une étude réalisée chez 167 jumeaux (mono ou dizygotes) atteints et non atteints de diabète de type 1, mettait en évidence qu'environ 60% des variations interindividuelles d'HbA1c étaient expliquées par des facteurs génétiques tels que la vitesse de glycation, la perméabilité érythrocytaire au glucose, le taux de 2,3 diphosphoglycerate et le pH, tous impliqués dans le processus de glycation (25,26). Par ailleurs, l'influence du diabète sur la glycosylation de la TSH ou de son récepteur ne semble pas avoir déjà été étudiée. Aussi, dans une étude réalisée chez des 57 adultes indiens sains, l'HbA1c moyenne des patients en hypothyroïdie était significativement plus élevée que le groupe contrôle, associé à un turn-over d'hématies moins importants, pouvant être impliqué dans l'élévation de l'HbA1c (27). Ainsi, une TSH dans la norme haute pourrait, influencer le taux

d'HbA1c indépendamment du métabolisme glucidique, en influençant le processus de glycation par exemple.

Une autre limite est le caractère rétrospectif et transversal des données qui ne permettent pas d'apprécier au mieux l'évolution des données métaboliques et glycémiques au cours du suivi. Enfin, les taux de T4L et T3L n'étant pas mesurés lors du bilan annuel de diabète, nous ne disposons de bilan thyroïdien complet, empêchant notamment l'étude de la sensibilité aux hormones thyroïdiennes.

Une des forces de cette étude est qu'il s'agit à notre connaissance de la première étude chez des enfants euthyroïdiens suivis pour un diabète de type 1, recherchant une association entre les valeurs de TSH dans les normes réparties en quartiles et l'équilibre métabolique. Il existe également dans notre cohorte une augmentation de la proportion de patients ayant des taux significatifs d'anticorps antithyroïdiens selon les quartiles de TSH, suggérant des modifications précoces de l'hormonosynthèse thyroïdienne appuyé par quelques études. D'abord, dans une étude rétrospective, incluant des patients adultes suivis pour un diabète de type 1 et de type 2, euthyroïdiens, le fait d'avoir une TSH > 2,2 mUI/L au diagnostic était un facteur prédictif d'hypothyroïdie (28). De plus, chez des enfants suivis pour un diabète de type 1, le fait d'avoir des taux significatifs d'anticorps antithyroïdiens au diagnostic était également associé à un risque plus important d'hypothyroïdie à court et à long terme (29), soulignant l'importance du dosage annuel d'anti-TPO et anti-Tg, reflétant le risque de dysthyroïdie au cours du suivi (30,31). Les patients ayant une TSH située dans les 3^{ème} et 4^{ème} quartiles pourraient donc constituer des groupes à risque d'hypothyroïdie, pouvant à terme déséquilibrer le diabète. De plus, une autre étude parue en 2022, retrouvait une augmentation significative de l'épaisseur de l'intima chez des femmes en euthyroïdie suivies pour un diabète de type 1, ayant des anticorps

anti-TPO (32) par rapport à celles qui n'en avaient pas, traduisant l'intérêt du dosage régulier de ces derniers, associés à eux seuls à une augmentation du risque cardiovasculaire.

