

PLAN

| | |
|---|----|
| ABREVIATIONS | 4 |
| LISTE DES FIGURES | 5 |
| LISTE DES TABLEAUX | 6 |
| INTRODUCTION | 8 |
| PARTIE THEORIQUE | 10 |
| 1) Physiologie des hormones thyroïdiennes (HT) | 11 |
| 1-1 Structure des HT | 11 |
| 1-2 Biosynthèse et sécrétion des HT | 12 |
| 1-3 Transport des HT | 14 |
| 1-4 Mécanisme d'action des HT | 14 |
| 1-5 Contrôle de la fonction thyroïdienne | 16 |
| 1-6 Action moléculaire des HT sur l'os | 17 |
| 1-7 Action moléculaire de la TSH sur l'os | 18 |
| 2) Traitement hormonal substitutif de la thyroïde (THST)..... | 19 |
| 2-1 But | 19 |
| 2-2 Molécules | 19 |
| 2-3 Posologie et adaptation du traitement | 20 |
| 2-4 Interactions médicamenteuses | 21 |
| 2-5 Effets du THST sur l'os | 22 |
| 3) Traitement hormonal frénateur de la thyroïde (THFT) | 23 |
| 3-1 But | 23 |
| 3-2 Molécules et posologie..... | 23 |
| 3-3 Effets secondaires..... | 24 |
| MALADES ET METHODES..... | 25 |
| RESULTAS..... | 29 |
| 1) Population de l'étude | 30 |

| | |
|---|----|
| 2) Caractéristiques cliniques des patients | 31 |
| 3) Caractéristiques Biologiques des patients | 34 |
| 4) Caractéristiques thérapeutiques | 37 |
| 5) Caractéristiques de la DMO | 38 |
| 5-1 Appréciation de la DMO totale | 38 |
| 5-2 Appréciation de la DMO selon la classification OMS..... | 39 |
| 5-3 Appréciation de la DMO au niveau de 3 sites osseux | 41 |
| 6) Caractéristique de la DMO en fonction de différents paramètres | 42 |
| 6-1 Paramètres démographiques : âge | 42 |
| 6-2 Paramètres démographiques : Sexe..... | 44 |
| 6-3 Statut ménopausique..... | 45 |
| 6-4 Indice de la masse corporelle..... | 46 |
| 6-5 Durée du freinage thyroïdien | 47 |
| 6-6 Degré du freinage thyroïdien | 48 |
| DISCUSSION | 49 |
| CONCLUSION..... | 68 |
| RESUMES | 70 |
| ANNEXES..... | 76 |
| REFERENCES | 81 |

ABREVIATIONS

| | |
|----------------|---|
| 25 OH VIT D | : 25 Hydroxy-vitamine D |
| Ac anti-Tg | : Anticorps anti thyroglobuline |
| BMU | : Unités de remodelage osseux |
| CDT | : Carcinome différencié de la thyroïde |
| CTHBP | : Cytosolic thyroid hormone binding protein |
| DIO3 | : Désiodase de type 3 |
| DIT | : Di-iodo-thyrosine |
| DMO | : Densité minérale osseuse |
| FT3 | : Tri-Iodothyronine libre |
| FT4 | : Thyroxine libre |
| HT | : Hormones thyroïdiennes |
| IMC | : Indice de masse corporelle |
| LAT | : Transporteur d'un acide aminé type L |
| LT3 | : Liothyronine |
| LT4 | : Lévothyroxine |
| MCT | : Transporteurs d'acides monocarboxyliques |
| MIT | : Mono-iodo-tyrosine |
| OATP | : Organic anion transporting polypeptides |
| OPG | : Ostéoprotégérine |
| PTH | : Parathormone |
| RANK | : Receptor activator of nuclear factor kappa B |
| RANKL | : Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand |
| SEM | : Modélisation d'équations structurelles |
| SPSS | : Statistical Package for the Social Science |
| T ₃ | : Tri-iodo-thyronine |
| T ₄ | :Tétra-iodo-thyronine |
| TBG | : Thyroxine-binding globulin |
| Tg | : Thyroglobuline |
| THFT | : Traitement hormonal frénateur de la thyroïde |
| THST | : Traitement hormonal substitutif de la thyroïde |
| TNF | : Tumor necrosis factor |
| TPO | : Thyroperoxydase |
| TR | : Récepteurs thyroïdiens |
| TRH | : Thyrotropin-releasing hormone |
| TSH | : Thyroid-stimulating hormone |
| TSHR | : Récepteurs de la TSH |
| TSHus | : TSH ultra-sensible |

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure des hormones thyroïdiennes

Figure 2 : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des HT

Figure 3 : Etapes et mode d'action des hormones thyroïdiennes

Figure 4 : Contrôle de la fonction thyroïdienne

Figure 5 : Axe hypothalamo-hypophysaire et TR

Figure 6 : Action de la T3 et de la TSH sur le squelette osseux

Figure 7 : Diagramme de flux de la population d'étude.

Figure 8 : Graphique des étiologies des hypothyroïdiens des patients du groupe B
(Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde n=35)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différentes spécialités pharmaceutiques à base d'HT et leurs dosages.

Tableau II: Caractéristiques cliniques des patients du groupe A: Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et patients du groupe B: Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=35).

Tableau III : Statut ménopausique des patientes du groupe A: Patientes sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=23) et patientes du groupe B: Patientes sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=27).

Tableau IV : Résultats biologiques thyroïdiens des patients du groupe A: Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et des patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n =35).

Tableau V : Caractéristiques biologiques du métabolisme phosphocalcique des patients du groupe A: Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et des patients du groupe B: Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=35).

Tableau VI : Caractéristiques thérapeutiques des patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n = 35) et des patients du groupe B : Patients sous traitement thyroïdien hormonal substitutif de la thyroïde (n = 35).

Tableau VII : Densité minérale osseuse chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=35).

Tableau VIII: Densité minérale osseuse selon la classification OMS chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n =35).

Tableau IX: Densité minéral osseuse au niveau de trois sites osseux différents, chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la

thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n =35).

Tableau X: Densité minérale osseuse en fonction de l'âge chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=35).

Tableau XI: Densité minérale osseuse en fonction du sexe chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n =35).

Tableau XII: Densité minérale osseuse en fonction du statut ménopausique chez les patientes du groupe A : Patientes sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=23) et chez les patientes du groupe B : Patientes sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=27).

Tableau XIII: Densité minérale osseuse en fonction de l'IMC chez les patients du groupe A sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n =35).

Tableau XIV: Densité minérale osseuse en fonction de la durée du freinage chez les patients du groupe A : Traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35).

Tableau XV: Densité minérale osseuse en fonction du degré de freinage chez les patients du groupe A : Traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n =35).

Tableau XVI : Résumé des études transversales évaluant l'effet du traitement hormonal frénateur sur l'os chez les patients avec CDT.

Tableau XVII : Résumé des études longitudinales évaluant l'effet du traitement hormonal frénateur sur l'os chez les patients avec CDT.

Tableau XVIII: les cibles de la TSH de l'hormonothérapie thyroïdienne selon les recommandations de l'ATA 2015.

INTRODUCTION

Les cancers thyroïdiens différenciés (CTD) représentent les cancers les plus fréquents dans le domaine endocrinien [1]. Ils comprennent essentiellement les cancers papillaires (85–90%) et vésiculaires (5–8%), constituant ainsi la majorité des cancers thyroïdiens.

Le traitement hormonal thyroïdien s'impose chez tous les patients opérés d'un CTD quelle que soit l'ampleur de l'exérèse et qu'il y ait eu ou non une irathérapie supplémentaire. Ce traitement a pour but d'assurer les besoins en hormones thyroïdiennes et aussi d'obtenir le freinage d'un éventuel tissu cancéreux résiduel [2,3].

Cependant, cette modalité thérapeutique peut entraîner une ostéopénie, une ostéoporose, une fibrillation auriculaire, voir une altération de la qualité de vie du patient. Si les recommandations américaines récentes ont pris en considération le risque thérapeutique et ont proposé d'ajuster soigneusement la dose de Lévothyroxine à l'état de santé de chaque malade et à son risque de rechute qu'il faut réévaluer de manière dynamique. D'autres sociétés savantes continuent à minimiser ce risque iatrogène [4].

Dans le but de comprendre et d'analyser soigneusement les effets secondaires du traitement thyroïdien frénateur sur l'os et d'évaluer l'influence de différents paramètres (âge, sexe, statut ménopausique, IMC, degré et durée du freinage thyroïdien) sur la densité minérale osseuse, nous avons mené une étude transversale monocentrique au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital d'instruction militaire Moulay Ismail de Meknès comparant la densité minérale osseuse des patients ayant un CTD et recevant un traitement frénateur thyroïdien avec celle des patients témoins ayant une hypothyroïdie d'une autre origine et recevant un traitement hormonale substitutif de la thyroïde.

PARTIE THEORIQUE

1- Physiologie des Hormones thyroïdiennes (HT):

1-1 Structure des HT (Figure1) :

Les HT synthétisées au niveau des cellules folliculaires, possèdent une structure organique commune: la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphényl-éther. Elles se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent [5].

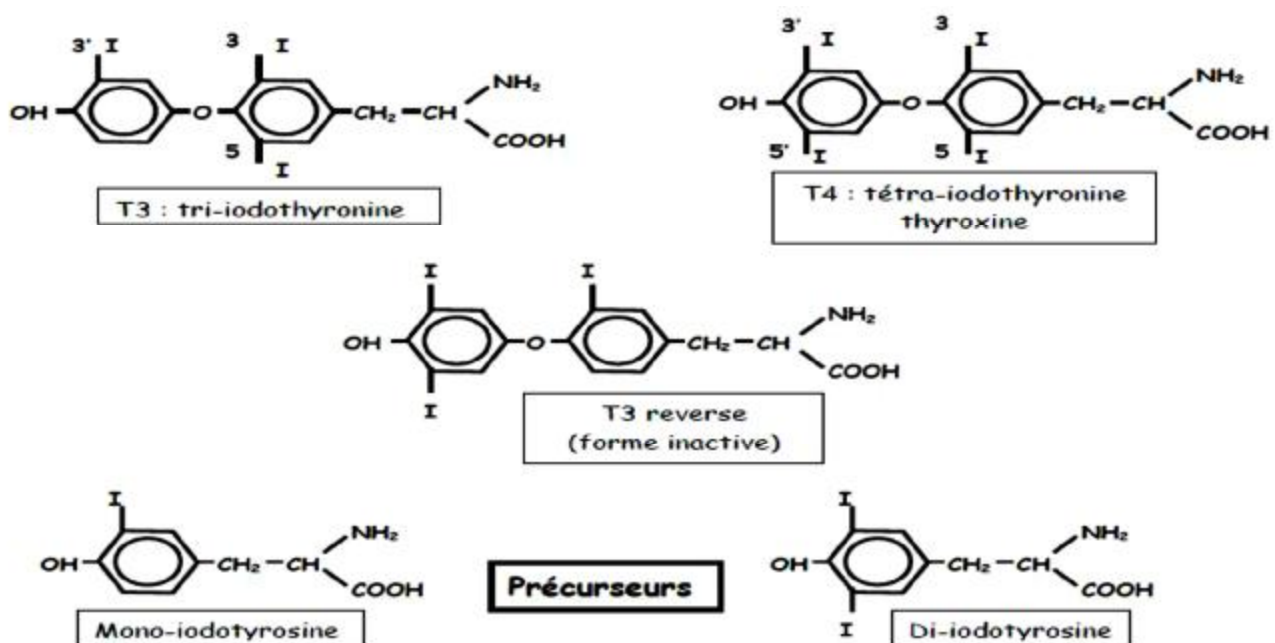


Figure 1 : Structure des hormones thyroïdiennes [6].

1-2 Biosynthèse et sécrétion des HT (Figure 2):

L'iode est un oligo-élément relativement rare, dont les réserves sont faibles dans l'organisme (10 à 20 mg dans la thyroïde). Il s'agit d'un substrat essentiel à la biosynthèse des HT [11].

Les besoins varient en fonction du sexe, de l'âge, de la situation géographique et ils sont augmentés durant la grossesse et l'allaitement ainsi qu'en cas de tabagisme. Les besoins sont de l'ordre de 100 µg/j chez l'enfant, 150 µg /j chez l'adolescent et l'adulte et 200 µg/j durant la grossesse et l'allaitement. Ils devraient être couverts par les apports alimentaires (poissons, crustacés, laitages et sels iodés). L'iode peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdienne (cycle interne de l'iode) [7].

La première étape est donc celle de la capture d'iodures circulants à l'aide d'une pompe spécifique : le symporteur sodium iodure. L'organification de l'iode nécessite la présence d'une enzyme spécifique liée à la membrane, la thyroperoxydase (TPO), dont l'activité optimale requiert la présence d'H₂O₂. L'iode ainsi oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (Tg), volumineuse glycoprotéine (660 kD), donnant naissance aux précurseurs des HT : mono-iodo-tyrosine (MIT) et des di-iodo-tyrosine (DIT). L'iodation de la Tg se fait au pôle apical, dans la substance colloïde. La thyroperoxydase intervient également dans le couplage des précurseurs qui sont à l'origine des HT : tri-iodothyronine (T₃) et tétraïodothyronine ou thyroxine (T₄). Ces deux HT seront stockées dans le colloïde et la récupération des hormones se fait par pinocytose et hydrolyse lysosomiale [8, 9,10].

La thyroïde normale de l'adulte produit quotidiennement 100 µg de T₄ et 20mcg de T₃. La T₄ est une pro-hormone peu active.

