

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 033/10

EVALUATION DE LA DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE CHEZ LES PATIENTS HYPERTHYROÏDIENS ET APRÈS CONTRÔLE DE L'HYPERTHYROÏDIE PAR TRAITEMENT MÉDICAL

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/03/2010

PAR

Mlle. FATIMA EZ ZAHRAE EL ADILI

Née le 13 Janvier 1984 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Ostéoporose - Hyperthyroïdie - Densité minérale osseuse

JURY

M. NAÏTLHO ABDELHAMID.....	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
M. SAFI SOMAYA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Endocrinologie	
M. HASSIKO HASSNA.....	} JUGE
Professeur agrégé de Rhumatologie	
M. HOMMADI ABDELAZIZ.....	
Professeur agrégé de Radiologie	

PLAN

I. Introduction

II. Rappel physiologique

1- Hormones thyroïdiennes

1-1 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

1-2 Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

1-3 Contrôle de la fonction thyroïdienne

2- Os : unité de remodelage osseux

2-1 Rappel sur la structure microscopique de l'os

2-2 Le remodelage osseux

2-3 Acteurs du remodelage osseux et action des hormones thyroïdiennes sur l'os

III. Ostéose thyrotoxique

1- Définition

2- Historique

3- Epidémiologie

4- Physiopathologie

5- Clinique

6- Radiographies standards

7- Densité minérale osseuse

8- Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

9- Données histomorphométriques

10- Formes cliniques

11- Diagnostic différentiel

12- Traitement

13- Evolution

IV. Malades et méthodes

V. Résultats

VI. Discussion

VII. Conclusion

VIII. Résumé

IX. Bibliographie

Abréviations

BMD :	Bone mineral density
BMI :	Index de masse corporelle
BMU :	Bone multicellular unit
CF :	Col fémoral
CTHBP:	Cytosolic thyroid hormone binding protein
DEXA:	Dual energy X-ray absorptiometry
DHEA :	Déhydroépiandrostérone
DIT :	Di-iodo-thyronine
DMO:	Densité minérale osseuse
GH:	Growth hormone
HPT:	Hyperparathyroïdie
HT:	Hormones thyroïdiennes
IGF:	Insulin-like growth factor
IL:	Interleukin
L:	Lombaire
M-CSF:	Macrophage colony-stimulating factor
MIT:	Mono-iodo-thyronine
NIS:	Symporteur Na-iodure
NPV:	Noyau paraventriculaire
OATP:	Organic anion transporting polypeptides
OHT:	Ostéose hyperthyroïdienne
OPG:	Ostéoprotégérine
PAL:	Phosphatase alcaline
PNC:	Protéines non collagéniques

PTH:	Parathormone
RANKL:	Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
RR :	Risque relatif
SEM :	Modélisation d'équations structurelles
SOF:	Study of osteoporotic Fractures
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
T ₃ :	Tri-iodo-thyronine
T ₄ :	Tétra-iodo-thyronine
TBG:	Thyroxine-binding globulin
Tc99m:	Technetium
TNF:	Tumor necrosis factor
TR:	Récepteurs thyroïdiens
TRAB:	TSH receptor antibody
TRH:	Thyrotropin-releasing hormone
TSH:	Thyroid-stimulating hormone
TSHus:	TSH ultra-sensible
TW :	Triangle de Ward's

I. Introduction

L'ostéose thyrotoxique est une ostéopathie corticotrabéculaire due à une accélération du remodelage osseux par effet direct des hormones thyroïdiennes sur le tissu osseux. Elle peut se rencontrer au cours des thyrotoxicoses endogènes (maladie de basedow, goitre multinodulaire, adénome toxique) ou des thyrotoxicoses iatrogènes (traitement substitutif mal équilibré d'une hypothyroïdie ou traitement hormonal à dose supraphysiologique pour inhiber l'axe thyroïdienne).

La première mention d'une atteinte osseuse associée à des perturbations de la fonction thyroïdienne a été décrite à la fin du XIXe siècle par Von Recklinghausen [124].

L'Ostéose thyrotoxique a suscité un regain d'intérêt avec l'avènement des nouvelles techniques de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et plus particulièrement l'absorption biphotonique.

Notre travail a pour but d'évaluer l'effet de l'hyperthyroïdie sur la DMO au niveau lombaire et fémorale (col fémoral : CF et triangle de Ward's : TW), la réversibilité de la perte osseuse après contrôle de l'hyperthyroïdie. Nous évaluerons également chez les patients hyperthyroïdiens l'influence de la ménopause et l'intensité de l'hyperthyroïdie sur la DMO.

II. Rappel physiologique

1-Hormones thyroïdiennes (HT)

Les hormones produites par la glande thyroïde sont dérivées de la forme lévogyre (L) d'un acide aminé, la tyrosine, et sont donc caractérisées par la présence des groupements acide (COOH) et amine primaire (NH₂). Elles contiennent également deux noyaux phénols, appelés anneaux interne et externe. Les six atomes de carbone qui constituent ces noyaux sont numérotés de 1 à 6. Sur les anneaux sont branchés trois ou quatre atomes d'iode. Ainsi sont produites la thyroxine (ou T₄ ou tétra-iodo-thyronine) et la tri-iodo-thyronine (ou T₃).

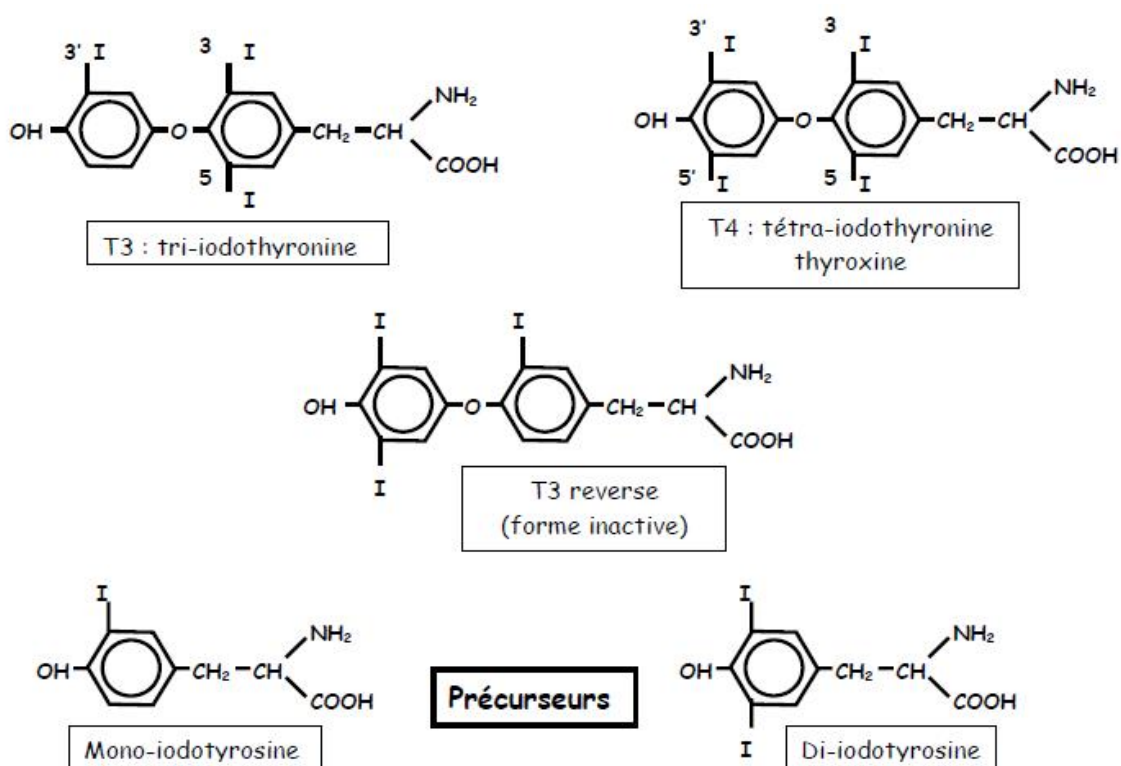


Figure 1 : les hormones thyroïdiennes [90].

1-1 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Les grandes étapes de la biosynthèse des HT comprennent (*figure 2*) :

a- Captage de l'iodure:

Ø Origine de l'iodure:

Traditionnellement l'organisme puise l'iode dont il a besoin dans les aliments. Les besoins en iode sont d'environ 100 à 150 mg/j chez l'adulte. Il existe aussi une production d'iode endogène, liée à la désiodation périphérique et intrathyroïdienne des HT et de leurs catabolites.

Ø Transport de l'iode au pôle basolatéral: Le symporteur Na-iodure (NIS)

C'est sous la forme d'un ion (iodure) que l'iode est activement capté au pôle basolatéral des cellules folliculaires. Ce transport actif est saturable, réversible et adaptable aux fluctuations d'apport de l'iodure (l'entrée d'iode est stable malgré un apport iodé accru ou réduit). Le transport de l'iodure aboutit à un gradient de concentration d'environ 30 entre les milieux intra et extracellulaires. La force motrice nécessaire à ce transport actif contre gradient utilise un flux entrant concomitant de Na^+ , d'où le nom de symporteur du sodium et de l'iodure (ou NIS). Le gradient de Na^+ est assuré par une ATP ase Na^+/K^+ .

L'élément régulateur du transport iodé est la TSH hypophysaire qui augmenterait à la fois l'expression et l'activité de transport du NIS. Il existe également une autorégulation par l'iode lui-même, la captation est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement.

Enfin, l'influx d'iodure dans la cellule est inhibé de façon compétitive par d'autres anions comme les ions perchlorate, pertechnétate, thiocyanate.

Ø Le transport transmembranaire de l'iodure au pôle apical: la pendrine

Une fois à l'intérieur de la cellule folliculaire, l'iodure sera transféré de la lumière folliculaire vers la colloïde. Ce transport transmembranaire de l'iodure au pôle apical nécessite un transporteur protéique actif qui est la pendrine. Contrairement à l'activité du NIS, ce transport apparaît indépendant de la TSH, de la concentration en Na^+ ou de l'apport iodé.

b- Thyroglobuline:

La thyroglobuline est une glycoprotéine synthétisée dans la cellule folliculaire et excrétée dans la colloïde.

c- Thyroperoxydase:

La thyroperoxydase est une enzyme majeure de la biosynthèse hormonale thyroïdienne, localisée au pôle apical de la cellule folliculaire. Elle est responsable de l'oxydation de l'iodure, de son incorporation ultérieure dans la thyroglobuline et du couplage des iodotyrosines en iodothyronines. Ces activités dépendent étroitement du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . La thyroglobuline iodée s'accumule dans la colloïde.

d- La sécrétion des hormones thyroïdiennes:

La première phase de sécrétion des HT est l'endocytose de la thyroglobuline iodée au pôle apical, suivie par la protéolyse lysosomique et enfin, l'exocytose au pôle basolatéral de T_3 et T_4 .

Chaque jour la thyroïde produit de l'ordre de 85 à 125 μg de T_4 . La T_3 est produite en quantité beaucoup plus faible ; seuls 20% de la T_3 produite chaque jour proviennent de la thyroïde, 80% étant issus de la transformation à partir de la T_4 (*figure 3*).

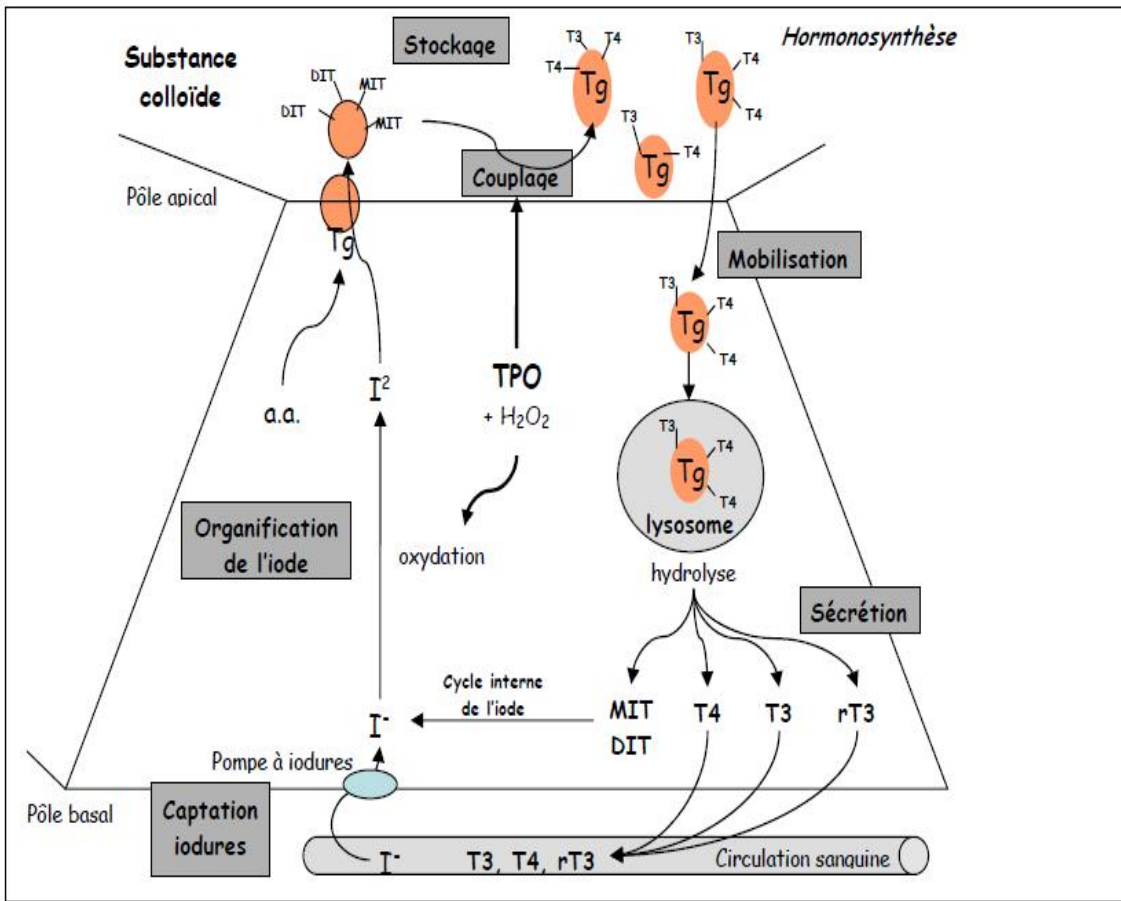


Figure 2 : biosynthèse des hormones thyroïdiennes[90].

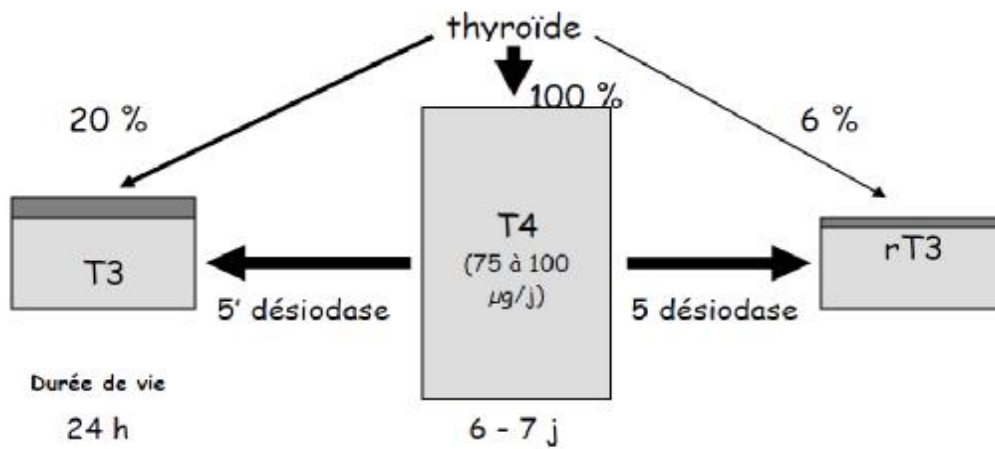


Figure 3 : origine et durée de vie des hormones thyroïdiennes [90].

