Le traitement substitutif thyroïdien n'augmente pas le risque de fracture : étude cas-témoins au service d'accueil des urgences du centre hospitalier d'Epinal

Bérengère Zonca

▶ **To cite this version:**

Bérengère Zonca. Le traitement substitutif thyroïdien n'augmente pas le risque de fracture : étude cas-témoins au service d'accueil des urgences du centre hospitalier d'Epinal. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932074

HAL Id: hal-01932074
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932074

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2016

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Bérengère ZONCA

le 8 décembre 2016

LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF THYROÏDIEN N'AUGMENTE PAS LE RISQUE DE FRACTURE

Etude cas-témoins au service d'accueil des urgences du centre hospitalier d'EPINAL

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur Georges WERYHA

Juges :

M. le Professeur Damien LOEUILLE

M. le Professeur Marc KLEIN

M. le Professeur Jean-Marc BOIVIN

Mme le Docteur Isabelle CLERC-URMÈS

Mr. Le Docteur Marc LEMAU DE TALANCÉ

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ de MÉDECINE NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*
Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS *(stagiaire)*
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN *(stagiaire)*
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : *(Réanimation ; Médecine d'urgence)*
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)*
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
3ème sous-section : *(Médecine générale)*
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*
Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Georges WERYHA,

Chef du service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques CHU de NANCY.

Gynécologie médicale – Qualité de l'Os en Lorraine – Cancérologie endocrinienne

pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury.

Je tiens à vous remercier tout particulièrement pour m'avoir permis de réaliser ce travail à vos côtés, pour l'enseignement reçu à votre égard et vos conseils précieux.

A Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE,

Professeur de Rhumatologie CHU de NANCY.

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Professeur Marc KLEIN,

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques CHU de NANCY.

pour avoir accepté de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc BOIVIN,

Professeur de Médecine Générale.

Département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine de Nancy.

je vous adresse mes plus vifs remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Docteur Marc LEMAU DE TALANCE,

Chef du service d'accueil des urgences au centre hospitalier d'EPINAL.

pour m'avoir accompagnée tout au long de mon internat au sein du service d'accueil des Urgences d'EPINAL, et m'avoir donné le goût de pratiquer la médecine d'Urgence.

A Madame le Docteur Isabelle CLERC-URMES,

Département d'Epidémiologie et Biostatistiques CHU de NANCY.

pour votre aide et vos compétences en épidémiologie, ainsi que pour votre participation remarquable à la réalisation de cet article.

A mon père, à qui je dédie ce travail.

A Marc et Pascale, pour leur aide précieuse quant à la version anglaise de cet article, pour le soutien.

A Christian et Marie-Christine, pour leur soutien.

A ma grand-mère, pour son amour et son soutien pendant mes études.

A mon frère et ma sœur, pour leur soutien.

A Frédéric, pour ton soutien et tes conseils depuis toujours.

A Agathe, pour ces stages d'internes partagés et notre goût des urgences !

A Mathilde, Solenne et Karen, pour leur soutien et nos balades à cheval.

A Didier Muller, pour son soutien et son accueil dans son écurie.

A Mickaël, Marina, Laëtitia, Sophie et Sebastien, pour leur amitié.

A Benoît, parti trop tôt.

A Sylvain, pour son amour et nos randonnées équestres à venir !

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 14

I. ARTICLE SCIENTIFIQUE 15

II. ARGUMENTAIRE 26

III. BIBLIOGRAPHIE 29

IV. ANNEXES 32

INTRODUCTION

La perte d'autonomie est devenue un enjeu majeur de santé publique. Un an après la survenue d'une fracture du col fémoral, la mortalité augmente massivement avec près de 50 % des patients institutionnalisés. Avec le vieillissement de la population, la survenue de fracture ostéoporotique augmente. La prévention primaire du risque de fracture est multifactorielle, axée d'une part sur la réduction du risque de chute et maintien de la densité osseuse. L'indice FRAX prend en compte différents critères de fragilisation de la densité de masse osseuse avec calcul du risque de fracture à 10 ans. Parmi les causes d'ostéoporose endocriniennes, seule la corticothérapie est inclue dans le calcul de l'indice FRAX.

Cependant les impacts osseux des dysthyroïdies sont évoquées depuis 1872 par Theodor Köcher. Après avoir opéré un enfant d'une thyroïdectomie totale, il a observé chez son patient une fragilisation osseuse prématurée.

La présence de récepteurs aux hormones thyroïdiennes dans les cellules osseuses expliquent les interactions entre le fonctionnement thyroïdien et la densité de masse osseuse. Les premiers cas d'ostéoporoses avancées ont été décrits chez des sujets atteints de maladie de Basedow. Cet état d'hyperthyroïdie augmente le remodelage osseux ce qui modifie la trame et la résistance osseuse.

L'augmentation du risque de fracture est retrouvée sous traitement thyroïdien suppresseur en cas de carcinome thyroïdien. En effet, la présence de récepteurs à la TSH dans les cellules osseuses modifie leur fonctionnement, l'ostéoclastogénèse est favorisée en cas de rétrocontrôle négatif.

La prévalence des dysthyroïdies depuis le 21e siècle ne cesse d'augmenter, environ 10-15 % des hypothyroïdies nécessitent un traitement hormonal thyroïdien.

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact osseux d'un des traitements les plus prescrits.

L'exposition au traitement suppresseur thyroïdien augmente de manière significative le risque de fracture, ce même traitement à posologie substitutive expose-il les patients traités au risque d'ostéoporose ?

I. ARTICLE SCIENTIFIQUE

Résumé

Introduction

Le traitement par Lévothyrox semble augmenter le risque de fracture chez les femmes ménopausées, mais les études sont divergentes sur ses impacts osseux. Parmi les femmes ménopausées, 12.9% des patientes atteintes d'hypothyroidie reçoivent un traitement hormonal substitutif. L'augmentation du risque d'ostéoporose est souvent associé à la prise d'un traitement thyroïdien suppresseur dans le cadre de traitement de carcinome thyroïdien. Le but de cette étude est d'évaluer les effets du traitement thyroïdien substitutif sur le risque fracturaire.

Matériels et Méthodes

Nous avons réalisé une étude cas-témoins, monocentrique, observationnelle de patientes ménopausées consultant au service d'accueil des urgences du centre hospitalier régional d'Epinal en France. Nous avons recruté 179 paires cas entre 1 er janvier 2014 et le 15 septembre 2015 avec un diagnostic de fracture ostéoporotique, et 179 témoins appariés sur l'âge et l'IMC.

Résultats

Chez toutes les patientes traitées, la posologie du traitement thyroïdien était substitutive.

44 cas et 50 témoins (respectivement 24.6% et 27.6 %) étaient sous traitement thyroïdien substitutif. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, le traitement thyroïdien substitutif n'était pas associé à une augmentation du risque de fracture (OR 0.75, 0.40 to 1.43, p = 0.39).

Conclusion

La prise d'un traitement substitutive thyroïdien chez les femmes ménopausées n'est pas associé à une augmentation du risque de fracture.

Introduction

L'incidence de survenue de fracture ostéoporotique et la prévalence des hypothyroïdies traitées ne cessent d'augmenter parmi les femmes européennes ménopausées, atteignant respectivement 50 % [1] et 12.9 % [2] au milieu du 21e siècle.

Kocher fut le premier à demontrer l'impact de l'hypothyroïdie sur le métabolisme osseux en 1872 [3] avec un lien direct largement décrit sur l'incidence des fractures ostéoporotiques [4;5].

L'augmentation du risque de fracture est de la même manière observé sous traitement suppresseur thyroïdien dans le cadre du traitement adjuvant de carcinome thyroïdien [6;7].

Toutefois l'impact osseux du traitement substitutif thyroïdien reste flou, même s'il est suggéré par quelques articles [8;9], la majorité des auteurs n'ont pas démontré d'association significative entre la prise d'un traitement substitutif thyroïdien et l'augmentation du risque de fracture [10-12].