Dans cette étude il n'a pas été retrouvé d'association entre les valeurs de TSH réparties en quartiles et l'HbA1c chez les enfants atteints de diabète de type 1. Il n'y avait pas non plus d'association entre les valeurs de TSH en continue et l'HbA1c dans la population entière. Cependant, le taux d'HbA1c était corrélé à la valeur de TSH dans le sous-groupe de patients ayant une HbA1c < 7,5% , en analyse univariée ($p=0,012$) et persistait en analyse multivariée ($p=0,031$). L'HbA1c en analyse multivariée était également associé ainsi au TIR ($p<0,001$), sans interaction entre la TSH et le TIR ($p=0,469$). Ainsi, une TSH dans la norme haute était associée à une augmentation de l'HbA1c chez ces patients ayant une HbA1c < 7,5% dans cette étude, indépendamment du TIR, potentiellement expliqué par l'augmentation de la glycation de l'hémoglobine en cas de TSH dans les normes hautes. De nouvelles études ayant plus de puissance sont nécessaires afin de confirmer ces données, ce qui pourrait faire discuter l'intérêt d'introduire une supplémentation par lévothyroxine dès que la TSH est dans les valeurs hautes en cas de confirmation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. déc 2022;23(8):1160-74.
2. Leete P, Willcox A, Krogvold L, Dahl-Jørgensen K, Foulis AK, Richardson SJ, et al. Differential Insulinitic Profiles Determine the Extent of β -Cell Destruction and the Age at Onset of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. mai 2016;65(5):1362-9.
3. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler A, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. déc 2022;23(8):1175-87.
4. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. août 1994;125(2):177-88.
5. Lechleitner M, Hoppichler F, Kaser S. Autoimmunerkrankungen bei Typ 1 Diabetes. *Wien Klin Wochenschr*. avr 2016;128(S2):201-3.
6. Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, Buckingham B, Humayun KN, Johannsen J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. déc 2022;23(8):1451-67.
7. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. sept 2015;14(9):781-97.
8. Ogarek N, Mrówka A, Jarosz-Chobot P. Thyroid diseases - ally or enemy of type 1 diabetes in children and adolescents? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;27(2):117-22.

9. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 1 juin 2019;40(3):789-824.
10. Shao F, Li R, Guo Q, Qin R, Su W, Yin H, et al. Plasma Metabolomics Reveals Systemic Metabolic Alterations of Subclinical and Clinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 déc 2022;108(1):13-25.
11. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J Diabetes Res.* 2013;2013:1-9.
12. Su JB, Zhao LH, Zhang XL, Cai HL, Huang HY, Xu F, et al. High-normal serum thyrotropin levels and increased glycemic variability in type 2 diabetic patients. *Endocrine.* juill 2018;61(1):68-75.
13. Giandalia A, Russo GT, Romeo EL, Alibrandi A, Villari P, Mirto AA, et al. Influence of high-normal serum TSH levels on major cardiovascular risk factors and Visceral Adiposity Index in euthyroid type 2 diabetic subjects. *Endocrine.* 1 sept 2014;47(1):152-60.
14. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1270-6.
15. Mellerio H, Alberti C, Druet C, Capelier F, Mercat I, Josserand E, et al. Novel modeling of reference values of cardiovascular risk factors in children aged 7 to 20 years. *Pediatrics.* avr 2012;129(4): e1020-1029.
16. WHO Anthro Survey Analyser and other tools [Internet]. [cité le 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>
17. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cité le 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
18. Nader NS, Bahn RS, Johnson MD, Weaver AL, Singh R, Kumar S. Relationships between thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population. *Thyroid Off J*

Am Thyroid Assoc. déc 2010;20(12):1333-9.

19. Ma CG, Shim YS. Association of Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormones with Cardiometabolic Risk Factors in Euthyroid Children and Adolescents Aged 10-18 Years: A Population-Based Study. *Sci Rep.* 29 oct 2019;9(1):15476.

20. Chang YC, Hua SC, Chang CH, Kao WY, Lee HL, Chuang LM, et al. High TSH Level within Normal Range Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, Hypertension, Inflammation, Hypercoagulability, and the Metabolic Syndrome: A Novel Cardiometabolic Marker. *J Clin Med.* 7 juin 2019;8(6):817.

21. Yuan C, Sun X, Liu Y, Wu J. The thyroid hormone levels and glucose and lipid metabolism in children with type 1 diabetes: a correlation analysis. *Transl Pediatr.* févr 2021;10(2):276-82.

22. Bellastella G, Maiorino MI, Scappaticcio L, Casciano O, Petrizzo M, Caputo M, et al. TSH oscillations in young patients with type 1 diabetes may be due to glycemic variability. *J Endocrinol Invest.* 1 avr 2018;41(4):389-93.

23. Ittermann T, Tiller D, Meisinger C, Agger C, Nauck M, Rettig R, et al. High Serum Thyrotropin Levels Are Associated with Current But Not with Incident Hypertension. *Thyroid.* août 2013;23(8):955-63.