1-2 Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes : (fig 4)

Les HT libérées dans la circulation sanguine sont transportées vers les organes cibles par des protéines plasmatiques comme la thyroxine-binding globulin (TBG), la transthyréline ou encore l'albumine (*fig 4 :étape1*).

La T₃ représente la forme active des HT, captée et internalisée par les tissus cibles.

Dans le cytosol, la T₃ se lie à des protéines cytosoliques qui l'acheminent vers le noyau (étape 2) ou constitue une forme de stockage de l'hormone (étape 3).

Au niveau du noyau, Il existe différentes isoformes de récepteurs thyroïdiens (TR α 1, TR α 2, TR β 1 et TR β 2). Les TR β 2 sont principalement présents au niveau de l'hypothalamus, où ils régulent la synthèse de la TSH. Les autres récepteurs sont largement distribués au niveau du corps.

L'os est particulièrement riche en isoformes (α 1, β 1 et β 2) [27, 40, 95, 126], néanmoins les récepteurs TR α 1 semblent jouer un rôle prépondérant dans la régulation du remodelage osseux [5, 31,87].

En l'absence de T₃, les récepteurs thyroïdiens (TR) présents dans le noyau sous la forme de dimères (le plus souvent avec les récepteurs de l'acide rétinoïque RXR), inhibent l'expression des gènes cibles en liant un complexe multiprotéique répresseur.

La liaison de la T₃ sur les TR chasse le complexe répresseur, autorise la fixation d'un complexe multiprotéique activateur et stimule ainsi l'expression des gènes cibles (étape 4).

Donc Le mécanisme princeps de l'action des HT réside dans la capacité de la T₃ à réguler, dans le noyau, l'expression de gènes cibles. On parle d'activité transcriptionnelle.

Les HT ont également des actions extragénomiques. Ces actions pourraient être relayées par un récepteur membranaire (étape 5) et intéressent les différents organites intracellulaires comme le cytosquelette, la mitochondrie ou encore le réticulum endoplasmique.

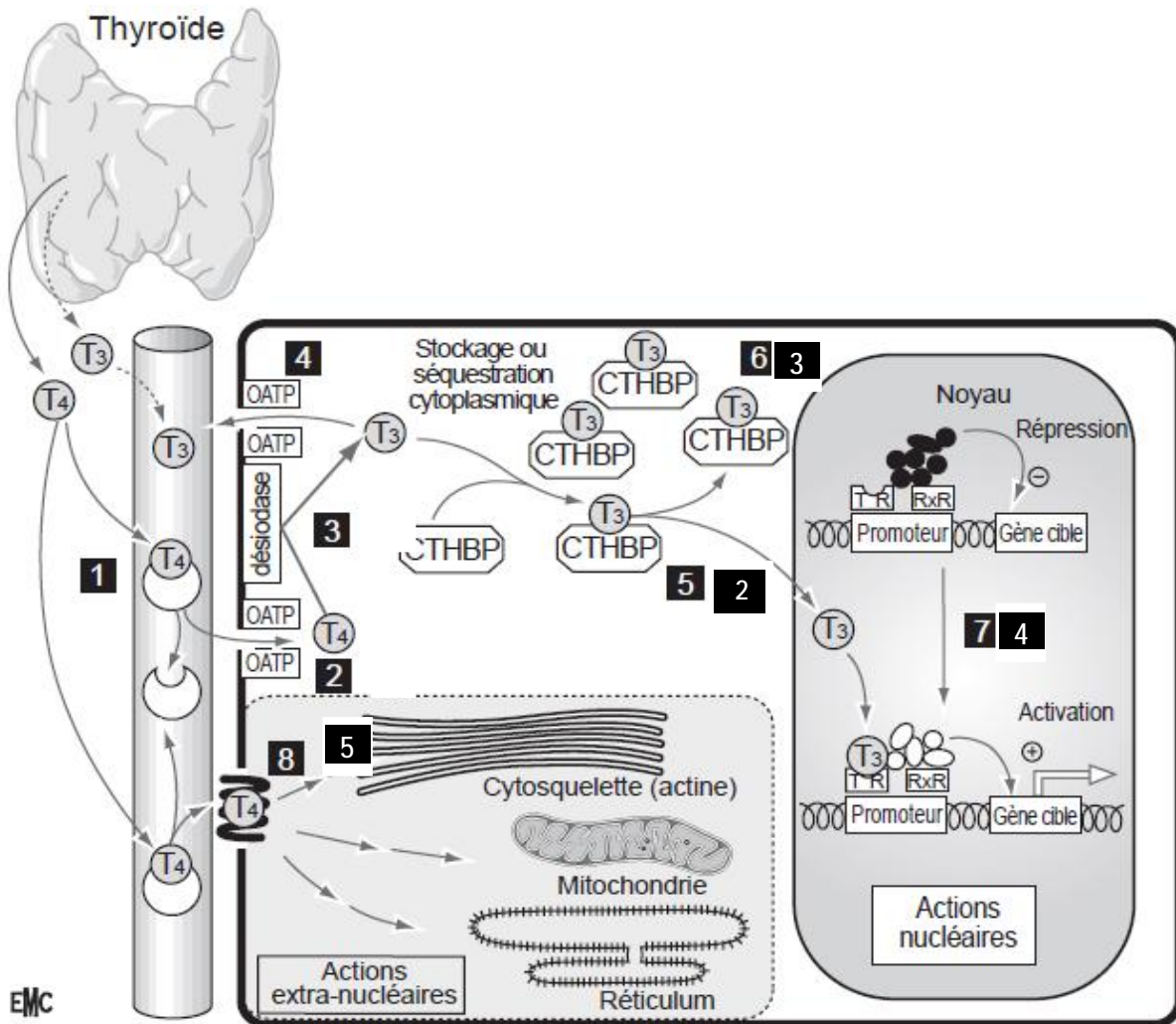


Fig 4 : le mode d'action des hormones thyroïdiennes [123].

CTHBP: cytosolic thyroid hormone binding protein

OATP : organic anion transporting polypeptides

TR : récepteurs thyroïdiens

RxR : retinoid x receptors

1-3 Contrôle de la fonction thyroïdienne

Le principal système de régulation de la fonction thyroïdienne est représenté par l'axe thyroïdienne. Il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne.

L'axe thyroïdienne (*fig : 5*)

La fonction thyroïdienne est contrôlée à plusieurs niveaux. Le tripeptide hypothalamique (TRH), produit principalement à partir du noyau paraventriculaire (NPV), stimule la production de la TSH par l'antéhypophyse. A son tour, la TSH contrôle et stimule la production des hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4). En retour, celles-ci inhibent la sécrétion hypothalamique de TRH et hypophysaire de TSH. D'autres facteurs modulent également la fonction thyroïdienne, il s'agit des multiples afférences neuronales qui stimulent ou inhibent la libération de la TRH dans le NPV. D'autres facteurs agissent directement sur la thyroïde comme les neurotransmetteurs produits par les extrémités axonales des nerfs du système nerveux végétatif, certaines cytokines, ou certains facteurs de croissance.

L'autorégulation thyroïdienne : le rôle de l'iodure

Cette action se fait à plusieurs niveaux dans les cellules thyroïdiennes:

- Inhibition de l'oxydation de l'iodure et du couplage oxydatif des iodotyrosines en iodothyronines par diminution de la production de l'ion peroxyde H_2O_2 ; cet effet est appelé Wolff-Chaikoff.
- Inhibition de la transduction du signal d'activation médié par le récepteur TSH
- Inhibition de l'expression du symporteur de l'iodure et du captage de l'iodure ; cet effet, tardif, permet un échappement à l'effet de Wolff-Chaikoff ;
- Inhibition de l'endocytose de la thyroglobuline et de la sécrétion des HT.

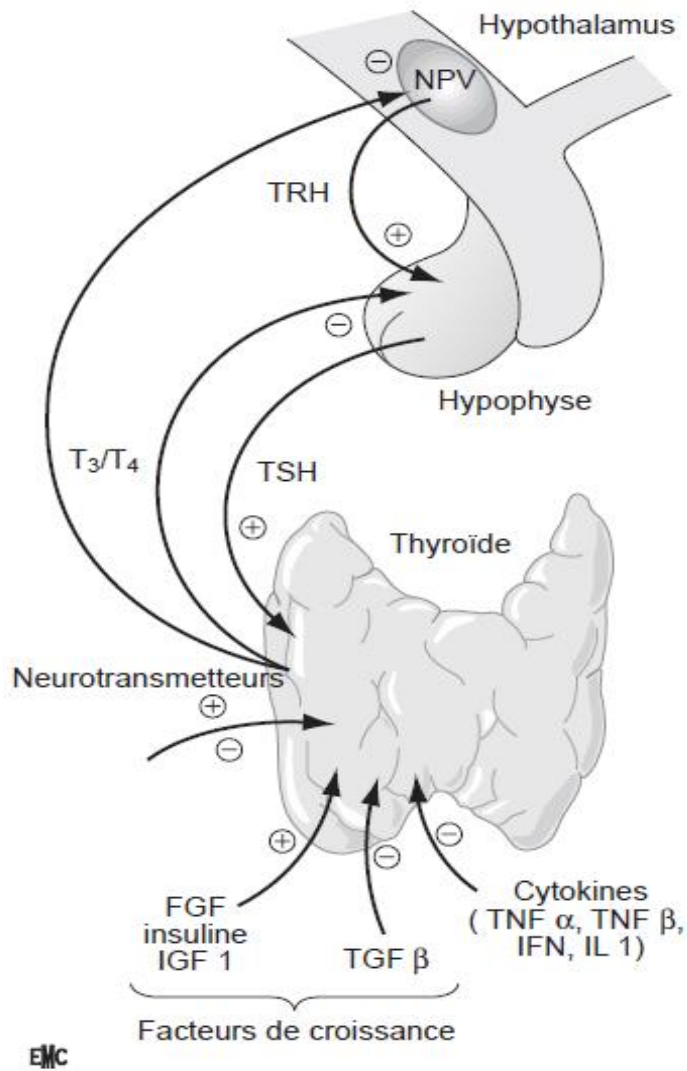


Figure 5: le contrôle de la fonction thyroïdienne [123].

2-Os : unité de remodelage osseux

2-1 Rappel sur la structure microscopique de l'os:

2-1-1 Les cellules osseuses:

Il existe deux lignées de cellules osseuses:

La lignée ostéoblastique qui comprend les préostéoblastes, les ostéoblastes et les cellules bordantes.

La lignée ostéoclastique qui comprend les préostéoclastes et les ostéoclastes.

✚ La lignée ostéoclastique: les ostéoclastes détruisent le tissu osseux ancien.

Ce sont de grandes cellules multinuclées issues de la lignée monocytes-macrophages. Elles sont hautement mobiles et se déplacent sur les travées osseuses et à l'intérieur des lacunes de résorption qu'elles créent. Elles possèdent une phosphatase acide. Les ostéoclastes matures sont caractérisés par l'existence d'un récepteur à la calcitonine dont l'effet est une inhibition de la résorption, et par des récepteurs à la vitronectine. Ils sont capables de se lier à d'autres molécules que la vitronectine telle que l'ostéopontine, nécessaire à l'adhésion de l'ostéoclaste sur la travée osseuse.

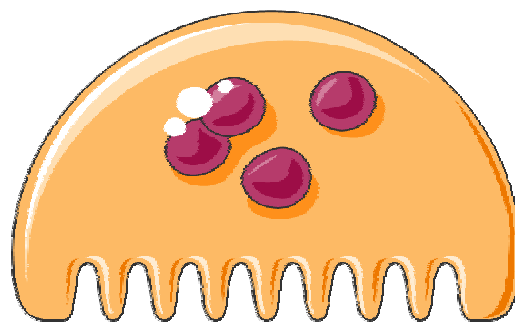


Figure 6 : Ostéoclaste mature

✚ La lignée ostéoblastique: les ostéoblastes synthétisent la matrice osseuse nouvelle.

Les préostéoblastes: sont des cellules allongées situées au contact des ostéoblastes matures. D'origine mésenchymateux, ils sont capables de se diviser et expriment une enzyme: la phosphatase alcaline.

Les ostéoblastes matures: leur fonction est de synthétiser la matrice osseuse collagénique et de participer à la minéralisation de celle-ci. Leur membrane est riche en une enzyme: la phosphatase alcaline. Cette enzyme passe dans le sang circulant et peut être dosée, elle est un index de la formation osseuse. Les ostéoblastes matures reposent sur une couche de tissu constitué de collagène, de protéines non collagéniques et glycosaminoglycane, non encore minéralisé appelé tissu ostéoïde. Ce tissu sera minéralisé dans un second temps. Une fois que l'ostéoblaste a terminé la déposition de la matrice trois destins sont possibles :

L'ostéocyte: soit l'ostéoblaste est emmuré dans la matrice minéralisée et il devient alors un ostéocyte. Il a un niveau d'activité métabolique bien inférieur à celui de l'ostéoblaste, il est capable de synthétiser du collagène qui se minéralise secondairement. Par ailleurs, du fait de sa situation privilégiée dans le tissu osseux, il joue un rôle dans la transmission des variations de contraintes mécaniques appliquées au tissu osseux et qui influencent son métabolisme.

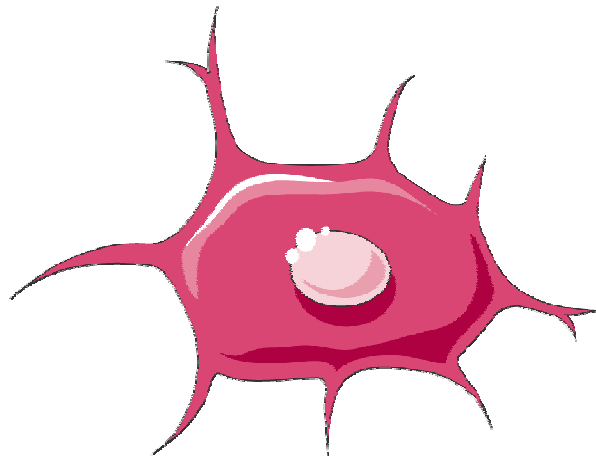


Figure 7 : Ostéocyte

Les cellules bordantes: soit l'ostéoblaste s'aplatit et devient une cellule bordante. Ces cellules n'ont pas d'activité de synthèse, néanmoins, elles sont capables, sous l'influence de stimuli, de se multiplier et de se redifférencier en ostéoblastes actifs.

Soit enfin l'ostéoblaste peut mourir par mort cellulaire programmée ou "apoptose".

2-1-2 Matrice extracellulaire:

✓ Le collagène: le tissu osseux est constitué d'une matrice osseuse minéralisée composée essentiellement de collagène de type 1.

✓ Les protéines non collagéniques (PNC) :

L'ostéocalcine est une protéine spécifique du tissu osseux qui a une grande affinité pour l'hydroxyapatite et dont la fonction serait d'inhiber la formation osseuse.

L'ostéonectine

L'ostéopontine permet l'adhésion des ostéoclastes sur la travée osseuse.

Autres protéines d'adhésion: thrombospondine et fibronectine.

Les protéoglycanes jouent un rôle dans l'agencement des molécules de collagène lors de leur organisation secondaire et tertiaire.

2-1-3 La structure minéral: L'hydroxyapatite de calcium

Le squelette contient 110 à 120 g de calcium et constitue donc la réserve en calcium de l'organisme car ce calcium est très rapidement mobilisable grâce à l'activation des ostéoclastes par les hormones du métabolisme phosphocalcique comme la parathormone.

