

Bénéfices-risques du traitement frénateur thyroxinique

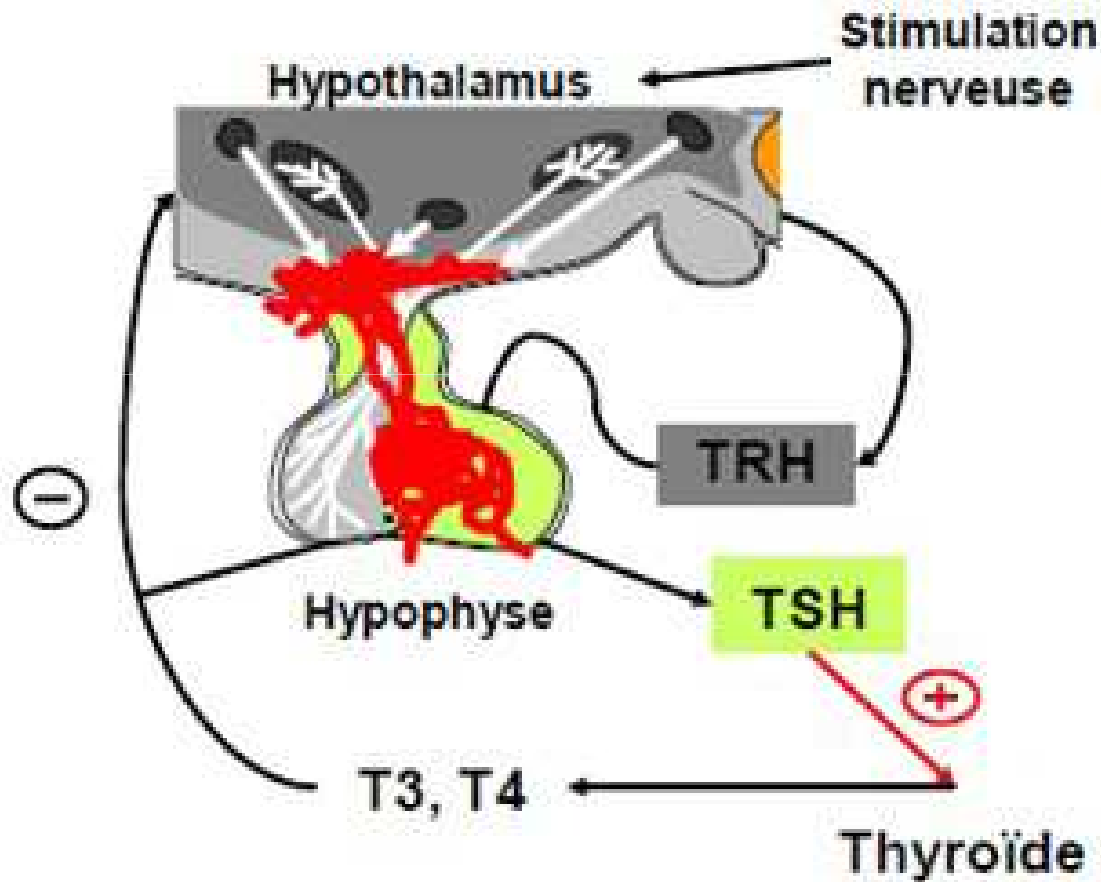


BURNOT Christelle

Cours de DES

24/06/11

Principe du traitement frénateur :



Les indications du traitement frénateur sont les suivantes :

- Traitement des nodules thyroïdiens bénins
- Traitement des goitres
- Prévention des récurrences post chirurgicale des lésions bénignes
- **Prévention des récurrences post chirurgicale des cancers différenciés**

Nous parlerons ici du traitement frénateur dans les cancers thyroïdiens différenciés

ALORS...

Ce traitement est-il bénéfique?

Quels en sont les risques?

Quel type de freinage?

Quel degré de freinage doit on obtenir?