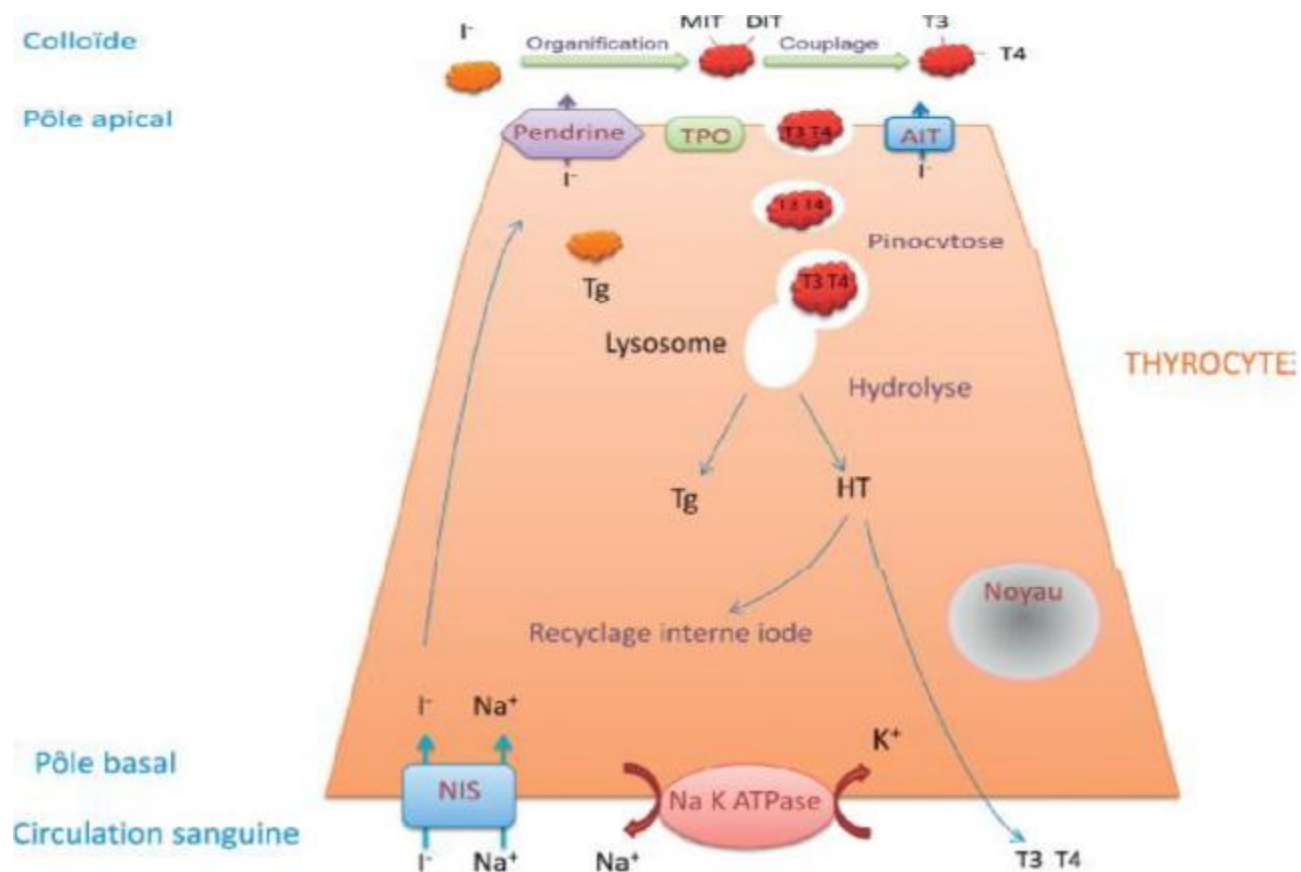


Figure 2 : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des HT [11].

1-3 Transport des HT:

Dans le compartiment plasmatique, la fraction d'hormones libres circulantes est infime, représentant 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3. Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques. Les trois principales sont la Thyroxin Binding Globulin (TBG), la transthyrétine et l'albumine qui assurent la stabilité des taux d'hormones libres plasmatiques par effet tampon.

1-4 Mécanismes d'action des HT (Figure 3) :

Après passage transmembranaire, (et éventuellement conversion de la T4 en T3), la T3 se lie à des protéines appelées cytosolic thyroid hormone binding protein (CTHBP), qui l'acheminent vers le noyau. La liaison de la T3 sur les récepteurs nucléaires (TR) participe à la régulation de l'expression génique.

Les TR sont codés par des gènes TR α et TR β . Chaque TR possède quelques sous-types. Nous pouvons différencier les récepteurs TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2. Les trois premiers sont ubiquitaires mais les TR β 2 sont exprimés exclusivement dans l'hypothalamus et l'hypophyse, où ils inhibent la sécrétion de la TRH et de la TSH [12].

En plus de ce mécanisme nucléaire les HT exercent aussi des actions extra-génomiques à deux niveaux, membranaire avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire d'une part et mitochondrial avec augmentation de la calorigénèse et de la respiration cellulaire d'autre part.

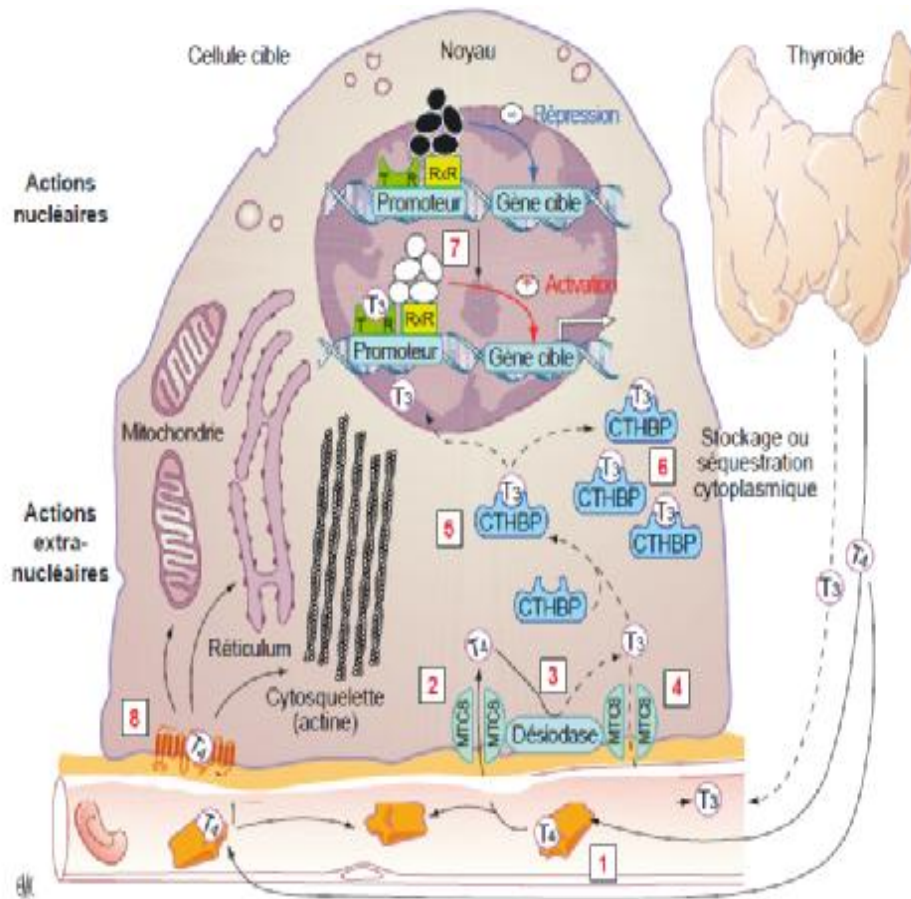


Figure 3 : Etapes et mode d'action des Hormones thyroïdiennes [12]

1-5 Contrôle de la fonction thyroïdienne (Figure 4 et 5) :

La synthèse thyroïdienne est principalement régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire, la TRH hypothalamique (thyrotropin releasing hormone) active la sécrétion de la TSH (thyrotropin stimulating hormon) par l'hypophyse, qui elle-même stimule la synthèse et la libération de T3 et de T4. Par effet rétroactif, la T3 et la T4 inhibent la production de la TSH et la TRH. La TSH régit enfin tous les processus qui conduisent de l'iode aux hormones thyroïdiennes et agit également comme un facteur de croissance de la thyroïde.

En plus du contrôle hypothalamo-hypophysaire, il existe une autorégulation thyroïdienne par l'iodure (le célèbre effet Wolf Chaickoff). En effet la captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement [5].

D'autres facteurs régulent la fonction thyroïdienne (somatostatine, dopamine, glucocorticoïdes, certaines cytokines...).

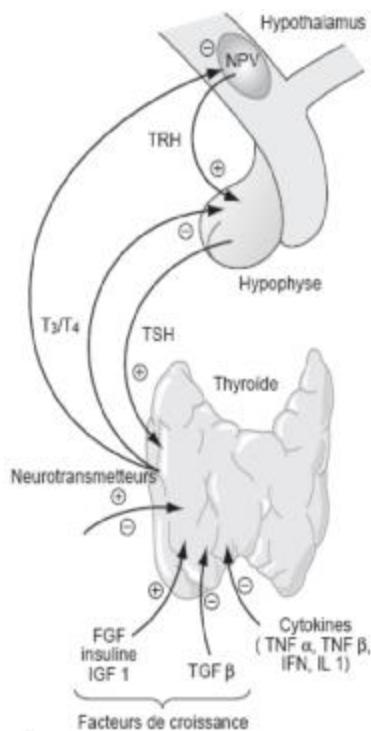


Figure 4 : Contrôle de la fonction thyroïdienne [12]

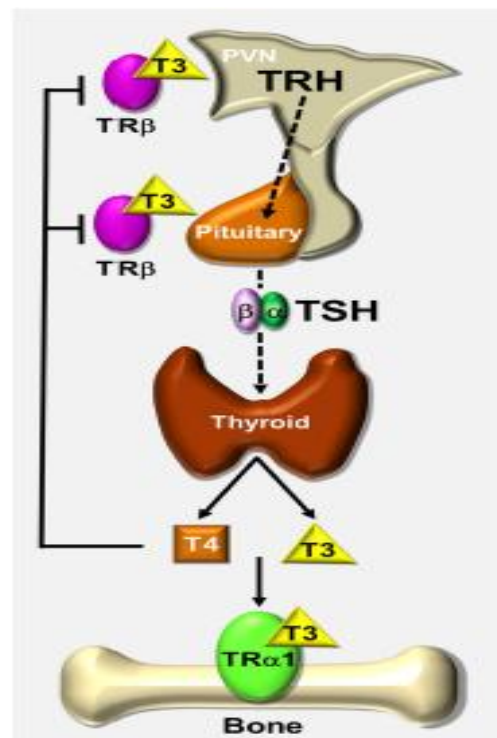


Figure 5 : Axe hypothalamo-hypophysaire et TR [14]

1-6 Action moléculaire des HT sur l'os (Figure 6) :

En plus de leurs effets métaboliques et tissulaires en particulier cardiaques, musculaires et digestifs, les HT sont indispensables au développement normal de l'os périosté et membraneux, en effet elles jouent un rôle important sur la croissance linéaire et le maintien de la masse osseuse.

L'expression des TR dans l'os signifie que ce tissu est sous l'influence directe des HT. Les ostéoblastes et les chondrocytes expriment à la fois les TR α (TR α 1, TR α 2) et les TR β , mais la concentration de TR α 1 est dix fois plus grande que TR β 1. Ceci permet de caractériser le TR α 1 comme le médiateur fonctionnel principal de la T3 dans le squelette. Une déficience ou un dysfonctionnement de TR α entraîne un retard de croissance, un retard de l'âge osseux, des perturbations de la minéralisation osseuse et une diminution de la DMO.

Les chondrocytes expriment les transporteurs MCT8, MCT10 et LAT1, désiodase D3 (DIO3), TRs (principalement TR α) et TSHR. La T3 inhibe la prolifération et stimule la différenciation des chondrocytes préhypertrophiques et hypertrophiques.

Les ostéoblastes expriment les transporteurs MCT8 et LAT1/2, les DIO2 (D2) et (D3), TRs (principalement TR α), et TSHR. La plupart des études indiquent que la T3 stimule la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse ainsi que l'activité ostéoblastique avec augmentation des marqueurs de la formation osseuses (augmente de la synthèse d'ostéocalcine et des phosphatases alcalines).

Les ostéoclastes expriment les transporteurs MCT8, désiodase D3, TRs et le TSHR. Actuellement, il n'est pas clair si la T3 agit directement sur les ostéoclastes ou si des effets indirects via la lignée des ostéoblastes médient ses actions, par sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'ostéoclastogenèse via le système RANK/RANKL/OPG, favorisant ainsi la résorption osseuse.

Au total, le recrutement des BMU (unités de remodelage osseux) est augmenté ainsi que leur fréquence d'activation, ce qui se traduit par une négativation de la balance résorption formation osseuse.

1-7 Action moléculaire de la TSH sur l'os (Figure 6):

Les récepteurs de la TSH (TSHR) sont situés non seulement dans les cellules folliculaires thyroïdiennes, mais également dans les chondrocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes.

La TSH pourrait inhiber la prolifération et la synthèse de la matrice des chondrocytes.

Des données contradictoires suggèrent que la TSH peut stimuler, inhiber ou n'avoir aucun effet sur les ostéoblastes.

La plupart des études indiquent que la TSH inhibe la différenciation et la fonction des ostéoclastes.

La TSH est considérée dans l'ensemble comme un régulateur négatif du remodelage osseux. Son action directe sur les cellules des tissus osseux, entraîne une amélioration du remodelage osseux et de l'ostéoporose [13].

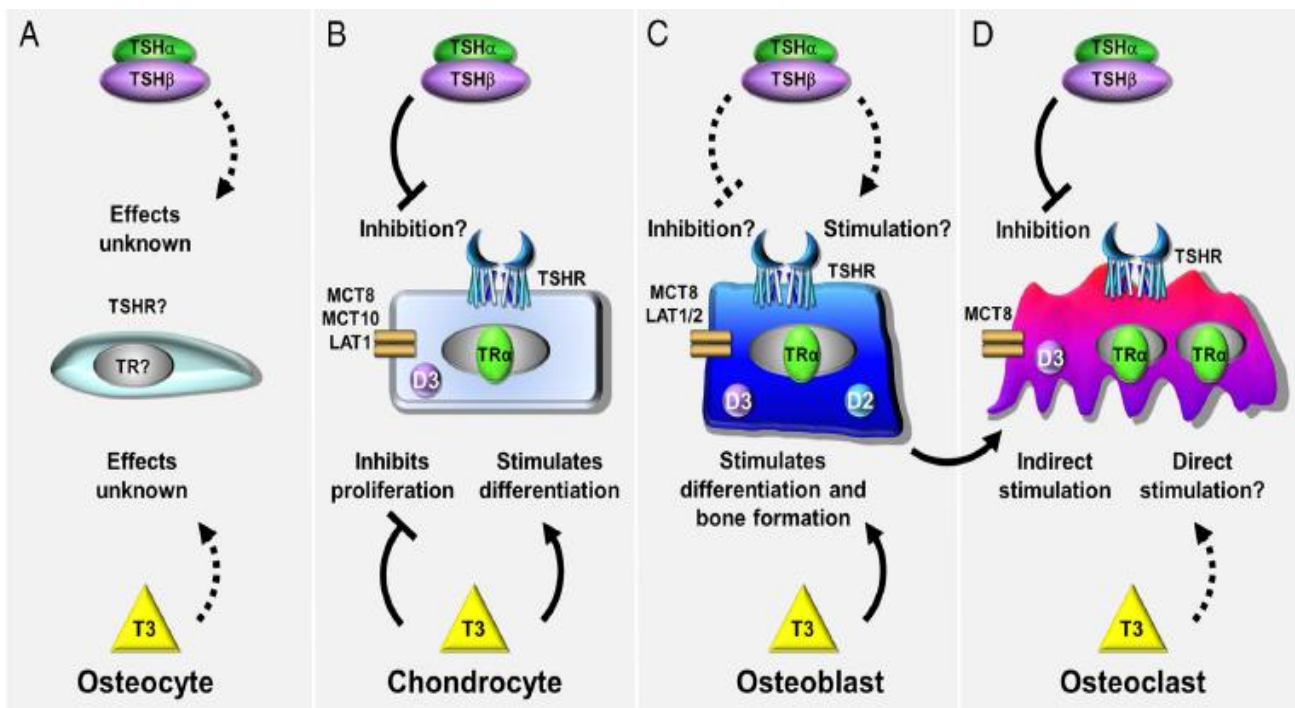


Figure 6 : Action de la T3 et de la TSH sur le squelette osseux [13]

2. Traitement hormonal substitutif de la thyroïde (THST) :

2-1 But :

Le traitement de l'hypothyroïdie, dans la majorité des cas, est à vie. Le principe général du traitement repose sur l'administration d'HT destinées à compenser l'insuffisance hormonale. Il s'agit donc d'un traitement substitutif visant à restaurer l'euthyroïdie. Une fois le traitement instauré, les symptômes vont diminuer progressivement et les taux sanguins de TSH vont revenir à la normale en quelques semaines en cas d'hypothyroïdie périphérique.