La structure minérale est constituée essentiellement de cristaux d'hydroxyapatite de calcium $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

2-2 Le remodelage osseux [67] :

2-2-1 Définition:

Que se soit dans l'os cortical ou trabéculaire le tissu osseux est en constant renouvellement, c'est le remodelage osseux. La vitesse de renouvellement du tissu osseux est d'environ 0,7mm/j, l'os s'accumule sur une épaisseur d'environ 10 μ m avant de recommencer à se minéraliser.

Le processus de remodelage s'effectue au niveau d'unités multicellulaires de base (BMU) ; qui sont constituées de cellules ostéoclastiques et de cellules ostéoblastiques dont les activités métaboliques sont étroitement couplées dans l'espace et dans le temps. Le cycle est défini par une succession des phases d'activation, de résorption, d'inversion et de formation.

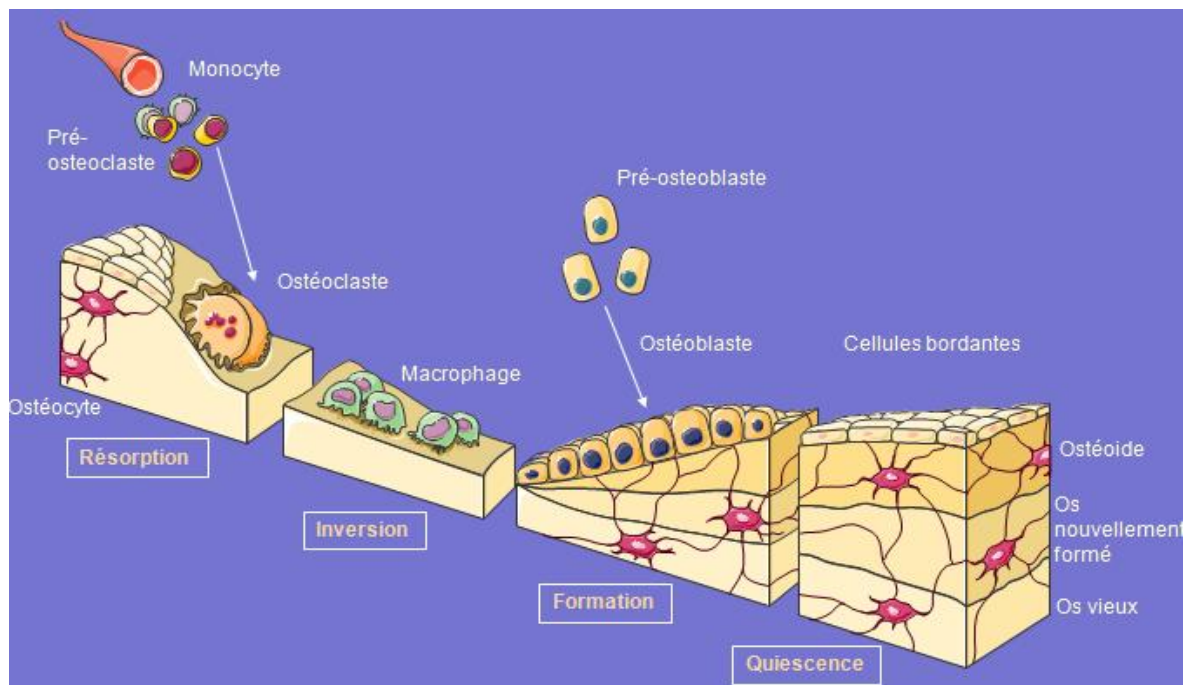


Figure 8: remodelage osseux [106]

2-2-2 Phase d'activation:

Le processus d'initiation débute par le recrutement d'ostéoclastes provenant de la différenciation de cellules souches hématopoïétique.

2-2-2 Phase de résorption :

Les cellules ostéoclastiques différenciées résorbent l'os ancien et forment une lacune de 10 à 500 μm d'épaisseur sur environ 1mm de long. Cette phase débute par l'adhésion de l'ostéoclaste à la surface osseuse au niveau de la zone claire avec constitution d'une zone de scellement conduisant à la polarisation de la cellule et constitution de la membrane plissée. La zone claire délimite ainsi l'espace de résorption où le PH est bas. L'acidité du milieu du compartiment sous ostéoclastique est entretenue par des pompes à protons spécifiques de l'ostéoclaste qui expulsent les ions H^+ . Cette acidité favorise la dissolution du cristal d'hydroxyapatite libérant des minéraux (calcium et phosphore) et permettant la mise à nu de la matrice organique et l'activation des enzymes protéolytiques. Quand les ostéoclastes ont achevé une lacune ils meurent par apoptose.

2-2-3 Phase d'inversion et de réversion :

Elle correspond au remplacement des ostéoclastes par des cellules mononuclées de type macrophagiques qui vont lisser le fond de la lacune.

2-2-4 Phase de formation :

Elle est caractérisée par le recrutement des ostéoblastes qui comblent la lacune en apposant une nouvelle matrice collagénique non minéralisée ou ostéoïde. Cette matrice sera secondairement minéralisée. La phosphatase alcaline est l'enzyme synthétisée par les ostéoblastes. Elle est capable d'hydrolyser les esters phosphoriques qui sont des inhibiteurs de la minéralisation. Enfin, les ostéoblastes synthétisent des facteurs de croissance régulant leur propre métabolisme, des facteurs paracrines qui vont influencer le métabolisme des cellules voisines

(interleukine-1, facteurs stimulant la formation ou l'activité des ostéoclastes). Certains de ces facteurs sont inclus dans la matrice ostéoïde et seront ultérieurement libérés quand l'os sera résorbé.

Une unité fonctionnelle de remodelage est mobile et progresse dans le tissu osseux, les ostéoclastes étant à l'avant et les ostéoblastes à l'arrière.

2-3- Acteurs du remodelage osseux et action des hormones thyroïdiennes sur l'os [14,113,117] :

Le remodelage osseux résulte de l'équilibre entre l'activité de deux grands types cellulaires: les ostéoclastes, spécialisés dans la résorption osseuse, et les ostéoblastes, en charge de la formation osseuse. Les ostéoblastes synthétisent des facteurs qui régulent la formation et l'activité des ostéoclastes. Deux facteurs sont considérés comme des éléments clés.

- Le M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) qui via son récepteur c-fms présent sur les cellules souches monocytaires, est un facteur de survie des précurseurs ostéoclastiques.
- RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) qui, en se liant à son récepteur RANK présent à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs, stimule la différenciation de ces précurseurs et l'activité des ostéoclastes matures.
- Parallèlement les ostéoblastes synthétisent également de l'ostéoprotégérine (OPG), récepteur soluble qui bloque l'action de RANKL. L'équilibre entre la production de RANKL et d'OPG par les ostéoblastes est un élément déterminant dans la régulation du remodelage osseux. Cette régulation est modulée par de nombreux facteurs hormonaux et cytokiniques (*Fig 9*). Parmi eux les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important.

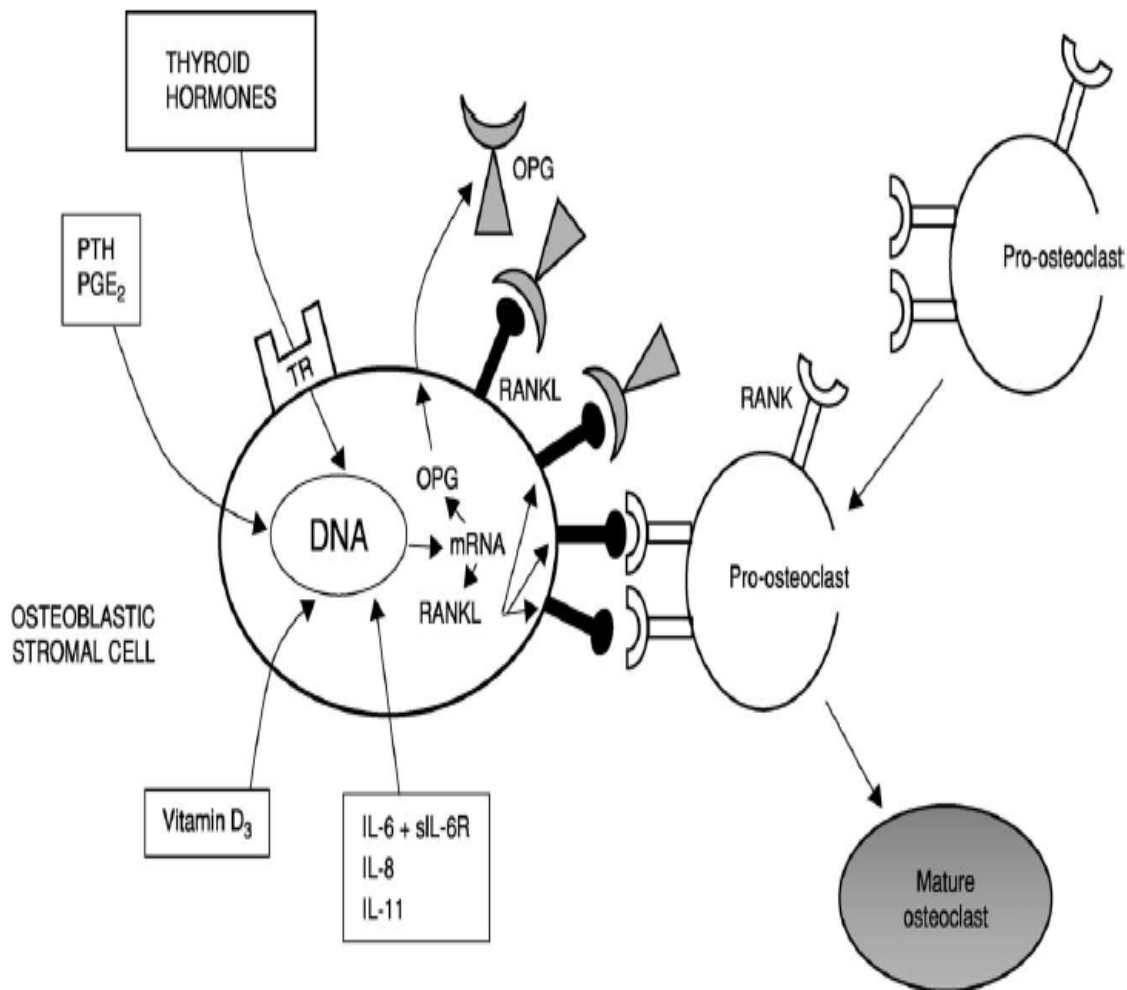


Figure 9: Schematic representation of the role of the RANK/RANKL/OPG system in osteoclast development. RANKL is expressed on the surface of the osteoblastic stromal cell and serves as a ligand for RANK, which is expressed on the surface of the osteoclast progenitor cell. The interaction between RANK and RANKL triggers the development of the mature osteoclast. OPG, produced by the osteoblastic stromal cell, serves as a decoy for RANKL and inhibits osteoclastogenesis, preventing the interaction between the osteoblastic stromal cell and the osteoclast progenitor [10].

Le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes sur les cellules osseuses reste encore mal élucidé [11, 13] :

- L'ostéoformation est stimulée directement via l'action des HT (T3) sur leurs récepteurs spécifiques au niveau des ostéoblastes (TR β 1, β 2, mais surtout les TR α 1) [13,29], entraînant une modification de la régulation de l'expression des gènes impliqués dans l'ostéoformation (PAL, ostéocalcine, ostéopontine, IGF-1, IGFBP-2 et 4) [40, 59, 60, 73, 112].
- Les HT augmente aussi la résorption osseuse ostéoclastique. Une action directe des HT sur les ostéoclastes est discutée. La plupart des actions de la T3 sur l'os se fait via les ostéoblastes (*Fig9*). La T₃ induit en effet l'expression de l'ARNm des RANKL dans la cellule ostéoblastique. Cette production du RANKL va réguler en retour la fonction ostéoclastique en se liant aux récepteur RANK des ostéoclastes, induisant de ce fait une augmentation du recrutement des unités de remodelage (BMU).

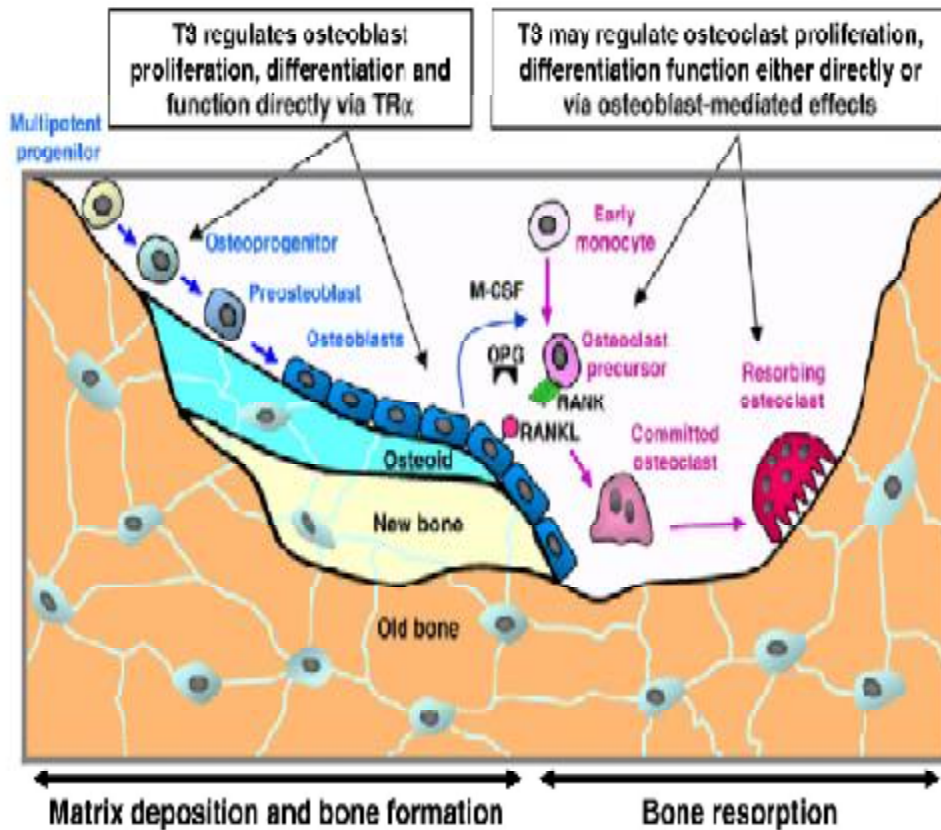
Les HT stimulent aussi la synthèse des M-CSF facteur de survie des précurseurs ostéoclastiques.

Enfin les HT stimulent la libération par les cellules stromales de cytokines (IL6 et IL 8). Ces dernières stimulent le recrutement, la prolifération et l'activation des ostéoclastes [59,108, 109].

D'autres facteurs systémiques (PTH, calcitriol, PGE2) semblent agir en synergie avec les HT.

Enfin plus récemment, un effet inhibiteur de la TSH sur le remodelage osseux a été découvert. La TSH inhibe la formation des ostéoclastes, et leur survie, via son action négative sur le TNF α [42]. La TSH semble aussi supprimer l'activité des ostéoblastes, en inhibant l'expression du VEGF [1, 21] (*Fig10*).