24. Carreras-Badosa G, Puerto-Carranza E, Mas-Parés B, Gómez-Vilarrubla A, Cebrià-Fondevila H, Díaz-Roldán F, et al. Circulating free T3 associates longitudinally with cardiometabolic risk factors in euthyroid children with higher TSH. *Front Endocrinol.* 2023;14:1172720.

25. Cohen RM, Smith EP. Frequency of HbA1c discordance in estimating blood glucose control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* juill 2008;11(4):512-7.

26. Snieder H, Sawtell PA, Ross L, Walker J, Spector TD, Leslie RD. HbA(1c) levels are genetically determined even in type 1 diabetes: evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes.* déc 2001;50(12):2858-63.

27. Bhattacharjee R, Thukral A, Chakraborty PP, Roy A, Goswami S, Ghosh S, et al. Effects of thyroid status on glycated hemoglobin. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1):26-30.
28. Ramasamy V, Kadiyala R, Fayyaz F, Mallipedhi A, Baglioni P, Okosieme OE. Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2011;17(1):26-32.
29. Balsamo C, Zucchini S, Maltoni G, Rollo A, Martini AL, Mazzanti L, et al. Relationships between thyroid function and autoimmunity with metabolic derangement at the onset of type 1 diabetes: a cross-sectional and longitudinal study. *J Endocrinol Invest.* juin 2015;38(6):701-7.
30. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child.* avr 2005;90(4):411-4.
31. Orzan A, Novac C, Miha M, Tirgoviste CI, Balgradean M. Type 1 Diabetes and Thyroid Autoimmunity in Children. *Maedica.* déc 2016;11(4):308-12.
32. Łukawska-Tatańczuk MM, Zieliński J, Franek E, Czupryniak L, Mrozikiewicz-Rakowska B. Is thyroid autoimmunity associated with subclinical atherosclerosis in young women with type 1 diabetes mellitus? *Endokrynol Pol.* 2022;73(2):301-8.

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Diagramme de flux représentant les patients inclus dans l'étude | 10 |
| Figure 2 : Bilan lipidique (en DS) en fonction des quartiles de TSH chez les patients sans anticorps anti-thyroïdiens en taux significatifs..... | 12 |
| Figure 3 : Régression linéaire entre TSH et HbA1c dans la population entière | 14 |
| Figure 4 : Régression linéaire entre TSH et HbA1c dans le sous-groupe ayant une HbA1c < 7,5 % | 16 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I : Caractéristiques des patients suivis pour un diabète de type 1 selon les quartiles de TSH. | 11 |
| Tableau II : Analyse multivariée des facteurs pouvant influencer l'HbA1c dans la population globale..... | 14 |
| Tableau III : Caractéristiques des patients bien équilibrés (PBE) (définis par une HbA1c < 7,5% dans cette étude). | 15 |
| Tableau IV : Analyse multivariée des facteurs pouvant influencer l'HbA1c dans le sous-groupe bien équilibrés (définis par HbA1c < 7,5%). | 16 |
| Tableau II supplémentaire (V) : Caractéristiques des patients n'ayant pas d'anticorps anti-thyroïdiens en taux significatifs..... | I |
| Tableau III supplémentaire (VI) : Régression linéaire simple des facteurs influençant l'HbA1c dans la population entière..... | II |
| Tableau III supplémentaire (VII): Régression linéaire simple des facteurs influençant l'HbA1c parmi le sous-groupe PBE (HbA1c < 7,5%)..... | II |