2-2 Molécules :

Pendant longtemps, les seuls moyens thérapeutiques étaient des extraits de glande thyroïde d'origine porcine, bovine ou ovine et on parlait alors d'opothérapie substitutive. Désormais, les moyens pharmaceutiques à disposition sont des hormones de synthèse qui agissent de la même façon que les hormones naturelles. L'hormone la plus imitée est la T4, dont le substitut est la lévothyroxine sodique (Lévothyrox®). On retrouve aussi une hormone de substitution de la T3, la liothyronine sodique (Cynomel®) d'utilisation rare. Ces médicaments sont titrés progressivement particulièrement chez les patients avec troubles du rythme cardiaque (12,5 à 25 µg par jour), tout comme dans les antécédents d'angine de poitrine [15].

Tableau I : Différentes spécialités pharmaceutiques à base d'HT et leurs dosages. [15]

| Spécialité | Nom commercial | Présentations | Formes galéniques |
|---|----------------|---|---------------------------------|
| Lévothyroxine LT4(μg) | L-THYROXINE | 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 200* $\mu\text{g}/\text{ml}$ | Gouttes Ampoules injectables |
| | LEVOTHYROX | 25, 50, 75*, 100, 125*150*, 175*, 200 | Comprimés |
| LiothyronineLT3(μg) | CYNOMEL* | 25 | Comprimés |
| Association de LT4 et LT3 (μg) | EUTYRAL* | 100/20 | Comprimés |
| Tiratricol (mg) | TEATROIS* | 0,35 | Comprimés |

*Non disponible au Maroc.

2-3 Posologie et adaptation du traitement :

La supplémentation en L-THYROXINE tient compte du poids du patient, ainsi que de l'étiologie de l'hypothyroïdie.

La cause de l'hypothyroïdie influence les besoins en hormones thyroïdiennes. Une hypothyroïdie secondaire à une thyroïdectomie nécessitera une supplémentation significativement plus importante en comparaison d'une hypothyroïdie d'origine auto-immune. Les besoins sont estimés en moyenne à environ 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ en cas d'hypothyroïdie patente. La posologie est par contre diminuée en cas d'hypothyroïdie infraclinique.

L'adaptation de la posologie se fait sur la normalisation de la TSH effectuée à au moins 6 semaines de l'instauration du traitement pour les hypothyroïdies périphériques et sur la normalisation de la FT4 pour les hypothyroïdies centrales [16].

2-4 Interactions médicamenteuses [17] :

Certains médicaments peuvent influencer l'absorption intestinale de la T4, sa clairance ou sa liaison aux protéines porteuses. C'est pour cela que La prise de L-THYROXINE se fait per os, de préférence le matin et doit être différée de substances pouvant en gêner l'absorption. La prise concomitante de ces médicaments nécessitera une adaptation en augmentant la posologie de Lévothyroxine.

Traitements nécessitant l'augmentation de la LT4

- Interférences avec l'absorption intestinale de la T4 :

- Sulfate de fer (attention chez la femme enceinte),
- Carbonate de calcium,
- Hydroxyde d'alumine,
- Cholestyramine.

- Augmentation de la clairance de la T4 :

- Phénobarbital,
- Carbamazépine,
- Rifampicine,
- Phénytoïne,
- Sertraline,
- Chloroquine.

- Augmentation de la liaison aux protéines porteuses (TBG) :

- Œstrogènes : (Attention lors de l'instauration ou inversement de l'arrêt du traitement hormonal de la ménopause).

2-5 Effets du THST sur l'os :[14]

Même si les études dans le cadre des traitements substitutifs de l'hypothyroïdie sont beaucoup moins nombreuses que dans le cadre des traitements suppressifs pour CDT, le traitement thyroïdien, lorsqu'il est administré à dose réellement substitutive, apparaît sans conséquence sur la densité osseuse. Cependant, il existe un cas particulier celui de l'initiation de la supplémentation thyroïdienne chez les sujets présentant une hypothyroïdie profonde. Chez de tels patients, la mise en route du traitement s'accompagne en effet d'une période transitoire de perte osseuse rapide, tant vertébrale que fémorale.

Cette perte osseuse est associée à une augmentation rapide, dès le 3ème mois de traitement, de l'ostéocalcine plasmatique et de l'élimination urinaire du calcium. Ces résultats sont expliqués par le ralentissement considérable (200 à 300 %) du remodelage osseux des sujets hypothyroïdiens. 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 de la perte osseuse observée au cours de la 1ère année de traitement. Un suivi ultérieur de ces patients a permis de montrer que ce phénomène était transitoire et qu'il existait au cours de la 2ème année, du fait de la synchronisation entre résorption et 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 en début de traitement.

3-Traitement hormonal frénateur de la thyroïde (THFT):

3-1 Buts :

Le CDT est hormono-dépendant et sa croissance peut être stimulée par des taux élevés de TSH. L'objectif du traitement suppressif de la TSH après un traitement initial du cancer thyroïdien par chirurgie et éventuelle totalisation isotopique, est double :

- Assurer les besoins quotidiens en hormones thyroïdiennes.
- Inhiber la sécrétion de la TSH qui a une action directe sur la croissance des cellules cancéreuses résiduelles ce qui va permettre d'obtenir un freinage de l'éventuel tissu cancéreux résiduel [18,19].

3-2 Molécules et posologie :

La lévothyroxine (LT4) est le traitement de référence car sa longue demi-vie assure la stabilité de l'hormonémie et donc celle du freinage. Parfois la liothyronine (LT3) est utilisée en relais de la LT4 en fin du schéma du sevrage hormonal pour limiter la durée de l'hypothyroïdie iatrogène de huit semaines à deux semaines.

Les doses initiales de LT4 requises varient entre de 2 à 2,5 µg/kg/j en fonction de l'âge du patient et du degré de suppression souhaité, à débiter trois jours après l'irathérapie ou le lendemain de la thyroïdectomie totale pour maintenir un taux de TSH freiné.

Le taux de TSH est contrôlé 4 à 6 semaines après le début du traitement. La dose quotidienne de LT4 est alors ajustée, et la TSH sérique est mesurée à nouveau 3 mois plus tard. Lorsque la dose optimale de LT4 a été déterminée, elle ne doit pas être modifiée et les taux sériques de T4 libre, T3 libre (optionnel) et de TSH sont mesurés tous les 6-12 mois [20].

3-3 Effets secondaires :

Ils sont évidents devant les signes classiques de l'hyperthyroïdie marquée par un amaigrissement avec appétit conservé, une tachycardie de repos, voire des troubles du rythme cardiaque, une accélération du transit intestinal et des signes neuropsychiques. Sur le plan hormonal, le bilan retrouve une augmentation des concentrations des hormones thyroïdiennes libres et une TSH basse.

Plus fréquemment nous sommes devant une thyrotoxicose "infra clinique" caractérisée sur le plan hormonal par une T4 libre normale, une T3 libre normale et une TSH basse, avec son possible retentissement cardiaque.

Sur le plan osseux, bien qu'une hyperthyroïdie endogène soit un facteur de risque d'ostéoporose secondaire, les effets d'un THFT font toujours l'objet de discussion. La littérature suggère que la perte osseuse est démontrée chez les femmes ménopausées, alors qu'elle est moins évidente chez les hommes et femmes pré ménopausées [21].

Lorsque le traitement hormonal thyroïdien est administré à des doses purement substitutives entraînant un taux normal de TSH sérique, il n'y aurait pas de perte osseuse accrue, même si une diminution précoce et transitoire de la masse osseuse lombaire et fémorale a pu être observée.

MALADES

ET METHODES

Nous avons mené une étude transversale prospective au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital d'instruction militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 12 mois allant de Janvier 2017 à Janvier 2018.

Tous les patients présentant un cancer différencié de la thyroïde et recevant un traitement frénateur pendant au moins deux ans, ont été inclus durant la période d'étude (groupe A).

Des patients sans néoplasie thyroïdienne présentant une hypothyroïdie périphérique et recevant un traitement hormonal substitutif de la thyroïde pendant au moins deux ans ont été recrutés durant la même période d'étude (groupe B) et ont été appariés aux patients présentant un CDT selon l'âge, le sexe, l'IMC et le statut ménopausique.

Tous nos patients sont des marocains de race blanche, ne prenant pas de supplémentation vitamino-calcique ou de médicament interférant avec le métabolisme osseux.

Nous avons exclu de l'étude :

- 1) Les patients présentant des facteurs de risque osseux (hypercorticisme, hypogonadisme, diabète, maladie hépatique, rénale ou digestive, tabagisme et alcoolisme chronique) ;
- 2) Les patients ayant un antécédent connu d'ostéoporose avant le début du traitement hormonal de la thyroïde ;
- 3) Les patients atteints d'une maladie rhumatologique ou d'une arthrose sévère pouvant rendre difficile l'interprétation de la DMO (radiographies standards du rachis et du bassin réalisées systématiquement à l'entrée dans l'étude) ;
- 4) Ceux présentant une hypo- ou une hyperparathyroïdie ;
- 5) Les patients avec métastase à distance ;
- 6) Ceux ayant un CDT avec une TSH > 0.5mUI/L ;

7) Ceux recevant un traitement hormonal frénateur ou substitutif de la thyroïde pendant moins de deux ans.

Notre étude a été menée conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki.

La collecte des informations a été réalisée sur deux fiches d'exploitations (Une pour le groupe A et l'autre pour le groupe B) (Annexes 1 et 2).

Nous avons rassemblé les paramètres suivants pour tous les patients inclus :

- Anamnestiques : Âge, sexe et statut ménopausique. Les antécédents médicaux, chirurgicaux, toxiques et médicamenteux ont été recherchés afin d'évaluer le statut de chaque patient inclus. Nous avons noté également la présence de douleurs osseuses.
- Cliniques: Nous avons mesuré la taille et le poids des sujets. L'IMC a été calculé selon le rapport du poids sur la taille au carrée et exprimée en kg/m^2 .
- Biologiques: Nous avons réalisé un bilan thyroïdien (TSHus, T3L et T4L) dans notre laboratoire par méthode immuno-enzymatique, nous avons également effectué un bilan phosphocalcique : calcémie, phosphorémie, 25OH vitamine D2 et D3, Albuminémie et PTH. Chez les patients avec CTD, nous avons complété le bilan par un dosage de la thyroglobuline et des Anticorps Antithyroglobuline par technique immunoenzymatique.
- Radiologiques :
 - Radiographie du rachis et du bassin
 - La DMO a été mesurée pour tous les patients inclus, au rachis lombaire (L1-L4), au col Fémoral et à la hanche totale par absorptiométrie biphotonique. L'appareil est de type Hologic QDR 4500 C. le coefficient de variation n'atteignait pas 1%, la DMO a été exprimée en g/cm^2 , en T-score et en Z-score.

L'ostéopénie et l'ostéoporose ont été définies selon les recommandations internationales par un T score à la DMO entre moins 1 et moins 2,5 et inférieur à moins 2,5 écart type respectivement, en dessous de celui d'un jeune adulte blanc au niveau du rachis lombaire, du col fémoral ou de la hanche totale.

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le programme SPSS version 24. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. Ils ont été considérés comme significatifs en cas de $p < 0.05$. Le test de t-Student a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives et le test de Chi-2 de Pearson a été utilisé pour la comparaison des variables catégorielles. La mesure d'association a été estimée par le calcul du rapport de prévalence ainsi que son intervalle de confiance.

RESULTATS

1 - Population de l'étude:

Parmi les 156 malades éligibles nous n'avons inclus à la fin de l'étude que 70 patients, dont 35 cas dans le groupe A et 35 cas dans le groupe B (Figure 7).

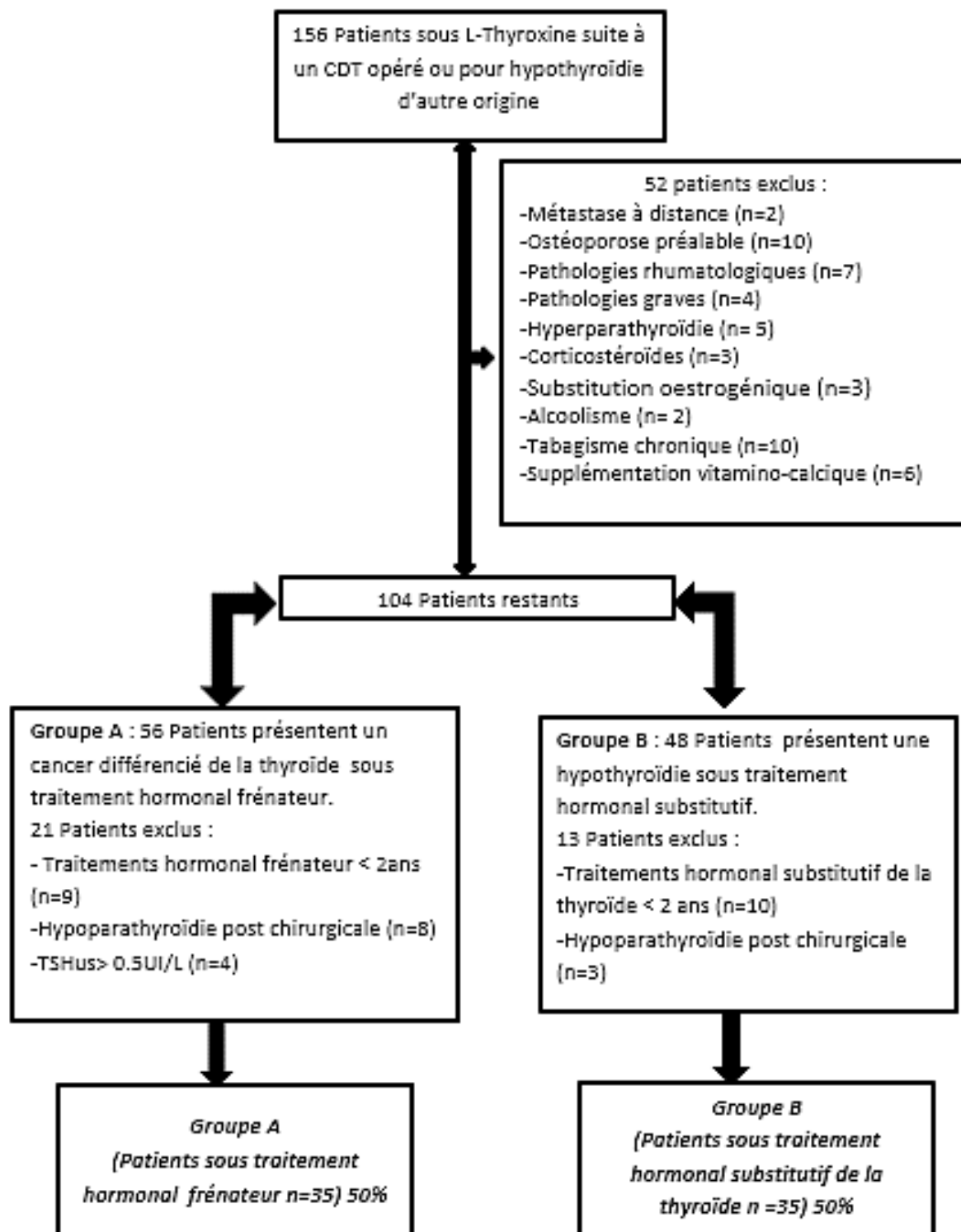


Figure 7 : Diagramme de flux de la population d'étude.

2) Caractéristiques cliniques des patients :

Nos patients ont été appariés pour l'âge, le sexe et l'IMC. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la présence de douleurs osseuses.

Les caractéristiques cliniques des patients des deux groupes sont fournies dans le tableau II ci-dessous :

Tableau II: Caractéristiques cliniques des patients du groupe A: Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et patients du groupe B: Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=35).

| Caractéristiques | Groupe A Patients sous traitement frénateur (n=35) | Groupe B Patients sous traitement substitutif (n =35) | P |
|----------------------------|---|--|--------|
| Moyenne d'âge (années) | 54.51 ± 12.00 | 51.37 ± 11.84 | 0.19* |
| Sexe (H/F) | 12(34.3%)/23(65.7%) | 8(22.9%)/27(77.1%) | 0.29** |
| IMC (kg/m ²) | 28.24± 3.85 | 28.22± 5.29 | 0.98* |
| Douleur osseuse (Oui /Non) | 16/19 (45.71%) | 19/35 (54.29%) | 0.51** |

*Comparaison entre les groupes A et B par le test t-Student

**Comparaison entre les groupes A et B par le test du Chi-deux

IMC : indice de la masse corporelle (kg /m²)

Nos malades ont également été appariés pour le statut ménopausique. La seule différence qui persiste concerne la durée de la ménopause qui est plus longue dans le groupe A (traitement hormonal frénateur), de manière statistiquement significativement comparativement aux patients du groupe B (traitement hormonal substitutif).

Les caractéristiques du statut ménopausique des patients des deux groupes sont fournies dans le tableau III ci-dessous

Tableau III : Statut ménopausique des patientes du groupe A: Patientes sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=23) et patientes du groupe B: Patientes sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=27) :

| Caractéristiques | Groupe A Patientes sous traitement frénateur (n=23) | Groupe B Patientes sous traitement substitutif (n =27) | P |
|-------------------------|--|--|---------|
| Femme | 23/35 (65.72%) | 27/35 (77.10%) | 0.29** |
| Femme en pré ménopause | 5/23 (21.7%) | 11/27 (40.74%) | 1.12 ** |
| Femme en post ménopause | 18/23 (78.3%) | 16/27 (59.26%) | 3.41** |
| Durée ménopause (année) | 11.36 ± 5.37 | 6.00 ± 3.30 | 0.004* |

*Comparaison entre les groupes A et B par le test t-Student

**Comparaison entre les groupes A et B par le test du Chi-deux

Les étiologies de l'hypothyroïdie du groupe B sont dominées par les causes iatrogènes et principalement la thyroïdectomie totale.

Les différentes étiologies sont représentées dans la figure 8 ci-dessous :

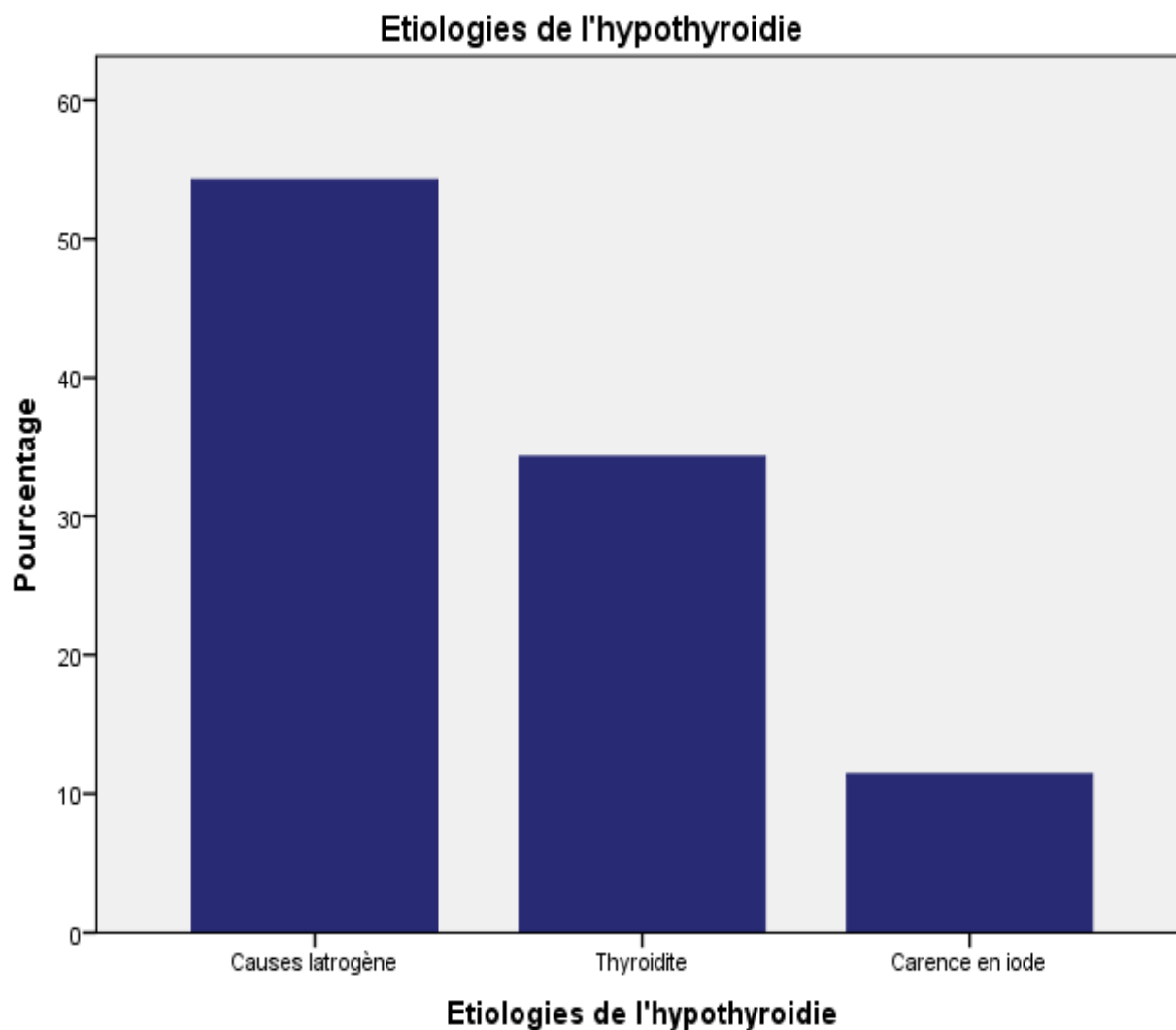


Figure 8 : Graphique des étiologies des hypothyroïdiens des patients du groupe B
(Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde n=35)

3) Caractéristiques biologiques des patients:

Les patients du groupe A (traitement hormonal frénateur) présentent une valeur moyenne de TSH significativement abaissée par rapport aux patients du groupe B (traitement hormonal substitutif). Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les valeurs des hormones périphériques (T3 et T4).

Le degré du freinage thyroïdien est variable chez les patients du groupe A (traitement hormonal frénateur). Toutefois 48.6% des patients ont un freinage fort avec une valeur de TSHus < 0.1 mUI/l et 51.4 % ont un freinage modéré avec une valeur de TSH entre 0.1 et 0.5 mUI/l.

Les patients du groupe B ont une valeur moyenne de TSHus au-dessus des normes, témoin que la substitution thyroïdienne est loin d'avoir atteint ces objectifs chez tous les patients.

Les caractéristiques du bilan biologique thyroïdien sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV : Résultats biologiques thyroïdiens des patients du groupe A: Patients sous traitement frénateur de la thyroïde (n=35) et des patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n =35) :

| | Groupe A Patients sous traitement frénateur (n=35) | Groupe B Patients sous traitement substitutif (n=35) | P |
|----------------------------|---|---|---------|
| TSH us (VN : 0.25 à 4mU/l) | 0.08 ± 0.10 | 9.23 ± 3.52 | <0.0001 |
| TSHus <0.1mUI/l | 17 / 35 (48.60%) | 0 | |
| TSHus 0.1 à 0.5mUI/l | 18 / 35 (51.40%) | 0 | |
| TSHus > 0.5 mUI/l | 0 | 35 / 35 (100%) | |
| FT4 (VN : 9 à 23.2 pmol/l) | 15.01 ± 5.48 | 13.91 ± 4.46 | 0.37 |
| FT3 (VN : 2.6à 5.5 pmol/l) | 5.83 ± 2.93 | 4.61 ± 1.29 | 0.06 |
| Tg (VN : 3.5 - 77 µg/l) | 0.82 ± 1.60 | - | - |
| Ac anti-Tg (UI/l) | 28.03 ± 18.26 | - | - |

Comparaison entre les deux groupes A et B par le test de t-Student

TSH: Hormone thyroïdostimulante ; FT4 : Thyroxine libre ; FT3 :Tri-Iodothyronine libre

Ac anti-Tg: Anticorps anti thyroglobuline ; Tg : Thyroglobuline.

Concernant le métabolisme phosphocalcique, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, pour les différents paramètres (calcémie, phosphorémie, 25 OH VIT D2+D3 et parathormonémie).

Les caractéristiques biologiques du métabolisme phospho-calcique sont résumées dans le tableau V.

Tableau V Caractéristiques biologiques du métabolisme phosphocalcique des patients du groupe A: Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et des patients du groupe B: Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=35).

| Caractéristiques | Groupe A Patients sous traitement frénateur (n=35) | Groupe B Patients sous traitement substitutif (n=35) | P |
|--------------------------------------|--|--|------|
| Calcémie (VN : 90 à 102 mg/l) | 92.00 ± 0.91 | 85.52 ± 10.42 | 0.17 |
| Phosphorémie (VN : 24.8 à 38.75mg/l) | 34.42 ± 6.88 | 39.86 ± 6.08 | 0.34 |
| 25 OH VIT D (VN > 30ng/dl) | 23.23 ± 12.34 | 24.06 ± 8.89 | 0.74 |
| PTH (VN : 10 à 65ng/l) | 36.45 ± 5.11 | 46.54 ± 13.74 | 0.09 |

Comparaison entre les groupes A et B par test de t-Student

PTH : Parathormone ; 25 OH VIT D : 25 Hydroxy-vitamine D

4 – Caractéristiques thérapeutiques:

La dose moyenne de LT4 en $\mu\text{g}/\text{j}$ est significativement plus élevée dans le groupe A (traitement hormonal frénateur pour CDT) que dans le groupe B (traitement hormonal substitutif pour hypothyroïdie d'autre origine).

La durée moyenne du traitement dépasse six ans dans les deux groupes et elle est significativement plus longue dans le groupe recevant un traitement hormonal frénateur pour CDT.

Les caractéristiques thérapeutiques de nos patients sont résumées dans le tableau VI

Tableau VI : Caractéristiques thérapeutiques des patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n = 35) et des patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n = 35)

| | Groupe A Patients sous traitement frénateur (n=35) | Groupe B Patients sous traitement substitutif (n=35) | P |
|--|---|--|---------|
| Dose moyenne LT4 ($\mu\text{g}/\text{jour}$) | 180.71 \pm 19.25 | 85.71 \pm 21.25 | <0.0001 |
| Durée du traitement (année) | 10.17 \pm 5.19 | 6.31 \pm 2.89 | <0.0001 |

Comparaison entre les groupes A et B par le test t-Student.

5- Caractéristiques de la DMO:

5-1 Appréciation de la DMO totale:

Les patients du groupe A (traitement hormonal freinateur pour CDT), présentent une densité minérale osseuse plus basse comparativement aux patients du groupe B (Traitement hormonal substitutif pour hypothyroïdie), mais celle-ci n'atteint pas le seuil de significativité.

Les caractéristiques densitométriques osseuses de nos patients sont résumées dans le tableau VII.

Tableau VII : Densité minérale osseuse chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=35) :

| DMO totale | Groupe A traitement frénateur (n=35) | Groupe B traitement substitutif (n=35) | P |
|--------------------|---|---|------|
| T-score | -0.67 ± 1.48 | -0.17 ± 1.11 | 0.11 |
| Z-score | -0.30 ± 1.29 | 0.12 ± 1.01 | 0.12 |
| g/ cm ² | 0.81 ± 0.15 | 0.87 ± 0.14 | 0.14 |

Comparaison entre les groupes A et B par le test t-Student

5-2 Appréciation de la DMO selon la classification OMS :

Nous avons classé les patients du groupe A et B en 3 catégories :

DMO normale (T score > -1) ;

Ostéopénie ($-2.5 \leq T\text{-score} \leq -1$) ;

Ostéoporose (T-Score < -2.5) ;

Les patients du groupe A, présentent plus fréquemment une ostéoporose comparativement aux patients du groupe B (31.4% vs 8.6% : P : 0.0017).

L'ostéopénie est également plus fréquente chez les patients du groupe A comparativement aux patients du groupe B (22.9 % vs 8.6% ; P : 0.1) mais de manière non significative.

L'ostéoporose et l'ostéopénie, regroupées ensemble, sont trois fois plus fréquemment retrouvées dans le groupe A que dans le groupe B (54.3% vs 17.1% ; P : 0,001).

Tableau VIII: Densité minérale osseuse selon la classification OMS chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n =35) :

| | Groupe A Patients sous traitement frénateur (n=35) | Groupe B Patients sous traitement substitutif (n=35) | P |
|---|--|--|-------|
| DMO Normale (T-Score > -1) | 16/35 (45.7%) | 29/35 (71.4%) | 0.001 |
| Ostéopénie (-1<T-Score<-2.5) | 8/35 (22.9%) | 3/35 (8.6%) | 0.1 |
| Ostéoporose (T-score<-2.5) | 11/35 (31.4%) | 3/35 (8.6%) | 0.017 |
| Ostéoporose et ostéopénie (T score < -1) | 19/35 (54.3%) | 6/35 (17.1%) | 0.001 |

Comparaison entre les groupes A et B par le test du Chi-deux

5-3 Appréciation de la DMO au niveaux de 3 sites osseux:

Nous avons également analysé la DMO aux niveaux de 3 sites osseux différents (rachis lombaire ; col fémoral et hanche totale).

La densité minérale osseuse appréciée par le T-score, le Z-score et en g/cm² est abaissée de manière significative au niveau du rachis lombaire dans le groupe A comparativement au groupe B, par contre la différence n'est pas statistiquement significative entre les groupes A et B au niveau des deux autres sites (col fémoral et hanche totale).

Tableau IX: Densité minérale osseuse au niveau de trois sites osseux différents, chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n =35) :

| | Groupe A traitement frénateur (n=35) | Groupe B traitement substitutif (n=35) | P |
|----------------------------|---|---|------|
| DMO rachis lombaire | | | |
| T -score | -1.16 ± 1.77 | -0.41 ± 1.27 | 0.04 |
| Z-score | -0.80 ± 1.70 | -0.06 ± 1.22 | 0.04 |
| g/cm ² | 0.81 ± 0.18 | 0.88 ± 0.13 | 0.04 |
| DMO col fémoral | | | |
| T -score | -0.24 ± 1.11 | -0.21 ± 1.42 | 0.93 |
| Z-score | -0.03 ± 1.60 | 0.01 ± 1.13 | 0.87 |
| g/cm ² | 0.89 ± 0.19 | 0.91 ± 0.16 | 0.67 |
| DMO hanche totale | | | |
| T -score | -0.66 ± 1.61 | 0.02 ± 1.33 | 0.06 |
| Z-score | -0.38 ± 1.60 | 0.28 ± 1.31 | 0.06 |
| g/cm ² | 0.76 ± 0.23 | 0.82 ± 0.19 | 0.23 |

Comparaison entre les groupes A et B par le test t-Student

DMO : densité minérale osseuse

6) Caractéristiques de la DMO des patients en fonction de différents paramètres :

6-1 Paramètres démographiques : âge

Dans le groupe A, la densité minérale osseuse appréciée par le Z-score et en (g/cm²) est plus basse chez les patients de plus de 50 ans comparativement aux patients de moins de 50 ans. Cependant, cette différence n'atteint pas le seuil de significativité. Lorsqu'on compare chaque site pris séparément la différence persiste au niveau de tous les sites mais sans atteindre à nouveau le seuil de significativité.

Dans le groupe B, la densité minérale osseuse est plus basse chez les patients de plus de 50 ans comparativement aux patients de moins de 50 ans, de manière statistiquement significative au niveau de la hanche totale.

Tableau X: Densité minérale osseuse en fonction de l'âge chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=35) :

| | Groupe A n=35 | | | Groupe B n=35 | | |
|-------------------------------|------------------|---------------|------|------------------|--------------|------|
| | Age <50 ANS | Age > 50 ANS | P | Age <50 ANS | Age > 50 ANS | P |
| <i>Z-score</i> | | | | | | |
| Total | -0.25 ± 1.22 | -0.43 ± 1.51 | 0.70 | 0.44 ± 0.79 | -2.24 ± 1.13 | 0.06 |
| Lombaire | -0.57 ± 1.87 | -1.38 ± 1.47 | 0.23 | 0.25 ± 0.94 | -0.44 ± 1.43 | 0.10 |
| Col fémoral | 0.20 ± 1.35 | -0.63 ± 1.70- | 0.13 | 0.22 ± 1.04 | -2.25 ± 1.22 | 0.25 |
| Hanche totale | 0.36 ± 1.85 | -0.39 ± 1.54 | 0.95 | 0.77 ± 0.83 | -0.30 ± 1.51 | 0.01 |
| <i>DMO (g/cm²)</i> | | | | | | |
| Total | 0,83 ± 0.15 | 0.76 ± 0.14 | 0.23 | 0.90 ± 0.11 | 0.83 ± 0.16 | 0.16 |
| Lombaire | 0.84 ± 0.19 | 0.72 ± 0.12 | 0.07 | 0.89 ± 0.12 | 0.88 ± 0.16 | 0.90 |
| Col fémoral | 0.76 ± 0.25 | 0.75 ± 0.22 | 0.96 | 0.94 ± 0.15 | 0.87 ± 0.17 | 0.21 |
| Hanche totale | 0.91 ± 0.18 | 0.82 ± 0.20 | 0.19 | 0.88 ± 0.15 | 0.75 ± 0.21 | 0.04 |

Comparaison entre les groupes A et B par le test t-Student

DMO : Densité minérale osseuse

6-2 Paramètres démographiques : Sexe

Dans le groupe A, la densité minérale osseuse appréciée par le Z-score et en g/cm² est plus basse chez femmes comparativement aux hommes. Cependant, cette différence n'atteint pas le seuil de significativité. Lorsqu'on compare chaque site pris séparément la différence persiste au niveau de tous les sites mais sans atteindre le seuil de significativité encore une fois.

Dans le groupe B, la densité minérale osseuse n'est pas influencée par le sexe.

Tableau XI: Densité minérale osseuse en fonction du sexe chez les patients du groupe A : Patients sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) et chez les patients du groupe B : Patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n = 35) :

| | Groupe A n=35 | | | Groupe B n=35 | | |
|-------------------------------|------------------|----------------|------|------------------|---------------|------|
| | Femmes n=23 | Hommes n=12 | P | Femmes n=27 | Hommes n=8 | P |
| Z-score | | | | | | |
| Total | -0.76 ± 1.58 | -0.06 ± 1.07 | 0.32 | -0.01 ± 1.02 | 0.16 ± 1.02 | 0.67 |
| Lombaire | -1.10 ± 1.84 | -0.65 ± 1.79 | 0.49 | -0.35 ± 1.26 | 0.02 ± 1.22 | 0.45 |
| Col fémoral | -0.41 ± 1.60 | 0.16 ± 1.41 | 0.27 | -0.08 ± 1.27 | 0.04 ± 1.11 | 0.77 |
| Hanche totale | -1.78 ± 1.57 | -0.77 ± 1.66 | 0.30 | 0.17 ± 1.31 | 0.31 ± 1.33 | 0.80 |
| DMO (g/cm²) | | | | | | |
| Total | 0.79 ± 0.19 | 0.82 ± 0.13 | 0.56 | 0.86 ± 0.16 | 0.87 ± 0.14 | 0.87 |
| Lombaire | 0.81 ± 0.19 | 0.82 ± 0.16 | 0.99 | 0.88 ± 0.15 | 0.89 ± 0.13 | 0.96 |
| Col fémoral | 0.70 ± 0.25 | 0.78 ± 0.22 | 0.32 | 0.90 ± 0.19 | 0.91 ± 0.16 | 0.84 |
| Hanche totale | 0.88 ± 0.23 | 0.89 ± 0.18 | 0.83 | 0.81 ± 0.19 | 0.82 ± 0.19 | 0.91 |

Comparaison par le test t-Student

DMO : Densité minérale osseuse

6-3 Statut ménopausique :

Le statut ménopausique apprécié par le Z score et en g/cm², n'influence pas la perte osseuse chez les patientes du groupe A sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde, quel que soit le site osseux choisi.

Par contre, dans le groupe B, la perte osseuse est plus importante chez les patientes ménopausées comparativement aux patientes en pré-ménopause avec une prédilection pour le col fémoral et la hanche totale.

Tableau XII: Densité minérale osseuse en fonction du statut ménopausique chez les patientes du groupe A : Patientes sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=23) et chez les patientes du groupe B : Patientes sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde (n=27) :

| | Groupe A n=23 | | | Groupe B n=27 | | |
|-------------------------------|----------------------|--------------------|------|-----------------------|-------------------|--------------|
| | Pré-ménopause n=5 | ménopause n =18 | P | Pré-ménopause n=11 | ménopause n=16 | P |
| Z-score | | | | | | |
| Totale | 0.16 ± 1.15 | -0.20 ± 1.06 | 0.74 | 0.77 ± 0.85 | -0.25 ± 0.92 | 0.008 |
| Lombaire | -0.37 ± 1.82 | -0.72 ± 1.70 | 0.60 | 0.46 ± 1.09 | -0.28 ± 1.24 | 0.12 |
| Col fémoral | 1.36 ± 0.63 | 0.04 ± 1.34 | 0.08 | 0.75 ± 1.08 | -0.43 ± 0.86 | 0.004 |
| Hanche total | -0.12 ± 2.1 | -0.32 ± 1.38 | 0.12 | 1.00 ± 0.90 | -0.16 ± 1.40 | 0.02 |
| DMO (g/cm²) | | | | | | |
| Total | 0.84 ± 0.12 | 0.83 ± 0.18 | 0.82 | 0.94 ± 0.13 | 0.82 ± 0.12 | 0.02 |
| Lombaire | 0.84 ± 0.18 | 0.75 ± 0.18 | 0.33 | 0.90 ± 0.14 | 0.87 ± 0.13 | 0.50 |
| Col fémoral | 0.81 ± 0.26 | 0.78 ± 0.21 | 0.70 | 1.02 ± 0.16 | 0.84 ± 0.12 | 0.004 |
| Hanche totale | 0.93 ± 0.24 | 0.92 ± 0.16 | 0.80 | 0.91 ± 0.16 | 0.75 ± 0.19 | 0.03 |

Comparaison par le test t-Student

DMO : Densité minérale osseuse

6-4 Indice de la masse corporelle :

Un indice de la masse corporelle bas ($<18.5\text{kg/m}^2$) est retrouvé dans 6% des cas seulement, et n'influence pas le risque d'ostéoporose des patients prenant un traitement frénateur comparativement à un groupe avec un IMC normal.

La surcharge pondérale et l'obésité ($\text{IMC} >25\text{ kg/m}^2$) ne sont pas protectrices de la survenue d'ostéoporose comparativement à un groupe avec IMC normal.

Tableau XIII: Densité minérale osseuse en fonction de l'IMC chez les patients du groupe A sous traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n =35) :

| | IMC $<18.5\text{kg/m}^2$ n=2 | IMC 18.5-25 kg/m^2 n=20 | IMC $>25\text{ kg/m}^2$ n=13 |
|-------------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|
| Z-score | | | |
| Totale | 0.38 \pm 1.71** | -0.07 \pm 1.35 | -0.77 \pm 1.08** |
| Lombaire | -0.45 \pm 0.35** | -0.59 \pm 2.00 | -1.18 \pm 1.59** |
| Col fémoral | 1.05 \pm 1.62** | -0.03 \pm 1.05 | -0.20 \pm 1.46** |
| Hanche total | 0.55 \pm 3.18** | -0.11 \pm 1.61 | -0.93 \pm 1.32** |
| DMO (g/cm²) | | | |
| Total | 0.90 \pm 0.20** | 0.83 \pm 0.15 | 0.77 \pm 0.15** |
| Lombaire | 0.78 \pm 0.04** | 0.82 \pm 0.19 | 0.79 \pm 0.18** |
| Col fémoral | 0.88 \pm 0.44** | 0.81 \pm 0.23 | 0.66 \pm 0.17** |
| Hanche totale | 1.05 \pm 0.21** | 0.89 \pm 0.19 | 0.86 \pm 0.19** |

**P > 0,05 VS groupe avec IMC 18,5-25 kg /m²

6-5 Durée du freinage thyroïdien :

Dans le groupe A, la perte osseuse évaluée par le Z-score et en g/cm² est plus importante en cas de durée de freinage < 5ans comparativement à une durée de freinage > 5 ans, mais de manière non significative. La durée de freinage de la TSH n'influence donc pas le risque de perte osseuse.

Tableau XIV: Densité minérale osseuse en fonction de la durée du freinage chez les patients du groupe A : Traitement hormonal frénateur de la thyroïde (n=35) :

| | Durée de freinage <5ans n=10 | Durée de freinage >5ans n=25 | P |
|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------|
| Z-score | | | |
| Totale | -0.39 ± 1.07 | -0.007±1.39 | 0.60 |
| Lombaire | -1.33 ± 1.18 | -0.62 ± 2.49 | 0.50 |
| Col fémoral | -0.40 ± 1.13 | 0.32 ± 2.02 | 0.43 |
| Hanche total | -0.78 ± 1.05 | 0.27 ± 2.16 | 0.26 |
| DMO (g/cm ²) | | | |
| Total | 0.77 ± 0.09 | 0.86 ± 0.14 | 0.23 |
| Lombaire | 0.77 ± 0.12 | 0.79 ± 0.20 | 0.85 |
| Col fémoral | 0.68 ± 0.16 | 0.84 ± 0.30 | 0.26 |
| Hanche totale | 0.87 ± 0.12 | 0.96 ± 0.25 | 0.39 |

Comparaison entre les groupes A et B par le test t-Student

6-6-Degré du freinage thyroïdien :

Le degré de freinage de la TSH influence le risque de perte osseuse. Dans le groupe A, les patients avec un freinage thyroïdien fort <0.1 mUI/l présentent une perte osseuse significativement plus importante comparativement aux patients avec freinage thyroïdien modéré (TSH entre 0.1 et 0.5 mUI/l), particulièrement au niveau lombaire et de la hanche totale.

Tableau XV: Densité minérale osseuse en fonction du degré de freinage chez les patients du groupe A : Traitement hormonal frénateur thyroïdien (n =35) :

| | TSH < 0.1mUI/l n=17 | TSH 0.1-0.5mUI/l n=18 | P |
|--------------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| Z-score | | | |
| Total | -1.08 ± 1.13 | 0.43 ± 0.96 | 0.001 |
| Lombaire | -1.79 ± 1.96 | 0.12 ± 0.97 | 0.001 |
| Col fémoral | -0.53 ± 1.68 | 0.44 ± 1.12 | 0.06 |
| Hanche totale | -0.93 ± 1.44 | 0.13 ± 1.62 | 0.04 |
| DMO (g/cm ²) | | | |
| Total | 0.75 ± 0.15 | 0.88 ± 0.13 | 0.01 |
| Lombaire | 0.72 ± 0.18 | 0.88 ± 0.14 | 0.006 |
| Col fémoral | 0.70 ± 0.22 | 0.81 ± 0.23 | 0.17 |
| Hanche totale | 0.82 ± 0.22 | 0.95 ± 0.14 | 0.05 |

Comparaison entre les groupes A et B par le test t-Student

DISCUSSION

L'incidence des CDT est en augmentation constante, du fait de l'amélioration des outils diagnostiques. Cette incidence est encore plus élevée chez les personnes âgées.

Le traitement classique des CDT repose sur la thyroïdectomie totale, avec ou sans irathérapie, suivie d'un traitement hormonal freinateur de la TSH. Le degré du freinage thyroïdien, dépend essentiellement du risque de rechute de ces CDT.

Les études expérimentales et les données cliniques ont bien démontré, que la prolifération des cellules thyroïdiennes est sous la dépendance de la TSH. D'où le rationnel d'un traitement hormonal thyroïdien supresseur de la TSH, comme modalité thérapeutique de ces CDT. Le but étant d'inhiber la croissance d'un éventuel résidu thyroïdien néoplasique.

Ce traitement induit néanmoins, un état d'hyperthyroïdie fruste, définie par un taux de TSH diminué au-dessous de la limite inférieure du laboratoire (en général 0,4 mUI/L), alors même que les concentrations de T3 libre et de thyroxine (T4) libre sont situées dans les fourchettes de référence de sujets indemnes de facteurs de risque de pathologies thyroïdiennes et sans anticorps anti-thyroperoxydase.

Les risques cardiovasculaires et osseux de ces hyperthyroïdies frustes sous THFT font toujours l'objet de discussion.

Dans la présente étude, nous comparons la DMO par absorptiométrie biphotonique, au niveau de trois sites osseux différents : lombaire, col fémoral et hanche totale, chez des patients présentant un CDT et recevant un traitement hormonal frénateur d'intensité variable, pendant une durée de plus de 02 ans (groupe A) versus un groupe contrôle présentant une hypothyroïdie d'une autre origine et recevant un traitement hormonal substitutif, pendant une durée dépassant les 02 ans (groupe B). Les deux groupes sont appariés pour l'âge, le sexe, l'IMC et le statut ménopausique.

Il s'agit de la première étude transversale, prospective, marocaine étudiant l'effet d'un traitement hormonal thyroïdien frénateur, sur la DMO.

La DMO est abaissée chez les patients sous traitement hormonal frénateur comparativement aux patients sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde. Cette baisse intéresse essentiellement le rachis lombaire, alors qu'elle n'est pas significative au niveau du col fémoral et de la hanche totale (Tableau VII, VIII, IX).