Le but de cette étude est d'observer les impacts osseux d'un traitement substitutif thyroïdien à partir d'une étude cas-témoins d'après une population non sélectionnée de femmes ménopausées consultant au service d'accueil des urgences du centre hospitalier régional d'Epinal en France.

Matériels et méthodes

Population

L'étude a été menée parmi un échantillon de 619 femmes. Nous avons effectué une étude cas-témoins, rétrospective, observationnelle et monocentrique sur l'incidence de survenue des fractures parmi les patientes traitées ou non par traitement hormonal thyroïdien.

Les données ont été recueillies entre le 1er janvier 2014 et le 15 septembre 2015. Nous avons collecté dans cette étude les informations à partir des dossiers médicaux

de femmes âgées de plus de 60 ans avec un diagnostic de fracture et pour un autre diagnostic.

En tout, 358 patientes ont été inclues : 179 cas et 179 témoins (Cf. Fig1).

De plus, dans cette étude nous avons collecté des informations à propos des caractéristiques socio-démographiques des patientes, de leurs antécédents médicaux et traitement en cours : âge, taille, poids, traitement hormonal thyroïdien, antécédent de diabète, traitement par insuline, traitement par AVK (antivitamine K), traitement par diurétique thiazidique, traitement par corticoïdes, prise de Biphosphonates, supplémentation vitamino-calcique, traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), nombre de grossesse, allaitement maternel, alcoolisme chronique, tabagisme sevré ou actif, traitement psychotrope.

Les cas étaient définis par des femmes âgées de plus de 60 ans avec un diagnostic de fracture (fracture du bassin, col du fémur, tiers supérieur du fémur, vertébrales, poignet, fracture costal d'un nombre supérieur à 3), lors d'une consultation au service d'accueil des urgences du centre hospitalier régional d'Epinal, en France.

Les fractures ostéoporotiques étaient définies par une fracture survenant à basse énergie, sans antécédent de maladie osseuse (exclusion des fractures survenant lors d'accident de la voie publique, cancer et métastases osseuses, myélome ou maladie métabolique osseuse).

Les cas étaient divisés en deux groupes incluant les patientes traitées par traitement hormonal thyroïdien et sans traitement (n = 210).

Les fractures étaient diagnostiquées cliniquement ou d'après réalisation d'une radiographie ou d'un scanner, classées selon leur critère de sévérité. Les fractures ostéoporotiques sévères comprennent les fractures du col du fémur et du tiers supérieur du fémur, les fractures vertébrales, de la tête humérale, du fémur distal, du tibia proximal, des trois côtes simultanées et du bassin.

Les contrôles étaient définis par des patientes (n = 179) avec un motif de consultation autre qu'une fracture, recrutés durant la même période. Les mêmes critères d'exclusion ont été appliqués aux groupe contrôle, appariement 1:1. Les patientes du groupe contrôle et témoins avaient les mêmes caractéristiques afin de réduire le biais de confusion.

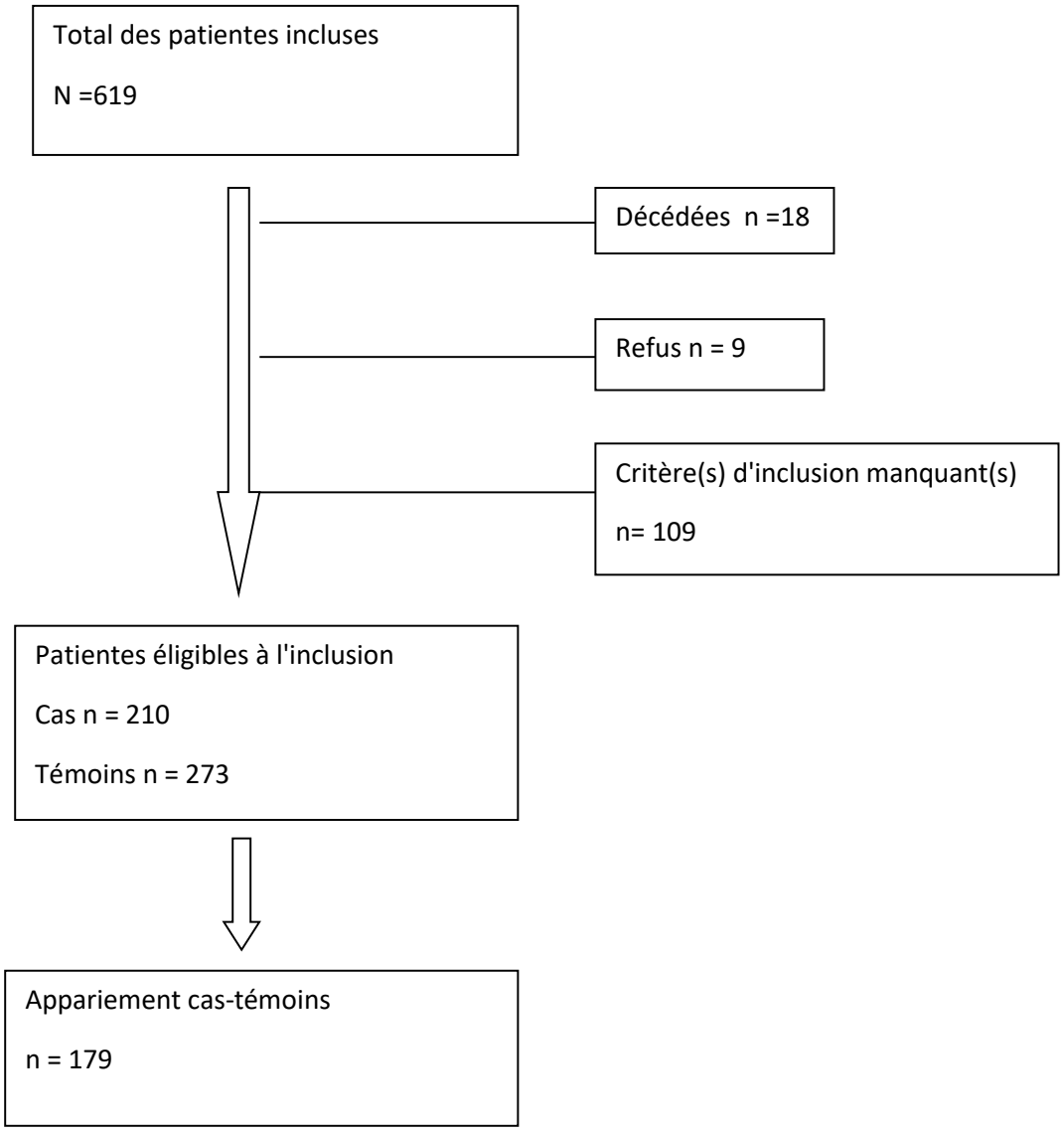

Fig. 1. Flowchart de l'étude.

Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation primaire est la survenue d'une fracture ostéoporotique.

Les critères secondaires sont les facteurs confondants de l'ostéoporose et les variables éligibles : exposition au traitement substitutif thyroïdien (posologie supérieure à 50 µg/j versus inférieure à 50 µg/j, traitement supérieur à deux ans / traitement inférieur à 2 ans), antécédent de fracture (oui/non), sévérité de la fracture (sévère / non sévère), antécédent de diabète (oui/non), insulinothérapie (oui/non; plus de deux ans de traitement/ traitement inférieur à 2 ans), traitement par antivitamine K (0 à 1.9 ans, 2 à 4.9 ans, 5 à 9.9 ans, 10 à 14.9 ans, 15 à 25 ans), traitement par diurétique thiazidique (oui/non; plus de deux ans de traitement/ traitement inférieur à 2 ans), corticothérapie (oui/non), corticothérapie bloquante (oui

: posologie ≥ 7,5 mg/ jour sur une durée supérieure à 3 mois par voie orale ou injectable uniquement / non), corticothérapie à la posologie journalière supérieure à 0,5 mg/kg vs inférieure à 0,5 mg/kg, traitement par Biphosphonates (traitement supérieur à 2 ans versus inférieur à 2 ans), supplémentation vitamino-calcique (traitement supérieur à 2 ans versus inférieur à 2 ans), nombre de grossesse (0, 1 à 2, 3 et plus), allaitement maternel (oui/non), alcoolisme chronique (oui/non), tabagisme actif ou passif (oui/non), traitement psychotrope (aucun traitement, un traitement, deux traitements et plus, classes de psychotropes parmi les antidépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques, Hydroxyzine, anxiolytique).