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| SERMENT D'HIPPOCRATE | D |
| RÉSUMÉ..... | 2 |
| INTRODUCTION..... | 4 |
| MÉTHODES | 6 |
| 1. Modèle de l'étude et participants. | 6 |
| 2. Collection des données cliniques et biologiques..... | 6 |
| 3. Critères de jugement. | 7 |
| 4. Analyses statistiques. | 7 |
| RÉSULTATS..... | 9 |
| 1. Caractéristiques de la population..... | 9 |
| 2. Équilibre métabolique selon les quartiles de TSH..... | 9 |
| 3. Équilibre métabolique et quartiles de TSH chez les patients dénués d'auto-immunité thyroïdienne. | 12 |
| 4. Relation entre la TSH en variable continue et l'HbA1c dans la cohorte entière..... | 13 |
| 5. Relation entre la TSH en variable continue et l'HbA1c dans le sous-groupe de patients bien équilibrés. | 13 |
| BIBLIOGRAPHIE | 22 |
| LISTE DES FIGURES..... | 26 |
| LISTE DES TABLEAUX | 26 |
| TABLE DES MATIERES..... | 27 |
| ANNEXES | I |

Tableau II supplémentaire (V) : Caractéristiques des patients n'ayant pas d'anticorps anti-thyroïdiens

ANNEXES

en taux significatifs.