1° Bénéfices d'un traitement frénateur :

Méta analyse

10 études (de 1934 à 2001)

n cancers différenciés souche vésiculaire : 4174

n sous LT4 (freinateur ou substitutif) : 2880

RR : 0.73 [CI 0.60-0.88] ($p < 0.05$) **sous LT4**

→ il réduirait les récurrences, la progression de la maladie et le nombre de décès quelque soit le stade

Mc Griff et al. Annals of Internal Medicine;2002;34:554-564

1° Bénéfices d'un traitement frénateur :

- **MAIS ... que sur les cancers différenciés à hauts risques :**

Etude prospective multicentrique

n:2936

Protocole standardisé(thyroïdectomie totale, iode 131, LT4)

→ **il réduirait les récurrences** quand TSH < 0.1 mUI/l dans les stades 3 et 4 et quand la TSH entre 0.1 et 0.5 mUI/l dans les stades 2

→ **mais pas de bénéfice du traitement frénateur dans les stades 1**

Jonklass et al. Thyroid 2006;16: 1229-1242

3° Quel type de freinage: LT3 ou LT4 ?

- Physiologiquement, l' **hormone active est la T3** produite
 - 20% par la thyroïde
 - 80% par conversion périphérique de T4.
- Les **taux de TSH sont mieux corrélés** avec ceux **de la T4 circulante**.

*Borzon-Chazot F et al. Médecine Clinique endocrinologie et diabète.
Hors série 2009 ;76-84*

LT3 ou LT4 ?

→ **il y aurait plus de symptômes de thyrotoxicose avec LT4** : (*palpitations, céphalées, asthénie, insomnie, nervosité*)

Etude comparative randomisée prospective

durée 11 mois

n : 36

26% LT3 versus **82%** LT4 ($p < 0.01$)

Brenta et al. JCEM 2003;88:5287-5292

LT3 ou LT4 ?

→ En principe, on utilise LT4 car demi-vie plus longue que la LT3 et évite les fluctuations plasmatiques.

LT4: thyroxine : demi-vie = 6-8 jours

LT3: tri-iodothyronine : demi-vie = 24h

→ Indication de LT3 dans la phase d'interruption hormonale pré iode 131 (réduit la période de carence hormonale)

→ LT4 et générique...

- La bioéquivalence de lévothyroxine varie de 90 à 111% en fonction des génériques
- Risque de perturber l'équilibre thérapeutique
- Equilibre thérapeutique plus facile avec le produit de référence

Afssaps mai 2010



4° Risques d'un traitement frénateur

Iatrogénie liée à l'hyperthyroïdie infraclinique :

- Mortalité accrue
- Cardiovasculaire: *ACFA, HVG*
- Osseuse :*ostéoporose, fracture*
- Neuropsychiatrique :*démence , déclin cognitif*
- Altération de la qualité de vie

Mortalité accrue: Etude prospective sur 10 ans

1191 personnes de plus de 60ans ; 71 hyper infra endogène

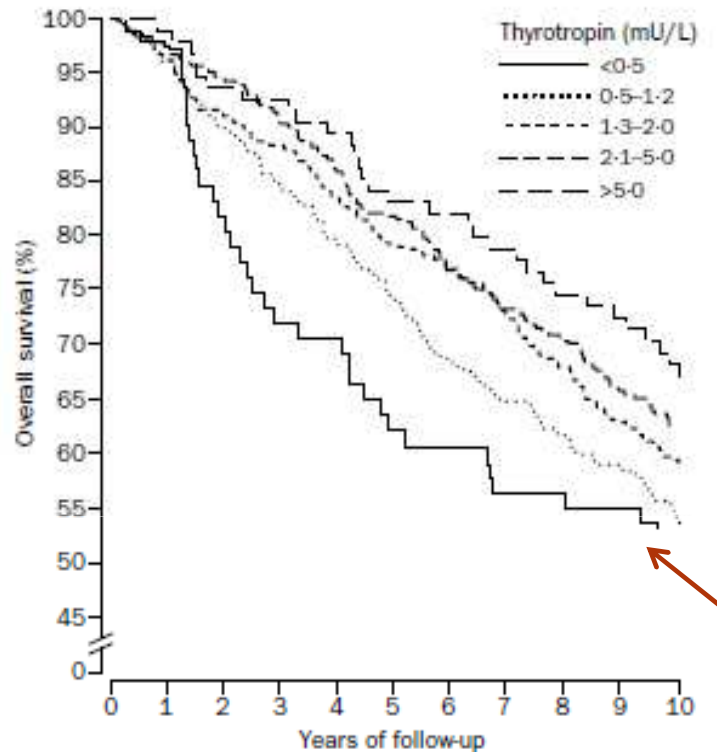


Figure 1: Kaplan-Meier survival curves showing the relation between overall survival and serum thyrotropin concentration