Nous avions beaucoup de valeurs manquantes dans cette étude concernant la valeur de TSH de moins d'un an et le traitement par THS, ces données ont été collectées mais non utilisées.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été menées sur l'échantillon de patientes présentant un antécédent de fracture, qu'elles soient sous traitement substitutif thyroïdien ou non.

Les résultats sont présentés sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives.

Les cas et les témoins ont été appariés sur l'âge (intervalle de 5 ans de 60 à 90 ans, et classe d'âge supérieur à 90 ans), et l'IMC (indice de masse corporel) (IMC < 20, 20-25; 25 - 30, > 30 kg/m²).

Pour comparer les caractéristiques des deux groupes, des test de Mc Nemar' pour les variables qualitatives.

Les facteurs associés à la fracture ont été déterminés par l'intermédiaire de modèles de régression logistique conditionnelle univariée et multivariée. La sélection des variables Stepwise avec seuil d'entrée à 20 % et seuil de sortie à 5% a été utilisée.

De plus, le traitement substitutif thyroïdien a été forcé dans le modèle.

L'analyse de corrélations a été effectuée. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc,Cary, N.C.).

Résultats

Les analyses statistiques des caractéristiques socio-économiques, antécédents médicaux et traitements actuels de la population étudiée sont décrits dans le tableau 1.

Toutes les variables, y compris celles qui ne sont pas significatives dans les analyses statistiques sont décrites dans le tableau 1.

La majorité des femmes étaient âgées de plus de 80 ans, le groupe d'âge de 81 à 85 ans représente 24,6% des patientes inclues dans l'étude.

La majorité des patientes avaient un IMC compris entre 20 et 25 kg/m², ce qui représente 44,1% de la population étudiée.

Parmi les cas, 53,1 % ont présenté une fracture ostéoporotique classée comme sévère (fractures du col du fémur et du tiers supérieur du fémur, les fractures vertébrales, de la tête humérale, du fémur distal, du tibia proximal, des trois côtes simultanées et du bassin) tableau 1.

24.6 % des cas étaient sous traitement substitutif thyroïdien contre 27.9 % des contrôles, aucune différence n'a été montrée entre les deux groupes (p = 0.43).

Plus de 75 % de la population étaient sous traitement thyroïdien à faible dose (moins de 50 µg par jour).

Parmi les patientes traitées, la durée du traitement par Lévothyroxine était supérieure à 2 ans pour 92.6 % des cas et 96.8 % des témoins.

Aucune différence entre les cas et les témoins n'a été observée en terme de diabète, insulinothérapie, corticothérapie et corticothérapie bloquante, traitement par biphosphonates, supplémentation vitamino-calcique, allaitement maternel et prise de traitement psychotrope.

Notre étude a montré une diminution du risque de fracture parmi les patientes traitées par diurétique thiazidique (OR 1.70, 1.07-2.72, p = 0.026) et par traitement hypolipémiant (OR 1.66, 1.06-2.60, p = 0.026).

Les femmes ayant eu deux grossesses avaient moins de risque de fracture que celles n'ayant pas eu de grossesse ou trois grossesses et plus (OR 0.46, 0.22 - 0.92, p = 0.03).

Les patientes avec un antécédent fracturaire avaient une augmentation significative du risque de fracture (OR à 1.71, 0.96 - 3.03 p = 0.07).

Notre étude n'a pas montré d'association significative entre la prise d'un traitement substitutif thyroïdien et l'augmentation du risque de fracture parmi les femmes ménopausées (OR 0.75, 0.40 - 1.43, p = 0.39).

Discussion

Nous n'avons pas observé d'association significative entre le risque de fracture et la prise de Lévothyroxine, OR 0.75, 0.40 - 1.43, p = 0.39. Le traitement substitutif thyroïdien n'augmente pas le risque d'ostéoporose.

Nos résultats sont en accord avec l'étude de Franklyn [10], il n'a pas montré de réduction de la densité de masse osseuse au niveau du tiers supérieur du fémur ni au niveau vertébral parmi des patients sous traitement substitutif thyroïdien d'une durée moyenne de 7.9 ans. L'étude de Franklyn excluaient les patients qui présentaient une thyrotoxicose.

Moser [13] n'a pas montré de différence en terme de densité de masse osseuse, géométrie ou résistance osseuse sous traitement substitutif thyroïdien de longue durée. Ses résultats sont en accord avec notre étude, il n' y a pas de risque augmenté de fracture sous traitement substitutif thyroïdien bien équilibré.

A contrario, l'hyperthyroïdie augmente le risque de fracture, particulièrement dans les cinq premières années [5;14] et les marqueurs de remodelage osseux [15]. Les patients atteints de maladie de Basedow présentent une réduction significative de leur densité de masse osseuse [16].

Ercolano a observé une corrélation négative entre la valeur de BMD au niveau de la région lombaire et la présence de TRAb (anti-corps anti récepteur de TSH) chez des patientes ménopausées. Aucune association significative n'est retrouvée entre le taux de T4 et TSH et la diminution de la densité de masse osseuse [17]. Cependant, les patients sélectionnés présentaient un état d'euthyroïdie depuis au moins 6 mois, ce qui peut expliquer l'absence d'association avec le taux de T4 et TSH. L'étude d'Ercolano n'incluait pas de patients au stade hyperthyroïdie, ce qui augmente le risque de fracture.

La prise d'un traitement suppresseur thyroïdien est associé à une augmentation du risque de fracture chez des femmes traitées pour un carcinome thyroïdien [18].

De même, une diminution de la densité de masse osseuse, de la qualité osseuse ainsi qu'une altération de la géométrie est retrouvée au niveau fémoral sous traitement thyroïdien suppresseur peu de temps après une thyroïdectomie et un an après la chirurgie [7;19].

Nous remarquons une augmentation du risque de fracture parmi les patients sous traitement thyroïdien à posologie élevée. Turner a démontré une augmentation du risque de fracture sous traitement par Lévothyroxine à haute dose avec une relation dose-dépendante [20].

Cependant, notre étude comporte peu de patientes traitées par Lévothyroxine à haute posologie. Nous n'avons pas observé d'association entre le risque de fracture et la prise d'un traitement substitutif thyroïdien bien équilibré.

L'hyperthyroïdie et le traitement thyroïdien suppresseur augmente le risque d'ostéoporose [5;7]. Cette population cible doit attirer notre attention pour une meilleure prévention du risque de fracture.

La prévalence des dysthyroïdie concerne environ 10 % de la population nationale [2] et atteint près de 25 % de la population générale après 60 ans. La prévention du risque de fracture est un enjeu majeur.

Après évaluation de la densité de masse osseuse et diagnostic d'ostéoporose, le risque de survenue d'une fracture ostéoporotique est évaluée à 50 % chez les femmes et 25 % chez les hommes [1]. L'évènement fracturaire est le résultat de facteurs environnementaux et iatrogènes, sa prévention est donc mutifactorielle.

Le résultat de notre étude est en accord avec la littérature, le traitement substitutif thyroïdien ne représente pas un critère de risque farcturaire supplémentaire pour la population générale, contrairement aux patients avec une endocrinopathie active (carcinome thyroïdien sous traitement thyroïdien suppresseur et hyperthyroïdie non contrôlée) [18;5].

Nous devons être vigilant au risque de fracture pour cette population cible, avec prévention primaire de l'ostéoporose et traitement si nécessaire.

La prévention de l'ostéoporose chez les patientes sous traitement thyroïdien bien équilibré est identique à la population générale, sans ajouter une facteur de risque supplémentaire [10;13].

Parmi les causes d'ostéoporose endocriniennes, l'hyperthyroïdie pourrait être considérée au même titre que l'hypercorticisme et nécessite la même prévention du risque de fracture.