| Variables | Total | Q1(0,620-1,390) | Q2(1,390-1,840) | Q3(1,840-2,570) | Q4(2,570-4,180) |
|--|---------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Nombre de patients | 144 | 36 | 36 | 35 | 37 |
| Age, en années | 12,01 ± 3,70 | 11,74 ± 3,49 | 12,59 ± 3,50 | 11,61 ± 4,05 | 12,10 ± 3,83 |
| Genre féminin | 70 (48,6 %) | 18 (50,0 %) | 18 (50,0 %) | 20 (57,1 %) | 14 (37,8 %) |
| Antécédents familiaux de DT1 (n = 73) | 21 (14,6 %) | 4 (11,1 %) | 5 (13,9 %) | 6 (17,1 %) | 6 (16,2 %) |
| Antécédents familiaux de maladie AI (n=144) | 30(20,8 %) | 7(19,4 %) | 8(22,2 %) | 7(20,0 %) | 8(21,6 %) |
| Durée d'évolution du diabète, en années | 5,72 ± 3,91 | 6,28 ± 3,95 | 5,69 ± 4,06 | 4,96 ± 3,85 | 5,93 ± 3,83 |
| Anticorps anti-insuline positifs (n = 65) | 14 (9,7 %) | 5 (13,9 %) | 1 (2,8 %) | 4 (11,4 %) | 4 (10,8 %) |
| Anticorps anti-IA2 positifs (n = 29) | 18 (12,5 %) | 2 (5,6 %) | 6 (16,7 %) | 9 (25,7 %) | 1 (2,7 %) |
| Anticorps anti-GAD positifs (n= 123) | 93 (64,6 %) | 22 (61,1 %) | 24 (66,7 %) | 22 (62,9 %) | 25 (67,6 %) |
| Anticorps anti-ilots positifs (n = 133) | 122 (84,7 %) | 33 (91,7 %) | 31 (86,1 %) | 26 (74,3 %) | 32 (86,5%) |
| Anticorps anti ZNT8 positifs (n = 108) | 7 (4,9 %) | 0 (0 %) | 4 (11,1 %) | 3 (8,6 %) | 0 (0 %) |
| HLA prédisposant (n = 112) | 108 (75,0 %) | 33 (91,7 %) | 25 (69,4 %) | 20 (57,1 %) | 30 (81,1 %) |
| Acidocétose (n= 131) | 52 (36,1 %) | 14 (38,9 %) | 8 (22,2 %) | 14 (40,0 %) | 16 (43,2 %) |
| Maladie cœliaque (n =143) | 4 (2,8 %) | 1 (2,8 %) | 1 (2,8 %) | 1 (2,9 %) | 1 (2,7 %) |
| Maladie d'Addison (n= 144) | 0(0 %) | 0 (0%) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0(0 %) |
| Gastrite auto-immune (n = 144) | 0(0 %) | 0(0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0(0 %) |
| TAR (n=129), en % | 42,95 ± 16,57 | 42,03 ± 16,23 | 41,97 ± 18,72 | 43,02 ± 16,30 | 44,69 ± 15,45 |
| TIR (n=129), en % | 51,02 ± 15,64 | 50,86 ± 15,50 | 52,02 ± 18,11 | 51,62 ± 15,07 | 49,65 ± 14,21 |
| CV (n=101), en % | 44,34 ± 8,54 | 44,22 ± 9,61 | 42,97 ± 1,22 | 44,87 ± 6,46 | 45,24 ± 6,27 |
| TBR (n=129), en % | 5,58 ± 5,80 | 7,01 ± 7,68 | 4,61 ± 4,66 | 5,17 ± 4,15 | 5,59 ± 6,10 |
| Pompe (n=120) | 119 (82,6 %) | 28 (77,8 %) | 31(86,1 %) | 27 (77,1 %) | 33(89,2 %) |
| Boucle fermée (n=18) | 17 (11,8 %) | 5 (13,9 %) | 4 (11,1 %) | 3 (8,6 %) | 5 (13,5 %) |
| Dose insuline/jour prescrite (n=111), en unités | 51,54 ± 32,8 | 46,54 ± 24,8 | 51,18 ± 25,7 | 47,09 ± 24,3 | 61,56 ± 49,1 |
| Dose insuline/kg/jour prescrite (n=111), en unités/kg/jour | 0,97 ± 0,31 | 0,90 ± 0,17 | 0,91 ± 0,32 | 0,99 ± 0,34 | 1,07 ± 0,35 |
| TSH, en mUI/L | 1,91 ± 0,76 | 1,05 ± 0,17 | 1,55 ± 0,15 | 2,04 ± 0,17 | 2,96 ± 0,46 |
| HbA1C(%) | 7,74 ± 1,00 | 7,75 ± 1,04 | 7,76 ± 1,28 | 7,63 ± 0,85 | 7,81 ± 0,79 |
| CT (n=107), en mmol/L | 4,42 ± 0,79 | 4,56 ± 0,63 | 4,35 ± 0,84 | 4,35 ± 0,78 | 4,45 ± 0,88 |
| CT (n=100), en DS | 0,18 ± 1,00 | 0,39 ± 0,87 | 0,17 ± 0,86 | -0,06 ± 1,07 | 0,19 ± 1,17 |
| LDL (n=107), en mmol/L | 2,34 ± 0,66 | 2,58 ± 0,62 | 2,19 ± 0,57 | 2,21 ± 0,76 | 2,42 ± 0,64 |
| LDL (n=100), en DS | -0,62 ± 1,16 | -0,21 ± 1,04 | -0,82 ± 0,95 | -1,17 ± 1,35 | -0,31 ± 1,13 |
| TG (n=110), en mmol/L | 1,19 ± 1,53 | 1,36 ± 2,40 | 1,04 ± 0,54 | 0,99 ± 0,73 | 1,37 ± 1,77 |
| TG (n=103), en DS | 0,44 ± 1,09 | 0,32 ± 0,99 | 0,56 ± 1,15 | 0,18 ± 1,29 | 0,63 ± 0,89 |
| HDL (n=107), en mmol/L | 1,53 ± 0,42 | 1,55 ± 0,40 | 1,58 ± 0,42 | 1,51 ± 0,49 | 1,47 ± 0,37 |
| HDL (n=100), en DS | 0,38 ± 1,62 | 0,43 ± 1,33 | 0,66 ± 1,57 | 0,19 ± 2,01 | 0,18 ± 1,57 |
| PAS (n=130), en mmHg | 111,64 ± 9,93 | 110,69 ± 9,11 | 112,29 ± 10,30 | 112,30 ± 9,59 | 111,35 ± 11,05 |
| PAS (n=122), en DS | -0,16 ± 0,87 | -0,20 ± 0,93 | -0,24 ± 0,89 | -0,03 ± 0,82 | -0,14 ± 0,87 |
| PAD (n=130), en mmHg | 67,74 ± 8,70 | 64,51 ± 6,82 | 69,29 ± 7,18 | 68,87 ± 10,17 | 68,58 ± 9,95 |
| PAD (n=122), en mmHg | 0,41 ± 1,06 | 0,03 ± 0,86 | 0,56 ± 0,92 | 0,46 ± 1,31 | 0,63 ± 1,10 |
| IMC (n=143), en Kg/m2 | 19,91 ± 4,23 | 19,83 ± 4,04 | 20,11 ± 4,13 | 19,05 ± 2,98 | 20,64 ± 5,40 |
| IMC (n=143), en DS | 0,41 ± 1,07 | 0,39 ± 1,20 | 0,34 ± 0,97 | 0,35 ± 0,82 | 0,57 ± 1,26 |