A. Skeletal responses to altered thyroid status are mediated by T3



B. TSH may be a fine-tuning regulator of bone turnover in euthyroidism

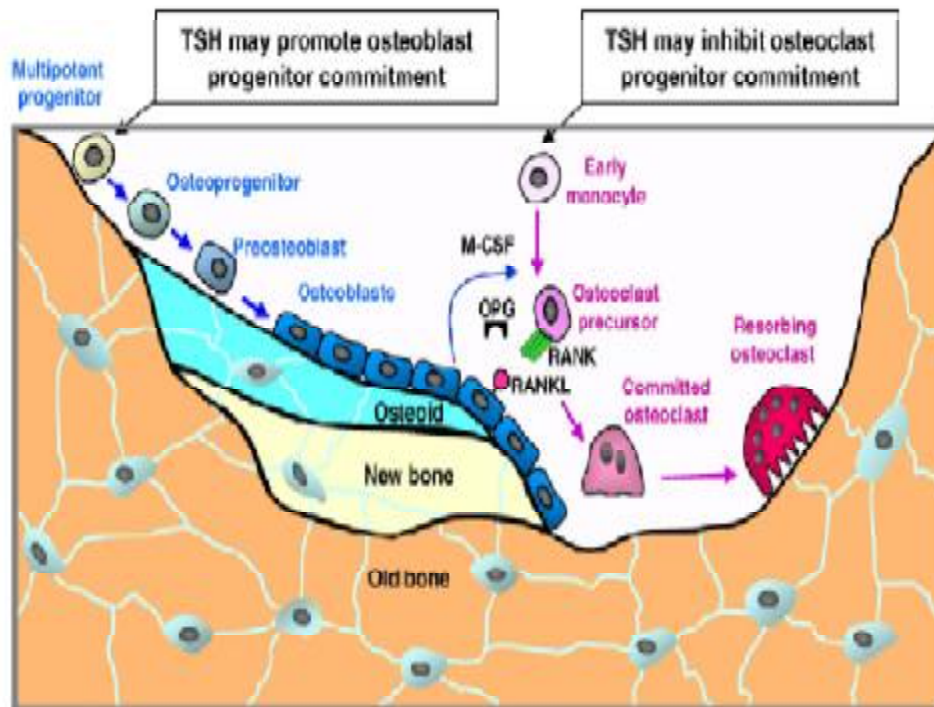


Fig10: Putative regulatory roles for T₃ (Panel A) and TSH (Panel B)

III. Ostéose thyrotoxique:

1-Définition:

L'ostéose thyrotoxique est une ostéoporose corticotrabéculaire de sévérité variable, due à une accélération du remodelage osseux par effet direct d'un excès d'hormones thyroïdiennes sur le tissu osseux.

Depuis la conférence internationale de consensus de Hong-Kong en 1993 [16] et celle d'Amsterdam en 1996, l'ostéoporose est définie comme une affection diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations microarchitecturales du tissu osseux, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et à un risque accru de fractures.

L'excès d'hormones thyroïdiennes responsable d'ostéoporose est dû à une thyrotoxicose endogène (hyperthyroïdie): maladie de Basedow, goitre multinodulaire et adénome toxique, ou à une thyrotoxicose exogène en rapport avec un traitement substitutif ou freinateur par hormones thyroïdiennes.

2-Historique:

La première mention d'une atteinte osseuse associée à des perturbations de la fonction thyroïdienne remonte à 1890, avec la description par Von Recklinghausen [124] d'une jeune fille de 25 ans présentant une hyperthyroïdie évolutive avec de multiples fractures vertébrales.

Plummer, en 1928 retrouvait chez les patients hyperthyroïdiens de multiples fractures osseuses, avec à l'autopsie des os friables « facilement écrasés entre les doigts ».

Depuis ces descriptions originelles, avec les progrès de la chirurgie thyroïdienne dans un premier temps, puis l'utilisation des traitements médicaux (antithyroïdiens de synthèse et iode radioactive) à un stade précoce de la maladie,

l'atteinte osseuse était désormais rarement au premier plan de la présentation clinique des hyperthyroïdiens.

L'Ostéose thyrotoxique a suscité un regain d'intérêt il y a une vingtaine d'années avec l'avènement des nouvelles techniques de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et plus particulièrement l'absorptiométrie biphotonique, démontrant l'existence d'une perte osseuse à prédominance corticale. Les études densitométriques ont confirmé et quantifié précisément la déperdition minérale induite par l'excès d'hormones thyroïdiennes ainsi que son évolution après traitement.

La densitométrie a aussi permis de constater que les patients traités par hormones thyroïdiennes à doses dites « suppressives » avaient une diminution de leur DMO en rapport avec un état d'hyperthyroïdie subclinique. Ces constatations ont conduit à redéfinir de façon plus précise les modalités d'utilisation des traitements par L-thyroxine et à insister sur l'importance d'un titrage précis de l'équilibre thyroïdien.

L'utilisation de marqueurs biologiques du remodelage osseux a permis également de mieux analyser les perturbations de la résorption ou de la formation osseuse induites par les dysfonctionnements thyroïdiens et d'apprécier précocement les effets des traitements.

Ces nouveaux moyens d'évaluation de l'atteinte osseuse et le développement des nouveaux moyens thérapeutiques anti-ostéoporotiques ont contribué à l'amélioration de la prise en charge des conséquences osseuses thyroïdiennes.

3-Epidémiologie:

L'hyperthyroïdie touche cliniquement 0,5 % de la population générale. Cependant 1 à 2% de la population réunissent les critères biologiques d'hyperthyroïdie, et cette proportion atteint jusqu'à 3% des sujets de plus de 80 ans [47].

L'incidence de l'hyperthyroïdie et ces causes varient en fonction de l'origine géographique des patients, de leur âge et de leur sexe. Ainsi, la maladie de Basedow représente 80% des hyperthyroïdies en Islande où l'apport iodé quotidien est normal alors que le goitre toxique est la cause de plus de 50 % des cas au Danemark où l'apport iodé est faible (40-70µg/j) [64].

La prévalence de l'ostéoporose augmente de 5 % à l'âge de 50 ans jusqu'à 50% à l'âge de 85 ans chez les femmes; chez les hommes, les chiffres sont respectivement de 2,4 à 20 %.

Peu d'études se sont intéressées à la prévalence de l'atteinte osseuse au cours des hyperthyroïdies.

Radiologiquement sur une série de 187 hyperthyroïdiens, La prévalence de l'atteinte osseuse a été estimée à 8% [9].

Cette prévalence est plus élevée lorsque l'atteinte osseuse est évaluée par la densitométrie osseuse. En effet une diminution significative de la DMO de l'ordre de 10 à 30%, prédominant sur l'os cortical, par rapport à des sujets de même âge et de même sexe a été rapportée par beaucoup d'études chez les sujets hyperthyroïdiens [12, 68, 114, 115].

L'ostéose hyperthyroïdienne survient 8 fois sur 10 chez la femme après la ménopause et elle est susceptible de compliquer toute hyperthyroïdie qu'elle qu'en soit l'étiologie.

L'impact de l'hyperthyroïdie sur la prévalence ultérieure des fractures reste mal apprécié [110, 111]. Dans une grande étude de cohorte réalisée aux Etats-Unis [18,55], chez 9516 femmes de plus de 65 ans (SOF ou Study of osteoporotic Fractures), le risque relatif de fracture était pratiquement doublé en cas d'antécédent d'hyperthyroïdie (RR:1,7; IC 95%: 1,2-2,5).

4- Physiopathologie [93]:

L'excès d'hormones thyroïdiennes au cours des hyperthyroïdies est à l'origine d'une augmentation de l'espace de remodelage osseux.

Cet effet résulte à la fois d'une augmentation du recrutement spatial de nouvelles unités élémentaires de remodelage (BMU, bone multicellular unit) et de leur fréquence d'activation [46]. Cette dernière est augmentée de près de 160 % avec une hyperactivité ostéoclastique mais aussi ostéoblastique, responsable d'une diminution des périodes de résorption et de formation osseuse, respectivement de 38% et de 79% [22]. Il existe de ce fait une balance négative entre résorption et formation osseuse, qui prédomine sur l'os cortical où l'on note une augmentation du diamètre des canaux de résorption, conduisant à une accentuation de la porosité corticale et à une réduction de l'épaisseur corticale. Au niveau de l'os trabéculaire, il existe aussi mais à un moindre degré une hyperrésorption osseuse qui entraîne une diminution de l'épaisseur trabéculaire et une augmentation du risque de perforations trabéculaires.

La perte osseuse qui en résulte est théoriquement réversible, dans la mesure, où lorsque le turnover retourne à un niveau normal, du fait du couplage entre formation et résorption osseuse, toutes les BMU en phase de résorption entrent en phase de formation, et les lacunes préexistantes sont comblées.

Le mécanisme intime de cet hyperremodelage osseux s'explique par l'action directe des HT sur les cellules osseuses et tout particulièrement sur les cellules ostéoblastiques. En effet les HT stimulent la production ostéoblastique de RANK-L, ainsi que de différents facteurs de croissance et/ou de cytokines (IL6 et IL8.), qui régulent en retour la fonction ostéoclastique [10, 59, 109, 112].

Des travaux récents [48] suggèrent de plus, que la TSH pourrait agir comme un élément de régulation négative du remodelage osseux. Ces résultats seraient donc de nature à suggérer que, indépendamment de l'action propre des HT sur le tissu osseux, la diminution de l'action de la TSH au cours de l'hyperthyroïdie pourrait contribuer à l'atteinte osseuse.

Les mécanismes de prépondérance corticale de l'atteinte osseuse de l'hyperthyroïdie, évidente au plan radiologique, sont encore mal expliqués.

Cette prépondérance corticale pourrait être liée à l'augmentation, plus importante dans l'os cortical (fémur) que trabéculaire, de certains marqueurs géniques des ostéoclastes (phosphatase acide tartrate-résistante) et des ostéoblastes (ostéocalcine, ostéopontine, phosphatase alcaline).

5-Clinique : (ostéose hyperthyroïdienne)

Actuellement la précocité du diagnostic et l'efficacité des traitements rendent la phase d'hyperthyroïdie souvent transitoire, et les signes osseux exceptionnellement révélateurs ou au premier plan.

Néanmoins, l'hyperthyroïdie reste une des causes fréquentes d'ostéoporose secondaire, surtout en cas d'atteinte prolongée et sévère ou lorsque l'hyperthyroïdie survient chez des patients présentant une fragilité osseuse sous jacente (sujet âgé ou femme ménopausée).

Les manifestations cliniques sont rares et non spécifiques, commune à toute ostéoporose: rachialgies mécaniques, troubles de la statique vertébrale secondaires aux tassements.

Les autres complications fracturaires au cours de la phase d'hyperthyroïdie sont devenues exceptionnelles.

Les formes hypercalcémiques sont aussi rares et posent le problème de leur association à une hyperparathyroïdie primaire.

Les formes ostéomalaciques sont exceptionnelles.

Les signes cliniques de thyrotoxicose sont par contre souvent au premier plan:

- Asthénie, perte de poids ;
- Nervosité, anxiété, tremblement fin ;
- Palpitations, tachycardie, voire fibrillation auriculaire, HTA ;
- Diarrhée motrice. L'anorexie, associée à des nausées et vomissements est plus rare
- Infertilité, diminution de la libido, aménorrhée ;
- Troubles des phanères : ongles mous, cheveux fins et cassants ;

Parfois les signes cliniques de thyrotoxicose ne sont pas francs. L'hyperthyroïdie fruste peut cependant se compliquer d'une ostéose thyroïdienne. D'où l'intérêt devant tout tableau d'ostéoporose d'évoquer une cause endocrinienne.

6) Les radiographies osseuses standards:

Les manifestations radiologiques de l'ostéose hyperthyroïdienne ne se voient presque plus actuellement. Il est donc important de réaliser une densité minérale osseuse pour une meilleure évaluation de la perte osseuse.

Dans les formes sévères ou non traitées d'hyperthyroïdie on a pu cependant constater des lésions assez évocatrices, avec au crâne, augmentation des sillons

vasculaires, hypertransparence du massif sphénoïdal, images microgéoïques mal limitées, de siège surtout frontal, donnant un aspect granuleux ou vermoulu, et aux mains, un aspect feuilleté des corticales, grillagé des métacarpiens et des phalanges.

La corticale des os des membres apparaît amincie, notamment aux membres inférieurs, siège parfois de fractures spontanées.

7-Densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique:

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X est une nouvelle technique de mesure de la densité minérale osseuse. Elle est peu irradiante, reproductible, rapide, et permet de mesurer la densité osseuse sur les sites habituels des fractures: rachis lombaire, extrémité supérieur du fémur et avant-bras. Son utilisation a été validée par de nombreuses études longitudinales réalisées chez la femme après la ménopause, et au cours des ostéoporoses secondaires, dans les deux sexes.

Les résultats de la DMO peuvent être exprimés en valeur absolue, en g/cm²; mais le plus souvent la mesure obtenue est comparée à des valeurs de référence issues d'une population normale. Deux modes de présentation des résultats sont utilisés: le Z-score, qui indique l'écart entre la valeur du patient et la valeur moyenne de sujets normaux de même âge et de même sexe ; le T-score qui traduit l'écart entre la valeur du patient et la valeur moyenne des adultes jeunes du même sexe, exprimé ici encore en nombre d'écart-type.

Le développement de cette méthode de mesure a permis de mieux quantifier le retentissement osseux des dysthyroïdies et d'en suivre l'évolution.

Une diminution significative de la DMO de l'ordre de 10 à 30%, prédominant sur l'os cortical, par rapport à des sujets de même âge et de même sexe a été rapportée par beaucoup d'études chez les sujets hyperthyroïdiens [12, 68, 114, 115].

Cette diminution a initialement été documentée à l'extrémité inférieure du radius [115], puis au niveau des vertèbres et du fémur [56,96,104]. Cependant il s'agit de données issues d'études transversales, la rapidité de correction de l'hyperthyroïdie par le traitement se prêtant peu à des suivis longitudinaux.

L'intensité de l'atteinte osseuse paraît dépendre de l'âge et du sexe des sujets. Ainsi en cas d'hyperthyroïdie infraclinique, secondaire à un adénome toxique, la diminution de la densité osseuse, notamment fémorale, semble plus marquée chez des femmes ménopausées ne recevant pas de traitement hormonal de substitution.

Chez l'enfant, on note également une ostéopénie sévère en cas de maladie de Basedow, avec une perte préférentielle au niveau de l'os cortical [69,75].

Il ne semble pas exister de corrélation entre la DMO et l'hormonémie thyroïdienne, ce qui serait en faveur d'un rôle prédominant de la durée de l'hyperthyroïdie sur l'os plutôt que celui de sa sévérité.

Certaines études retrouvent par contre une corrélation inverse entre la DMO et les anticorps anti RTSH [120].

8-Marqueurs biochimiques du remodelage osseux dans l'ostéose hyperthyroïdienne [32]:

a- Bilan phosphocalcique :

Les premières études biochimiques ont tenté d'évaluer le bilan calcique chez les patients hyperthyroïdiens.

La concentration sérique moyenne de calcium et de phosphore a été retrouvée significativement supérieure chez les patients hyperthyroïdiens par rapport à celle d'une population témoin. Elle est notée chez 5 à 30% des patients selon les différentes séries, de manière plus fréquente (50%) lorsque le calcium ionisé est

mesuré. L'hypercalcémie reste cependant souvent modérée, rarement supérieure à 120 mg/l (Elle peut être sous estimée en raison de la fréquence de l'hypoalbuminémie). La recherche d'un adénome parathyroïdien associée est de règle, notamment si la calcémie est supérieure à 120 mg/l, bien que cette association soit exceptionnelle (syndrome de Llyod).

Cette hypercalcémie résulterait de la libération, à partir du cristal d'hydroxyapatite, des ions Ca^{++} et PO_4^- . L'hypercalcémie relative réduit les niveaux sériques de PTH et de calcitriol, ces deux derniers étant négativement corrélés à la T4 Libre, leurs taux se normalisent toutefois quand l'hyperthyroïdie est traitée.

La calciurie des 24 heures est volontiers élevée (augmentation du calcium ionisé et de la filtration glomérulaire, diminution de la réabsorption tubulaire du calcium) ainsi que la phosphorémie (avec augmentation du taux de réabsorption des phosphates).