Le traitement frénateur thyroïdien du CDT constitue donc un facteur de risque d'ostéoporose. Cette thérapeutique a en effet multiplié par trois le risque de perte osseuse comparativement à un traitement hormonal substitutif (Tableau VIII).

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'impact osseux du traitement hormonal thyroïdien frénateur du CDT.

Une revue récente [48], a inclus 25 études (7 études longitudinales et 18 études transversales), dont 13 avec une excellente qualité méthodologique. Seule 06 études ont inclus les femmes en pré-ménopause, les femmes ménopausées et les hommes, comme c'est le cas de notre étude.

1) Les études transversales (Tableau XVI) :

Nos résultats sont en accord avec 7 études transversales menées chez des femmes en pré-ménopause et/ou en post-ménopause [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28]. Par contre aucune étude transversale n'objective de baisse de la DMO chez les hommes.

Ainsi Kung et al. [22] ont trouvé une réduction significative de la DMO au niveau de tous les sites de mesure (col fémoral, trochanter fémoral, triangle de Ward, rachis lombaire) chez les femmes ménopausées du sud de la Chine (n = 34), après un THFT avec une durée moyenne de freinage de 12.2 ± 6.6 ans. Les patients ont été appariés pour l'âge, le sexe et le statut ménopausique à un groupe contrôle en

bonne santé. Les auteurs ont noté, de plus deux fractures osseuses dans le groupe THFT et aucun cas de fracture osseuse dans le groupe témoin, ainsi qu'une augmentation des taux d'ostéocalcine.

Une autre étude rétrospective Taiwanaise [23], a inclus 69 patientes avec CDT, moyenne d'âge de 45.5 ± 6.77 ans et un groupe contrôle appariée pour l'âge, le sexe, l'IMC et le statut ménopausique. La DMO a été mesurée au niveau lombaire, col fémoral, triangle de Ward et la hanche totale, après une durée moyenne de traitement frénateur de la TSH de 7.3 ± 3.0 ans, une diminution significative de la DMO a été constatée au niveau de tous les sites osseux, chez les femmes ménopausées uniquement.

Cinq petites études transversales ont également signalé une diminution de la DMO à différents sites osseux (lombaire et/ou fémoral, hanche totale, radius, calcanéum) [24, 25, 26, 27, 28]; cependant, deux d'entre elles manquaient de groupes témoins [24, 25].

Contrairement à nos résultats, 11 études transversales n'ont pas objectivé de changement de la DMO [29, 30, 31,32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]. Cependant, deux d'entre elles ont retrouvé une augmentation des marqueurs de la résorption osseuse [31, 34] (Tableau XVI).

La plus grande de ces études [Melo 39], a inclus 109 femmes ménopausées, moyenne d'âge 58.4 ± 8.3 ans, appariées à des sujets contrôles pour l'âge. Cette étude n'a trouvé aucune différence significative au niveau du T-score lombaire et fémoral chez les patients sous THFT, après une durée moyenne de traitement de 7.3 ± 5.9 ans.

2) Les études longitudinales : (Tableau XVII)

Nos résultats rejoignent ceux de Wang et al [40], qui ont inclus dans leur étude 569 femmes, avec une moyenne d'âge de 48 ± 14 ans, présentant un CDT à risque faible ou intermédiaire de rechute selon les critères de l'ATA [41]. Tous les malades ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale. Les patientes ont été séparées en deux groupes en fonction du degré de freinage thyroïdien. La durée moyenne du traitement par hormones thyroïdiennes était de 6.5 ans (médiane).

Le risque de rechute de cancer thyroïdien était similaire pour les 02 groupes quelle que soit la cible de TSH (HR: 1.02, $p=0.956$, 95%CI: 0.54-1.91), toutefois les patientes traitées avec une $TSH \leq 0.4$ mUI/l ont un risque élevé d'ostéoporose (T score ≤ 2.5) (HR: 3.5, $p=0.023$, 95%CI: 1.2-10.2). Les auteurs ne retrouvent pas de différence entre les 02 groupes pour le risque de FA (HR: 0.78, $p=0.63$, 95%CI: 0.3-2.1).

Dans une autre étude longitudinale, Sugitani a évalué annuellement la DMO au niveau du rachis lombaire exprimé en T-score, chez des patientes ménopausées, randomisées et recevant un THFT (groupe A; $n = 144$, moyenne d'âge 50.2 ± 13.3 ans) ou sans THFT (groupe B; $n = 127$, moyenne d'âge 52.3 ± 14.4 ans). La moyenne de TSH était de 0.07 ± 0.10 mU/L dans le groupe A et de 3.14 ± 1.69 mU/L dans le groupe B.

Le groupe B n'a pas eu de réduction significative de la DMO, jusqu'à la 5^e année post opératoire, par contre dans le groupe A, on note une réduction significative de la DMO au niveau lombaire à partir de la 1^{ère} année post-opératoire. Après 5 années de THFT, 20 patientes ont un T-score < -2.0 , et 100 patientes ont un T score > -2.0 [42].

Pioli et al, dans une autre étude longitudinale [43], avec un nombre plus limité de patients (8 femmes pré-ménopausées), moyenne d'âge 43 ± 6.8 ans, sous THFT

pour CDT, pendant une durée de 12 à 36 mois, et comparativement à un groupe contrôle en bonne santé, apparié selon l'âge, le sexe et le statut ménopausique, retrouve une réduction annuelle de la DMO (g/cm^2) au niveau du rachis lombaire ($2.6 \pm 1.9\%$ vs $0.2 \pm 1.2\%$ /an, $p < 0.001$), la réduction de la DMO au niveau de l'os cortical radial n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes. Ces résultats rejoignent ceux obtenus dans notre étude.

Jodar et al [44] ont mené également une étude longitudinale chez 76 femmes, moyenne d'âge 47 ± 13 ans, présentant un CDT, sous traitement frénateur de la TSH, dose moyenne de LT4 de 168 ± 41 $\mu\text{g/j}$, avec une durée moyenne de traitement de 5.6 ± 3.2 ans. Un sous-groupe de ces patients (27 femmes), ont bénéficié d'un deuxième examen densitométrique réalisée 27 ± 5 mois plus tard. Le groupe contrôle comprenait 37 femmes en bonne santé, appariées selon l'âge, le sexe, poids et statut ménopausique.

Les auteurs ont noté une réduction statistiquement significative de la DMO au niveau de l'os radial distal (Z score: $-0,77 \pm 0,98$; intervalle de confiance à 95%: $-1.11, -0.44$). Il n'existe cependant pas de différence de la DMO au niveau du rachis lombaire, du col fémoral ou du triangle de Ward entre les 2 groupes, contrairement à notre étude où la perte osseuse a intéressé principalement le rachis lombaire.

Au contraire, 3 études longitudinales n'ont montré aucune différence au niveau de la DMO, en comparaison avec les sujets contrôles (Karner[45], Muller[46], Guo[47]). Aucune de ces trois études, n'a retrouvé de variations de la DMO entre les examens densitométriques initiaux et ceux réalisés ultérieurement au cours du suivi.

Au total, 7 études transversales menées sur 18 et 4 études longitudinales sur 7 retrouvent une diminution de la DMO.

Tableau XVI : Résumé des études transversales évaluant l'effet du traitement hormonal frénateur sur l'os chez les patients avec CDT :

| <i>Auteurs de l'échantillon</i> | <i>Taille</i> | <i>Age (ans)</i> | <i>Durée THFT (ans)</i> | <i>Groupe Contrôle</i> | <i>Résultats</i> |
|---------------------------------|---------------|------------------|-------------------------|---|---|
| Kung et al. [22] | 34 | 62 ± 8.0 | 12.2 ± 6.6 | en bonne santé apparié pour l'âge, le sexe, le statut ménopausique | Réduction de la DMO chez les femmes ménopausées au niveau du col fémoral, hanche, rachis lombaire |
| Chen et al. [23] | 69 | 45.5 ± 6.77 | 7.3 ± 3.0 | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, l'IMC, le statut ménopausique | Réduction de la DMO chez les femmes ménopausées seulement au niveau du col fémoral, rachis lombaire, hanche totale |
| Lehmke et al. [24] | 50 | 50,3 ± 14.5 | 5.0 ± 4.3 | AUCUN | Réduction de la DMO au niveau du calcaneum et du radius chez les femmes ménopausées uniquement. |
| Stepan et al. [25] | 58 | 53 ± 9.8 | 5,3 ± 4 | AUCUN | Réduction de la DMO au niveau vertébrale, ↑de l'index de résorption osseuse et l'activité ostéoblastique chez les femmes ménopausées uniquement |
| Diamond et al. [26] | 24 | 50.3± 2.8 | 8.3 ± 1,3 | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, l'IMC et le statut ménopausique | Réduction de la DMO au niveau du col fémoral chez les femmes en pré ménopause ainsi au niveau lombaire, col fémoral et radius chez les femmes ménopausées. |
| Paul et al. [27] | 5 | 36.5 ± 61.2 | 9.2 ± 1.0 | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, le poids | Réduction de la DMO au niveau du col et du trochanter fémoral chez les femmes en pré ménopause |
| Ross et al. [28] | 4 | 37.6 ± 4.0 | ≥5 | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, le statut ménopausique | Réduction de la DMO chez les femmes en pré ménopause |

| | | | | | |
|----------------------|-----|-------------|--------------|---|--|
| Franklyn et al. [29] | 25 | 54.4± 9.8 | 7.9 | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, l'IMC, le statut ménopausique, le statut tabagique, l'apport en calcium. | Pas de changement de la DMO |
| Heijckmannetal. [30] | 59 | 51.6± 9.3 | 5.16 | AUCUN | Pas de changement de la DMO |
| Toivonen et al. [31] | 29 | 45 (Médian) | 9-11 (range) | En bonne santé appariés pour l'âge et le sexe | Augmentation des marqueurs de résorption et de formation osseuse, Pas de changement de la DMO |
| Giannini et al. [32] | 25 | 49.3 ± 1.8 | 8.42 | En bonne santé appariés pour l'âge et le sexe | Pas de changement de la DMO |
| Marcocci et al. [33] | 38 | 39 | 10.1 | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, le poids | Pas de changement de la DMO |
| Tournis et al. [34] | 80 | 48.4 ± 5.1 | 4.7 | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, l'IMC, le statut ménopausique, l'apport en calcium | Pas de changement de la DMO, augmentation des marqueurs de la résorption osseuse chez les femmes ménopausées |
| Hawkins et al. [35] | 21 | 59.6 ± 7.5 | 6.2 ± 2.2 | En bonne santé appariés pour âge, sexe, statut ménopausique | Pas de changement de la DMO |
| Reverter et al. [36] | 33 | 56 ± 14 | 15 ± 5.7 | En bonne santé appariés pour âge, poids | Pas de changement de la DMO |
| Marcocci et al. [37] | 26 | 42.8 ± 1.6 | 10.2 ± 0.8 | En bonne santé appariés pour âge, poids | Pas de changement de la DMO |
| Gorres et al. [38] | 65 | 49.4 ± 11 | 8,2 ± 5,7 | En bonne santé appariés pour l'âge et le sexe | Pas de changement de la DMO |
| De Melo et al. [39] | 109 | 58.4 ± 8.3 | 7.3 ± 5.9 | En bonne santé appariés pour l'âge | Pas de changement de la DMO chez les femmes ménopausées |

Tableau XVII : Résumé des études longitudinales évaluant l'effet du traitement hormonal frénateur sur l'os chez les patients avec CDT :

| <i>Auteurs de l'échantillon</i> | <i>Taille</i> | <i>Age (ans)</i> | <i>Durée THFT (ans)</i> | <i>Groupe Contrôle</i> | <i>Résultats</i> |
|---------------------------------|---------------|------------------|-------------------------|---|--|
| <i>Sugitani et al. [42]</i> | 144 | 50.2 ± 13.3 | 5 | cancer de la thyroïde, femmes avec TSH post opératoire normale | Réduction de la DMO au niveau du rachis lombaire chez les patientes ménopausés ≥ 50 ans |
| <i>Pioli et al [43]</i> | 8 | 43 ± 6.8 | 1-3(range) | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, le statut ménopausique | Réduction de la DMO au niveau du rachis lombaire chez les patientes en pré ménopause |
| <i>Jodar et al [44]</i> | 76 | 47 ± 13 | 5.6 ± 3.2 | En bonne santé appariés pour l'âge, sexe, poids, statut ménopause | Réduction de la DMO au niveau de l'os radial distal chez les femmes en pré et post ménopause |
| <i>Wang et al. [40]</i> | 569 | 48 ± 14 | 6,5(médiane) | Cancer thyroïdien, femmes avec TSH > 0.4 en post opératoire | Ostéoporose (T score ≤ 2.5) chez les femmes en pré ménopause |
| <i>Karner et al. [45]</i> | 28 | 40.4 ± 9 | 8.7 ± 6.2 | AUCUN | Perte osseuse au niveau du radius chez les hommes. Pas de changement de la DMO chez les femmes pré-ménopause |
| <i>Muller et al. [46]</i> | 25 | 47 ± 3 | 11 | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, l'IMC, le statut ménopause | Pas de changement de la DMO des femmes en pré et post ménopause |
| <i>Guo et al. [47]</i> | 23 | 61 ± 9 | - | En bonne santé appariés pour l'âge, le sexe, le statut ménopause | Pas de changement de la DMO des femmes en post ménopause |

Plusieurs explications peuvent être apportées pour comprendre ces résultats contradictoires :

Premièrement :

La divergence dans la méthodologie et les techniques utilisées pour mesurer la densité minérale osseuse (Z score, Tscore, g/cm²), peuvent contribuer à des résultats densitométrique contradictoires.

Deuxièmement :

Les populations choisies : femmes pré-ménopausées, femmes ménopausées, hommes, l'inclusion ou l'exclusion de patients avec des facteurs de risque osseux (hypoparathyroïdie post chirurgicale, carence en vitamine D...), utilisation ou non de suppléments en calcium, vitamine D ou de biphosphonates.

Troisièmement :

La durée variable de la suppression de la TSH entre les différentes études peut avoir contribué à ces résultats contradictoires.

Certaines études ont ainsi montré un abaissement de la DMO lombaire chez les patients sous traitement freinateur de la TSH survenant au cours de la première année du traitement, comparativement aux années suivantes.

La suppression de la TSH après traitement initial est souvent très agressive, pouvant expliquer la perte osseuse importante pendant cette période. Ultérieurement, le degré de suppression de la TSH est moindre, particulièrement en cas de CDT à risque faible ou modéré de rechute. La réduction des doses de lévothyroxine, entraîne alors une amélioration de la DMO, suggérant le caractère dynamique du renouvellement du tissu osseux.

Dans notre étude, la perte osseuse évaluée par le Z-score et en g/cm² est plus importante en cas de durée de freinage < 5ans comparativement à une durée de freinage > 5 ans, mais de manière non significative.

Quatrièmement :

Les seuils de TSH diffèrent entre les études, compte tenu de la sensibilité améliorée des dosages de TSH développés au cours de cette dernière décennie.

Par ailleurs, le niveau de freination est variable d'une étude à l'autre, ceci pourrait expliquer également ces résultats contradictoires.