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type. Les données qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentage. La valeur *p* représente la différence statistique entre les groupes. La valeur *n* représente le nombre de patients pour lequel la donnée est disponible. AC : anticorps, AI : auto-immune, CT : cholestérol total, CV : coefficient de variation, HDL : high density lipoprotein, IMC : indice de masse corporelle, LDL : low density lipoprotein, PAD : pression artérielle diastolique, PAS : pression artérielle systolique, TAR : temps au-dessus de la cible, TBR : temps en dessous de la cible, TG : triglycérides, TIR : temps en dessous de la cible.

* : test statistique ANOVA, ** : test exact de Fisher

Tableau III supplémentaire (VI) : Régression linéaire simple des facteurs influençant l'HbA1c dans la population entière.

| | Bêta | IC 95% | valeur p |
|---|-------------|---------------|-----------------|
| TSH | 0,02 | [-0,15;0,19] | 0,812 |
| TIR | -0,04 | [-0,04;-0,03] | <2e-16 |
| CV | 0,01 | [-0,005;0,03] | 0,155 |
| Dose d'insuline prescrite/kg/jour | 1,55 | [1,03;2,05] | 1e-08 |
| IMC | 0,03 | [-0,09;0,15] | 0,648 |
| Durée d'évolution du diabète | 0,03 | [-3e-3;0,07] | 0,076 |
| Age | 0,04 | [-2e-3 ;0,08] | 0,037 |
| Genre | -0,11 | [-0,38;0,17] | 0,452 |
| Anticorps anti-thyroïdiens en taux significatifs | -0,15 | [0,47;0,17] | 0,350 |

Age en années, bêta : coefficient de régression, CV : coefficient de variation, durée d'évolution du diabète en années, IC : intervalle de confiance, IMC : indice de masse corporelle genre(homme/femme), taux significatifs d'anticorps anti-thyroïdiens(oui/non)

Tableau III supplémentaire (VII): Régression linéaire simple des facteurs influençant l'HbA1c parmi le sous-groupe PBE (HbA1c < 7,5%).

| | Bêta | IC 95% | valeur p |
|---|-------------|---------------|-----------------|
| TSH | 0,14 | [0,03; 0,25] | 0,012 |
| TIR | -0,02 | [-0,02;0,01] | 6,e-7 |
| CV | 0,02 | [-0,01;0,03] | 0,003 |
| Dose d'insuline prescrite/Kg/jour | 0,74 | [0,15;1,28] | 0,015 |
| IMC | -0,02 | [-0,12;0,08] | 0,681 |
| Durée d'évolution du diabète | 0,01 | [-2e-3;3e-3] | 0,623 |
| Age | -0,01 | [0,04;0,02] | 0,638 |
| Genre | -0,11 | [-0,30;0,08] | 0,249 |
| Anticorps anti-thyroïdiens en taux significatifs | -0,01 | [0,15;1,28] | 0,935 |

Age en années, bêta : coefficient de régression, CV : coefficient de variation, durée d'évolution du diabète en années, IC : intervalle de confiance, IMC : indice de masse corporelle genre(homme/femme), taux significatifs d'anticorps anti-thyroïdiens(oui/non), TIR : time in range, valeur p : association significative.

Impact de la fonction thyroïdienne sur l'équilibre métabolique des enfants atteints de diabète de type 1 au CHU d'Angers.