Par ailleurs au cours des hyperthyroïdies, il existe un état d'hyperremodelage osseux, mis en évidence par l'augmentation des marqueurs biochimiques de la formation et de la résorption osseuse [30, 51,57], même si les variations de ces marqueurs sont peu prédictives du degré de l'atteinte osseuse. Ces marqueurs permettent de plus d'évaluer précocement l'efficacité thérapeutique comparativement à la DMO.

b- Marqueurs biochimiques de la formation osseuse:

La liaison de la T3 à son récepteur nucléaire au niveau des ostéoblastes stimule directement la production: des PAL (isoenzyme osseuse), de l'ostéocalcine, du propeptide d'extension du collagène de type I et de l'ostéoprotégérine.

Ainsi, les PAL et l'ostéocalcine sont respectivement élevés chez 30% et 65 à 90% des patients thyrotoxiques. Les premières études ont trouvé une corrélation significative entre les PAL, les niveaux de T4 sérique et le volume ostéoïde. Par

contres les données sont contradictoires concernant la corrélation potentielle entre ostéocalcine, PAL osseuse et T3L [17].

c- Marqueurs biochimiques de la résorption osseuse:

La T3 active indirectement les ostéoclastes via son action sur les ostéoblastes, stimulant la résorption osseuse et la libération de marqueurs spécifiques tels : l'hydroxyproline urinaire, la phosphatase acide tartrate résistante plasmatique, la pyridinoline et la désoxypyridinoline, les télopeptides de collagènes de type I C et N terminales.

Ainsi une élévation des niveaux de la pyridinoline urinaire est retrouvée chez 99% des patients thyrotoxiques, mais c'est surtout l'élévation de la désoxypyridinoline urinaire qui renseigne le mieux sur l'ostéose thyrotoxique.

9-Données histomorphométriques:

En histomorphométrie, il existe un hyperremodelage osseux, secondaire à une augmentation du recrutement spatial des unités élémentaires de remodelage ainsi que leur fréquence d'activation.

Ce hyperremodelage prédomine sur l'os cortical où l'on note une augmentation du diamètre des canaux de résorption conduisant à une accentuation de la porosité corticale et à une réduction de l'épaisseur corticale.

L'os trabéculaire est aussi concerné mais à un moindre degré. L'hyperrésorption osseuse entraîne ainsi une diminution du volume trabéculaire osseux.

Ce profil histomorphométrique est proche de celui de l'HPT mais la vitesse de calcification est volontiers augmentée [22]. Néanmoins la production ostéoïde peut excéder la minéralisation osseuse, donnant alors un aspect ostéomalacique.

10-Formes cliniques

10-1 Effets des traitements par les hormones thyroïdiennes:

L'administration de doses élevées d'HT entraîne les mêmes atteintes osseuses que l'hyperthyroïdie endogène. En dehors des cas particuliers d'iatrogénie (parfois volontaires), deux situations thérapeutiques doivent être individualisées : les traitements suppressifs de l'axe thyroïdienne et les traitements substitutifs de l'hypothyroïdie.

a- Traitements suppressifs de la fonction thyroïdienne:

L'indication princeps est le cancer thyroïdien différencié hormonodépendant, mais ce type de traitement est parfois administré en cas de goitre non toxique, voire de nodule thyroïdien. Dans de telles situations l'atteinte osseuse est avant tout liée à l'utilisation de posologies supraphysiologiques de L-thyroxine ; Ainsi la majorité des études transversales remontant au début des années 1990 ont rapporté une déminéralisation osseuse, modérée de 5 à 9% surtout marquée au niveau corticale (fémur, radius), mais touchant aussi le rachis chez les femmes ménopausées poursuivant un traitement à doses suppressives [35,89]. Les études longitudinales plus récentes utilisant des méthodes de mesure plus fiables, telle la DEXA, n'ont cependant pas authentifié de diminution significative de la densité osseuse chez des patients recevant un traitement à visée suppressive par rapport aux sujets contrôles non traités [7,33, 35, 41, 44, 45, 49, 91, 103,119]. Une atteinte fémorale modérée avec une diminution de 5 à 10% de la densité osseuse est parfois rapportée dans certaines études [99].

La signification clinique d'une telle diminution, en termes de risque fracturaire, apparaît cependant négligeable, tout au moins chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risques additionnels [19,26]. D'après les données de

l'étude SOF, le traitement par HT n'apparaît pas associé à une augmentation du risque de fracture ostéoporotique, notamment aux vertèbres et au col fémoral [53].

La disponibilité actuelle, quasigénéralisée, des dosages ultrasensibles de la TSH permet de déterminer avec plus de facilité qu'au préalable, qu'elle doit être la dose minimale d'HT permettant la mise au repos de l'axe thyroïdienne sans pour autant induire d'hyperthyroïdie infraclinique.

b- Traitements substitutifs :

Même si les études dans cette situation sont beaucoup moins nombreuses que dans le cadre des traitements suppressifs, le traitement thyroïdien, lorsqu'il est administré à des doses réellement substitutives, apparaît sans conséquence sur la densité osseuse [37,55,72,102]. De façon cohérente avec ces données densitométriques, les rares études épidémiologiques disponibles ne font pas apparaître d'augmentation du risque de fracture du fémur chez des femmes poursuivant un traitement thyroïdien substitutif [18].

Une situation particulière est celle de l'initiation de l'opothérapie chez des sujets présentant une hypothyroïdie profonde. Chez ces patients, la mise en route du traitement s'accompagne en effet d'une période transitoire de perte osseuse rapide, tant vertébrale que fémorale, qui a été bien documentée par plusieurs études longitudinales [56,60,94,101]. Les modifications du remodelage osseux sont retrouvées précocement, dès la mise en route du traitement avec une augmentation des surfaces de résorption au 7^e jour alors que les patients sont encore dans un état d'hypothyroïdie profonde [15]. Ces résultats sont expliqués par le ralentissement du remodelage osseux basal chez les sujets présentant une hypothyroïdie sévère et ancienne. L'initiation de l'opothérapie substitutive entraîne alors une activation et une synchronisation des unités de remodelage avec une première phase d'hyperrésorption osseuse, à l'origine d'une perte osseuse observée au cours de la

1^{re} année de traitement. Un suivi ultérieur de ces patients a montré que ce phénomène était transitoire et qu'il existait au cours de la 2^e année, du fait de la synchronisation entre la résorption et la formation osseuse, une récupération complète de la masse osseuse, tout au moins au niveau vertébral, puisque la densité fémorale restait plus basse que celle mesurée au début du traitement [116].

10-2 L'hyperthyroïdie fruste:

L'hyperthyroïdie subclinique est définie par des valeurs de TSH freinées en présence de Taux normaux de T4.

Le risque osseux d'une hyperthyroïdie fruste reste controversé, contrairement aux effets délétères connus de l'hyperthyroïdie patente sur la DMO et le risque fracturaire.

Plusieurs études de cohortes n'ont pas trouvé de diminution de la DMO en cas d'hyperthyroïdie fruste [6, 23,118]. La plus large de ces études a inclus 458 femmes de plus de 65 ans divisées en 3 groupes (TSH basse, normale ou élevée) avec un suivi de plus de 4 ans. Il n'a pas été observé de différence de la DMO entre les 3 groupes [6].

D'autres études ont par contre objectivé une diminution de la DMO [25,79,66,114].

Même si les effets de l'hyperthyroïdie subclinique sur l'os reste un sujet de discussion, il semble que les femmes ménopausées sont à plus grand risque de perte osseuse et que le squelette axial est probablement le plus affecté.

10-3 Ostéose hyperthyroïdienne masculine [10]:

Il y a peu d'informations sur l'effet des HT sur la DMO et le risque fracturaire chez l'homme.

S'il est clair que les HT ont un effet moindre chez l'homme comparativement à la femme, beaucoup d'experts pensent toutefois que l'hyperthyroïdie est l'une des

causes les plus importantes de fractures ostéoporotiques chez l'homme après l'alcoolisme, l'hypercorticisme et l'hypogonadisme.

Des études préalables ont montré que les patients hyperthyroïdiens avaient une DMO radiale basse, comparativement, à des sujets contrôles de même âge, et ont 2 fois plus de risque de fracture du col du fémur.

Chez les patients de sexe masculin avec maladie de Basedow de début récent, les valeurs de DMO ont même été retrouvées réduites à des niveaux similaires à celles rapportées chez les femmes hyperthyroïdiennes. Comme chez la femme, ceci est plus marqué au niveau de l'os cortical avec une relation significative avec les taux de T4. Ceci est en accord avec l'amélioration de la DMO chez les patients Basedowiens après retour à l'euthyroïdie.

10-4 Ostéose hyperthyroïdienne de l'enfant et de l'adolescent [10]:

La maladie de Basedow survient plus rarement chez l'enfant et l'adolescent. Son incidence est de 0,1 pour 100 000 patients chez les jeunes enfants et de 3 pour 100 000 patients chez les adolescents.

Une accélération de la croissance et de la maturation osseuse est observée chez les enfants pré-pubères. Cette accélération de la croissance est notée plusieurs mois avant le diagnostic, avec une avance de l'âge osseux de 1,5 à 2,5 ans comparativement à l'âge chronologique.

Durant la phase pré-pubertaire, la maturation osseuse est affectée par la GH et les HT, alors que pendant la phase pubertaire, elle est plus influencée par les hormones sexuelles. Ceci explique que l'accélération de la croissance est moins visible pendant la période pubertaire comparativement à des sujets de même âge.

Chez les enfants pré-pubères, l'épiphyse est aussi significativement altérée par l'excès d'HT.

Si la thyrotoxicose n'est pas traitée, l'avance statural peut entraîner à terme une petite taille finale.

Une ostéoporose est notée chez les enfants et les adolescents présentant une hyperthyroïdie non traitée [84] ou au moment du diagnostic de la maladie de Basedow, celle-ci prédomine sur l'os cortical. Elle est corrigée après 1 à 2 ans de traitement [69]

11-Diagnostic différentiel [92]):

Divers pathologies s'associent à une élévation du risque d'ostéoporose. On distingue les ostéoporoses primitives (ostéoporose post ménopausique, ostéoporose sénile ou d'involution, ostéoporose idiopathique du sujet jeune) et les ostéoporoses secondaires qui répondent à des étiologies endocriniennes, métaboliques, iatrogènes ou génétiques (Tableau I).

Au cours des ostéoporoses secondaires, les facteurs pathologiques susceptibles d'accélérer la perte osseuse sont nombreux et souvent associés chez un même patient. D'où l'intérêt de mener une enquête étiologique rigoureuse et minutieuse, à la recherche de facteurs ou de pathologies susceptibles d'engendrer une ostéoporose ou de s'associer à l'ostéose hyperthyroïdienne.

Tableau I: Etiologies des ostéoporoses

Ostéoporoses primitives

Ostéoporose postménopausique

Ostéoporose sénile

Ostéoporose idiopathique juvénile

Ostéoporoses secondaires

1) Endocrinopathies:

Hypercorticisme endogène

Hypogonadisme, Anorexie mentale

Hyperparathyroïdie, diabète

2) Maladies digestives :

Gastrectomie

Résections intestinales étendues, entérocolopathies inflammatoires

Malabsorptions, malnutrition, nutrition parentérale

Hépatopathie chroniques sévères

3) Maladies inflammatoires et systémiques

Rhumatismes inflammatoires (Polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthropathies, lupus...) ; Mastocytose

4) Maladies génétiques :

Maladie de lobstein

Autres maladies du tissu collagène ou du tissu élastique

Hémochromatose, Homocystinurie

5) Maladies du tissu conjonctif :

Ostéogénèse imparfaite, Syndrome de Marfan, Homocystinurie

6) Médicaments:

Corticoïdes, analogues de la GnRH

Anticonvulsivants, héparinothérapie prolongée

12-Traitement:

L'OHT répond en règle favorablement au traitement de l'hyperthyroïdie.

Le traitement de l'hyperthyroïdie peut être :

- Médical par antithyroïdiens de synthèse ou iode radioactif
- Chirurgical nécessitant toutefois une préparation médicale préalable par les antithyroïdiens de synthèse.

La mise en route d'un traitement préventif par des médicaments antirésorptifs n'apparaît pas nécessaire dans la majorité des cas.

Une situation particulière est celle des sujets âgés chez lesquels la mise en route d'un traitement de prévention, notamment par biphosphonates, peut être particulièrement recommandée.

Plusieurs molécules ont été étudiées pour essayer de prévenir l'accélération de la perte osseuse causée par l'hyperthyroïdie.

Des études ont montré une amélioration de la DMO avec l'utilisation des biphosphonates : risédronate, alendronate et pamidronate par voie parentérale [70,71,97].

Deux autres études supplémentaires chez des rats en hyperthyroïdie et traités par biphosphonates ont aussi démontré une amélioration de la DMO dans le cadre expérimental [58,98]).

Une autre étude a noté une amélioration de la DMO sous traitement hormonal substitutif de la ménopause [28].

La calcitonine a aussi permis une amélioration de la DMO dans une étude [3], toutefois une étude préalable n'avait pas démontré d'amélioration de la DMO quand la calcitonine était additionnée aux antithyroïdiens de synthèse (carbimazole) [49,52].

La supplémentation en calcium et en 1-25 (OH) 2 vitamine D3 est bénéfique chez les patients ayant une hyperthyroïdie et une hypoparathyroïdie concomitante, ou en cas de carence vitaminique [43].

13-Evolution [81]:

Le traitement médical ou chirurgical de l'hyperthyroïdie s'associe à une correction de l'hyperremodelage osseux avec une récupération progressive du contenu minéral osseux [85,96], et une réduction du risque fracturaire.

a) Marqueurs biochimiques du remodelage osseux [88]:

Siddiqui [107] et al ont montré que sous traitement par antithyroïdien de synthèse, l'excrétion urinaire de pyridinoline et de désoxypyridinoline revenait à des valeurs normales dès le 3^e mois de traitement, alors que les marqueurs de la formation osseuse (ostéocalcine, ostéoprotégérine et l'isoenzyme osseuse des phosphatases alcalines) diminuaient plus progressivement pour se normaliser à la fin de la 1^e année, témoin de la persistance pendant plusieurs mois d'un hyperremodelage osseux [4, 74,82,107].

La PTH légèrement freinée au cours de la phase d'hyperthyroïdie, va voir son taux s'élever après traitement et pendant la 1^{ère} année de suivi, ce qui peut expliquer l'état d'hyperremodelage osseux malgré l'obtention de l'euthyroïdie.

L'utilisation des marqueurs du remodelage osseux pour la surveillance des malades sous traitement et l'évaluation thérapeutique, n'apparaît cependant pas claire.

b) Densité minérale osseuse:

Sur le plan densitométrique, toutes les études longitudinales rapportent une amélioration de la DMO vertébrale et fémorale après retour à un état d'euthyroïdie.

Cependant la durée et l'importance de cette récupération varient considérablement d'une étude à l'autre [56,96,107,115].

La récupération est parfois incomplète au niveau lombaire et au niveau du triangle de Ward's après 5 à 7 mois d'euthyroïdie, et parfois jusqu'à 3 ans après l'obtention de l'euthyroïdie [2, 20,54,96].

Certaines études longitudinales suggèrent que des taux élevés de PAL, 1an après l'initiation des antithyroïdiens de synthèse sont associées à une réduction des valeurs de la DMO et peuvent prédire la mauvaise restauration de la DMO. Durant cette phase, l'élévation de la PTH et la bioactivité de l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) peuvent être responsable de la persistance de la perte osseuse. L'utilisation de médicaments antirésorptifs peut alors être encouragée chez de tels patients.

