

**Evaluation des Parametres Osseux du
Traitement Freinateur par les
Hormones thyroïdiennes dans les
Cancers Différenciés
de la Thyroïde**

**Dr MEZIANI *Service d'Endocrinologie /
Médecine Nucléaire***

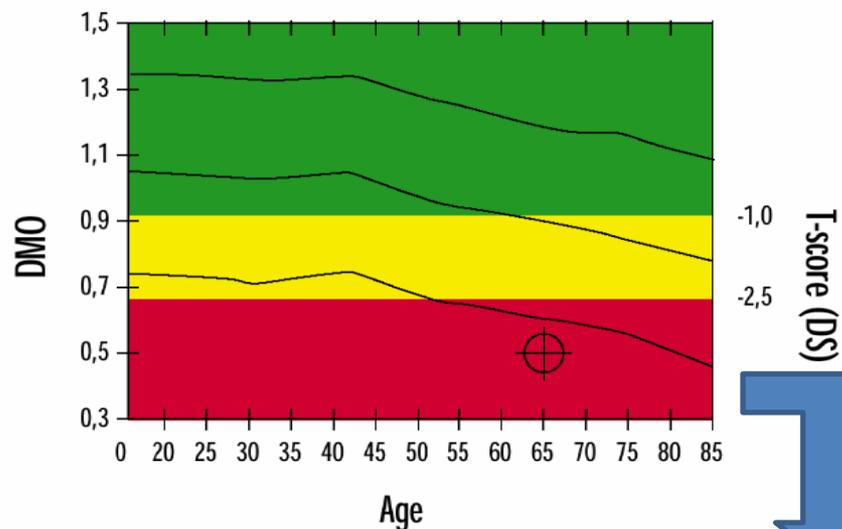
Centre Pierre et Marie Curie - Alger

Introduction

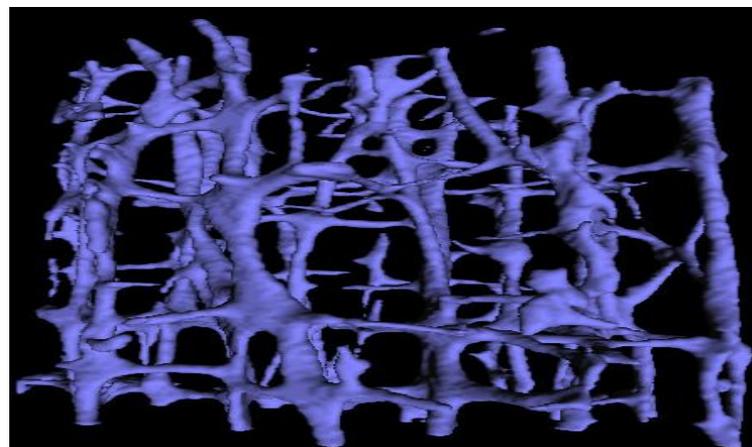
- Maladies des os et métabolisme phosphocalcique: dominés par l'**ostéoporose**.
- Fréquence de cette affection ↑
- Pour la population ♀: **véritable** problème de santé publique.
- Importants progrès ont été accomplis :points suscitent encore des **controverses**.

Ostéoporose

➤ Réduction de la masse osseuse (quantitatif)



➤ Altération de la microarchitecture (qualitatif)



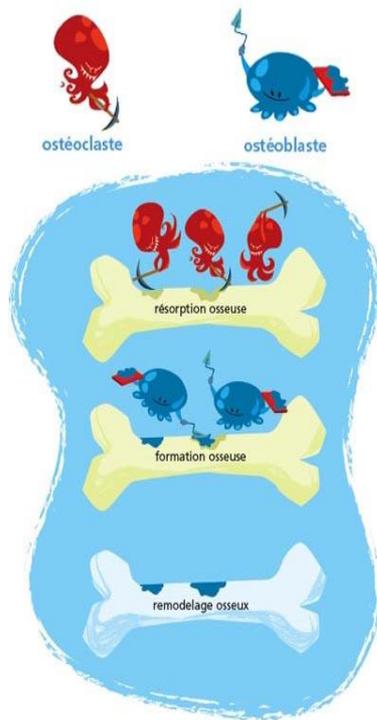
Fragilité osseuse

Augmentation du risque de fractures

(conférence de consensus Am J Med 1993, 94 : 616-650).

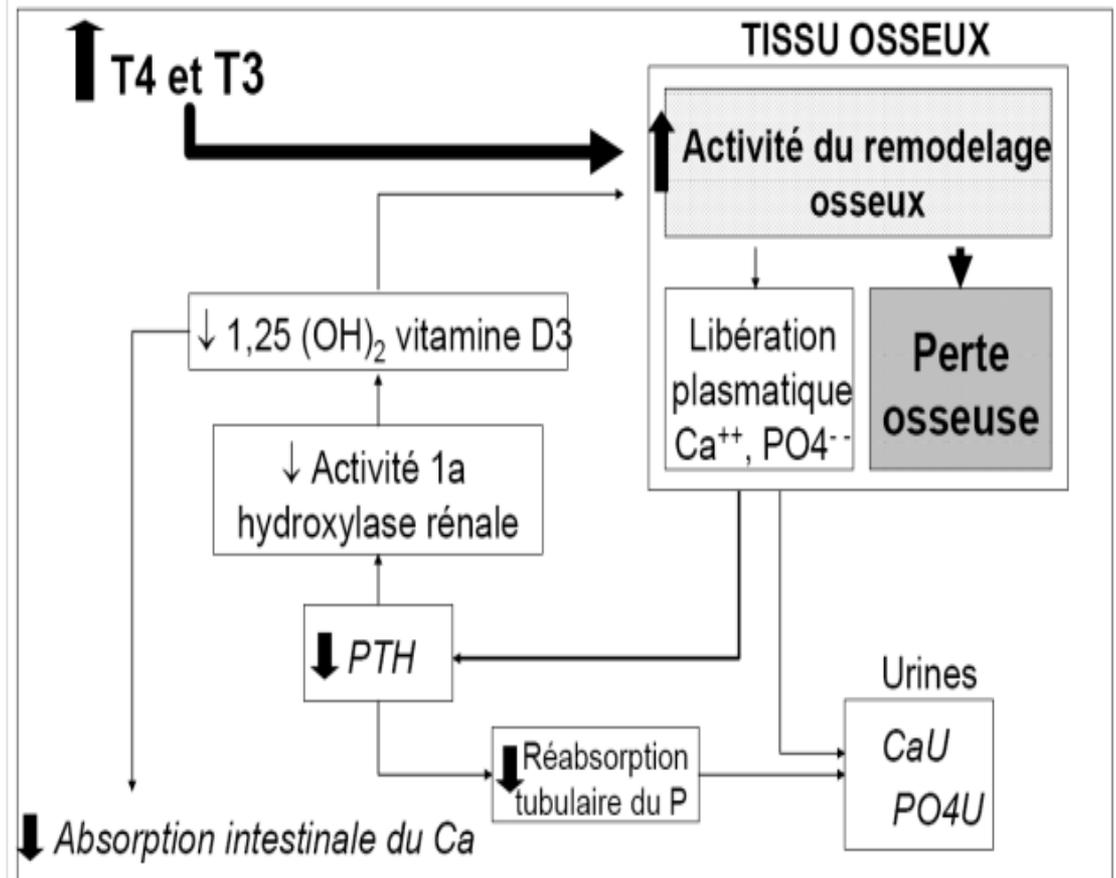
Effets de hormones thyroïdiennes sur l'os

➤ Thyroïde: rôle dans le processus de remodelage osseux



Les ostéoclastes détruisent l'ancien tissu osseux, les ostéoblastes construisent le nouveau tissu osseux

© ZeMedical.com/ Charlie



➤ Excès des HT

stimulation+++ : remodelage accéléré → **ostéoporose**

Métabolisme osseux dans l'hyperthyroïdie patente

- Modifications histomorphométriques et cliniques:
 - Hyperremodelage (cycle du remodelage 4 mois) (1): ostéoclasie (2) , rapide au niveau du col fémoral (40%)/colonne lombaire (2,7%) (1).
 - Clinique+Radiologie = ostéoporose (3)
 - Complications : rares (4)
- Paramètres biologiques osseux:
 - PA élevées (1-5), ostéocalcine élevée (5-6-7), CTX-NTX élevées (8-9), Hydroxyprolinurie ↑, pyridolinurie ↑, et désoxypyridolinurie ↑ (10), Propeptide C et N terminaux (9-11-12).