Mirza a décrit en 2015 les causes d'ostéoporose endocriniennes incluant l'hyperthyroïdie et la traitement thyroïdien suppresseur [20].

L'évaluation du risque de fracture par l'indice FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) n'inclut pas d'endocrinopathies comme l'hyperthyroïdie, l'hypercortisolisme ou l'hyperparathyroïdie.

Nous pourrions également inclure l'obésité comme cause d'ostéoporose endocrinienne, en effet Cawsey a montré un risque de fracture augmenté en cas d'obésité [21].

Limites de l'étude

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux, il existe donc un risque de biais de sélection sur l'exactitude des données surtout sur la durée du traitement par Levothyroxine.

Nous avons eu beaucoup de données manquantes sur les variables éligibles comme la valeur de TSH de moins d'un an ou la prise d'un traitement hormonal substitutif (THS).

Nous avons réalisé une étude cas-témoins rétrospective, avec un faible niveau de preuve.

Avantages de l'étude

L'appariement cas-témoins permet une comparaison sur des paires égales, nous avons inclus des femmes sans fracture d'une population tout venant, contrairement à l'étude d'Ercolano qui inclut seulement des patients atteints de dysthyroïdie, ce qui peut représenter un biais de sélection.

La prévalence de patientes traitées par Levothyroxine dans notre étude est de 25%, supérieure à la prévalence nationale [2]. L'absence d'association entre le risque de fracture et le traitement substitutif thyroïdien n'est pas secondaire à une population sélectionnée ou échantillon atypique, notre population est homogène avec un nombre de patientes inclues supérieur au nombre de sujet nécessaire.

Le critère d'évaluation primaire est l'événement fracturaire ce qui diffère d'autres études qui utilisent la valeur de DMO comme critère d'évaluation primaire de l'ostéoporose [17;22].

La survenue de fracture en partie dûe à une fragilité osseuse dépend également d'autres critères qui augmentent le risque de chute comme la polymédiaction [23;24] ainsi que du niveau d'autonomie antérieur [25;26]. Le critère d'évaluation primaire choisi dans notre étude est un reflet clinique, plus représentatif de la fragilité osseuse.

L'hyperthyroïdie et le traitement thyroïdien suppresseur augmente le risque d'ostéoporose [5;7]. Cette population cible doit attirer notre attention pour une meilleure prévention du risque de fracture.

La prévalence des dysthyroïdie concerne environ 10 % de la population nationale [2] et atteind près de 25 % de la population générale après 60 ans. La prévention du risque de fracture est un enjeu majeur.

Après évaluation de la densité de masse oesseuse et diagnostic d'ostéoporose, le risque de survenue d'une fracture ostéoporotique est évaluée à 50 % chez les femmes et 25 % chez les hommes [1]. L'évenement fracturaire est le résultat de facteurs environnementaux et iatrogènes, sa prévention est donc mutifactorielle.

Le résultat de notre étude est en accord avec la littérature, le traitement substitutif thyroïdien ne représente pas un critère de risque farcturaire supplémentaire pour la population générale, contrairement aux patients avec une endocrinopathie active (carcinome thyroïdien sous traitement thyroïdien suppresseur et hyperthyroïdie non contrôlée) [18;5].

Nous devons être vigilant au risque de fracture pour cette population cible, avec prévention primaire de l'ostéoporose et traitement si nécessaire.

La prévention de l'ostéoporose chez les patientes sous traitement thyroïdien bien équilibré est identique à la population générale, sans ajouter une facteur de risque supplémentaire [10;13].

Parmi les causes d'ostéoporose endocriniennes, l'hyperthyroïdie pourrait être considérée au même titre que l'hypercorticisme et nécessite la même prévention du risque de fracture.

Mirza a décrit en 2015 les causes d'ostéoporose endocriniennes incluant l'hyperthyroïdie et la traitement thyroïdien suppresseur [25].

L'évaluation du risque de fracture par l'indice FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) n'inclut pas d'endocrinopathies comme l'hyperthyroïdie, l'hypercortisolisme ou l'hyperparathyroïdie.

Nous pourrions également inclure l'obésité comme cause d'ostéoporose endocrinienne, en effet Greco a montré un risque de fracture augmenté en cas d'obésité [26].

Conclusion

Notre étude n'a pas montré d'association significative entre la prise de traitement substitutif thyroïdien et le risque de fracture, OR : 0.70 [0.38 to 1.31], p = 0.26.

Il n'y pas de risque d'ostéoporose dans notre étude sous traitement thyroïdien bien équilibré.

Ces résultats s'opposent à ceux observés en cas d'hyperthyroïdie ou de traitement thyroïdien suppresseur dans le cadre d'un carcinome thyroïdien. Ce travail contribue à rassurer les praticiens et les patients sur l'absence d'impact osseux d'un des traitements les plus prescrits.

II. ARGUMENTAIRE

La prévalence de l'ostéoporose ne cesse de s'accroître sur une population vieillissante. La prévention de la survenue de fracture est multifactorielle et nécessite de prendre en charge les facteurs favorisant le risque de chute.

Il s'agit d'évaluer et de pouvoir maintenir le niveau d'autonomie du patient d'une part, la prise en charge des facteurs iatrogéniques d'autre part favorisés par la polymédication.

La prévalence des dysthyroïdies est prédominante chez les femmes avec une fréquence augmentée de façon proportionnelle à l'âge.

Les femmes ménopausées représentent la population la plus exposée au risque d'ostéoporose. La prise en compte des facteurs de risque iatrogène d'ostéoporose est à la portée du praticien afin de limiter la survenue d'un événement fracturaire.

L'augmentation du risque de fracture en cas d'hyperthyroïdie non contrôlée est démontrée de manière significative dans la littérature. Plus récemment nous observons également cet impact osseux en cas de traitement suppresseur thyroïdien chez les patients atteints de carcinome thyroïdien différencié.

Il est légitime de s'interroger sur les effets potentiels de l'utilisation d'un traitement substitutif thyroïdien. Au vu de la large prescription du Lévothyrox il convient d'évaluer si ce dernier représente un facteur de risque d'ostéoporose supplémentaire. En effet 10 à 15 % de la population générale est exposée au traitement hormonal thyroïdien.

Les études sont contradictoires à ce sujet, une partie des études ne démontrent pas d'association significative entre le risque de fracture en cas de traitement substitutif thyroïdien.

A contrario, d'autres études observent une augmentation significative du risque de fracture ou diminution significative de la densité de masse osseuse en cas d'exposition au traitement thyroïdien. Leur méthodologie peut sembler critiquable, certaines comportant des biais de sélection ou menée sur un faible échantillon de population.

L'interrogation aujourd'hui est de pouvoir trouver une réponse pour prévenir des risques d'ostéoporose sous traitement hormonal thyroïdien au même titre que la corticothérapie.

Notre étude n'a pas montrée d'association significative entre la prise d'un traitement substitutif thyroïdien et la survenue d'un événement fracturaire. La majorité des patientes sélectionnées étaient traitées de manière équilibrée.

Nous savons que les effets osseux du traitement par Lévothyroxine sont dose-dépendants. La diminution de la TSH par rétrocontrôle négatif a un impact au niveau du métabolisme osseux au profit du remodelage.

Deux populations cibles doivent attirer notre attention pour diminuer leur risque de fracture : les patients en état d'hyperthyroïdie et ceux traités par traitement suppresseur dans le cadre d'un carcinome thyroïdien différencié.

L'absence d'association significative entre le risque de fracture et l'exposition au traitement thyroïdien est observée dans notre étude parmi des femmes ménopausées consultant au sein d'un service d'accueil des urgences. Devant un grand nombre de patientes inclues avec représentation homogène des différentes classes d'âge, l'absence d'association entre le traitement hormonal thyroïdien et le risque de fracture ne peut être expliqué par un biais de sélection.

La prévalence des patientes sous traitement thyroïdien était de 25 % dans notre étude ce qui est supérieur à la prévalence de la population générale française.