Dans une étude transversale, Langdahl [63] et al ont montré que des patients ayant souffert d'hyperthyroïdie présentait 4 à 6 ans après le retour à l'euthyroïdie, des densités osseuses vertébrale, fémorale radiale et du corps entier similaires à celles de sujets contrôles de même âge, et ceci quel que soit le mode de traitement de l'hyperthyroïdie (chirurgical, médical ou par iode radioactif).

c) Fractures [18,121]:

L'impact de l'hyperthyroïdie sur la prévalence ultérieure des fractures reste mal apprécié [110] .

Ainsi, dans un groupe de 330 patients traités pour hyperthyroïdie dans les années 1970-1974 à Malmö en Suède, il n'était pas trouvé d'augmentation d'incidence des fractures par fragilité osseuse au cours des 20 années suivantes, comparativement au reste de la population [38].

Dans une autre étude cas-témoins portant sur 300 femmes de plus de 50 ans, Solomon [110] et al n'ont pas trouvé d'augmentation de la prévalence des fractures de hanche, des vertèbres ou du poignet chez des femmes ayant reçu des hormones

thyroïdiennes. En revanche, les femmes ayant des antécédents d'hyperthyroïdie avaient une tendance à présenter des fractures ostéoporotiques à un âge plus jeune ($61,6 \pm 10,6$ ans versus $68,4 \pm 15,4$ ans ; $p < 0,01$) que la population général [110].

Dans une grande étude de cohorte réalisée aux Etats-Unis [18,55] chez 9516 femmes de plus de 65 ans (SOF, Study of osteoporotic Fractures), le risque relatif de fracture était pratiquement doublé en cas d'antécédent d'hyperthyroïdie (RR: 1,7 ; IC 95%: 1,2-2,5).

Un antécédent d'hyperthyroïdie doit être pris en compte dans l'évaluation du risque d'ostéoporose. De même, l'évaluation du taux de TSH apparaît justifiée dans le bilan d'une ostéoporose, surtout chez le sujet âgé, afin de ne pas méconnaître une hyperthyroïdie fruste infraclinique.

IV. Malades et méthodes:

Notre travail a pour but d'évaluer l'effet de l'hyperthyroïdie sur la DMO au niveau lombaire et fémorale (col fémoral : CF et triangle de Ward's : TW), ainsi que la réversibilité de la perte osseuse après contrôle de l'hyperthyroïdie.

Nous évaluerons également chez les patients hyperthyroïdiens l'influence de la ménopause et de l'intensité de l'hyperthyroïdie sur la DMO.

Quarante-cinq patients marocains présentant une hyperthyroïdie ont été inclus dans l'étude (12 hommes et 33 femmes dont 14 ménopausées sans substitution oestrogénique), leur âge moyen est de 45,88 ans \pm 9,93 (variant de 29 ans à 65 ans).

Le diagnostic d'hyperthyroïdie a été établi sur des arguments cliniques, des examens para cliniques : TSHus (thyréostimuline ultra-sensible), T3L (triiodothyronine libre), T4 L (tétraïodothyronine libre), scintigraphie thyroïdienne au Tc99m (technétium).

Ces patients ont été répartis en 2 groupes : groupe A (n =25 patients) ayant une hyperthyroïdie active (T4L >23,2pmol/l et/ou T3L >5,5pmol/l) et groupe B (n=20 patients) ayant une hyperthyroïdie contrôlée par le traitement médical (9pmol < T4L < 23,2pmol/l et 2,6pmol/l < T3 <5,5pmol/l). Le traitement médical a été basé sur la prescription de carbimazole à doses maximales dans la maladie de Basedow (45 à 65 mg/jr) et submaximale dans le goitre nodulaire toxique (30mg) pendant le 1^{er} mois, avec ajustement des doses en fonction des résultats des dosages hormonaux.

Nous avons également comparés nos résultats à une autre population témoin de sujets normaux : groupe C (n=22, 5 hommes et 17 femmes dont 7 ménopausées sans substitution oestrogénique), leur âge moyen est de 46,81 ans \pm 10,79 (variant entre 29 ans et 66 ans), sans antécédents de maladies thyroïdiennes. L'appariement des 3 groupes s'est fait selon l'âge, le sexe, le statut ménopausique et l'index de masse corporelle (BMI).

L'apport calcique quotidien, le niveau d'activité physique ou sa régularité n'ont pas été pris en compte.

On a exclu de l'étude les patients présentant d'autres facteurs de risque osseux (hypercorticisme, hypogonadisme masculin ou ménopause précoce, diabète, maladie hépatique, rénale ou digestive, tabagisme et alcoolisme chronique). Les patients atteints d'une maladie rhumatologique ou une arthrose sévère pouvant rendre difficile l'interprétation de la DMO, ont été également éliminés (radiographie standards du rachis et du bassin réalisées systématiquement à l'entrée dans l'étude). Tout nos patients sont des Marocains de race blanche, ne prenant pas de supplémentation vitaminocalcique ou de médicament interférant avec le métabolisme osseux.

L'analyse biologique a compris le dosage : TSHus, T3L et T4L par méthode immunoradiométrique. Les valeurs normales sont : (TSHus : 0,25-4 μ U/l, la limite inférieur de détection est de 0,02 μ U/ml), (FT4 : 9-23,2pmol/l), (FT3 : 2,6-5,5pmol/l).

La DMO a été mesurée au Rachis lombaire (L1-L4), au col Fémoral et au triangle de Ward's par absorptiométrie biphotonique de type Hologic QDR 4500 C. le

coefficient de variation n'atteignait pas 1%, la DMO a été exprimé en g/cm², et en Z score.

L'analyse statistique est réalisée en utilisant le programme SPSS10.0. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Ils ont été considéré comme significatifs en cas de $p < 0,05$. Le test de t student a été utilisé pour la comparaison des moyennes et le test de Chi-2 a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives et des pourcentages. L'analyse de régression linéaire a été choisie pour évaluer la relation entre les DMO (en g/cm²) et le statut ménopausique ainsi que le degré d'hyperthyroïdie.

V. Résultats :

Les données cliniques de nos patients et des sujets contrôles sont détaillées dans le tableau II.

Tableau II : Caractéristiques cliniques des patients et des sujets contrôles

	Groupe A (n = 25)	Groupe B (n = 20)	Groupe C (n = 22)	P
Moyenne d'âge (année)	46,64± 9,64	44,95±10,45	46,81±10,79	NS
Sexe				
Homme	7/25 (28 %)	5/20 (25 %)	5/22(22,72%)	NS
Femme non ménopausée	10/25 (40 %)	9/20 (45 %)	10/22(45,45%)	NS
Femme ménopausée	8/25 (32 %)	6/20 (30 %)	7/22(31,81%)	NS
Durée post ménopause	7,37	7,83	8	NS
BMI (kg/m ²)	24,65±3,90	24,41±2,80	25,36±2,85	NS

Groupe A : hyperthyroïdie active, Groupe B: hyperthyroïdie contrôlée,
Groupe C : sujets contrôles, BMI : indice de masse corporelle,
NS : non significative.

Aucune différence significative n'a été observée entre les 3 groupes, en ce qui concerne l'âge, le sexe, le statut ménopausique, la durée de la ménopause et le BMI.

Les principales caractéristiques biologiques des 3 groupes sont résumées dans le tableau III.

Tableau III : résultats biologiques des patients et des sujets contrôles

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
TSHus (VN : 0,25à 4mU/l)	0,07±0,08♣☆☆	1,02±1,08	1,44±0,80
FT4 (VN : 9à 23,2 pmol/l)	40,68±17,21♣♣☆☆	17,53±4,43★	15,34±2,27
FT3 (VN : 2,6à 5,5pmol/l)	11,61± 5,62♣♣☆☆	4,18±0,80	3,97±1,04
Durée de l'euthyroidie (mois)	-	6,95±3,11	-

♣ <0,001 vs groupe B.

♣♣<0,000 vs groupe B.

★ <0,05 vs groupe C.

☆☆<0,000 vs groupe C

Dans le groupe A, la TSH est indétectable < 0,02mU/l dans 10 cas : 40%, elle est >0,02mU/l dans 15 cas : 60%.

Tableau IV : Densité minérale osseuse des patients et des sujets contrôles (Z score)

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
DMO lombaire	-0,818±1,35 **	-0,704±1,13 **	+0,166±1,18
DMO col fémoral	-0,460±0,98 *	-0,296±0,88 *	+0,239±1,02
DMO triangle de Ward's	-0,492±1,10 *	-0,335±1,07	+0,140±0,93

*P<0,05 vs groupe C,

**P <0,01 vs groupe C.

Une baisse significative de la DMO (Z score) a été notée dans le groupe A comparativement au groupe contrôle dans les différents sites mais de manière plus marquée au niveau trabéculaire (p L : 0,005, p CF : 0,011, p TW : 0,019) (tableau VI, figure:11).

Les patients du groupe B ont une DMO plus élevée que le groupe A mais la différence n'est pas significative (p L : 0,379, p CF : 0,280, p TW : 0,316) ; leur DMO est, par ailleurs, nettement inférieure au groupe contrôle sauf au niveau du TW (p L : 0,009, p CF : 0,038, p TW : 0,068) (tableau VI, figure:11).

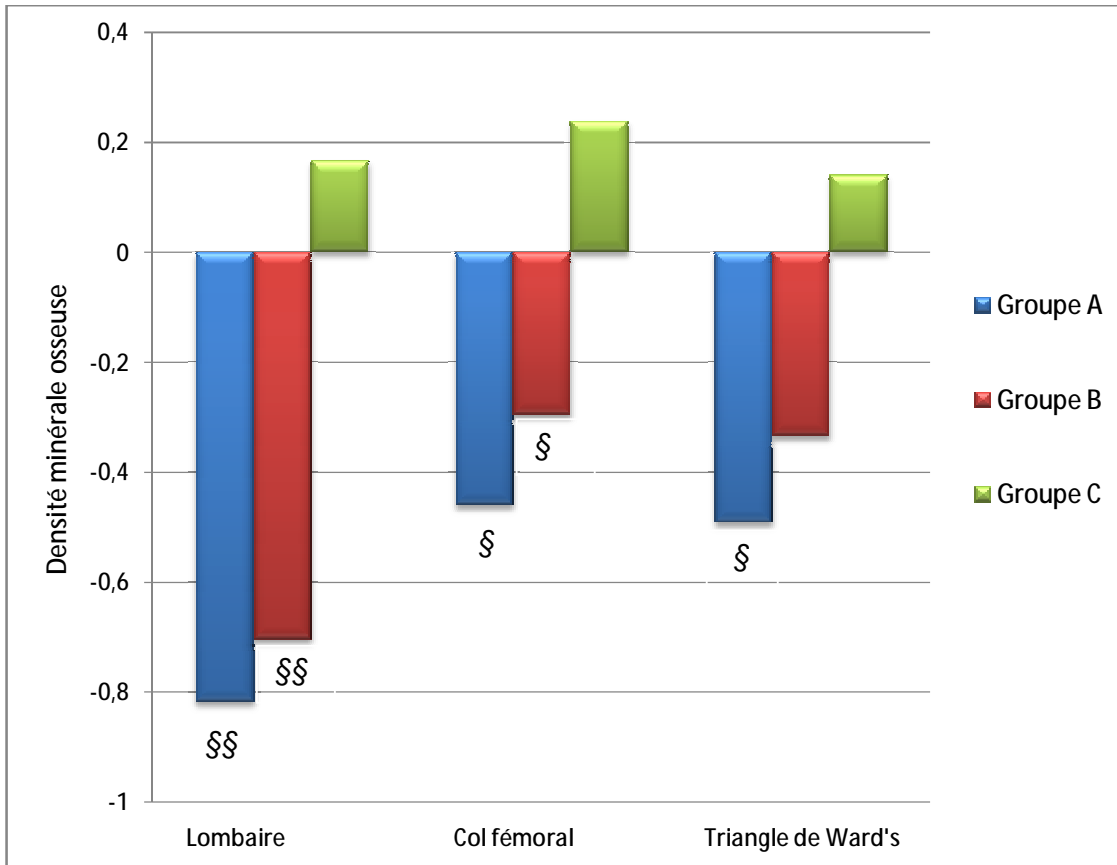


Figure 11 : Densité minérale osseuse (Z-score) chez les patients des trois groupes

§ < 0,05 vs groupe C.

§§ < 0,000 vs groupe C.

Tableau V : Densité minérale osseuse (Z score) en fonction du statut ménopausique
chez les patients avec hyperthyroïdie active

	F préménopausées (N : 10)	F postménopausées (N : 8)	P
DMO lombaire	-0,344±1,460	- 1,02±0,875	NS
DMO fémorale	-0,373±1,087	-0,547±0,645	NS
DMO T Ward's	-0,167±0,816	-0,761±0,953	NS

Dans le groupe A (hyperthyroïdie active), le taux de perte osseuse, après ajustement pour le Z score, n'est pas significativement différent chez les femmes pré et post ménopausées (tableau V).

Tableau VI : Densité minérale osseuse (Z score) en fonction du taux de TSHus chez les patients du groupe A

	TSH <0,02 (N=10)	TSH >0,02 (N=15)	P
DMO lombaire	-0,802±1,76	-0,831±0,71	NS
DMO fémorale	-0,399±1374	-0,501±0,667	NS
DMO T Ward's	-0,743±1,482	-0,325±0,774	NS

La DMO ne paraît pas être influencée, par ailleurs, par l'intensité de l'hyperthyroïdie (tableau VI).

VI. Discussion:

L'ostéoporose est une complication fréquente de l'hyperthyroïdie. Elle résulte d'une augmentation du remodelage osseux, intéressant à la fois la résorption et la formation osseuse [76].

Le développement de nouvelles méthodes de mesure de la DMO, particulièrement l'absorptiométrie biphotonique permet une meilleure appréciation de la perte osseuse et de son évolutivité sous traitement, laissant espérer une meilleure prise en charge thérapeutique.

1) DMO chez les patients hyperthyroïdiens :

Dans notre, étude, nous avons comparé la DMO par absorptiométrie biphotonique au niveau lombaire et fémorale (Col du fémur et triangle de Ward) chez des patients présentant une hyperthyroïdie active (groupe A) versus un groupe contrôle apparié pour l'âge, le sexe, le BMI et le statut ménopausique.

La DMO est significativement abaissée au niveau des 2 sites, mais de façon plus marquée au niveau de l'os trabéculaire.

Des résultats similaires ont été obtenus par Gomez [32], qui note une réduction de la masse osseuse (Z score) au rachis lombaire de -1,4 (P <0,001) et au col fémoral de -0,7 (P <0,05) chez les patients hyperthyroïdiens.

Diamond rapporte également une réduction de la DMO plus accentuée au niveau de l'os trabéculaire qu'au niveau de l'os cortical [20].

Notre population comprend des femmes ménopausées (32% des cas), ce qui peut expliquer la prédilection de l'atteinte osseuse pour le site trabéculaire.

D'autres auteurs par contre retrouvent une baisse marquée de la DMO de l'ordre de 10 à 30%, sans site de prédilection, ou le plus souvent prédominante au niveau corticale [8,12,65,68,69,79,114,115].

La perte osseuse est par ailleurs négativement corrélée avec le taux d'ostéocalcine ($r = -0,47$, $p < 0,05$) et des phosphatases alcalines ($r = -0,64$, $p < 0,01$) dans ces dernières études [66,125].

2) Influence du statut ménopausique sur la DMO des patients hyperthyroïdiens:

La comparaison de la DMO en fonction du statut ménopausique chez les patients du groupe A (hyperthyroïdie endogène) ne révèle pas de différence significative.

Nos résultats rejoignent ceux de Wakasugi [125] et de Serraclara [105] qui ne retrouvent pas de différence significative de la DMO exprimée en Z score entre les femmes pré et post ménopausiques présentant une hyperthyroïdie.

Ceci suggère que le retentissement osseux de l'hyperthyroïdie est suffisamment important dépassant largement la perte osseuse induite par la ménopause.