RÉSUMÉ

Structure proposée : IMRAD

Introduction :

Le diabète de type 1 est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes de l'enfant, et il est parfois associé à une dysthyroïdie. L'apparition d'une dysthyroïdie induit une altération de l'équilibre du diabète, tout comme une TSH dans la norme haute dans une étude réalisée chez des adultes atteints de diabète de type 2. Il n'y a pas d'étude de l'impact des valeurs de TSH sur l'équilibre glycémique chez des enfants suivis pour un diabète de type 1 à notre connaissance. L'objectif principal de cette étude est de rechercher une association entre les valeurs de TSH dans les normes et l'HbA1c chez des enfants atteints de diabète de type 1 au CHU d'Angers.

Sujets et Méthodes :

Les enfants de moins de 18 ans, atteint de diabète de type 1 selon les critères de l'ISPAD 2022, avec une TSH dans les normes sans traitement par lévothyroxine, et ayant eu un bilan annuel en 2022 ont été inclus dans l'étude. Le critère de jugement principal était la recherche d'une association entre les quartiles de TSH et l'HbA1c. Une association entre les valeurs de TSH et les données glycémiques et métaboliques a également été recherchée.

Résultats :

Dans cette cohorte de 190 patients, l'HbA1c moyenne était $7,7 \pm 0,96\%$, sans différence significative selon les quartiles de TSH ($p=0,935$). Il n'y avait pas non plus d'association entre la TSH en variable continue et l'HbA1c ($p=0,590$) dans la cohorte entière. Dans le sous-groupe de patients bien équilibrés (PBE) ($HbA1c < 7,5\%$), il existait une association significative entre la TSH et l'HbA1c en analyse univariée ($p=0,012$). En analyse multivariée, cette association persistait ($p=0,031$), et l'HbA1c était également associée au TIR ($p<0,001$), en l'absence d'interaction entre la TSH et le TIR ($p=0,469$).

Conclusion :

Il n'a pas été retrouvé d'association entre les valeurs de TSH réparties en quartiles et l'HbA1c chez les enfants atteints de diabète de type 1 dans cette étude. Cependant, il existe une association positive entre la TSH et l'HbA1c dans le sous-groupe PBE, potentiellement expliqué par l'augmentation de la glycation de l'hémoglobine en cas de TSH dans les normes hautes.

Mots-clés : Diabète de type 1 ; équilibre métabolique ; TSH ; enfants et adolescents

ABSTRACT

Impact of thyroid function on the metabolic balance of children with type 1 diabetes at Angers University Hospital.

Introduction

Type 1 diabetes is one of the most common chronic diseases in children and is sometimes associated with dysthyroidism. The appearance of dysthyroidism leads to an alteration in the balance of diabetes, as does a TSH in the high normal range in a study carried out in adults with type 2 diabetes. To our knowledge, there has been no study of the impact of TSH values on glycemic control in children with type 1 diabetes. The main objective of this study is to investigate the association between normal TSH values and HbA1c in children with type 1 diabetes at the University Hospital of Angers.

Subjects and Methods

Children under 18 years of age with type 1 diabetes according to the ISPAD 2022 criteria, with a TSH within the norms without levothyroxine treatment, and who had an annual check-up in 2022 were included in the study. The primary endpoint was the search for an association between TSH quartiles and HbA1c. An association between TSH values and glycemic and metabolic data was also sought.

Results

In this cohort of 190 patients, the mean HbA1c was $7.7 \pm 0.96\%$, with no significant difference between TSH quartiles ($p=0.935$). There was also no association between continuous TSH and HbA1c ($p=0.590$) in the entire cohort. In the subgroup of well-balanced patients (HBP) ($HbA1c < 7.5\%$), there was a significant association between TSH and HbA1c in univariate analysis ($p=0.012$). In multivariate analysis, this association persisted ($p=0.031$), and HbA1c was also associated with TIR ($p<0.001$), in the absence of an interaction between TSH and TIR ($p=0.469$).

Conclusion

No association was found between quartile TSH values and HbA1c in children with type 1 diabetes in this study. However, there was a positive association between TSH and HbA1c in the PBE subgroup, potentially explained by the increased glycation of hemoglobin when TSH was in the high range.

Keywords: type 1 diabetes; diabetes control; TSH; children and adolescents



FACULTÉ
DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS