

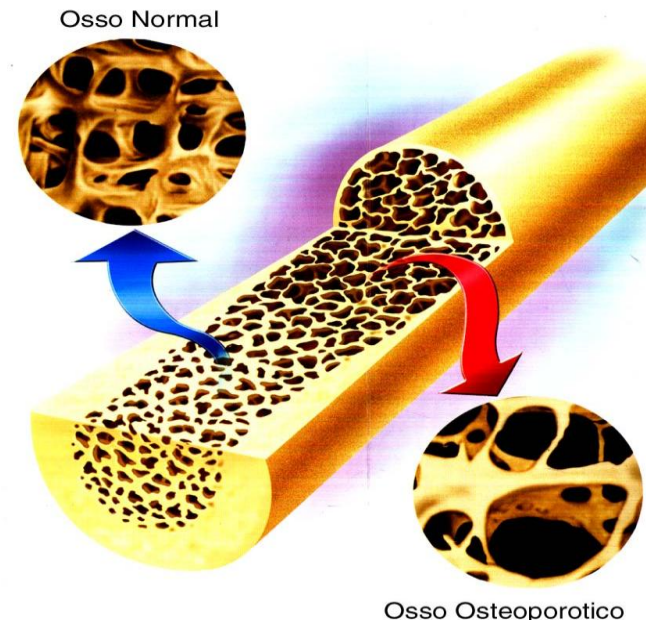
**Impact Osseux du Traitement
Freinateur par la Levothyroxine
dans les Cancers Différenciés
de la Thyroïde**

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

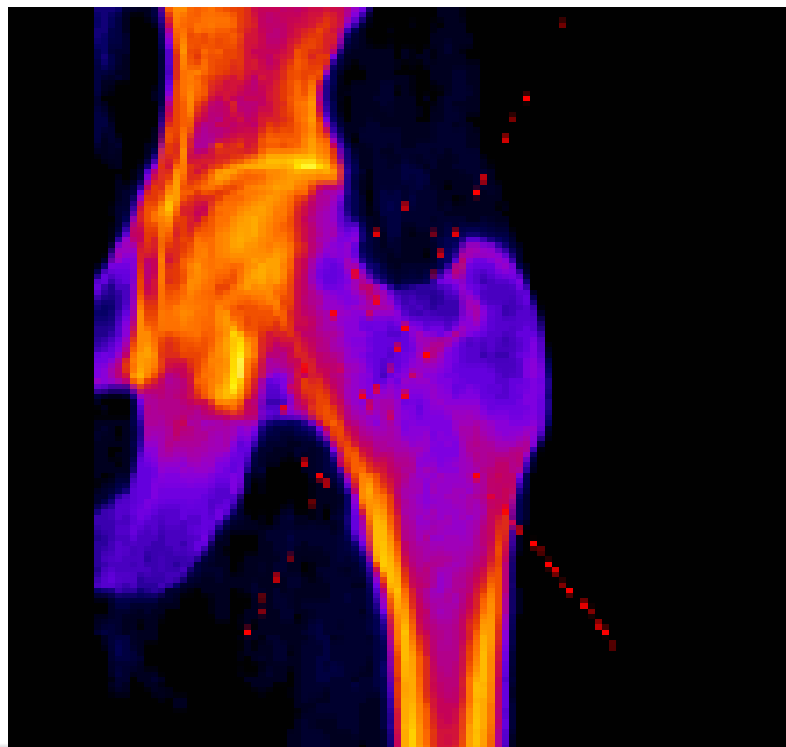
Centre Pierre et Marie Curie - Alger

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**.



Absorptiometrie biphotonique DEXA: gold standard



Technique de choix:

- ✓ Fiabilité,
- ✓ Innocuité et
- ✓ Reproductibilité

Problématique du sujet abordé

- Traitement du CDT repose sur:
- Cure chirurgicale + irathérapie + doses élevées d'HT « à visée freinatrice » (TSH $\leq 0,1 \mu\text{UI/ml}$, FT3 nle)
- Si dans l'Hyperthyroïdie « patente »: perte osseuse ++++
- Dans l'Hyperthyroïdie « infraclinique »: reste controversée +++.

Etude Pratique

➤ Objectif Principal

Retentissement osseux des / HT par la mesure de DMO, chez des patients porteurs de CDT en rémission.

➤ Objectifs Secondaires:

Variation de la DMO à une année.

Rechercher d'éventuelles modifications: DMO en cas de modifications TRT?

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- Mesure DMO: Absorptiometrie biphotonique
(DEXA)/Hologic QDR 4500.

Service de Rhumatologie de Douéra

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 | 165 |
| Moyenne de FT3 (pg/ml) | 3,3 +/-0,7 |
| Dose moyenne de LT4 (μ g/j) | 193,4+/-28,5 |
| Durée du traitement (mois) | 27,6+/-15,5 |

A- Résultats de la 1^e étape :

1- 1^e DMO: **Population** ♀

a- Résultats globaux: (normes de Ofely)

| Sexe | Site | DMO (g/cm ²) |
|----------|------------------|---------------------------------|
| ♀ n= 127 | Colonne lombaire | 1,010+/-0,162 g/cm ² |
| | Hanche totale | 0,939+/-0,152 g/cm ² |

b- comparaison aux témoins: (Douèra)

| Colonne lombaire (g/cm ²) | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Age (années) | Patientes (n) | Témoins (n) | P |
| 21-39 ans | 1,043+/-0,121 (n=101) | 0,988+/-0,109 (n=135) | 0,01 |
| 40-44 ans | 0,967+/- 0,162 (n=26) | 0,969+/- 0,102 (n=34) | NS |

| Hanche totale (g/cm ²) | | | |
|------------------------------------|----------------|----------------|----|
| Age (années) | Patientes | Témoins | P |
| 21-39 ans | 0,954+/-0,148 | 0,919+/-0,102 | NS |
| 40-44 ans | 0,928+/- 0,120 | 0,931+/- 0,094 | NS |

La seule différence a été retrouvé dans la tranche d'âge 21-39 ans en faveur des patientes mais

| Indice de masse corporelle (kg/m ²) | | | |
|---|---------------|------------|------|
| Age | Patientes | Témoins | p |
| 21-39 ans | 27,09+/- 4,52 | 24,2+/-4,1 | 0,01 |

1^e DMO: Population ♂

Résultats de la 1^e étape

a- Résultats globaux: (normes de Ofely)

| Sexe | Site | DMO (g/cm ²) |
|----------|------------------|---------------------------------|
| ♂ n = 38 | Colonne lombaire | 1,014+/-0,123 g/cm ² |
| | Hanche totale | 0,920+/-0,147 g/cm ² |

b- comparaison aux témoins: (Douèra)

| Colonne lombaire (g/cm ²) | | | |
|---------------------------------------|----------------|----------------|----|
| Age (années) | Patients | Témoins | P |
| 21-39 ans | 1,245+/-0,443 | 1,308+/-0,125 | NS |
| 40-49 ans | 0,951+/- 0,136 | 0,952+/- 0,112 | NS |
| 50-59 ans | 0,948+/- 0,069 | 0,957+/- 0,137 | NS |

| Hanche totale (g/cm ²) | | | |
|------------------------------------|----------------|----------------|----|
| Age (années) | Patients | Témoins | P |
| 21-39 ans | 0,997/-0,148 | 1,023+/-0,119 | NS |
| 40-49 ans | 0,954+/- 0,120 | 0,957+/- 0,122 | NS |
| 50-59 ans | 0,899+/- 0,140 | 0,948+/- 0,118 | NS |

Il n'y a pas d'altération de la DMO: aucune différence significative n'a été retrouvée, quelque soit la tranche d'âge ou le site de mesure .

Résultats de la 2^e DMO

a- Résultats globaux: (Ofely)

| Sexe | Site | DMO (g/cm ²) |
|----------|------------------|---------------------------------|
| ♀ n= 127 | Colonne lombaire | 1,007+/-0,187 g/cm ² |
| | Hanche totale | 0,933+/-0,133g/cm ² |
| ♂ n = 38 | Colonne lombaire | 1,001+/-0,182 g/cm ² |
| | Hanche totale | 0,907+/-0,136 g/cm ² |

b- Comparaison de la 2^{ème} DMO /1^{ère} DMO (séries appariées)

| Population ♀ | 1 ^{ère} DMO | 2 ^{ème} DMO | P |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|----|
| Colonne lombaire(gr/cm ²) | 1,010 +/- 0,162 | 1,007 +/-0,187 | NS |
| Hanche totale (g/cm ²) | 0,939+/- 0,152 | 0,933+/- 0,133 | NS |

| Population ♂ | 1 ^{ère} DMO | 2 ^{ème} DMO | P |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|----|
| Colonne lombaire(gr/cm ²) | 1,014 +/- 0,123 | 1,0071+/-0,182 | NS |
| Hanche totale (g/cm ²) | 0,920+/- 0,147 | 0,907+/- 0,136 | NS |

Résumé : La LT4 à doses **supraphysiologiques**, n'a pas entraîné d'altération significative de la DMO.

1^{er} Constat

Dans cette étude nous n'avons pas retrouvé d'impact du traitement freinateur par LT4, sur la DMO.

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 | 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 0,1μUI/ml | 62% |

Résultats globaux de la 3^e DMO après éventuel réajustement thérapeutique (Ofely):

Groupe A (n= 63) sous traitement réduit

| N=63 | Femmes | Hommes | p |
|------------------|---------------|---------------|----|
| Colonne lombaire | 1,039+/-0,128 | 0,992+/-0,152 | NS |
| Hanche totale | 0,955+/-0,134 | 0,939+/-0,138 | NS |

Résultats selon les étapes (séries appariées)

| Sexe | DMO (g/cm ²) | 2 ^e DMO | 3 ^e DMO | P |
|-----------|--------------------------|--------------------|--------------------|----|
| ♀ n=47 | Colonne lombaire | 1,019+/-0,147 | 1,039+/-0,128 | NS |
| | hanche totale | 0,922+/-0,123 | 0,955+/-0,134 | NS |
| ♂ n=16 | Colonne lombaire | 0,975+/-0,139 | 0,992+/-0,152 | NS |
| | hanche totale | 0,904+/-0,143 | 0,939+/-0,138 | NS |

Après un an sous traitement réduit par la LT4, on ne note pas de changement sur le plan ostéodensitométrique.

Groupe B (n= 102) sous traitement freinateur

- 3^{ème} DMO (51 +/- 36 mois)

| N=102 | Femmes | Hommes | p |
|------------------|---------------|---------------|----|
| Colonne lombaire | 1,003+/-0,117 | 0,974+/-0,168 | NS |
| Hanche totale | 0,929+/-0,123 | 0,901+/-0,115 | NS |

Toujours pas de retentissement ostéodensitométrique.

- **Comparaison des DMO (séries appariées)**

| Sexe | DMO (g/cm ²) | 2 ^e DMO | 3 ^e DMO | P |
|-----------|--------------------------|--------------------|--------------------|----|
| ♀ n=80 | Colonne lombaire | 1,024+/-0,126 | 1,003+/-0,117 | NS |
| | Hanche totale | 0,937+/-0,154 | 0,929+/-0,123 | NS |
| ♂ n=22 | Colonne lombaire | 0,980+/-0,132 | 0,974+/-0,168 | NS |
| | Hanche totale | 0,923+/-0,127 | 0,901+/-0,115 | NS |

Il n'y a pas de variation ostéodensitométrique entre la 2^{ème} et 3^{ème} DMO.

2^{ème} Constat

- ✓ **1 an après réduction par LT4 du groupe A :**
 - **la densitométrie osseuse n'a pas varié.**

- ✓ **La poursuite du traitement freinateur par la LT4 du groupe B :**
 - **après (+ 24 mois) environ, on n'a pas objectivé d'aggravation du statut ostéodensitométrique.**

DISCUSSION

Impact osseux du TRT / LT4 des CDT (DMO)

- Le TRT/ LT4 des 165 CDT, l'analyse ostodensitométrique n'a pas révélé d'impact. Le statut DMO est resté inchangé/aux témoins (Ofely et Douéra).
- Résultats sont comparables: (1, 2, et 3).
- Pour Franklyn (1) en étudiant 49 CDT (5♂+28♀)/pour le sexe, l'âge, le poids, traités (7 ans), n'a pas retrouvé de retentissement osseux (**DMO biphotonique**), de même que Charber-Orsini, (2) (37 CDT en hyperthyroïdie infraclinique) sous traitement (8 ans), Eurlly (3) (51CDT= 23♂+28♀ /51témoins), sous LT4 (6 ans).
- Pas de corrélation: âge des patient(e)s et les DMO.
Ni entre les mesures de la DMO, et les doses de LT4 ou la durée du traitement.
- Mazokopakis (19 CDT), rapporte : ↓ DMO de la hanche chez la ♀ préménopausée sous LT4 depuis une année (4).

(1) Franklyn J.A 1992, (2) Charber-Orsini 1990
(3) Eurlly 1992, (4) Mazokopakis 2006

2 revues de la littérature (femmes en préménopause)

- Aucune variation significative/ peu de variation de la DMO:
 - Quan (2002): 5 études transversales et 3 études longitudinales, n=157, durée du TRT=7,8 ans: 3 : ↓ non significatives, et 5: aucun effet.
 - Murphy et Williams (2004): 8 études transversales et 5 études longitudinales, n=251, durée du TRT= 7 ans, 5: petites variations , 8 : pas de variation.

1 revue de la littérature (femmes préménopausées)

- Pas d'augmentation de risque de fractures:
Heemstra (2006): 12 études transversales et 4 études longitudinales, n=371, durée du TRT= 8,5 ans: 4: ↓ de la DMO, 12: pas d'effets significatifs.

➤ **Comparaison entre 1^e et 2^e DMO:**

Nous n'avons pas retrouvé comme dans l'étude de Charber-Orsini 1990 Franklyn J.A 1992 de perte osseuse accélérée.

➤ Il n'y a pas d'altérations de la DMO chez les ♂: Golia (1), Görres (2) et Nicholls (3).

Données: méta-analyse de K. Heemstra (4)

- Seul Karner (5) rapporte ↓ de la DMO de l'extrémité inf. .radius.

➤ **Après modification du traitement**

- Pas de gain significatif de la masse osseuse: groupe A.

- La majorité des auteurs rapportent **une amélioration de la DMO:**

➤ (6) Gorka (revue de la littérature): amélioration de la DMO (6 mois après retour à l'euthyroïdie).

Il faut signaler que le niveau de freinabilité des patients (groupe A) TSH (0,10 – 0,5 µUI/ml) loin de l'euthyroïdie pourrait expliquer nos résultats.

(1) Golia 1997, (2) Görres 1996,
(3) Nicholls 2012, (4) Heemstra 2006
(5) Karner 2005. (6). Gorka 2013

Conclusion

La disparité des résultats due:

- Critères d'inclusion différents.
- Ecart entre les méthodologies, et les protocoles.
- Durée du traitement différente:
Titration de la Levothyroxine s'est modifiée en 20 ans .
- Comparaison aux témoins: surestimation de 9% de ostéoporose (1) (2 sexes).

(1) Hamoumraoui 2012.

Retentissement de l'hyperthyroïdie infraclinique sur le risque fracturaire

- Dans ce travail, nous n'avons pas noté de fractures.
- Leese, il n'y a pas d'↑ de risque de fracture (1), un suivi de 8,6 ans.
- Les mêmes résultats sont rapportés par Quan (2)
- Bauer quant à lui conclu que l'utilisation des HT n'↑ pas le risque de fractures (3); Ce risque ↑ avec l'âge, quelque soit le statut thyroïdien.

D'autres auteurs par contre : Heijckman (2005), Vadiveloo (2011), rapportent des résultats contraires.

Conclusion :

Les doses suppressives de LT4 n'affectent pas DMO chez les femmes et les hommes, sauf chez les femmes ménopausées (4).

1)Leese 1992 , (2) Quan 2002,
(3) Bauer 2001, (4) Nicholls 2013

CONCLUSION

- Pas d'effets délétères significatifs de l'hormonothérapie freinatrice au long court des CDT sur la DMO (♂ et ♀).
- Même si le retentissement ostéodensitométrique 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.
- L'impact CVx unanimement rapporté impose de réduire le traitement freinateur.
- Les patients porteurs de CDT sont une population à risque d'ostéoporose, ce qui impose un traitement préventif de cette affection.