En outre, plusieurs études ont inclus des échantillons avec un nombre limité de patients, donc une puissance insuffisante de l'étude, et par la présence de divers variables confondantes.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de fractures osseuses. Certaines études ont évalué le risque fracturaire, en cas d'hyperthyroïdie fruste [49, 50, 51].

Solomon et al [50], notent que les femmes avec ATCD de CDT présentent leur 1ère fracture osseuse, à un âge plus précoce comparativement à des femmes sans pathologies thyroïdiennes ($p < 0.01$).

Bauer et al. [51] ont évalué de manière prospective le risque de fracture osseuse chez 686 femmes de plus de 65 ans présentant une hyperthyroïdie fruste. Après ajustement pour l'âge, les antécédents d'hyperthyroïdie, et l'utilisation d'œstrogène et d'hormone thyroïdienne, les femmes avec un niveau de TSH ≤ 0.1 mU/L ont multiplié par trois le risque de fracture de la hanche et par quatre le risque de fracture vertébral par rapport aux femmes ayant des niveaux sériques normaux de TSH. Les femmes recevant un traitement hormonal par la L-T4 avec TSH sérique entre 0,1-0,5 mU/L avaient également un risque accru de fractures.

Blum [52], dans une méta-analyse, objective une association entre hyperthyroïdie fruste et augmentation du risque de fracture de la hanche et des autres fractures, particulièrement chez les patients avec des niveaux de TSH < 0.10 mIU/L.

La perte osseuse retrouvée dans notre étude peut être expliquée par l'impact des hormones thyroïdiennes sur le squelette. La T3 engendre en effet une diminution du cycle de remodelage osseux avec un désaccouplement des activités des ostéoclastes et des ostéoblastes entraînant une perte globale de l'os minéralisé.

Cet effet indésirable entraîne principalement une résorption trabéculaire et une diminution de la DMO au niveau vertébral, alors qu'une résorption endocorticale suivie d'un amincissement cortical est responsable de diminution de la DMO au niveau du fémur, de la hanche et du radius.

La TSH aurait également un effet direct sur le métabolisme osseux. Les récepteurs de la TSH (TSHR) sont situés au niveau des chondrocytes, des ostéoblastes et des ostéoclastes. La TSH pourrait inhiber la prolifération et la synthèse de la matrice des chondrocytes, et la plupart des études indiquent que la TSH inhibe la différenciation et la fonction des ostéoclastes. La TSH est considérée dans l'ensemble comme un régulateur négatif du remodelage osseux.

Une diminution de l'expression des récepteurs de la TSH sous THFT, serait donc responsable d'une augmentation du turnover osseux et d'une réduction de la densité minérale osseuse, malgré des niveaux normaux de T3 et de T4.

Dans notre étude, nous avons évalué, dans un deuxième temps, l'influence de différents paramètres (âge, sexe, statut ménopausique, IMC) sur la DMO de nos patients.

Dans notre étude, la perte osseuse sous THFT pour CDT intéresse aussi bien les hommes que les femmes, dans les deux groupes A et B.

Dans la littérature peu d'études ont inclus des hommes [24, 25, 29, 30, 31, 36, 37, 38]. Toutes ces études avaient des échantillons de petite taille (n = 4-33).

La seule étude longitudinale, a été menée par Karner et al [45]. Cette étude comprenait 9 hommes atteints de CDT. La DMO initiale a été réalisée après

une durée moyenne de THFT de $8,1 \pm 6.0$ ans, avec un suivi de la DMO effectué 1 an plus tard. Il n'a pas été observé de différence significative de la DMO entre la première et de la deuxième mesure densitométrique au niveau lombaire et du col fémoral, bien qu'une différence statistiquement significative a été retrouvée au niveau du radius distal. Cependant, aucun groupe contrôle n'a été inclus dans leur étude.

Aucune des études transversales incluant les hommes n'a objectivé de modification de la DMO chez les patients de sexe masculin avec CDT recevant un THFT de durée variable [24, 25, 29, 30, 31, 36, 37, 38]. Trois de ces études manquaient de groupe témoin [24, 25, 30].

Une petite étude transversale (n=29), dans laquelle les hommes (n=4) ont bénéficié d'un THFT pendant une durée de 9-11 ans, a trouvé une augmentation à la fois des marqueurs de formation osseuse et de résorption osseuse mais aucun changement de la DMO [31].

Au total, une seule étude longitudinale a été réalisée chez l'homme, et révèle une perte osseuse ; toutefois les études transversales réalisées sont de petits effectifs et ne retrouvent pas d'effet similaire. Plus d'études incluant les hommes sont donc nécessaires, pour mieux comprendre l'impact du THFT sur l'os dans cette population masculine.

De nombreux chercheurs ont signalé que le déficit en œstrogènes pendant la ménopause entraîne une perte osseuse très rapide au cours des premières cinq années qui suivent la ménopause.

L'âge et le statut ménopausique ne semblent toutefois pas influencer la perte osseuse des patients sous THFT pour CDT (Groupe A). Dans le groupe B, l'âge >50 ans et la ménopause ont par contre une influence effective sur la perte osseuse, celle-ci persiste après analyse au niveau du col fémoral et de la hanche totale.

Ceci suggère que le retentissement osseux du traitement hormonal frénateur dans notre étude est suffisamment important dépassant largement la perte osseuse induite par la ménopause et l'âge. Contrairement, à la diminution de la masse osseuse sous traitement hormonal substitutif de la thyroïde qui peut être plus lié au statut ménopausique et à l'âge.

Des résultats similaires ont été présentés par Jodar et al. [44] ; qui ont mené une étude longitudinale chez 76 femmes, sous THFT pour CDT. Ces auteurs notent une réduction statistiquement significative de la DMO au niveau de l'os radial distal (Z score: $-0,77 \pm 0,98$; intervalle de confiance à 95%: $-1.11, -0.44$), sans différences entre les femmes pré et post-ménopausées.

Wang [40] et Pioli [43] retrouvent également une baisse de la DMO chez les femmes pré-ménopausées sous THFT pour CDT.

Contrairement à nos résultats, la plupart des études transversales n'ont pas trouvé de changement de la DMO chez les femmes pré-ménopausées [23, 24, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 38].

Chen et al [23], dans une étude ayant inclus 69 patientes, le THFT pour CDT, a entraîné une diminution significative de la DMO au niveau de tous les sites osseux, chez les femmes ménopausées, après une durée moyenne de traitement de 7.3 ± 3.0 ans. Les patientes pré-ménopausées, n'ont par contre eu aucune modification de la DMO comparativement à un groupe contrôle.

Stepan et al [25] constatent un abaissement de la DMO chez femmes en post-ménopause en comparaison avec les femmes en pré-ménopause.

Dans une étude longitudinale, Sugitani [42] a évalué annuellement la DMO au niveau du rachis lombaire, chez des patientes randomisées et recevant ou non un THFT. On note une réduction significative de la DMO à partir de la 1^{ère} année post-opératoire. La diminution de la DMO, durant la 1^{ère} année, intéresse uniquement les

femmes âgées de plus de 50 ans, recevant un traitement frénateur en comparaison avec un groupe contrôle. Après 5 années de THFT, 20 patientes ont un T-score < -2.0 , et 100 patientes ont un T score > -2.0 . Les premières patientes sont plus âgées.

Au total, l'influence de l'âge et du statut ménopausique sur la perte osseuse chez les patients sous THFT pour CDT sont contradictoires. L'importance de la perte osseuse sous freinage thyroïdien pourrait masquer l'impact de ces deux paramètres sur la DMO.

Dans notre étude, l'IMC ne semble pas influencer la perte osseuse évaluée par la DMO. La maigreur est associée à une augmentation du risque de fractures avant tout, du fait de la diminution de la masse grasseuse. Par contre l'obésité serait protectrice par aromatisation des androgènes en œstrogènes au niveau du tissu adipeux. Vu le faible nombre de patients en faible poids dans notre série, il est difficile de conclure concernant ce paramètre.

Dans notre étude, la durée du freinage thyroïdien n'influence pas le risque de perte osseuse, par contre le degré du freinage thyroïdien apprécié par le Z score et en g/cm^2 augmente ce risque. Ainsi dans le groupe A, les patients avec un freinage thyroïdien fort < 0.1 mUI/l présentent une perte osseuse significativement plus importante comparativement aux patients avec freinage thyroïdien modéré (TSH entre 0.1 et 0.5 mUI/l).

Nos résultats rejoignent ceux de Wang et al [40], qui ont inclus dans leur étude 569 femmes, avec une moyenne d'âge de 48 ± 14 ans, présentant un CDT à risque faible ou intermédiaire de rechute selon les critères de l'ATA. Les patients ont été séparés en deux groupes en fonction du degré de freinage thyroïdien. Gpe 1 : TSH ≤ 0.4 mUI/l ; Gpe 2 : TSH > 0.4 mUI/l. La durée moyenne du traitement par hormones thyroïdiennes était de 6.5 ans. Le risque de rechute de cancer thyroïdien

est similaire pour les 02 groupes quelle que soit la cible de TSH (HR: 1.02, $p=0.956$, 95%CI: 0.54-1.91), toutefois les patients traités avec une TSH ≤ 0.4 mUI/l ont un risque élevé d'ostéoporose (T score ≤ -2.5) (HR: 3.5, $p=0.023$, 95%CI: 1.2-10.2). L'augmentation du risque d'ostéoporose disparaît lorsque la médiane de TSH des patients est autour de 1 mUI/l.

Au vu de ces résultats, les cibles de la TSH de l'hormonothérapie thyroïdienne frénatrice des CDT, ne doivent pas prendre en compte uniquement le risque de récurrence du cancer thyroïdien, mais aussi les effets secondaires du traitement :

- Osseux : risque d'ostéopénie, d'ostéoporose voire de fractures osseuses.
- Cardiovasculaires: Troubles rythmiques et morbidité cardiovasculaire non négligeable, dépendant en premier lieu du terrain et de l'âge des patients

Le bénéfice du traitement hormonal frénateur du CDT, sur la survie a été bien démontré dans les cancers à haut risque, en revanche le bénéfice est moins évident dans les cancers à risque faible ou intermédiaire de récurrence (40, 53, 54). De plus ce bénéfice doit être mis en balance avec les effets secondaires prévisibles de ce traitement.

L'association américaine de la thyroïde (ATA) a proposé en 2015 [41] de privilégier une approche personnalisée du degré de freinage thyroïdien, en proposant la stratification du risque lié au cancer, mais aussi une stratification du risque lié au traitement freinateur en lui-même avant de décider de l'objectif de TSH fixé chez un patient donné.

En ce qui concerne la stratification du risque liée au cancer, en dehors de la stratification basée sur le stade tumorale TNM, l'ATA propose une évaluation dynamique après 6 à 12 mois du traitement chirurgical, par une échographie cervicale et un dosage ultrasensible de la thyroglobuline (Tgus). Selon ce bilan les patients seront classés en 4 catégories :

- Excellente réponse au traitement : échographie cervicale normale et Tgus indétectable (<0.2 ng/ml).
- Anomalies biologiques de signification inconnue : échographie cervicale normale et Tgus entre 0,2 et 1ng/ml.
- Anomalies biologiques sans anomalies morphologiques : échographie cervicale normale et Tgus supérieure à 1ng/ml.
- Anomalies morphologiques : échographie cervicale anormale et Tgus supérieure à 1ng/ml.

En ce qui concerne la stratification du risque liée au traitement, celui-ci dépend essentiellement de l'âge des patients, du statut ménopausique, de l'existence d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose préalable ou de facteurs de risque d'ostéoporose, d'antécédents cardiaques notamment de fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, valvulopathie.

Après avoir stratifié le risque lié au cancer et le risque lié au traitement, le niveau de freinage sera choisi, conformément au tableau XVIII.

Tableau XVIII: les cibles de la TSH de l'hormonothérapie thyroïdienne selon les recommandations de l'ATA 2015 [41]

| Risques croissant de la TSH suppressive | Excellente réponse | Anomalies biologiques de signification Indéterminée | Anomalies biologiques sans anomalies morphologiques | Anomalies morphologiques |
|---|--------------------|---|---|--------------------------|
| Pas de risque | | | | |
| Ménopause | | | | |
| Tachycardie | | | | |
| Ostéopénie | | | | |
| Age > 60 | | | | |
| Ostéoporose | | | | |
| Fibrillation auriculaire | | | | |

*0,5mU/l représente la limite inférieure de référence pour le dosage de la TSH qui peut être entre 0,3-0,5 mU/l en fonction du dosage spécifique.

**La cible de la TSH des patients présentant une réponse biochimique incomplète peut être très différente en fonction du risque original ATA, du niveau du Tg, de la vitesse du Tg avec le temps et du risque de la suppression de la TSH.



Pas de suppression, TSH cible entre 0,5*-2 mU/l



Légère suppression, TSH cible entre 0,1- 0,5* mU/l



Suppression modérée ou complète, TSH cible <0,1mU/l

Les résultats obtenus dans notre étude, nous poussent à recommander l'évaluation du risque osseux par la DMO, particulièrement chez les patients avec une TSH cible < 0.1 mU/l.

Tous les patients sous THFT pour CDT, devraient de plus recevoir des conseils sur la supplémentation en vitamine D et en calcium, ainsi que la pratique d'une activité physique adaptée aux possibilités du sujet, voire un traitement par biphosphonates en cas d'ostéoporose sévère.

Les limites potentielles de notre étude comprennent d'une part l'absence d'ajustement sur la durée de ménopause et la durée du traitement, d'autre part notre étude a souhaité être exhaustive pour limiter les biais de sélection et augmenter le nombre des cas inclus mais la durée de recrutement d'une année n'était pas suffisante et le faible nombre des patients a réduit considérablement la puissance statistique de notre étude. Ce petit nombre a été constaté surtout pour les hommes et pour les femmes pré ménopausées. S'y ajoute les limites méthodologiques liées à la nature transversales de l'étude, ainsi une étude de cohorte avec mesure continue de la DMO avant et 3 ans après le traitement aura une meilleure puissance statistique.

CONCLUSION

Ce travail a permis de conclure que le traitement frénateur mené pendant plus de 2ans chez des patients ayant un CTD, n'est pas anodin pour l'os. En effet le risque d'ostéoporose ou d'ostéopénie est multiplié par 3 voir plus en présence de freinage fort (TSH <0,1 mUI/L). Par contre un freinage modéré (TSH entre 0,1 et 0,5 mUI/L) réduit ce risque de moitié.

Ceci suggère la nécessité d'évaluer le risque osseux en parallèle avec l'évaluation du risque de récurrence du CTD et d'ajuster soigneusement la dose de Lévothyroxine à l'état de santé de chaque malade et à son risque de rechute. Il s'agit donc de réduire le niveau et la durée de freinage chez les sujet de bon pronostic d'une part et chez les patients à haut risque osseux d'autre part. Cette mesure est apparue clairement dans les dernières recommandations américaines de prise en charge du CTD.

RESUMES

Résumé :

Titre : Retentissement du traitement hormonal frénateur des cancers différenciés de la thyroïde sur l'os

Mots clés : Traitement hormonal frénateur de la thyroïde, Cancer thyroïdien différencié, DMO, perte osseuse.

Introduction :

En raison du pronostic favorable du CDT, 90% des patients vivront 15 ans ou plus après le diagnostic de leur maladie et recevront un traitement hormonal frénateur par la L-thyroxine (LT4) au long cours. Ce traitement peut entraîner un risque osseux et/ou cardiaque. Notre étude a pour objectif de déterminer l'influence du traitement hormonal frénateur sur l'os chez les patients présentant un CDT.