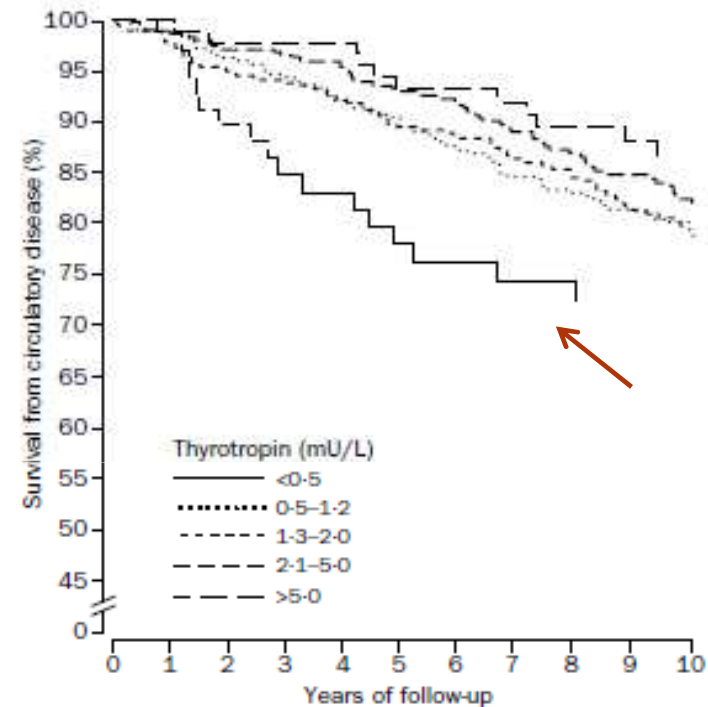


Figure 2: Kaplan-Meier survival curves showing the relation between survival from circulatory disease and serum thyrotropin concentration

→ L'hyperthyroïdie infraclinique augmente la mortalité

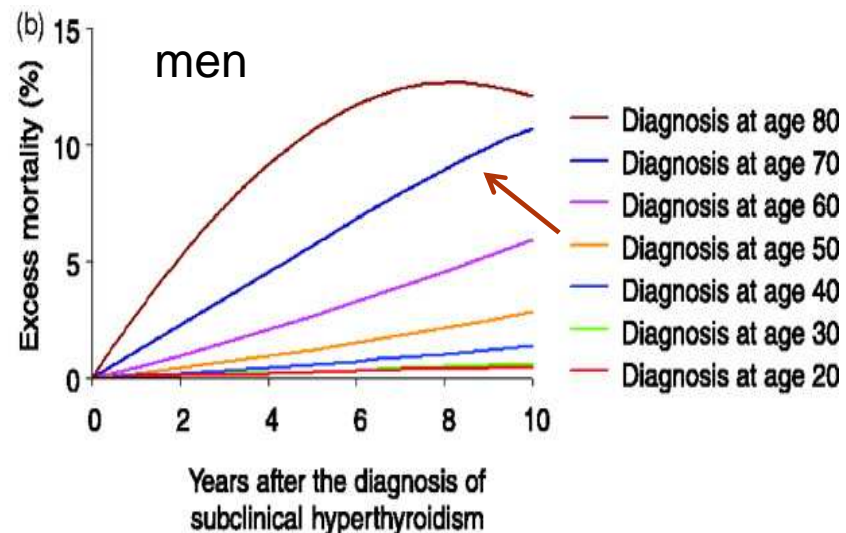
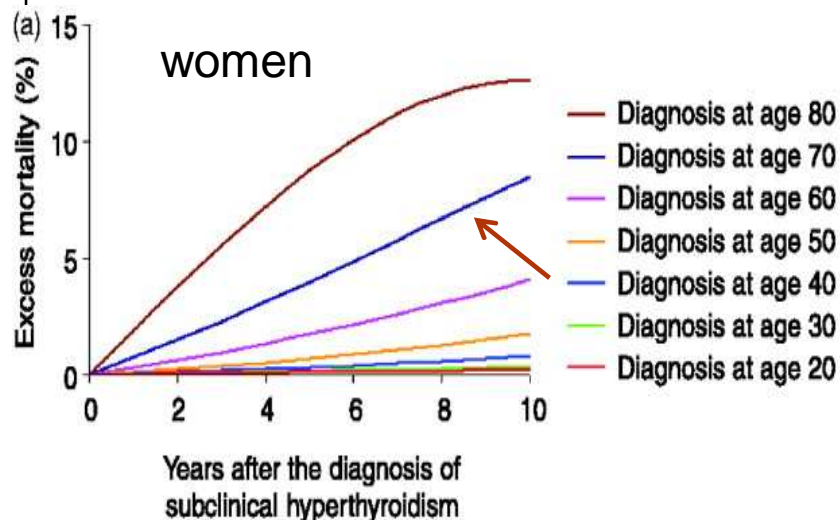
Mortalité accrue :

Méta-analyse : 9 études

n : 1580 patients

n = 290 hyperthyroïdie infraclinique endo et exogène

HR : 1.41 [1.12-1.79]



→ L'hyperthyroïdie infraclinique augmente la mortalité

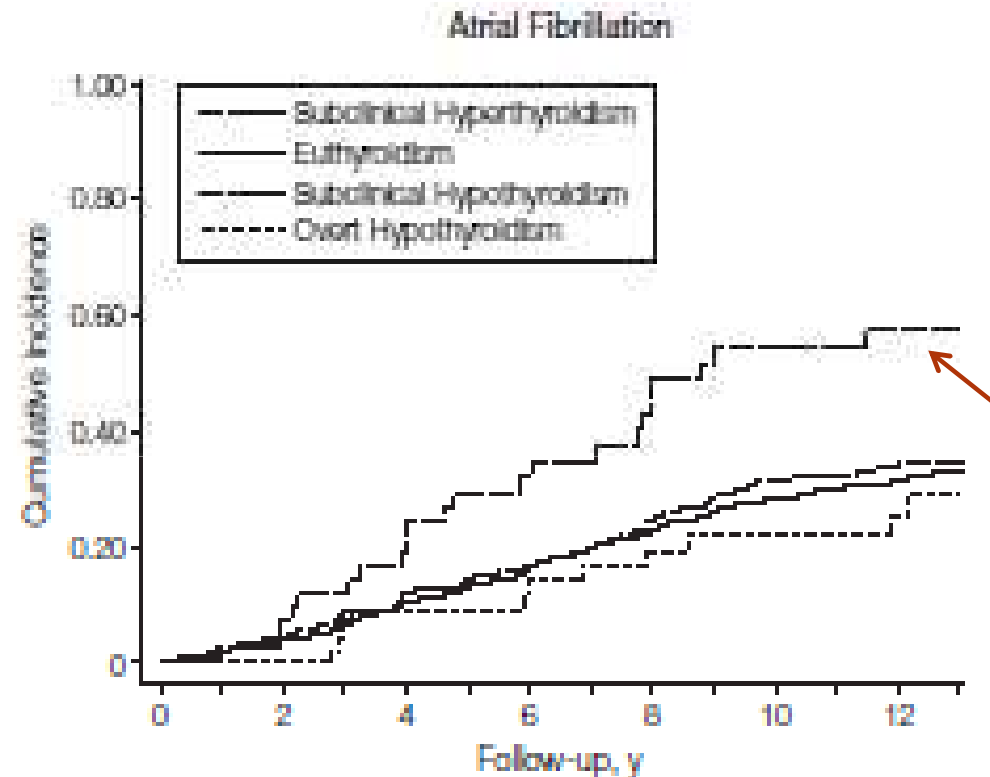
Cardiovasculaire : 1) ACFA



Etude de cohorte prospective
suivi 13 ans

3233 individus de plus de 65ans
(72.7ans moy)

- n hyperthyroïdie infra endogène
(TSH ~0.25 mUI/l) : 47
- n euthyroidie (TSH ~2.20mUI/l) : 2639



→ Hyperthyroïdie infraclinique augmente le risque d' ACFA:

Risque ajusté 1.98 entre hyper infraclinique et euthyroidie
(IC 95%: 1.29- 3.03)