Faber et Galloe [23] notent par contre un impact osseux plus important chez les femmes ménopausées, suivies pour hyperthyroïdie exogène.

Tauchmanova [114] objective également une baisse de la DMO plus importante chez les femmes ménopausées.

Chez les femmes ménopausées en thyrotoxicose, plusieurs facteurs sériques et du microenvironnement osseux interagissent entraînant une élévation de l'activité des ostéoclastes et par conséquent une perte osseuse. Ceci est dû à la fois à l'élévation des HT et à la carence oestrogénique. Le déficit relatif en déhydroépiandrostérone (DHEA) et en IGF-1 survenant à la ménopause peut constituer un facteur de risque additionnel accélérant la perte osseuse. Le turnover osseux élevé dans la phase post ménopausique précoce accélérera la perte osseuse induite par les HT [8]. Contrairement, à la période post ménopausique tardive, caractérisée par une perte osseuse ralentie. Les HT ont alors un effet moins délétère sur le remodelage osseux.

3) Intensité de l'hyperthyroïdie et DMO :

La perte osseuse n'est pas corrélée dans notre étude, à l'intensité de l'hyperthyroïdie.

D'autres études également, ne retrouvent pas de corrélation entre le taux de TSH, le taux des hormones thyroïdiennes et le degré de perte osseuse. Ce qui serait en faveur d'un rôle prédominant de la durée de l'hyperthyroïdie sur l'os plutôt que celui de sa sévérité.

De plus dans une grande étude de cohorte américaine conduite chez 9516 femmes de plus de 65 ans (SOF ou study of osteoporotic fractures), Bauer [7] n'a pas retrouvé de relation entre la TSH de base et la vitesse de perte osseuse ultérieure.

D'après Jodar et Wakasugi [50,125] il existerait plutôt une corrélation inverse entre le taux des anticorps anti-récepteurs de la thyroestimuline et la DMO évoquant le rôle de l'auto-immunité dans la perte osseuse chez les patients hyperthyroïdiens.

Au cours d'études transversales, menées chez des patients présentant une maladie de Basedow, il existe une relation plus étroite entre les marqueurs du remodelage osseux (PAL, pyridinoline urinaire et désoxypyridinoline urinaire) et les anticorps anti récepteurs de la TSH (TRAB) qu'avec le niveau de TSH. Les TRAB peuvent donc affecter le métabolisme osseux indépendamment de la fonction thyroïdienne. Cette hypothèse est soutenue par une étude récente démontrant la présence de récepteur fonctionnel de la TSH sur les ostéoblastes.

Nous n'avons pas pu réaliser le dosage des TRAB chez nos patients hyperthyroïdiens, Cependant certaines études n'ont pas retrouvé de différence de la DMO quel que soit l'étiologie de l'hyperthyroïdie (Maladie de Basedow, goitre multinodulaire toxique et nodule toxique) [105].

Enfin chez l'adulte hyperthyroïdien, le risque de perte osseuse dépendrait aussi du polymorphisme du récepteur de la vitamine D avec une perte plus fréquente chez les sujets ayant le génotype BB [86].

4) Evolution de la DMO sous traitement :

Les données concernant l'évolution de la masse osseuse après traitement d'une thyrotoxicose sont très fragmentaires et pas toujours concordantes. Dans notre étude, après 7 mois d'obtention de l'euthyroïdie, la DMO n'est pas tellement différente du groupe A.

Plusieurs études rétrospectives ont évalué l'évolution de la DMO après traitement de l'hyperthyroïdie. Malgré que toutes ces études aient montré une amélioration de la DMO vertébrale et fémorale après retour à un état d'euthyroïdie, la durée et l'importance de cette récupération varient considérablement d'une étude à l'autre [56,96,107,115]).

Dans une étude portant sur 96 patients hyperthyroïdiens traités avec du carbimazole, la DMO au niveau du calcanéum et de l'avant bras a montré une amélioration significative dans les 3 à 6 mois (12% et 15% respectivement) et la normalisation a été obtenue au niveau des 2 sites 6 mois à 3 ans après l'initiation du traitement. La DMO au niveau du calcanéum et de l'avant bras a augmenté de 33% et de 31% respectivement à la fin de l'étude [68].

Deux études ultérieures ont montré une amélioration de la DMO après 1 à 2 ans de traitement, mais la DMO dans ces 2 études restait significativement réduite comparativement à des sujets contrôles normaux [56,115].

Trois études supplémentaires ont démontré une amélioration de la DMO avec le traitement de l'hyperthyroïdie, même s'il n'y a pas eu nécessairement retour à la norme à la fin de la période d'étude [2,20,96]).

Diamond [20] constate une réversibilité de l'atteinte osseuse au niveau du rachis lombaire au bout d'un an d'euthyroïdie, mais le plus souvent la récupération osseuse n'est obtenue qu'après 4 voire 5 ans d'euthyroïdie [62,96].

Plusieurs études rétrospectives ont comparés la DMO chez les patients antérieurement traités pour hyperthyroïdie et des sujets contrôles. La plus importante de ces études a compris 164 patients antérieurement traités ou non pour hyperthyroïdie. Chez ces patients la DMO est significativement réduite dans les 3 premières années qui suivent le diagnostic, mais la DMO n'est pas significativement différente des sujets normaux contrôles au delà de 3 ans de traitement [54].

Trois autres études plus petites ont aussi trouvé que la DMO était normale chez les patients antérieurement traités pour hyperthyroïdie [63,83].

Une étude menée chez 106 patientes ménopausées, ayant un antécédent d'hyperthyroïdie traitée, montre une diminution de la DMO chez toutes les patientes ayant reçu l'iode radioactif. Les patientes hyperthyroïdiennes antérieurement traitées par chirurgie et recevant de la lévothyroxine ont une réduction de la DMO. Il n'y a pas de diminution significative de la DMO chez les patientes en euthyroïdie après chirurgie et ne recevant pas la lévothyroxine [34].

A partir des données de la littérature, il apparaît donc que le traitement de l'hyperthyroïdie améliore la DMO au dessus des valeurs de base. Même s'il n'est pas certain que la DMO retourne aux valeurs normales chez les patients traités pour hyperthyroïdie.

De plus ces données suggèrent que les patients traités par thyroïdectomie et antithyroïdiens de synthèse améliorent de façon plus importante leur DMO que ceux traités avec l'iode radioactif.

Il convient de signaler que même après normalisation de la DMO, le risque fracturaire reste élevé chez ces patients, probablement en rapport avec la persistance d'altération microarchitecturale osseuse, non détectées par la DMO.

Ainsi dans la série de Bauer [6] le risque de fracture de la hanche est multiplié par 2,2 chez les patients présentant des antécédents d'hyperthyroïdie ; ce risque persiste même après ajustement des taux de TSH et de la DMO.

Cummings [18] rapporte également une augmentation du risque fracturaire au niveau de la hanche chez les patients ayant des antécédents d'hyperthyroïdie.

Dans une grande étude de cohorte réalisée aux Etats-Unis [18] chez 9516 femmes de plus de 65 ans (SOF ou Study of osteoporotic Fractures), le risque relatif de fracture était pratiquement doublé en cas d'antécédent d'hyperthyroïdie (RR: 1,7 ; IC 95%: 1,2-2,5). Cette relation ne pouvait cependant pas être complètement expliquée par une diminution de la densité osseuse, En effet un suivi longitudinal d'une partie de cette cohorte n'a pas permis de relier le niveau de la TSH de base et notamment une diminution du taux de TSH (plus fréquemment rencontré chez les patientes ayant des antécédents d'hyperthyroïdie) avec une diminution significative de la densité osseuse ou une augmentation de la perte osseuse au cours du suivi. Ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs, telle une diminution de la force musculaire ou des altérations de la micro-architecture osseuse [7].

Il est donc important de considérer que les patients présentant une hyperthyroïdie contrôlée comme à risque osseux, et ce même après plusieurs années d'euthyroïdie.

Des études seront nécessaires dans l'avenir pour mieux identifier les patients dont la récupération est insuffisante.

Certaines études longitudinales suggèrent que des taux élevés de PAL, 1an après l'initiation des antithyroïdiens de synthèse est associée à une réduction des valeurs de la DMO et peut prédire la mauvaise restauration de la DMO.

Durant cette phase, l'élévation de la PTH et la bioactivité de l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) peuvent être responsable de la persistance de la perte osseuse.

L'utilisation de médicaments anti-résorptifs pourra alors être encouragée chez de tels patients. La place des biphosphonates en plus du traitement par les antithyroïdiens de synthèse est à discuter [70].

VII. Conclusion :

Notre étude démontre que la DMO est diminuée chez les patients hyperthyroïdiens, avec une prédilection pour l'os trabéculaire.

La perte osseuse ne semble pas être influencée par le statut ménopausique, ni par la sévérité de l'hyperthyroïdie.

La réversibilité de la perte osseuse sous traitement n'est que partielle au bout de 7 mois d'euthyroïdie, et d'après certaines études jusqu'à 3 ans après l'obtention de l'euthyroïdie.

Un traitement préventif antirésorptif peut donc être proposé chez certains patients suivis pour hyperthyroïdie, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque osseux.

Enfin on peut conclure que l'absorptiométrie biphotonique est un moyen non invasif pour le diagnostic d'ostéoporose thyrotoxique et pour le monitoring thérapeutique.

RESUME

L'ostéoporose est une complication fréquente de l'hyperthyroïdie, mais souvent non évaluée.

Notre étude s'est proposée d'étudier la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique au niveau lombaire (L1-L4), col fémoral (CF) et triangle de Ward (TW), chez 45 patients hyperthyroïdiens (groupe A : n 25 hyperthyroïdie active, groupe B : n 20 hyperthyroïdie contrôlée par le traitement médical, avec une durée moyenne d'euthyroïdie de 7 mois), comparés à un groupe contrôle (groupe C : n 22). Ces 3 groupes sont appariés pour l'âge, le sexe, le statut ménopausique et le BMI.

Une baisse significative de la DMO (z score) a été notée dans le groupe A comparativement au groupe contrôle dans les différents sites mais de manière plus marquée au niveau trabéculaire (p L : 0,005 ; p C F : 0,011 ; p TW : 0,019).

Dans le groupe A, on ne note pas de différence significative de la DMO (après ajustement pour le Z score) quelque soit le statut ménopausique (p L : 0,12, p CF : 0,33, p TW : 0,09) ou le degré d'hyperthyroïdie (p L : 0,48, p CF : 0,41, p TW : 0,21).

La DMO des patients du groupe B, n'est pas significativement différente de celle du groupe A (p L : 0,37, p CF : 0,28, p TW : 0,31), et significativement plus basse que celle du groupe contrôle sauf au niveau du TW (p L : 0,009, p CF : 0,038, p TW : 0,068).

Il est important donc de considérer les patients présentant une hyperthyroïdie à risque osseux, et ceci même après obtention de l'euthyroïdie.

Mots-clés :

Ostéoporose, hyperthyroïdie, densité minérale osseuse.

Summary:

Osteoporosis is a common complication of hyperthyroidism, but it is not often evaluated.

The aim of this study is to examine bone mineral density (BMD) (dual energy X-ray absorptiometry: DEXA) in lumbar spine (L1-L4), femoral neck (FN) and Ward's triangle (TW) in 45 hyperthyroid patients (group A: n 25 active hyperthyroidism, group B: n 20 controlled hyperthyroidism on medical therapy, after a mean of 7 months of euthyroidism), compared to control group (group C: n 22). These 3 groups are adjusted by age, sex, menopausal status and BMI.

In hyperthyroid patients (group A), as compared to the control group, we noticed a significant reduction of BMD (z score) in different sites, more markedly in the lumbar spine (p L1-L4: 0,005; p FN: 0,011; p TW: 0,019). In group A, no differences were found between BMD values after adjustment for Z score whatever the menopausal status (p L: 0.12; p FN: 0.33; p TW: 0.09) and degree of hyperthyroidism (p L: 0.48; p FN: 0.41; p TW: 0.21).

The degree of BMD in group B patients was different from that of patients in group A (p L: 0.37; p FN: 0.28; p TW: 0.31). and was significantly lower than in those of group C except for the TW (p L: 0.009; p CF: 0.038; p TW: 0.068).

We conclude that it is important to consider that after reaching euthyroidism hyperthyroidism patients present a bone risk.

Key words:

Osteoporosis, hyperthyroidism, bone mineral density.

ملخص

هشاشة العظام هي نتيجة سلبية كثيرة ناتجة عن فرط نشاط الغدة الدرقية, غالبا لا يتم تقييمها. خلال هذه الأطروحة نقترح دراسة الكثافة المعدنية العظمية بواسطة جهاز امتصاص الفوتون المزدوج على مستوى العمود الفقري (L1-L4), عظم الورك (CF) ومثلث وارد (TW), عند خمسة وأربعون مريض مصابين بمرض فرط نشاط الغدة الدرقية (مجموعة أ: 25 مريض مصاب بفرط نشاط الغدة الدرقية , مجموعة ب: 20 مريض مصاب بفرط نشاط الغدة الدرقية بعد المراقبة الطبية بالدواء و ذلك بعد 7 أشهر من الحصول على توازن في نشاط الغدة الدرقية , مقارنة مع مجموعة شاهدة (مجموعة ت: 22 مريض).

تمت ملاحظة انخفاض هام للكثافة المعدنية العظمية (Z score) عند المجموعة أ مقارنة مع المجموعة الشاهدة على جميع المستويات لكن بشكل ملحوظ على مستوى العظم الهوائي (L p : 0,005 , CF p : 0,011 , TW p : 0,019)

عند المجموعة أ, لم يتم تسجيل اختلاف في الكثافة المعدنية العظمية (بعد تعديل Z score) أيا كان سن اليأس (L p : 0,12 , CF p : 0,33 , TW p : 0,09) أو درجة فرط نشاط الغدة الدرقية (L p : 0,48 , CF p : 0,41 , TW p : 0,21)

كما أنه لا يوجد اختلاف ملحوظ بين الكثافة المعدنية العظمية للمجموعة ب وأ (L p : 0,37 , CF p : 0,28 , TW p : 0,31) في حين لاحظنا انخفاض واضح بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة .

من المهم إذن اعتبار فرط نشاط الغدة الدرقية مرض يسبب ضعف العظام ويعرضها للكسر بسهولة, و ذلك حتى بعد الحصول على توازن في نشاط الغدة الدرقية.

الكلمات الأساسية :

هشاشة العظام, فرط نشاط الغدة الدرقية, الكثافة المعدنية العظمية

IX. Bibliographie

1. Abe E, Marians R, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115:151.
2. Acotto CG, Niepomniszcz H, Vega E, et al. Ultrasound parameters and markers of bone turnover in hyperthyroidism: a longitudinal study. *J Clin Densitom* 2004; 7:201.
3. Akcay MN, Akcay G, Habib B. The effects of calcitonin on bone resorption in hyperthyroidism: a placebo-controlled clinical study. *J Bone Miner Metab* 2004; 22:90.
4. Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment. *Bone* 2004; 35:785.
5. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:356.
6. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561-568.
7. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger BE, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2931-2936.
8. Ben-Shlomon A, Hagag P, Evans S, Mordechai W. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. *Maturitas* 2001, 39: 19-27.
9. Bianchi GS, Meunier P, Courpron P, Edouard C, Bernard J, Vignon g. Le retentissement osseux des hyperthyroidies. *Rev Rhum* 1972; 39: 19-32.
10. Bisbocci Daniela, Thyrotoxic Bone disease. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 2004, pages 534-542.