Notre échantillon est représentatif de la population générale française, les résultats de l'étude peuvent être extrapolés à la population rencontrée en cabinet de médecine générale.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survenue d'un événement fracturaire à basse énergie, contrairement à la valeur de densité de masse osseuse largement utilisée dans d'autres études, ce critère est clinique et donc plus représentatif de la fragilité osseuse.

Dans l'exercice quotidien du médecin généraliste les critères d'évaluation utilisés au premier plan sont bien cliniques.

La majorité des patientes dans notre étude étaient exposées à un traitement substitutif thyroïdien bien équilibré, ce qui semble représenter l'absence d'augmentation du risque de fracture.

Le risque de fracture chez les patientes sous traitement substitutif thyroïdien est identique à celui de la population générale.

Nous pouvons donc rassurer les praticiens et les patients exposés au traitement sur l'absence de facteur de risque d'ostéoporose supplémentaire en cas de traitement bien équilibré.

III. BIBLIOGRAPHIE

1. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. World J Orthop. 2016;7(3):171-81.

2. Klaver EI, van Loon HC, Stienstra R, Links TP, Keers JC, Kema IP, et al. Thyroid hormone status and health-related quality of life in the LifeLines Cohort Study. Thyroid. 2013;23(9):1066-73.

3. Tröhler U. Emil Theodor Kocher (1841-1917). J R Soc Med. 2014;107(9):376-7.

4. Doyle FH. Nonparathyroid Endocrine Bone Disease. Proc R Soc Med.1967; 60(11 Pt 1): 1131–1132.

5. Yan Z, Huang H, Li J, Wang J. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. Osteoporos Int. 2016;27(1):115-25.

6. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72(6):1184-8.

7. Kim MK, Yun KJ, Kim MH, Lim DJ, Kwon HS, Song KH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Bone. 2015;71:101-5.

8. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(12):4278-89.

9. Viniol A, Hickstein L, Walker J, Donner-Banzhoff N, Baum E, Becker A. Influence of thyroid hormone therapy on the fracture rate - A claims data cohort study. Bone. 2016;86:86-90.

10. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. Lancet. 1992;340(8810):9-13.

11. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. Calcif Tissue Int. 2005;77(3):139-44.

12. Schneider R, Schneider M, Reiners C, Schneider P. Effects of levothyroxine on bone mineral density, muscle force, and bone turnover markers: a cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(11):3926-34.

13. Moser E, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Bone Indices in Thyroidectomized Patients on Long-Term Substitution Therapy with Levothyroxine Assessed by DXA and HR-pQCT. J Thyroid Res. 2015;2015:796871.

14. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis. Thyroid. 2003;13(6):585-93.

15. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(1):125-9.

16. Majima T, Komatsu Y, Doi K, Takagi C, Shigemoto M, Fukao A, et al. Negative correlation between bone mineral density and TSH receptor antibodies in male patients with untreated Graves' disease. Osteoporos Int. 2006;17(7):1103-10.

17. Ercolano MA, Drnovsek ML, Silva Croome MC, Moos M, Fuentes AM, Viale F, et al. Negative correlation between bone mineral density and TSH receptor antibodies in long-term euthyroid postmenopausal women with treated Graves' disease. Thyroid Res. 2013;6(1):11.

18. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25(3):300-7.

19. Moon JH, Jung KY, Kim KM, Choi SH, Lim S, Park YJ, et al. The effect of thyroid stimulating hormone suppressive therapy on bone geometry in the hip area of patients with differentiated thyroid carcinoma. Bone. 2016;83:104-10.

20. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015;173(3):R131-51.

21. Cawsey S, Padwal R, Sharma AM, Wang X, Li S, Siminoski K. Women with severe obesity and relatively low bone mineral density have increased fracture risk. Osteoporos Int. 2015;26(1):103-11.

22. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. BMJ. 2011;342:d2238.

23. Belfrage B, Koldestam A, Sjöberg C, Wallerstedt SM. Number of drugs in the medication list as an indicator of prescribing quality: a validation study of polypharmacy indicators in older hip fracture patients. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(3):363-8.

24. Lin FY, Chen PC, Liao CH, Hsieh YW, Sung FC. Retrospective population cohort study on hip fracture risk associated with zolpidem medication. Sleep. 2014;37(4):673-9.

25. Feng L, Scherer SC, Tan BY, Chan G, Fong NP, Ng TP. Comorbid cognitive impairment and depression is a significant predictor of poor outcomes in hip fracture rehabilitation. Int Psychogeriatr. 2010;22(2):246-53.

26. Grue EV, Kirkevold M, Mowinchel P, Ranhoff AH. Sensory impairment in hip-fracture patients 65 years or older and effects of hearing/vision interventions on fall frequency. J Multidiscip Healthc. 2008;2:1-11.

IV. ANNEXES

The Thyroid replacement therapy does not increase the risk of osteoporotic fracture in elderly women. A case control study

Running title : No increase fracture risk in thyroid replacement therapy

Mrs Bérengère ZONCA Emergency care department of the general hospital in Epinal

8 rue pasteur 54990 XEUILLEY + 33 7 50 33 20 79

zoncaberengere@yahoo.fr

Dr Isabelle CLERC-URMES Department of epidemiology, Faculty of Medicine, University of Lorraine

Dr Marc LEMAU DE TALANCE Emergency care department of the general hospital in Epinal

Pr Jean-Marc BOIVIN Department of General Medicine, Faculty of Medicine, University of Lorraine

Dr Mikaël AGOPIANTZ Department of endocrinology, Faculty of Medicine, University of Lorraine

Pr Marc KLEIN Department of endocrinology, Faculty of Medicine, University of Lorraine

Pr Georges WERYHA Department of endocrinology, Faculty of Medicine, University of Lorraine

INSERM UMR-U1122

Summary

Levothyroxine suppressive therapy increase the fracture risk, however we didn't show any higher risk of fracture among current users of Levothyroxine classical substitutive treatment, OR 0.75 [0.40 - 1.43], p = 0.39.

Abstract

Purpose

Levothyroxine treatment seems to increase the fracture risk in postmenopausal women, but studies are discrepant about his bone impact. Among postmenopausal women,

12.9 % are diagnosed with a hypothyroidism and are Levothyroxine replacement therapy users. The higher risk of osteoporosis is usually associated to Levothyroxine suppressive treatment in thyroid carcinoma therapy.

We aimed to examine the effect of Levothyroxine substitutive treatment on the fracture risk.

Methods

We performed a single-center, observational, case-control study of postmenopausal women attending the emergency care department of the general hospital in Epinal, France. We recruited 179 cases between january 1st, 2014 and september 15th, 2015 with a history of osteoporotic fracture, and 179 controls matched for age and BMI.

Results

In all patients receiving Levothyroxine therapy, drug dosage was in a classical substitutive range.

Overall, 44 (24.6%) cases and 50 (27.6%) controls were current users of Levothyroxine classical substitutive treatment. After adjustment for potential confounding variables, Levothyroxine substitutive users didn't show any increase in fracture risk (OR 0.75 [0.40 - 1.43], p = 0.39).

Conclusions

The current use of Levothyroxine in postmenopausal women is not associated with an increase risk of fracture.

Keywords

Postmenopausal women
Fracture risk
Thyroid
Levothyroxine

Introduction

Both incidence of osteoporotic fractures and prevalence of treated hypothyroidism are steadily rising in caucasian postmenopausal women reaching up respectively to 50.0 % [1] and 12.9 % from the second half of the 21th [2].

Kocher (1872) demonstrated the impact of hypothyroidism on bone metabolism [3]. Nevertheless this direct link on incidence of osteoporotic fractures is widely documented [4;5]. The same association is assessed for thyroid suppression treatment used in thyroid carcinoma adjuvant therapy [6;7].

But bone impact of thyroid substitutive therapy remaines uncleared, even if already suggestive by few articles [8;9]. Actually, many authors failed to demonstrate a positive relationship [10-12].

The purpose of this study is to examine bones impact of thyroid substitutive therapy, using a case-control study in a non-selected population of Caucasian postmenopausal women attending the emergency care department of the general hospital in Epinal, France.