Cappola et al, JAMA 2006;285:1033-1041

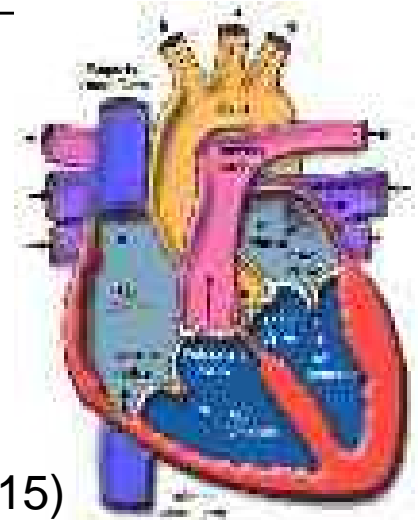
Cardiovasculaire :

2) altération hémodynamique

Etude cas témoins (~43.5 ans)

n : 23 euthyroïdie (TSH~1,55 mUI/L)

n : 23 hyperthyroïdie infraclinique endogène depuis 6 mois (TSH~0.15)



- ↑ Masse VG (132g vs 162g $p < 0.001$)
- ↑ Débit cardiaque (70 batt/min vs 82 batt/min $p < 0.001$)
- ↓ Fonction diastolique E/A (1.2 vs 1.7 $p < 0.001$)
- ↓ Tps relaxation myocardique (83s vs 95s $p = 0.006$)


Cardiovasculaire:

3) altération de la capacité à l'effort

n : 10 sous LT4 depuis 5-9ans / n : 10 control

FEVG repos control : 58% (NS) FEVG effort control : **65%** p<0.001

FEVG repos LT4 : 63% (NS) FEVG effort LT4 : **53%** p<0.01

 **Réserve myocardique et la capacité à l'effort**
chez les patients sous LT4 :

✓ **Réversible sous bêtabloquants** pendant 4 mois:

évite la  de FEVG et  le volume télésystolique

(*BIONDI B et al., JCEM 1996 ; 81:4224*)

✓ **Partiellement réversible** lors de la  des doses de
LT4

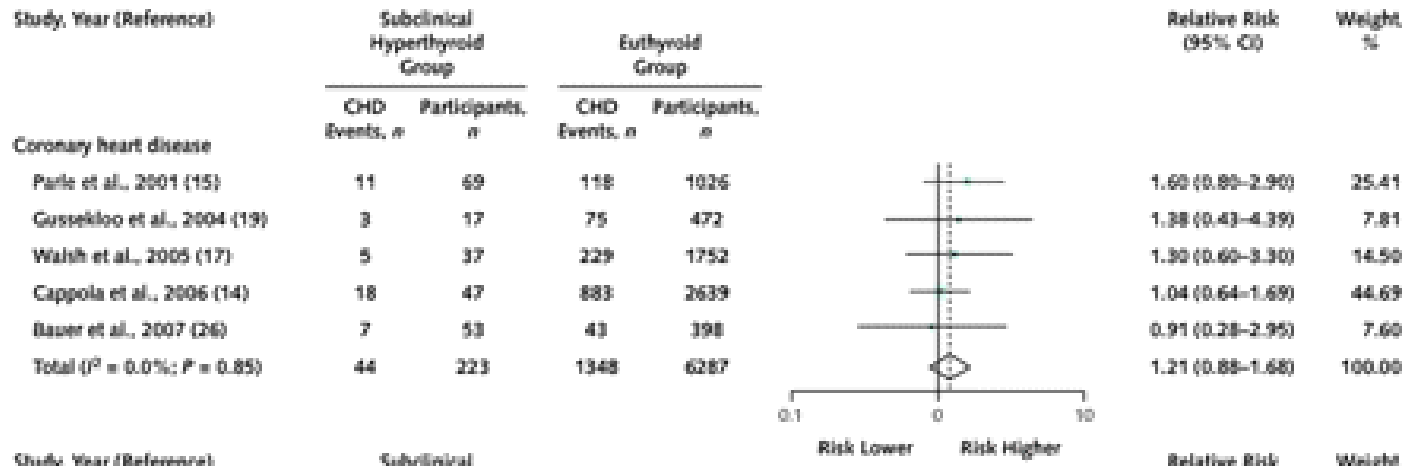
(*Mercurio G et al. JCEM 2000;85:159-164*)

Cardiovasculaire :4) Coronaropathie

Méta-analyse :12 études

n hyperthyroïdie infra endo ou exogène :123

RR:1.21(0.85-1.68)



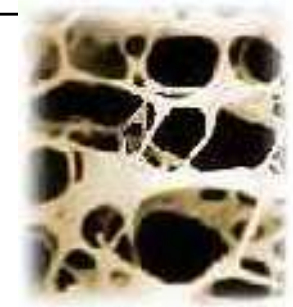
→Hyperthyroïdie infraclinique augmenterait le risque de coronaropathie:

OCHS N et al. Annals of internal medicine 2008; 148:832-845



os normal

Osseux: ostéoporose



os ostéoporotique

	LT4	Durée	Perte de densité osseuse	P
femmes prémenopausées (39,6ans)	~ 164µg/jr	8,51ans	-2,67%	2p < 0,22
femmes ménopausées (61,2ans)	~ 171µg/jr	9,93ans	-9,02%	2p <0,007

→ L'hyperthyroïdie infraclinique exogène diminue la densité osseuse chez les femmes ménopausées.

FABER et al. *European journal of endocrinology*. 1994;130: 350-356

Osseux: fractures

Étude		Odds Ratio Unadjusted	Odds Ratio Adjusted	P values
Étude rétrospective avec cas control n : 22 236 âgés ~82ans suivi pdt ~ 3,83ans sous LT4	Any fracture			
	Low(<0,044mg/day)	1,00	-	-
	Medium(0,044-0,093 mg/day)	2,61 (2,49-2,75)	2,62 (2,50-2,76)	P<0,001
	High(>0,093mg/day)	3,38 (3,20-3,56)	3,45 (3,27-3,65)	P<0,001
	Hip fracture			
	Low(<0,044mg/day)	1,00	-	-
	Medium(0,044-0,093mg/day)	2,55 (2,36-2,77)	2,54 (2,34-2,75)	P<0,001
	High(>0,093mg/day)	3,43 (3,14-3,75)	3,39 (3,10-3,70)	P<0,001

→ Augmentation du **risque fracturaire dose dépendante** chez **les personnes âgées**

TURNER MR et al. BMJ 2011;341:1-9

Osseux: fractures

→ **Augmentation du risque fracturaire** chez les personnes âgées suites aux chutes liées à l'hyperthyroïdie infraclinique par :

-**la perte musculaire** (*BRENHAM MD et al. Thyroid 2006.16: 375-380*)

-**le risque d'ACFA** (*Cappola et al, JAMA 2006*)



Neuropsychiatrique: démence

Etude transversale

n : 1276 âgés 65ans ou +

n en hyperthyroïdie infraclinique endogène : 33 (TSH<0.4 mUI/l, T4-T3 N)

Table 2
Age-adjusted OR(95%CI) of dementia and its subtypes in people with subclinical hyperthyroidism compared to normal thyroid function.

	Model	Odds ratio (95% CI)
All (n = 33) subclinical hyperthyroidism		
Any type of dementia (n = 49)	Crude	3.2 (1.1-9.5)
	Age-adjusted	4.1 (1.3-13.1)
	Multivariate adjusted*	4.9 (1.5-15.7)
Alzheimer Disease (n = 19)	Crude	1.9 (0.2-14.3)
	Age-adjusted	2.1 (0.3-17.3)
	Multivariate adjusted*	2.5 (0.3-20.8)
Vascular dementia	Crude	4.3 (1.0-19.6)

→ l'hyperthyroïdie infra clinique augmenterait le risque de démence.

Neuropsychiatrique: déclin cognitif

Etude transversale italienne

Patient âgés de 26 à 102 ans

$n = 1171$ (652 F ; 519 H)
 $n > 65ans = 916$

n euthyroïdie : 800

n hyper subclinique : 71 (TSH +/-0.28mUI/l)

→ risque ajusté MMS < 24 en hyperthyroïdie Infraclinique endogène :

RR ajusté: 2.26 (1.32-3.91) $p < 0.003$

→ l'hyperthyroïdie infra clinique favoriserait les troubles cognitifs chez les personnes âgées.

CERESENI et al. Journal of the American Geriatrics Society; 2009;57:89-93

Neuropsychiatrique: Altération de la qualité de vie :

Etude cas témoins (~43.5 ans)

n : 23 euthyroïdie (TSH~1,55 mUI/L)

n : 23 hyperthyroïdie infra endogène depuis 6 mois (TSH~0.15 mUI/L)



↓ significative des scores psychologiques et physiques (Short Form-36)
quand TSH < 0.15

↑ significative des symptômes d'hyperthyroïdie

(nervosité, intolérance à la chaleur, palpitations et sueurs) quand TSH < 0.15

→ l'hyperthyroïdie infra clinique altérerait la
qualité de vie.

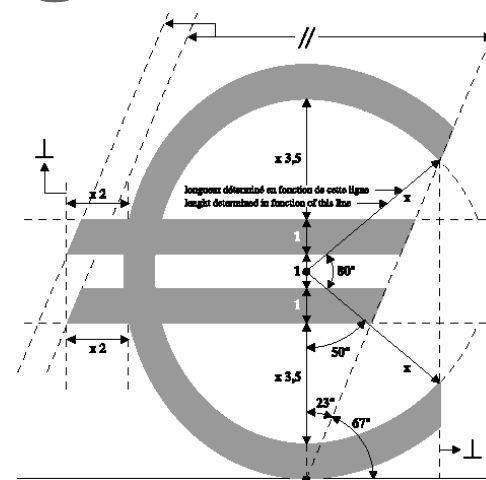
BIONDI B et al JCEM2000 ; 85 : 4701-4705

5° Coût du traitement au long cours...

- LÉVOTHYROX 25 µg : boîte de 30
Prix : 1,11 €.
- LÉVOTHYROX 50 µg : boîte de 30
Prix : 1,64 €.
- LÉVOTHYROX 75 µg :boîte de 30
Prix : 2,19 €.
- LÉVOTHYROX 100 µg : boîte de 30
Prix : 2,74 €.
- LÉVOTHYROX 125 µg : boîte de 30
Prix : 3,28 €.
- LÉVOTHYROX 150 µg : boîte de 30
Prix : 3,83 €.
- LÉVOTHYROX 175 µg : boîte de 30
Prix : 4,36 €.
- LÉVOTHYROX 200 µg : boîte de 30
Prix : 4,92 €.

Et de sa surveillance ...

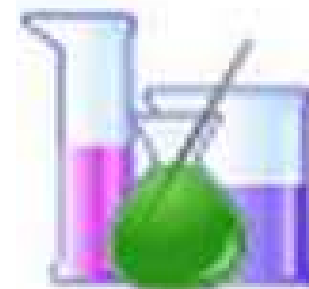
- Dosage TSH : 25 €



1 an de traitement coûte

+/- 50 à 100 \$ (70 à 140 €)

(Ridgway et al. *Annals of Internals Medecine*
1998;128:403-405)



6° Quel degré de freinage doit on obtenir ?

L'hormonothérapie est **substitutive** (LT4 :1,6 à 2 µg/kg/j) et doit être +/- **frénatrice** (LT4 :2 à 2,5 µg/kg/j) en fonction du **niveau de risque**:

Très Faible	Faible	Élevé
pT1 (≤ 1 cm) unifocal, N0-Nx (microcarcinome)	pT1 > 1 cm et < 2 cm pT2 N0-Nx pT1(m) N0-Nx, multifocal	pT3 et pT4 pT, N1, ou tout M1 Histologie agressive ou angioinvasion massive Résection tumorale macroscopique incomplète

Résumé des recommandations américaines, européennes et françaises du traitement hormonal frénateur des cancers de souche vésiculaire (TSH en mUi/L)

	Post iode 131		Après le 1 ^{er} bilan 6-12 Mois		
	Faible risque	Risque élevé	Faible risque	Risque élevé	Maladie persistante
ATA	0.1-0.5	<0.1	0.3-2	0.1-0.5 (5 à 10 ans)	<0.1
ETA	<0.1	<0.1	0.5-1	<0.1 (3 à 5 ans)	<0.1 (3 à 5 ans)
SFE	0.1-0.5	<0.1	0.3-2	0.1-0.5 (5 à 10 ans)	<0.1

→ **POUR LES MICROCARCINOMES** (Très Faible risque) : pas de iodothérapie
Traitement non frénateur avec TSH entre 0.3-2mUi/l (ATA)

Conclusion :

- Le degré de freinage est à adapter au **risque du cancer**.
- Le degré de freinage est à adapter aux **comorbidités et à l'âge du patient**.
- Le traitement frénateur doit prendre en compte **les effets secondaires** cardiaques et osseux (peuvent être prévenus par l'usage de bêtabloquants ou biphosphonates)
- Chez les patients fragiles: **évaluer la balance bénéfice risque** des récives aux risques d'ACFA ou d'ostéoporose qui peuvent avoir de graves conséquences...