11. Bisbocci D et al. Spontaneous release of interleukin 1 beta from human blood monocytes in thyrotoxic ostéodystrophie. *J Endocrinol Invest*, 1996, 8: 511-515.
12. Chappard D, Legrand E, Basle MF et al. Altered trabecular architecture induced by corticosteroid : a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 1996, 11 : 6475-678.
13. Cheung M. Thyroid bone disease. *Bone* 2009, 45: S46-S52.
14. Cohen-Solal M, Marie P, De Vernejoul MC. Physiopathologie et génétique de l'ostéoporose. *Ann Med Interne* 2000, 5: 373-379.
15. Coindre JM, David JP, Rivière L et al. Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement: a histomorphometric study. *Arch Intern Med*, 1986, 146 : 48-53.
16. Consensus Development Conference 1993. Diagnostic, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1994; 90: 646-650.
17. Cooper D, Kaplan M, Ridgway E, et al. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1979;90:164.
18. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Bauer DC, Cauley JA, Black DM. Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-773.
19. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J clin Endocrinol Metab*, 1991, 72: 1184-1188.
20. Diamond T, Vine J, Smart R, et al. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994;120:8.
21. Duncan Bassett JH, Williams GR, Graham R. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid in bone. *Bone*, 2008,vol 43, pages: 418-426.

22. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. *Bone* 1985; 6: 421-7.
23. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to l-thyroxine treatment: a metaanalysis. *European journal of Endocrinology* 1994; 130: 350-356.
24. Faber J, Overgaard K, Jarlov A, et al. Bone metabolism in premenopausal women with nontoxic goiter and reduced serum thyrotropin levels. *Thyroidology* 1994;6:27.
25. Foldes J, Lakatos P, Zsadanyi J, et al. Decreased serum IGF-I and dehydroepiandrosterone sulphate may be risk factors for the development of reduced bone mass in postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:277.
26. Földés J, Tarjan G, Szathmari M et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol*, 1993, 39: 521-527.
27. Forrest D, Vennstrom B. Functions of thyroid hormone receptors in mice. *Thyroid*, 2000, 10: 41-52.
28. Franklyn J, Betteridge J, Holder R, et al. Effect of estrogen replacement therapy upon bone mineral density in thyroxine-treated postmenopausal women with a past history of thyrotoxicosis. *Thyroid* 1995;5:359.
29. Freitas FR, Moriscot AS, Jorgetti V, et al. Spared bone mass in rats treated with thyroid hormone receptor TR beta-selective compound GC-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:E1135.
30. Garrel DR, Delmas PD, Malaval L, Tourniaire J. Serum bone GLA Protein : a marker of bone turnover in hyperthyroidism. *J clin Endocrinol Metab*, 1986, 62: 1052-1055.

31. Gauthier K, Chassande O, Plateroti M, et al. Different functions for the thyroid hormone receptors TRalpha and TRbeta in the control of thyroid hormone production and post-natal development. *EMBO J* 1999;18:623.
32. Gomez A, Schott AM, Hans D, Niepomniszcz H, Mautalen CA, Meunier PJ. Hyperthyroidism influences ultrasound bone on the os calcis. *Osteoporosis int* 1998; 8: 455-9.
33. Gorres G, Kaim A, Otte A et al. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23: 690-692.
34. Grant D, McMurdo M, Mole P, et al. Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:339.
35. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM et al. Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *Am J Med*, 1991, 91: 5-14.
36. Greenspan S., and Greenspan F. (1999). The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann. Int. Med.* 130, 750-758.
37. Hadji P, Hars O, Sturm G, et al. The effect of long-term, non-suppressive levothyroxine treatment on quantitative ultrasonometry of bone in women. *Eur J Endocrinol* 2000;142: 445.
38. Hallegren B, Elmstahl B, Berglund J, Christensen SB, Elmstahl S, Johnell O, et al. No increase in fracture incidence in patients treated for thyrotoxicosis in Malm during 1970-74. A 20-year population-based follow-up. *J Intern Med* 1999; 246: 139-44.
39. Harper, K. D., and Weber, T. (1998). Secondary osteoporosis: Diagnostic consideration. *Endocrinol. Metab. Clinics North America* 27, 325-348.

40. Harvey CB, O'Shea PJ, Scott AJ et al. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. *Mol Genet Metab*, 2002, 75: 17-30.
41. Harvey RD, Mc Hardy KC, Reid IW et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72: 1189-1194.
42. Hase H, Ando T, Eldeiry L, et al. TNF α mediates the skeletal effects of thyroidstimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:12849.
43. Hawkins F, Escobar-Jimenez F, Jodar E, et al. Bone mineral density in hypoparathyroid women on LT4 suppressive therapy: effect of calcium and 1,25(OH) $_2$ vitamin D3 treatment. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003;3:71.
44. Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, et al. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16:583.
45. Heijckmann AC, Huijberts MSP, Geusens P et al. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153: 23-29.
46. Heinrich CH, Going SB, Pamentier RW et al. Bone mineral content of cyclically menstruating female resistance and endurance trained athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 1990, 22: 558-563.
47. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA. Serum TSH, T $_4$, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.

48. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: the blue Mountain Eye Study. *Diabetes Care*, 2001, 24 : 1198-1203.
49. Jodar E, Begona Lopez M, Garcia L et al. Bone changes in pre and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporosis Int*, 1998, 8 : 311-316.
50. Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, et al. Bone loss in hyperthyroid patients and former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause. *Clinical Endocrinology* 1997; 47: 279-285.
51. Jodar Gimeno E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F et al. Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism: role of biological markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61: 370-376.
52. Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, et al. Antiresorptive therapy in hyperthyroid patients: longitudinal changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1989.
53. Kaga M, Takahashi K, Ishihara T al. Bone assessment of female log-distance runners. *J Bone Miner Metab*, 2004, 22: 509-513.
54. Karga H, Papapetrou P, Korakovoni A, et al. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:466.
55. Knudsen N, Faber J, Sierback-Nielsen A et al. Thyroid hormone treatment aiming at reduced but not suppressed, serum thyroid stimulating hormone levels in nontoxic goiter : effects on bone metabolism among premenopausal women. *J Intern Med*, 1998, 243: 149-154.

56. Krolner B, Vesterdal Jorgensen J, Torgensen JV, Nielsen SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis . Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. Clin Endocrinol 1983; 18: 439-446.
57. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H al. Persistent increase in bone turnover in Graves's patients with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 4157-4161.
58. Kung A, Ng F. A rat model of thyroid hormone-induced bone loss: effect of antiresorptive agents on regional bone density and osteocalcin gene expression. Thyroid 1994;4:93.
59. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, et al. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:78
60. Lakatos P, Foldes J, Nagy Z, et al. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins, and bone mineral content in hyperthyroidism. Thyroid 2000; 10:417.
61. Lakatos P, Tarjan G, Foldes J et al. The effect of thyroid hormone treatment on bone mineral contents in patients with hypothyroidism and euthyroid benign adenoma. In: CC Christiansen, BJ Riis. Osteoporosis, 1987, 1: 452- 453.
62. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover, body composition and calcium homeostasis in former hyperthyroid patients treated by combined medical therapy. Thyroid 1996; 6: 161-168.
63. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis and body composition in surgical and radiodine-treated former hyperthyroid patients. Thyroid 1996; 6: 169-175.
64. Laurberg P, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental Iodine Intake affects the type of non malignant thyroid disease. Thyroid 2001; 11: 457-69.

65. Lee MS, Kim KY, Lee HK et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcine in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 766-770.
66. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Arch Med Res* 2006; 37:511;
67. Lerner, U. H. Osteoclast formation and resorption. *Matrix Biol.* 2000, 19: 107-120.
68. Linde J, Triss I. Osteoporosis in hyperthyroidism estimated by photon absorptiométrie. *Acta Endocrinol*, 1979, 91: 437-448.
69. Lucidarme N, Ruiz JC, Czernichow P, Leger J. Reduced bone mineral recovery during treatment in children with Graves's disease. *J Pediatr* 2000; 137: 56-62.
70. Lupoli G, Nuzzo V, Di Carlo C, et al. Effects of alendronate on bone loss in pre- and postmenopausal hyperthyroid women treated with methimazole. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:343-348.
71. Majima T, LKomatsu Y, Doi K, et al. Clinical significance of risedronate for osteoporosis in the initial treatment of male patients with Graves' disease. *J Bone Miner Metab* 2006;24:105. THYROID AND BONE 699
72. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G et al. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78: 818-823.
73. Milne M, Quail JM, Rosen CJ, et al. Insulin-like growth factor binding proteins in femoral and vertebral bone marrow stromal cells: expression and regulation by thyroid hormone and dexamethasone. *J Cell Biochem* 2001; 81:229.

74. Mochizuki Y, Banba N, Hattori Y, et al. Correlation between serum osteoprotegerin and biomarkers of bone metabolism during anti-thyroid treatment in patients with Graves' disease. *Horm Res* 2006;66:236
75. Moro S, Weber G, Marenzi K, Signorini E, Rovelli R, Proverbio MC, et al. Longitudinal changes of bone density and bone resorption in hyperthyroid girls during treatment. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1971-7.
76. Moskelide L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin* 1990; 19: 35-36.
77. Mosekilde, L., Melsen, F., Bragger, J. P., Myhre-Jensen, O., and Schwartz Soerensen, N. (1997). Bone changes in hyperthyroidism: Interrelationship between bone morphometry, thyroid function, and calcium-phosphorus metabolism. *Acta Endocrinol.* 85, 515-525.
78. Motomura, K., and Brent, A. G. (1998). Mechanism of thyroid hormone action: Implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Endocrinol. Metab. Clinics North America* 27, 1-23.
79. Muddle AH, Reijnders FJL, Neieuwenhuijzen KAC. Peripheral bone density in women with untrated multinodular goiter. *Clin Endocrinol (oxf)* 1992; 37: 35-39.
80. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976 ; 58 : 529-534.
81. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 285-98.
82. Nagasaka S, Sugimoto H, Nakamura T, et al. Antithyroid therapy improves bony manifestations and bone metabolic markers in patients with Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:215.

83. Nielsen H, Mosekilde L, Charles P. Bone mineral content in hyperthyroid patients after combined medical and surgical treatment. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1979; 18:122.
84. Numbenjapon N, Costin G, Gilsanz V, Pitukcheewanont P. Low cortical bone density measured by computed tomography in children and adolescents with untreated hyperthyroidism. *J Pediatrics* 2007; 150: 527-30.
85. Obermeyer-Pietsch BM, Dobning H, Warnkrob H et al. Variable bone mass recovery in hyperthyroidism bone disease after radioiodine therapy in postmenopausal patients. *Maturitas*, 2000, 35: 159-166.
86. Obermayer-Pietsch BM, Frühauf GE, Chararas K, Mikhail-Reinisch S, Renner W, Berghold A, et al. Association of the vitamin D receptor genotype BB with low bone density in hyperthyroidism. *Bone Miner Res* 2000; 15; 1950-5.
87. O'Shea PJ, Williams GR. Insight into the physiological actions of thyroid hormone receptors from genetically modified mice. *J Endocrinol* 2002;175:553.
88. Pantazi, H., and Papapetrou, D. P. (2000). Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 1099-1106.
89. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259: 3137-41.
90. Pérez-Martin A, *Physiologie de la glande thyroïde, Régulation hormonale et chronobiologie*, Avril 2007.
91. Quan ML, Pasiaka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol* 2002; 79:62.

92. Retornaz F, V Seux, J Soubeyrand. Ostéoporose secondaire en médecine interne. *Revue de médecine interne*, 2004, 25 : 543-551.
93. Ribot C, Pouillès JM, Trémollières F. Ostéoporose et hormones thyroïdiennes. *Rev Rhum* 2001 ; 68 : 722-6.
94. Ribot C, Trémollières F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol*, 1990, 33: 143-153.
95. Robson H, Siebler T, Stevens DA, et al. Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. *Endocrinology* 2000;141:3887.
96. Rosen CJ, Adler RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75: 1531-1534;
97. Rosen H, Moses A, Gundberg C, et al. Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone turnover in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:664.
98. Rosen H, Sullivan E, Middlebrooks V, et al. Parenteral pamidronate prevents thyroid hormone- induced bone loss in rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:1255.
99. Ross D. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994;4:319.
100. Safi S, Hassikou H, Hadri L, Sabihi A, Kadiri A. Ann. Evaluation de la densité minérale osseuse chez les patients hyperthyroïdiens, et après contrôle de l'hyperthyroïdie par traitement médical. *Endocrinol*. 2006; 67, 1: 27-31.
101. Salerno M, Lettierio T, Esposito-del Puente A, et al. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004;151:689.

102. Schneider D, Barrett-Connor E, Morton D. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly men. *Arch Intern Med* 2005;155:1995.
103. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:455.
104. Seeman E, Wahner HW, Offord KP. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982; 69: 1302-9.
105. Serracclara A, Jodar E, Sarabia F, Hawkins F. Bone mass after long term euthyroidism in former hyperthyroid women treated with 131I: Influence of menopausal status. *J Clin Densitometry* 2001, 4: 249-255.
106. Servier Medical Art.structure de l'os, 2005
www.servier.fr/smart/download/Structure_os.ppt
107. Siddiqi A, Burrin JM, Noonan K, James I, Wood DF, Price CP et al; A longitudinal study of markers of bone turnover in Grave's disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 83: 753-759.
108. Siddiqi A, Burrin JM, Wood DF, et al. Tri-iodothyronine regulates the production of interleukin- 6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. *J Endocrinol* 1998;157:453.
109. Simsek G, Karter Y, Aydin S, et al. Osteoporotic cytokines and bone metabolism on rats with induced hyperthyroidism; changes as a result of reversal to euthyroidism. *Chin J Physiol* 2003;46:181.
110. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid*, 1993, 3: 17-23.
111. Stepan JJ, Musilova J, Pacovsky V. Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. *J Bone Miner Res*, 1989, 4 : 193-198.

112. Stevens DA, Harvey CB, Scott AJ, et al. Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone. *Mol Endocrinol* 2003; 17:1751
113. Takahashi N, Udagawa N, Takami M, Suda T. Cells of bone: osteoclast generation. In : Bilezikian J (ed). *Principles of bone biology*. Second edition. Academic Press, 2002: 693-706.
114. Tauchmanova L, Nuzzo V, Del Puente A et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and dxa in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas*, 2004, 48: 299-306.
115. Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985; 145: 883-886.
116. Trémollières F, Pouilles JM, Louvet JP, Ribot C. Perte osseuse transitoire au cours du traitement substitutif de l'hypothyroïdie. Résultats d'une étude prospective de deux ans. *Rev Rhum*, 1991, 58: 869-875.
117. Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Exp Gerontol* 2003; 38: 605-14.
118. Ugur-Altun B, Altun A, Arikan E, et al. Relationship existing between the serum cytokine levels and bone mineral density in women in the premenopausal period affected by Graves' disease with subclinical hyperthyroidism. *Endocr Res* 2003; 29:389.
119. Uzzan B, Campos J, Cucherat M et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormone: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81: 4278-4289.
120. Van der Deure WM, Uitterlinden AG, Hofman A, Rivadeneira F, Pols HA, Peeters RP, et al. Effects of serum TSH and FT₄ levels and the TSHR-Asp727 Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (oxf)* 2008; 68, 401-4.

121. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:139.
122. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, et al. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10:341.
123. Vlaeminck-Guillem V. Structure et physiologie thyroïdiennes. *Encycl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition*, 10-002-B-10, 2003, 13 p.
124. Von Recklinghausen FC. Die fibrose ooder deformierende ostitis, die osteomalazie und die osteoplastische karzinose in ihren gegenseitigen beziehungen. In *Festschrift Rudolph Virchow*, Berlin, G Reimer 1891: 1-89.
125. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density in patients with hyperthyroidism mesasured by dual energy x-ray absorptometry. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 283-6.
126. Williams GR, Bland R, SheppardMC. Characterization of thyroid hormone (T3) receptors in three osteosarcoma cell lines of distinct osteoblast phenotype: interactions among T3, vitamin D3, and retinoid signaling. *Endocrinology* 1994; 135:2375.