Methods

Subjects

The survey was conducted among a random sample of 619 women. We carried out a retrospective, observational, single-center study with a case-control design using Levothyroxine users and non users compared to the incidence of fracture.

Data was undertaken between 1st january 2014 and 15th september 2015. The survey collected information from medical records of women aged at least 60 years with a fracture diagnosis and with another diagnosis than fracture.

For the purpose of this study, the unit of analysis was database providing medical records from all subjects aged 60 and above. In all, the study included 358 subjects (179 with fracture and 179 without one) (Cf. fig1)

In addition, the survey contained information about socio-demographic, health characteristics and medical histories: age, height and weight, Diabetes and Insulin treatment, antivitamin K anticoagulants use, thiazide diuretics, corticoid treatment, biphosphonate therapy, Vitamin D and calcium supplementation, levothyroxine treatment, HRT (Hormone replacement therapy) for menopause, number of pregnancy, breastfeeding, alcoholism, smoking, and psychotropic treatment use.

Cases were defined as women aged at least 60 years with a fracture diagnosis (pelvic, femoral neck, proximal femur, vertebral, wrist, more than 3 rib fracture), attending the emergency care department of the general hospital in Epinal, France. Osteoporotic fractures are defined by fractures occurring at low energy, without any bone disease history (excluding accident, bone cancer, bone metastases, myeloma or metabolic bone disease). Besides, cases are divided into two groups including patients with and without thyroid hormone replacement therapy (n = 210)

Fractures were clinically diagnosed or with an X-ray or CT scan, classified according to their severity : fractures of the proximal femur, vertebra, the upper end of humerus, distal femur, proximal tibia, 3 simultaneous ribs and pelvis correspond to severe osteoporotic fractures.

Controls, comprising 179 patients without fracture were recruited during the same period, following the same non inclusion criteria. We used a 1-1 matched design. Cf Fig 1.

Measurements

Primary outcome was any osteoporotic fracture.

The following characteristics were available : exposure to thyroid hormone replacement therapy (more than 50 mcg / day versus less than 50 mcg /day, more than 2 years versus less than 2 years, history of fracture (yes/no), severity of the fracture (serious/non-serious), diabetes (yes/no) and insulin therapy (yes/no, more

than 2 years versus less than 2 years), antivitamine K anticoagulants use (yes / no treatment duration of 2 to 4.9 years, 9.9 years to 5, 10 to 14.9 years between 15 and 25 years), thiazide diuretic therapy (yes/no; over 2 years versus less than 2 years), steroids treatment (yes/no) and high doses of steroids treatment (in the cases of yes : dose greater than 7.5 mg / day for a period exceeding 3 months, oral or injectable only / no), daily dosage of corticosteroids higher than 0.5 mg / kg versus less than 0.5 mg / kg, treatment with bisphosphonates (more than 2 years versus less than 2 years),Vitamin D and calcium supplementation (more than 2 years versus less than 2 years), number of pregnancy (not pregnant, 1-2 pregnancies, 3 pregnancies and more), breastfeeding (yes/no), chronic alcoholism (yes/no), active or ex-smoker (yes/no), psychotropic treatment (no psychotropic treatment, one psychotropic, two psychotropic and more) (psychotropic classes including anti-depressants, benzodiazepines, neuroleptics, Hydroxyzine, anxiolytic), (Yes/No). Because of a lot of missing data regarding the value of TSH and HRT use after menopause, these data were collected but can't be used.

Statistical analysis

The analysis was carried out on the sub-sample of patients who had a history of fracture using levothyroxine users and non users. The qualitative variables were expressed by count and percents.

Case and controls were matched by age (5 years interval from 60 to 90 years, more than 90) and BMI (< 20, 20-25; 25 - 30, > 30 kg/m2).

Descriptive analyses were performed on the paired sample. to compare the characteristics between cases and controls, we used the Mc Nemar's test.

Factors associated with fracture were identified using logistic conditional bivariate and multivariate regression models.

Stepwise backward selection procedures were used to retain only significant factors (at a 20% threshold) in the bivariate analyses. Moreover, levothyroxine treatment was kept in the model. All correlations were tested. The odds ratios were presented with 95% confidence intervals, and significance was measured at the conventional 5% level for multivariate model.

The statistical analyses were conducted using SAS 9.4. (SAS Institute, Inc,Cary, N.C.).

Results

Table 1 reports descriptive statistics on the distribution of the surveyed population according to socio-demographic and health characteristics.

All variables, including those that appeared to be insignificant in the exploratory analyses, are listed in Table 1.

A majority of women were aged over 80 years old, the age group 81 to 85 years represents 24.6% of patients included in the survey.

The majority of patients had a BMI between 20 and 25 kg/m2, it represents 44.1% of the study population.

Among the cases, 53.1% had severe osteoporotic fractures (fractures of the proximal femur, vertebra, the upper end of humerus, distal femur, proximal tibia, 3 simultaneous ribs and pelvis) (cf table 1)

Levothyroxine substitutive therapy users were 24.6% in the cases group versus 27.9 % in the controls group, no difference between case and controls was shown (p = 0.43).

Low cumulative doses (less than 50 mcg per day) were used by more than 75.0 % of the population.

Among current users, the duration of levothyroxine treatment was more than two years : 92.6% of cases versus 96.8 % of controls.

No difference between cases and controls in terms of duration of levothyroxine treatment, levothyroxine dose use, diabetes and insulin therapy, steroids therapy and steroids blocking therapy, bisphosphonates, Vitamin D and calcium supplementation, breastfeeding and date of cessation of breastfeeding, psychotropic treatment use.

Women with a history of 2 pregnancies had lower fracture risk than no pregnancy or three and more pregnancies (OR=0.46 [0.22 - 0.92], p = 0.03).

Patients with a history of fracture had a significant higher fracture risk (OR=1.71 [0.96 - 3.03], p = 0.07).

Our population based study didn't found any significant association between levothyroxine substitutive treatment use and increased risk of fracture among postmenopausal women (OR=0.75 [0.40 - 1.43], p = 0.39).

Discussion

Our data for levothyroxine users were not associated with a significantly increased risk of fracture, OR 0.75 [0.40-1.43], p = 0.39. A substitution therapy with levothyroxine was not related with osteoporosis.

Our results were consistent with Franklyn's data [10], he didn't find reduced BMD (bone mass density) of proximal femur and vertebrae in patients under thyroid substitution treatment with a mean duration of 7.9 years. Franklyn's study excluded patients with a history of thyrotoxicosis.

Moser et al did not show any difference in BMD, nor geometry or bone resistance after a long period of thyroid substitution treatment [13]. These results agreed with our data, no higher fracture risk was found in case of well-monitored thyroid substitution therapy.

On the contrary, hyperthyroidism was associated with higher fracture risk, especially in the first five years of hyperthyroidism [5;14] and increased bone remodeling markers [15]. Patients with Graves' disease showed a significant reduction in BMD [16].

Ercolano et al found a negative correlation in BMD in the lumbar region with TSH receptor antibodies (TRAb) in the postmenopausal patients. No significant association with the rate of T4 and TSH and low BMD was shown [17]. However, selected patients showed a state of euthyroidism for at least 6 months, which could explain the lack of association with the rate of T4 and THS. Ercolano's study did not include hyperthyroidism status that increases fracture risk.

Suppressive doses of levothyroxine was associated with higher fracture risk in women with thyroid carcinoma [18].

Low BMD, alteration of the geometry and a decrease of the bone quality of the femur area were observed under thyrotropin-suppressing therapy shortly after a thyroidectomy and 1 year after the surgery [7;19].

We noticed a fracture risk with excessive thyroid hormonal treatment. Turner demonstrated a higher fracture risk with high cumulative doses of levothyroxine and a dose-response relation [20]. However, there were few levothyroxine over-treated

patients in our study. We did not show any correlation between the fracture risk and thyroid substitution treatment if it was well-monitored.

Hyperthyroidism and thyrotropin-suppressing therapy increased the risk of osteoporosis [5;7]. This targeted population must draw our attention for a better management of fracture risk prevention.