(1) Gorka 2013- (2) Milne 1998- (3) Duquesnoy 1990-
(4) Mosekilde 1990- (5) Lind 1979- (6) Woitge 1998-
(7) Faber. 1991- (8) Mikosch 2003 - (9) Vasikaran 2011-
(10) Harvey 1991- (11) Emile 2010- (12) Estour 2009

Modifications rapportées dans l'hyperthyroïdie infraclinique

- Corrélation négative entre ostéocalcine et TSH (n= 44) (1)
- Réduction de la masse osseuse comme dans l'hyperthyroïdie patente (1-2-3).
- Pas de variation de paramètres biochimiques (n=38) (4) et (n=10) (5)
- Pas d'altérations de la DMO (n=47) (6) , (n=44) (7)

(1) Faber 1990- (2) Mudde 1992 –
(3) Mosekilde 1990 (4) Mazziotti 2005 –
(5) Martini 2008- (6) Marcocci 1994-
(7) Heijckman 2005

Problématique du sujet abordé

- Traitement du CDT repose :
- Cure chirurgicale + iorthérapie + doses élevées d'HT « à visée freinatrice »
- Si dans l'Hyperthyroïdie « patente »: perte osseuse ++++
- Dans l'Hyperthyroïdie « infraclinique »: reste controversée +++.

Etude Pratique

➤ Objectif Principal

Retentissement osseux du traitement freinateur par les HT
par la mesure:

Des paramètres biologiques.

➤ Objectif secondaire

Rechercher d'éventuelles modifications de ces paramètres
biologiques en cas de modifications thérapeutiques?

Populations et Méthodes

A- Type d'Etude:

- Prospective, cas-témoin, unicentrique, recul de 2 ans/patient traité pour CDT, en rémission, /fortes doses d'HT.

B- Critères d'Inclusion:

- Patient (e) avec CDT, sous LT4 (recruté(e)s) au CPMC.
- Agé ≥ 20 ans
- Trt suppressif
- Consentement éclairé

C- Critères de non inclusion:

- Femmes ménopausées
- Les autres ostéoporoses II
- Pathologie ou TRT affectant le métabolisme os, la Vit D3

D- Critères d'Exclusion:

- Patient(e)s PDV

F- Critères d'Evaluation:

1- Clinique

2- Explorations biologiques:

- Facteurs d'ostéofomation: Ostéocalcine.
- Facteurs de résorption: Crosslaps.

3- Analyse statistique:

- Descriptive: variables quantitatives.
- Corrélations : test de Student, écart réduits, analyse de la variance.
- Logiciel: Excel: Etude descriptive
SPSS: Analyse des données

Résultats:

Analyse descriptive Caractéristiques Cliniques/Biologiques: patients

Caractéristiques cliniques	Résultats
Nombre =	165
Age moyen au diagnostique (année):	33,56+/-9,003
BMI (Kg/m ²):	26,82+/-3,67
Sexe : Femmes /Hommes	127/38

Données biologiques	Résultats
TSH \leq 0,1 μUI/ml (N=0,2-4)	165
Moyenne de FT3 (pg/ml) (N=2-4,24)	3,3 +/-0,7
Dose moyenne de LT4 (μ g/j) (2,46 μ g/kg/j)	193,4+/-28,5
Durée du traitement (mois)	27,6+/-15,5

Les facteurs d'ostéo formation et de résorption

Ostéocalcine

Crosslaps

Selon le sexe

N=165	Femmes	Hommes	p	N=165	Femmes	Hommes	p
Ostéocalcine	20,14+/-7,8	24,2+/-6,3	NS	Crosslaps	350+/-212	308,1+/-213	0,056 NS

- Ostéocalcine ♀: 11-43 ng/ml

- Crosslaps ♀: 25-573 pg/ml

Toutes les valeurs sont dans les normes du kit (Ostéocalcine et Crosslaps).

1^{er} Constat

Dans cette étude nous n'avons pas retrouvé d'impact du traitement freinateur par LT4 sur les facteurs biologiques analysés qui interviennent sur le métabolisme osseux.