Malades et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective, évaluant la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique au niveau lombaire, col fémoral et la hanche totale, chez des patients présentant un CDT et recevant un traitement hormonal frénateur (groupe A ; n=35), comparés à des patients sans néoplasie thyroïdienne, présentant une hypothyroïdie et recevant un traitement hormonal substitutif de la thyroïde (groupe B ; n=35). Les patients ont été recrutés au service d'endocrinologie à l'hôpital d'instruction militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 12 mois. Les deux groupes sont appariés selon l'âge, le sexe, le statut ménopausique et l'IMC.

Résultats :

Une baisse significative de la DMO appréciée par le T-Score ($P = 0.04$), le Z-Score ($P = 0.04$) et en g/cm² ($P = 0.04$) est noté chez les patients du groupe A comparativement au patients du groupe B au niveau du rachis lombaire. Néanmoins,

La DMO au niveau du col fémoral et de la hanche totale ne présente pas de différence significative entre les deux groupes A et B ($P > 0,05$).

La perte osseuse évaluée par le Z-Score et en g/cm², chez les patients recevant un traitement frénateur ne montre pas d'association statistiquement significative avec l'âge, le sexe, le statut ménopausique, l'IMC et la durée du freinage thyroïdien.

Cependant, le degré du freinage thyroïdien, influence la perte osseuse. Ainsi, les patients recevant un traitement frénateur de la thyroïde ont une perte osseuse trois fois plus importante que les patients recevant un traitement substitutif thyroïdien (groupe B) (RP=3,16). Ce risque est d'autant plus important, que le freinage de la TSH est fort (TSH<0.1 mUI/l) comparativement à un freinage modéré (TSH entre 0.1 et 0.5 mUI/l).

Conclusion :

Le traitement frénateur est un facteur de risque de perte osseuse particulièrement au niveau de l'os trabéculaire.

Le degré du freinage thyroïdien influence la perte osseuse, ce qui suggère d'adapter la dose du traitement hormonal au risque de rechute et au risque osseux.

Une surveillance des patients recevant un traitement frénateur thyroïdien par la DMO est souhaitable.

Abstract

Title: The effect of thyroid hormone suppressive therapy on bone of differentiated thyroid cancer

Keywords: Thyroid hormone suppressive therapy, Differentiated thyroid cancer, Bone mineral density, bone loss.

Introduction:

Because of the favorable prognosis of CDT, 90% of patients will live 15 years or more after the diagnosis of their disease and will receive hormone therapy with L-thyroxine (LT4) in the long term. This treatment can lead to a risk of bone and / or heart. The aim of our study is to determine the influence of suppressor hormone therapy on bone in patients with CDT.

Patients and Methods:

This is a prospective study, evaluating bone mineral density (BMD) by biphotonic absorptiometry at the lumbar level, femoral neck and total hip, in patients with CDT and receiving suppressive hormonal therapy (group A, n = 35), compared to patients without thyroid neoplasia, who had hypothyroidism and received hormone replacement therapy for the thyroid (group B, n = 35). The patients were recruited to the endocrinology department at the Moulay Ismail military training hospital in Meknes over a 12-month period. Both groups are matched by age, sex, menopausal status and BMI.

Results:

A significant decrease in BMD assessed by T-Score (P = 0.04), Z-Score (P = 0.04) and g / cm² (P = 0.04) was noted in patients in group A compared to patients in the group B at the lumbar spine. Nevertheless, BMD at the femoral neck and hip total did not differ significantly between the two groups A and B (P > 0.05).

Bone loss assessed by Z-Score and g / cm² in patients receiving treatment did not show a statistically significant association with age, sex, menopausal status, BMI and duration of suppressive treatment.

However, the degree of suppression of TSH influences bone loss. Patients receiving thyroid suppressive therapy had three times more bone loss than patients receiving thyroid replacement therapy (group B) (RP = 3.16). This risk is all the more important, since the suppression of TSH is high (TSH <0.1 mIU / l) compared with moderate suppression (TSH between 0.1 and 0.5 mIU / l).

Conclusion:

Suppressive treatment is a risk factor for bone loss, particularly in the trabecular bone.

The degree of suppression of TSH influences bone loss, suggesting that the dose of hormone therapy may be adjusted to the risk of relapse and bone risk.

Monitoring of patients receiving thyroid suppressive therapy with BMD is desirable.

مطى

الغزو ان تاثير اللع لهرموني لسرطان لغدة لدرقية لمت باين على الظم
الكلمة الرئيسية: اللع لهرموني ليكا بلع غدة لدرقية, سرطان لغدة لدرقية لمت باين ليكا ثافة لمعد نية للظم ف قد ن الظم.
مقدمة:

بسببا لتشخيص لايجا بي لسرطان لغدة لدرقية لمت باين يعيش 90% من المرضى 15 سنة أو ك ثر بعد تشخيص
مرضهم ويصلون على اللع Thyroxine - لمدة طويلة.

يمكن لهددته ذا اللع خطر اعلى الظم وأوالقبا. لهدف من استنا هتو حديدا ثير اللع لهرموني ليكا بلع غدة
الدرقية لمرضى سرطان لغدة لدرقية على الظم.

المرضى والاساليب

هذ دراسة استلاعية قيلم ك ثافة لمعد نية للظم عن طريق قيلم افي قر التلق نوية لرقبة فذ ذيتو لوركا لكلي ،
للمرضى ل ذني يعانون من سرطان لغدة لدرقية لمت باين ل ذني يتلقون اللع لهرموني نالتاكا بلع غدة لدرقية (لمجموعة أ؛
العدد = 35) مقارنة مع المرضى دون واطغدة لدرقية، ل ذني يعانون من قصور في لغدة لدرقية يتلقون اللع بدالي
هرمون لغدة لدرقية (مجموعة ب، العدد = 35). تم استدعاء لمرضى من قسط غدد فيستش في لند ريبا لعسكري مو لي
إسماعلي بمكنس على مدى 2 شهر ا. المجموعتلتقطا بقتن حسب لعمر لجنس، حالة نقطاع الطمث وموشر كتلة لجسم.

النتائج

لو حظا نخف معنوي في للظم بو اسطة (P=0,04), Z-Score (P=0,04), g/cm2 (P=0,04), T-score
الك ثافة لمعد نية

لمرضى المجموعة مقارنة مع مرضى المجموعة ب في لعوادل ف قولي قط ني. ومع لك ، لم تختلف ك ثافة لكتلة لعظمية في
عائقي فذ ذومجموع لوركا بشد ك بير بينا للمجموعتين أ و ب.

لم يظهر ارتباطا دلالة صائبة بفق قد ن الظم التي تم قيلمها و اسطة Z-score , g/cm2 ،
للمرضى ل ذني يعانون من سرطان لغدة لدرقية لمت باين ل ذني يتلقون اللع لهرموني نالتاكا بلع غدة لدرقية وبين العمر
الجنس حالة نقطاع الطمث وموشر كتلة لجسم ومدان ك بلع لدرقي.

ومع ذلك ، فن درجتك بلع غدة لدرقية يو ثر على فقد ن الظم هذ ذا ، كل لى مرضى المجموعة أفقد ن في الظم
لثامرات أكبر من المرضى ل ذني يتلقون اللع بدالي هرمون لغدة لدرقية (لمجموعة ب)
(RP=3,16) ذا لخطر ك ثر أهمية نال ك بلع ل قوي قار بة لك بلع لمعتلى.

الخلاصة

يعتبر اللع لهرموني لسرطان لغدة لدرقية لمت باين اعلى خطر فقد ن الظم ، لاسيما في الظم بيقية.
درجتك بلع غدة لدرقية يو ثر على فقد ن الظم ، مما يشير لى تعدي جرعة اللع لهرموني نالتاكا بلع مع خطرا لانتكس
وخطر الظم.
من المرغوب فيهر اقية للمرضى ل ذني يعانون من سرطان لغدة لدرقية لمت باين ل ذني يتلقون اللع لهرموني نالتاكا بلع غدة
الدرقية بو اسطة ك ثافة لمعد نية للظم.

ANNEXES

IV. Traitements :1- Type de la chirurgie :2- Irathérapie : Non Oui3- Traitements médicamenteux : Traitement par Lévothyroxine:

Dose du traitement :

Durée de traitement :

4- Autres traitements : Non Oui Préciser**V-Bilan biologique :**

Calcémie :

Phosphorémie :

Albuminémie :

25 OH Vit D2, D3 :

PTH :

TSHu :

T4L:

T3L :

Tg :

Ac anti Tg :

VI-Radiographie du rachis et du bassin :

.....

.....

VII-DMO:

| | T-score | Z-score | g/cm ² |
|---------------|---------|---------|-------------------|
| Rachis | | | |
| Col fémoral | | | |
| Hanche totale | | | |

IV. Traitements :1- Type de la chirurgie :2- Irathérapie : Non Oui3- Traitements médicamenteux : Traitement par Lévothyroxine:

Dose du traitement :

Durée de traitement :

4- Autres traitements : Non Oui Préciser**V-Bilan biologique :**

Calcémie :

Phosphorémie :

Albuminémie :

25 OH Vit D2, D3 :

PTH :

TSHu :

T4L:

T3L :

Tg :

Ac anti Tg :

VI-Radiographie du rachis et du bassin :

.....

.....

VII-DMO:

| | T-score | Z-score | g/cm ² |
|---------------|---------|---------|-------------------|
| Rachis | | | |
| Col fémoral | | | |
| Hanche totale | | | |

REFERENCES

- 1- Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet 2003;361:501-11.
- 2- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154:787-803.
- 3- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009 ; 19:1167-214.
- 4- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. Thyroid 2010; 20:1341-1349.
- 5-PEREZ-MARTIN A. Physiologie de la glande thyroïde. Département de Physiologie - Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, Cours, 2007,9p.
- 6- 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.

- 7- Charbit V. Les oligoéléments : rôle et conseils du pharmacien d'officine. Thèse de doctorat en pharmacie, sous la direction de GRIMALDI F, Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie, 2017, 107p.
- 8- Leclère J. La thyroïde: des concepts à la pratique clinique, 2ème édition, Elsevier, 2001, 617p (physiologie).
- 9- Gallois M. L'hypothyroïdie (Quand La Thyroïde Se Dérègle), thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, sous la direction de Dine T, 2008 (physiologie).
- 10- Hazard J, Perlemuter L. Endocrinologie, 4ème édition, Masson, 2000, 484p (physiologie).
- 11- Ryndak-Swiercz.A. Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In: Jean LW. Les maladies de la thyroïde. Elsevier-Masson; 2010: 3-13 ;
- 12- Vlaeminck-Guillem V. Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10, 2003, p13.
- 13- Duncan Bassett J.H., Graham R.W. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. Endocrine reviews. 2016; 37:135–187.

- 14- Ribot C. Hormones thyroïdiennes et tissu osseux. Médecine thérapeutique endocrinologie. 2000;5:451-7.
- 15- Ambert E, Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine, Thèse de doctorat en pharmacie, sous la direction de GODIN-RIBUOT D, FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE, 2010, 79p.
- 16- Hypothyroïdie, collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM) ; Université Médicale Virtuelle Francophone, Item 248, 2010-2011, 18p.
- 17- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LA LEVOTHYROXINE ; Source : www.pharmacorama.com, Vidal.
- 18- Cooper DS, Specker B, Ho M et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid 1998; 8:737-744.
- 19- McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. Annals of Medicine 2002;34: 554-564.
- 20- Schlumberger M, Berg G, Cohen O et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. European Journal of Endocrinology 2004;150: 105-112.

- 21- Ribot C, Pouillès JM, Trémollières F. Ostéoporose et hormones thyroïdiennes. Rev Rhum 2001;68:722.
- 22- Kung AWC, Lorentz T, Tam SCF. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. ClinEndocrinol(Oxf) 1993;39:535-540
- 23- Chen CH, Chen JF, Yang BY et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. J Formos Med Assoc 2004;103:442-447.
- 24- Lehmke J, Bogner U, Felsenberg D et al. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: A risk of early osteopaenia in post-menopausal women. ClinEndocrinol (Oxf) 1992;36:511-517.
- 25- Stěpan JJ, Limanova Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. Bone Miner 1992;17:377-388.
- 26- Diamond T, NeryL, Halesl. A therapeutic dilemma: Suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. J ClinEndocrinolMetab 1991;72:1184-1188.

- 27- Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM et al. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988;259:3137–3141.
- 28- Ross DS, Neer RM, Ridgway EC et al. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med* 1987;82:1167–1170.
- 29- Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992;340:9–13.
- 30- 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.
- 31- Toivonen J, Tahtela R, Laitinen K et al. Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy. *Eur J Endocrinol* 1998;138:667–673.
- 32- Giannini S, Nobile M, Sartori L et al. Bone density and mineral metabolism in thyroidectomized patients treated with long-term L-thyroxine. *Clin Sci (Lond)* 1994;87:593–597.
- 33- 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.

- 34- Tournis S, Antoniou JD, Liakou CG et al. Volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in women with differentiated thyroid cancer under TSH suppression. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:197–204.
- 35- Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K et al. Spinal bone mass after long-term treatment with L-thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int* 1994;54:16–19.
- 36- Reverter JL, Colome E, Holgado S et al. Bone mineral density and bone fracture in male patients receiving long-term suppressive levothyroxine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine* 2010;37:467–472.
- 37- Marcocci C, Golia F, Vignali E et al. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. *J Bone Miner Res* 1997;12:72–77.
- 38- 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.
- 39- De Melo TG, da Assumpção LV, Santos AO et al. Low BMI and low TSH value as risk factors related to lower bone mineral density in postmenopausal women under levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Res* 2015;8:7.

- 40- Wang LY, Smith AW, Palmer FL et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroidcarcinoma. *Thyroid* 2015;25:300–307.
- 41- Benmohammed K ; Comment intégrer les recommandations de l'ATA 2016 du cancer différencié de la thyroïde dans notre pratique quotidienne ? 15 ème congrès Maghrébin d'endocrinologie-Diabétologie 17/11/2017.
- 42- Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: A prospective controlled study. *Surgery* 2011;150:1250–1257.
- 43-Pioli G, Pedrazzoni M, Palummeri E et al. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:238–242.
- 44- Jodar E, Begoña 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. *OsteoporosInt* 1998; 8:311–316.
- 45-Karner I, Hrgovic Z, Sijanovic S et al. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res* 2005;10: 480–488.

- 46-Muller CG, Bayley TA, Harrison JE et al. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid* 1995;5:81-87.
- 47-Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1997;46:301-307.
- 48- Papaleontiou M, Hawley ST, Haymart MR. Effect of Thyrotropin Suppression Therapy on Bone in Thyroid Cancer Patients. *The Oncologist* 2016;21:165-171.
- 49-Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, Macdonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:186-93.
- 50-Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 1993;3:17-23.
- 51- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for the study of osteoporotic fractures. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-Stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561- 568.
- 52- Manuel R. Blum, Douglas C. Bauer, Howard A. Fink et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk. A Meta-analysis, *JAMA* 2015;313:2055-2065.

53- Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer : results from the National Thyroid cancer treatment cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-744.

54-Jonklass J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16:1229-1242.