Prevalence of thyroid dysfunction concerns about 10% of the national population [2] and close to 25% of the general population over 60 years of age. The fracture risk prevention challenge is essential.

After BMD evaluation and diagnosis of osteoporosis, the osteoporotic fracture risk was evaluated at 50% for women and 25% for men [1]. The fracture is the result of iatrogenic and environmental factors, his prevention is multifactorial.

The result of our study was in agreement with other studies, thyroid substitution treatment did not represent an additional osteoporosis risk factor for the general population while patients with thyroid active endocrinopathy (thyroid carcinoma treated with levothyroxine suppressive therapy or not-controlled hyperthyroidism) had higher fracture risk [18;5].

We should take care of the fracture risk for this targeted population that requires primary prevention for screening and treatment of osteoporosis.

For well-monitored and classical levothyroxine users, prevention of osteoporosis is similar to the general population, without any additional fracture risk [10;13].

Amongst the endocrinal osteoporosis causes, hyperthyroidism should be considered like hypercortisolism and requires the same attention for the management of fracture risk. *Mirza et al* described in 2015 the causes of endocrinal osteoporosis including hyperthyroidism, and thyrotropin-suppressing treatment [20].

Evaluation of the fracture risk with FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) did not include endocrinopathy like hyperthyroidism, hypercortisolism or hyperparathyroidism.

We should also include obesity as a cause of endocrinal osteoporosis, *Cawsey et al* showed an increased osteoporosis risk with obesity [21].

Limitations of the study

The data being collected from medical records, there was a risk of recall bias in the exactitude of data especially about duration of the levothyroxine treatment. The eligible criteria such as the TSH value dating less than one year and the substitutive hormonal treatment after the menopause could not be analyzed due to the lack of collected data. Besides, we performed a retrospective study with a low level of evidence.

Strengths of the study

The matching case-control allowed a comparison on equal pairs, we have included women without fracture issued from all-comers population, as opposed to a study of Ercolano which includes only patients suffering from dysthyroidism which represented a recall bias.

The prevalence of levothyroxine treatment used in this study is of about 25%, superior to the national average [2]. The absence of correlation between levothyroxine treatment and fracture risk was not secondary to an atypical sample selection, our population being homogeneous with a number of women superior to the necessary number required.

The primary outcome represented by the fracture event differs from studies that use the BMD (bone mineral density) value as the primary outcome of osteoporosis [17;22].

The fracture event partly due to a bone fragility depended however on other criteria that increased the fall risk such as polymedication [23;24] and the level of previous autonomy [25;26]. The primary outcome used in our study was a clinical result, more representative of bone fragility.

Conclusion

In ordinary medical environment our study did not show any significant correlation between substitutive thyroid treatment and fracture risk, odds ratio is 0.75 [0.40-1.43], p=0.39.

There was no osteoporotic risk with well-monitored thyroid substitution treatment in our study.

These results opposed those obtained with hyperthyroidism and thyrotropin-suppressing therapy in thyroid carcinoma.
This work contributes to reassure doctors and patients on the lack of bone effects of one of the most prescribed treatment.

Compliance with ethical standards.
Bérengère Zonca, Isabelle Clerc-Urmès, Marc Lemau de Talancé, Jean-Marc Boivin, Mikaël Agopiantz, Marc Klein, Georges Weryha declare that they have no conflict of interest.

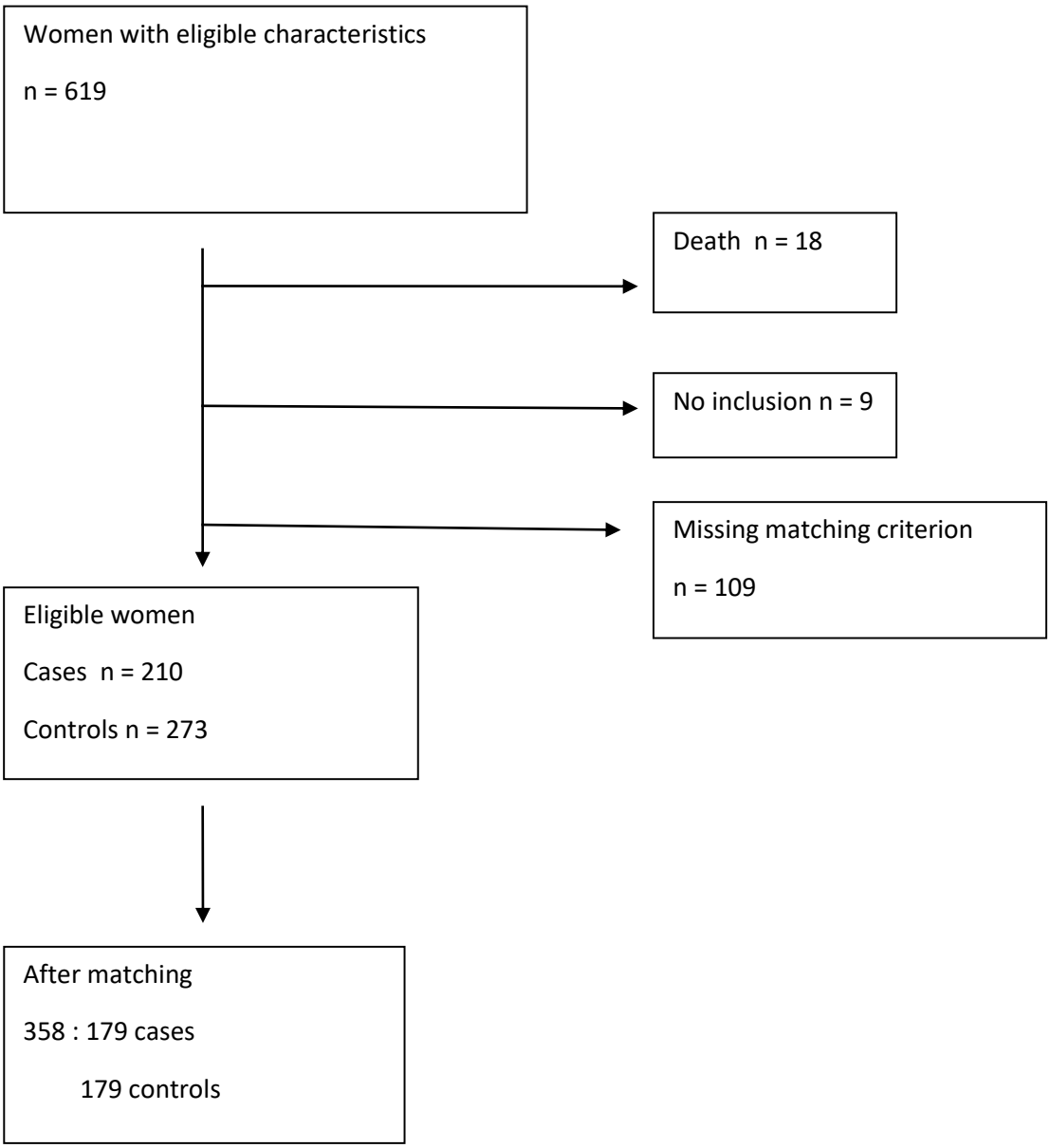

Fig. 1. Flowchart of the study.

Tables :

Table 1. Comparison of the characteristics between cases and control.