Résultats de la 2^e étape

TNM: n= 165	%
<p>Groupe A : Rémission et faible risque de récurrence:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction du traitement par Levothyroxine : (n=63) - TSH est comprise entre 0,1 et 0,5 μUI/ml - LT4 = 170+/- 30 μg/j (extrêmes: 125-225) 	38%
<p>Groupe B: Rémission et haut risque de récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maintien du traitement par Levothyroxine : (n=102) - TSH \leq 0,1 μUI/ml - LT4 = 188+/- 32 μg/j (extrêmes: 150-250) 	62%

Ostéocalcine et Crosslaps

Résultats selon le groupe et le sexe

Groupe A

n=63	0,1 <TSH ≤ 0,5 μUI/ml		P
Sexe: F/H	Femmes (47)	Hommes (16)	
Ostéocalcine (ng/ml)	18,4+/-7,5	14+/-5	0,05
Crosslaps (pg/ml)	266+/-136,7	239+/-127,8	NS

Comparaison de séries appariées

Groupe A (Femmes=47)

Groupe A (Hommes=16)

Etape	(2 ^e étape)	(3 ^e étape)	P	Etape	(2 ^e étape)	(3 ^e étape)	P
Ostéocalcine (ng/ml)	19,1+/-6,7	18,4+/-7,5	NS	Ostéocalcine (ng/ml)	14,2+/-5	14+/-5	NS
Crosslaps (pg/ml)	330+/-150	266+/-137	0,023	Crosslaps (pg/ml)	290+/-173	239,2+/-128	0,02

Ostéocalcine et Crosslaps

Résultats selon le groupe et le sexe

Groupe A

n=63	0,1 <TSH ≤ 0,5 μUI/ml		P
Sexe: F/H	Femmes (47)	Hommes (16)	
Ostéocalcine (ng/ml)	18,4+/-7,5	14+/-5	0,05
Crosslaps (pg/ml)	266+/-136,7	239+/-127,8	NS

Comparaison de séries appariées

Groupe A (Femmes=47)

Groupe A (Hommes=16)

Etape	(2 ^e étape)	(3 ^e étape)	P	Etape	(2 ^e étape)	(3 ^e étape)	P
Ostéocalcine (ng/ml)	19,1+/-6,7	18,4+/-7,5	NS	Ostéocalcine (ng/ml)	14,2+/-5	14+/-5	NS
Crosslaps (pg/ml)	330+/-150	266+/-137	0,023	Crosslaps (pg/ml)	290+/-173	239,2+/-128	0,02

Ostéocalcine et Crosslaps

Résultats selon le groupe et le sexe

Groupe B Freiné

n=102	TSH \leq 0,1 μ UI/ml		P
Sexe: F/H	Femmes (80)	Hommes (22)	
Ostéocalcine (ng/ml)	20,1+/-8,5	17,5+/-7,5	0,01
Crosslaps (pg/ml)	317+/-182,2	354,5+/-250	NS

Comparaison de séries appariées

Groupe B (Femmes=80)

Etape	(2 ^e étape)	(3 ^e étape)	P
Ostéocalcine (ng/ml)	20,7+/-8,4	20,1+/-8,5	NS
Crosslaps (pg/ml)	362,3+/-240	317+/-182	NS

Groupe B (Hommes=22)

Etape	(2 ^e étape)	(3 ^e étape)	P
Ostéocalcine (ng/ml)	30,7+/-7	17,5+/-7,5	NS
Crosslaps (pg/ml)	321,7+/-241	354,5+/-250	0,002

Groupe A et B : femmes

TSH μ UI/ml	$0,1 < \text{TSH} \leq 0,5$	$\text{TSH} \leq 0,1$	P
Femmes: n=127	Femmes (47)	Femmes(80)	
Ostéocalcine (ng/ml)	18,4+/-7,5	20,1+/-8,5	NS
Crosslaps (pg/ml)	266+/-136,7	317+/-182,2	NS

Groupe A et B: hommes

TSH μ UI/ml	$0,1 < \text{TSH} \leq 0,5$	$\text{TSH} \leq 0,1$	P
Hommes: n= 38	Hommes (16)	Hommes (22)	
Ostéocalcine (ng/ml)	14+/-5	17,5+/-7,5	0,05
Crosslaps (pg/ml)	239,2+/-127,8	354,5+/-250	0,01

Corrélations		Ostéocalcine	Crosslaps
Ostéocalcine	corrélation de Pearson sig. (bilatérale)	1	0,556*
	N	165	165
Crosslaps	corrélation de Pearson sig. (bilatérale)	0,556*	1
	N	165	165

*Corrélation significative au niveau 0,01 (bilatéral)

2^{ème} Constat

- ✓ **1 an après réduction par LT4 du groupe A :**
 - **Les paramètres biologiques analysés sont restés dans les normes comme ceux observés sous traitement freinateur, mais avec amélioration significative du Crosslaps.**
- ✓ **La poursuite du traitement freinateur par la LT4 du groupe B :**
 - **Les paramètres biologiques: sont dans les valeurs normales avec une variation significative selon le sexe et les taux de TSH.**

DISCUSSION

Paramètres d'ostéof ormation et de résorption osseuse:

- **1^e étape:** valeurs normales, quel que soit le sexe, la durée du traitement et les doses de LT4, et ce quel que soit la profondeur de la TSH freinée.
- **2^e étape:** valeurs moyennes restent dans les normes.
- Différence entre les 2 sexes pour l'ostéocalcine, pour le groupe A et pour le groupe B.
- Groupe A: Comparaison des séries appariées: ↓ **significative** du Crosslaps: les ♀ entre elles, et les ♂ entre eux
- Groupe B: Comparaison des séries appariées: nous n'avons pas noté de variation significative des taux d'ostéocalcine et de Crosslaps : ♀ .
- par contre, il ya une ↑ **significative** du Crosslaps : ♂.

Dans la littérature:

- Pas noté de retentissement de l'hyperthyroïdie infraclinique sur le plan biologique:
- Mikosch (2003) préménopausées avec CDT, (OC-NTX-CTX) sauf si $LT4 > 2,5\mu\text{g/Kg/j}$. Idem pour Marcocci (2003) (OC), Lehmke (1992) (OC), Charber-Orsini (1990), et Mazziotti (2005).
- Toivonen 2011, il ya \uparrow des marqueurs osseux dans l'HT infraclinique en faveur d'une ostéorésorption.
- GUO (1997): (64 ♀ ménop/36T) réduction $LT4 \rightarrow$ réduction Ostéocalcine et Crosslaps.

(1)Mikosch 2003, (2) Marcocci,
(3) Lehmke 1992
(4) Charber-Orsini 1990,
(5) Mazziotti 2005,
(6)Toivonen 2011, (7) Guo 1997

Les différences constatées sur le plan biologique

- Méthodologies des études , quelques unes sont rétrospectives
- Ont été inclus des ♂ et de ♀ pré et post ménopausées.
- Pathologies multiples: CDT, mais aussi des nodules thyroïdiens, maladie de Basedow...
- Patients présentant des hypoparathyroïdies postopératoires : Lehmke (1992) (4/50) , Eurlly (1992) (10/51).
- Tenir compte des rythmes circadiens.
- Variabilités des méthodes de dosage: 15 à 20% (3).
- Marqueurs étudiés: différents /marqueurs urinaires.
- Taux et durée de LT4 ne sont pas les mêmes.

(3) P Delmas 2004 ,

CONCLUSION

- Pas d'effets délétères significatifs de l'hormonothérapie freinatrice au long court des CDT.
- L'analyse multivariée a montré une relation inverse des taux d'Ostéocalcine et du Crosslaps après modification thérapeutique; ceci serait en faveur d'une amélioration du turn over osseux.
- Même si le retentissement n'a pas été objectivé, seule une surveillance prospective plus longue serait nécessaire pour étayer l'hypothèse d'un éventuel impact biochimique **préalable** à l'impact ostéodensitométrique.

➤ Quoiqu'il en soit l'impact cardiovasculaire délétère unanimement rapporté, nous impose à chaque fois que cela sera possible de réduire le traitement par LT4 à des doses substitutives.

➤ Malheureusement la majorité des CDT de bon pronostic de notre série (n = 38%) n'ont pas bénéficiés d'une réduction importante de la LT4 pour obtenir une TSH comprise entre 0,3-2 μ UI/ml qui est la zone de parfaite de l'euthyroïdie.