	Total N = 358		Controls N = 179		Cases N = 179		
	N	%	N	%	N	%	p-value *
Age (years)							1.000
60 - 65	32	8.9	16	8.9	16	8.9	
66 - 70	32	8.9	16	8.9	16	8.9	
71 - 75	36	10.1	18	10.1	18	10.1	
76 - 80	52	14.5	26	14.5	26	14.5	
81 - 85	88	24.6	44	24.6	44	24.6	
86 - 90	64	17.9	32	17.9	32	17.9	
> 90	54	15.1	27	15.1	27	15.1	
BMI (kg/m2)							1.000
< 20	48	13.4	24	13.4	24	13.4	
20 - 25	158	44.1	79	44.1	79	44.1	
25 - 30	88	24.6	44	24.6	44	24.6	
> 30	64	17.9	32	17.9	32	17.9	
Levothyroxine therapy	94	26.3	50	27.9	44	24.6	0.439
Dose/ kg of Levothyroxine treatment (µg/kg)							0.602
<0.5	325	90.8	161	89.9	164	91.6	
≥0.5	33	9.2	18	10.1	15	8.4	
Doses of Levothyroxine treatment (µg/day)							0.593
< 50	274	76.5	135	75.4	139	77.7	
≥ 50	84	23.5	44	24.6	40	22.3	
Duration of Levothyroxine therapy (years)							0.317
< 2	3	5.2	1	3.2	2	7.4	
≥ 2	55	94.8	30	96.8	25	92.6	
TSH value in the last year (uUI/mL)							0.575
<0.15	8	9.9	6	15.4	2	4.8	
0.15 - 0.5	5	6.2	2	5.1	3	7.1	
0.5 - 2	35	43.2	17	43.6	18	49.9	
2 - 4.9	24	29.6	10	25.6	14	33.3	
≥4.9	9	11.1	4	10.3	5	11.9	
Diabetes	58	16.2	32	17.9	26	14.5	0.376
Insulin therapy	20	5.6	12	6.7	8	4.5	0.371
Duration of diabetes (years)							0.563
< 2	19	35.2	12	36.4	7	33.3	
≥ 2	35	64.8	21	63.6	14	66.7	
Duration of insulin therapy (years)							0.317
< 2	23	69.7	13	61.9	10	83.3	
≥ 2	10	30.3	8	38.1	2	16.7	
Antivitamine K treatment	72	20.1	45	25.1	27	15.1	0.027
Duration of Antivitamine K treatment (years)							0.620
0 to 1.9	22	39.3	12	35.3	10	45.5	
2 to 4.9	7	12.5	3	8.8	4	18.2	
5 to 9.9	15	26.8	11	32.4	4	18.2	
10 to 14.9	8	14.3	5	14.7	3	13.6	
15 to 25	4	7.1	3	8.8	1	4.5	

Thiazide diuretic therapy	161	45.0	94	52.5	67	37.4	0.003
Duration of Thiazide diuretic therapy (years)							0.564
< 2	26	26.5	15	25.4	11	28.2	
≥ 2	72	73.5	44	74.6	28	71.8	
Steroids therapy	16	4.5	8	4.5	8	4.5	1.000
High dose steroids therapy	8	2.2	4	2.2	4	2.2	1.000
Doses of steroids treatment							0.156
0 to 0.05 mg/kg/day	356	99.4	179	100.0	177	98.9	
0.51 to 1 mg/kg/day	2	0.6	0	0.0	2	1.1	
Biphosphonates therapy	34	9.5	16	8.9	18	10.1	0.724
Duration of Biphosphonates therapy (years)							0.317
< 2	24	61.5	14	66.7	10	55.6	
≥ 2	15	38.5	7	33.3	8	44.4	
Vitamin D and calcium supplementation	58	16.2	32	17.9	26	14.5	0.376
Duration of Vitamin D and calcium supplementation (years)							0.870
< 2	31	59.6	17	58.6	14	60.9	
≥ 2	21	40.4	12	41.4	9	39.1	
HRT therapy	42	18.2	14	13.0	28	22.8	0.201
Duration of HRT therapy (years)							0.236
0 to 1.9	11	24.4	6	37.5	5	17.2	
2 to 4.9	6	13.3	1	6.3	5	17.2	
5 to 9.9	5	11.1	2	12.5	3	10.3	
10 to 14.9	10	22.2	4	25.0	6	20.7	
15 to 25	8	17.8	0	0.0	8	27.6	
> 25	5	11.1	3	18.8	2	6.9	
Number of pregnancy							0.073
0	47	13.9	17	10.1	30	17.8	
1 - 2	122	36.2	68	40.5	54	32.0	
≥ 3	168	49.9	83	49.4	85	50.3	
Breastfeeding	106	57.9	51	55.4	55	60.4	0.493
Smoking	41	13.0	25	16.1	16	9.9	0.068
History of fracture	108	30.3	46	25.8	62	34.6	0.070

BMI, bone mass index; HRT, hormone replacement therapy.

* Mc Nemar Chi-square test

Table 2 : Associated factors

	Univariate		Multivariate * (N=358)	
Variables	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
Levothyroxine treatment (ref no)	0.879 (0.534-1.447)	0.612	0.754 (0.397-1.430)	0.387
Dose/kg of Levothyroxine treatment (ref: 0.5 ug/kg et +)	1.200 (0.605-2.381)	0.602		
Dose/day of Levothyroxine treatment (ref: 50 ug/day et +)	1.111 (0.661-1.869)	0.691		
Antivitamine K therapy (ref: no)	0.571 (0.346-0.944)	0.029		
Thiazide diuretic treatment (ref: no)	0.491 (0.310-0.778)	0.003	0.502 (0.289-0.874)	0.015
Biphosphonate treatment (ref: no)	1.133 (0.566-2.269)	0.724		
High dose of steroids treatment (ref: no)	1.000 (0.250-3.998)	1.000		
Steroids treatment (ref: no)	1.000 (0.375-2.664)	1.000		
Diabetes (ref: no)	0.714 (0.402-1.268)	0.250		
Insulin therapy (ref: no)	0.667 (0.273-1.631)	0.374		
Vitamino D and calcium supplementation (ref: no)	0,741 (0.415 - 1.321)	0.309		
Number of pregnancy (ref: 0) 1 or 2	0.439 (0.220-0.878)	0.020		
3 and more	0.566 (0.285-1.123)	0.104		
Breastfeeding (ref: no)	1.000 (0.434-2.307)	1.000		
HRT therapy (ref: no)	1.750 (0.734-4.172)	0.207		
Smoking (ref: no)	0.476 (0.224-1.011)	0.054		
Psychotropic treatment (ref: one psychotropic treatment)	0.851 (0.558-1.297)	0.454		

OR : Odds Ratio; CI : Confidence Interval; HRT : hormone replacement therapy.

* Stepwise variable selection with significance level for entry into the model at 0.2 and with significance level for staying in the model at 0.05 were used.

VU

NANCY, le **28 septembre 2016**
Le Président de Thèse

Professeur Georges WERYHA

NANCY, le **26 octobre 2016**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9341

NANCY, le **28 octobre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Le traitement par Lévothyroxine semble augmenter le risque de fracture chez les femmes ménopausées, mais les études sont divergentes sur ses impacts osseux. Parmi les femmes ménopausées, 12.9% des patientes atteintes d'hypothyroidie reçoivent un traitement hormonal substitutif. L'augmentation du risque d'ostéoporose est souvent associé à la prise d'un traitement thyroïdien suppresseur dans le cadre de traitement de carcinome thyroïdien. Le but de cette étude est d'évaluer les effets du traitement thyroïdien substitutif sur le risque fracturaire.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude cas-témoins, monocentrique, observationnelle de patientes ménopausées consultant au service d'accueil des urgences du centre hospitalier régional d'Epinal en France. Nous avons recruté 179 paires cas entre 1 er janvier 2014 et le 15 septembre 2015 avec un diagnostic de fracture ostéoporotique, et 179 témoins appariés sur l'âge et l'IMC.

Résultats: Chez toutes les patientes traitées, la posologie du traitement thyroïdien était substitutive. 44 cas et 50 témoins (respectivement 24.6% et 27.6 %) étaient sous traitement thyroïdien substitutif. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, le traitement thyroïdien substitutif n'était pas associé à une augmentation du risque de fracture (OR 0.75, 0.40 to 1.43, p = 0.39).

Conclusion : La prise d'un traitement substitutive thyroïdien chez les femmes ménopausées n'est pas associé à une augmentation du risque de fracture.

TITRE EN ANGLAIS : **THE Thyroid replacement therapy does not increase the risk of osteoporotic fracture in elderly women. A case control study.**

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE - ANNÉE 2016

MOTS CLÉS : Ménopause - Risque de fracture – Thyroïde - Lévothyroxine

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex