TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROÏDIE PAR L'IODE-131

Pr Françoise Borson-Chazot, CHU Lyon
Dr Olivier Morel, ICO Paul Papin, Angers

SMNO, Belle-Ile en Mer, 24 juin 2016

1er Cas Clinique

Mme M. âgée de 32 ans présentant une maladie de Basedow

- Célibataire, sans enfant
- Pas d'ATCD particulier personnel ou familial
- Tableau clinique d'hyperthyroïdie modérée avec amaigrissement de 3 kg, palpitations, thermophobie
- Petit goitre diffus, pas d'orbitopathie
- Biologie:
  - TSH < 0.02 mUI/l
  - T_4l : 27 pmol/l (11,1 – 18,8)
  - T_3l : 7,5 pmol/l (3.4 – 5.2)
  - TRAK: 5 U/l (N < 1,5)

Quel traitement proposez-vous ?

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Devant le jeune âge + 1ère poussée de maladie de Basedow : choix d'un traitement médical 12 à 18 mois

- Traitement par carbimazole (NEOMERCAZOLE) :

  myalgies ⇒ **Arrêt**

- Traitement par propylthiouracile (PROPYLEX) :

  urticaire ⇒ **Arrêt**

Intolérance aux ATS => que proposez-vous ?

Traitement radical
Chirurgie ou iode radioactif ?

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Traitement chirurgical

- **Avantages :**
  - Correction rapide et définitive de l'hyperthyroïdie
  - Diminution du taux des Ac anti-récepteurs de TSH
- **Mais :**
  - Préparation médicamenteuse indispensable pour prévenir tout risque de crise thyrotoxique. Dans le cas présent, possibilité de préparation par Lithium, béta- bloquants, iode.
  - Thyroïdectomie totale qui justifiera un traitement substitutif définitif de LT4
  - Equipe chirurgicale entrainée, risque de complications post-opératoires dans 1 à 3% des cas (hypocalcémie, paralysie récurrentielle, hématome suffocant)

Iode radioactif

- **Avantages:**
  - Traitement non invasif, administré en ambulatoire
  - Pas de cicatrice, ni d'hospitalisation
  - Traitement efficace : 70-80% après 1ère dose
  - Préparation plus simple et faible coût (80 € pour 1 gélule de 555 MBq)
- **Traitement bien adapté au cas présent** :
  - Hyperthyroïdie modérée avec intolérance aux ATS : bétabloquants
  - Thyroïde de petit volume
  - Pas d'orbitopathie

La patiente est adressée au médecin nucléaire

Iode radioactif : peu d'effets secondaires

- Pas d'allergie à l'iode
- Phénomènes inflammatoires (thyroïdite, sialadénite) et nausées : rares
- Pas de preuve :

  . d'augmentation de fréquence des leucémies ou cancers solides

  . de diminution de la fertilité

  . d'augmentation de fréquence des anomalies congénitales dans la descendance

  . d'une majoration du risque cardio-vasculaire

Contre-indications absolues

- Grossesse

  . test de grossesse ++

  . pas de grossesse dans les 6 mois suivants

- Allaitement

  . arrêt 6 à 12 semaines avant le ttt à l'iode

- Suspicion de cancer thyroïdien associé

Contre-indications relatives

- Hyperthyroïdie sévère : à contrôler avant Iode-131
- Ophtalmopathie évolutive
- Goitre volumineux (> 80g) ou compressif avec sténose trachéale
- Fixation thyroïdienne de l'iode < 5%
- Incontinence urinaire

1er Cas Clinique (suite)

- La patiente revient avec le résultat d'une échographie
  - thyroïde modérément augmentée de volume, hyper-vasculaire
  - nodule de 13 mm de diamètre, bien limité, homogène, classé TI-RADS 3

- Indication de cytoponction
  - Résultat : Bethesda 2

- **Est-ce que l'indication du traitement à l'iode est remise en cause ?**

Score Ti-Rads et Classification de Bethesda

Le score TI-RADS sert à définir la probabilité qu'un nodule de la thyroïde soit un cancer à partir de son aspect échographique

SCORE TI-RADS	SIGNIFICATION	RISQUE DE MALIGNITE	% DES NODULES ÉCHOGRAPHIÉS
2	BÉNIN	≈0%	3%
3	TRÈS PROBABLEMENT BÉNIN	0,25%	60%
4A	FAIBLE RISQUE DE MALIGNITÉ	6%	33%
4B	HAUT RISQUE DE MALIGNITÉ	69%	3,5%
5	PRESQUE CERTAINEMENT MALIN	≈100%	0,5%

Le classe Bethesda sert à définir la probabilité qu'un nodule de la thyroïde soit un cancer à partir du résultat de la cytoponction

Catégorie diagnostique Bethesda		Prévalence	Risque de malignité	Attitude clinique recommandée
I	Non diagnostique ou non satisfaisant	2-32%	1-4%	Répéter la PAF*
II	Bénin	65-74%	0-3%	Suivi clinique
III	Atypies de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée	3-18%	5-15%	Répéter la PAF
IV	(Suspicion de) néoplasie folliculaire	6-13%	15-30%	Lobectomie
V	Suspect de malignité (par exemple: carcinome papillaire)	2-8%	60-75%	Lobectomie ou thyroïdectomie**
VI	Malin (carcinome papillaire, carcinome anaplasique, carcinome médullaire, métastase, lymphome…)	3-8%	97-99%	Dépend du diagnostic (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie)

PAF: ponction à l'aiguille fine.
* Sous ultrasons et avec évaluation cytologique immédiate si disponible.
** Avec évaluation extemporanée si suspect de carcinome papillaire.

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

1er Cas Clinique (suite)

- La patiente revient avec le résultat d'une échographie
  - thyroïde modérément augmentée de volume, hyper-vasculaire
  - nodule de 13 mm de diamètre, bien limité, homogène, classé TIRADS 3
- Indication de cytoponction
  - Résultat : Bethesda 2

- **Indication maintenue de traitement à l'iode avec surveillance du nodule**

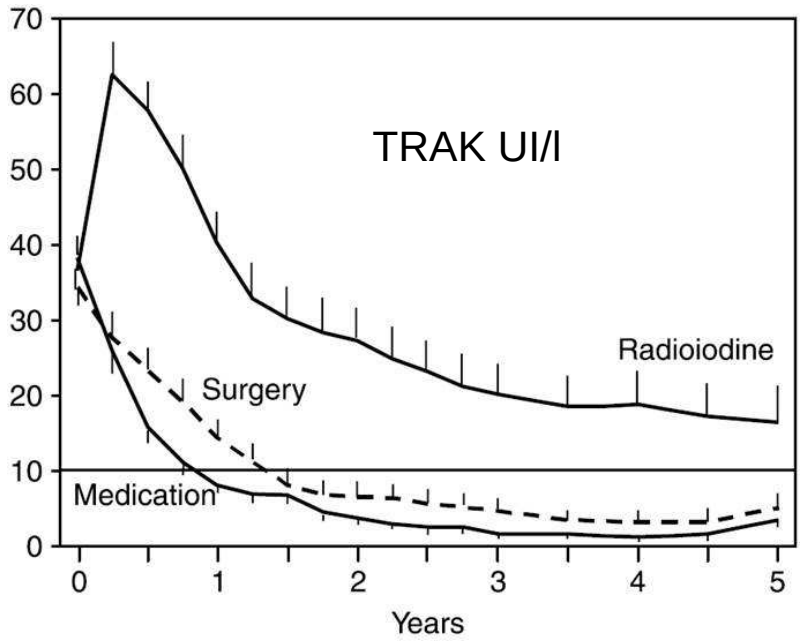
Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

- Vous lui parlez contraception dans l'optique du ttt à l'iode
- Elle vous signale qu'elle vient de rencontrer l'homme de sa vie et qu'une grossesse est envisagée à moyen terme

Cela remet-il en cause l'indication du traitement à l'iode ?

- Traitement par l'iode radioactif contre-indiqué si grossesse, et attendre 6 mois après le traitement pour une grossesse
- **Mais quel est le risque de la grossesse chez une femme aux ATCD de maladie de Basedow traitée par l'iode radioactif ?**

TRAK, iode-131 et grossesse



Laurberg, Eur J Endocrinol 2008

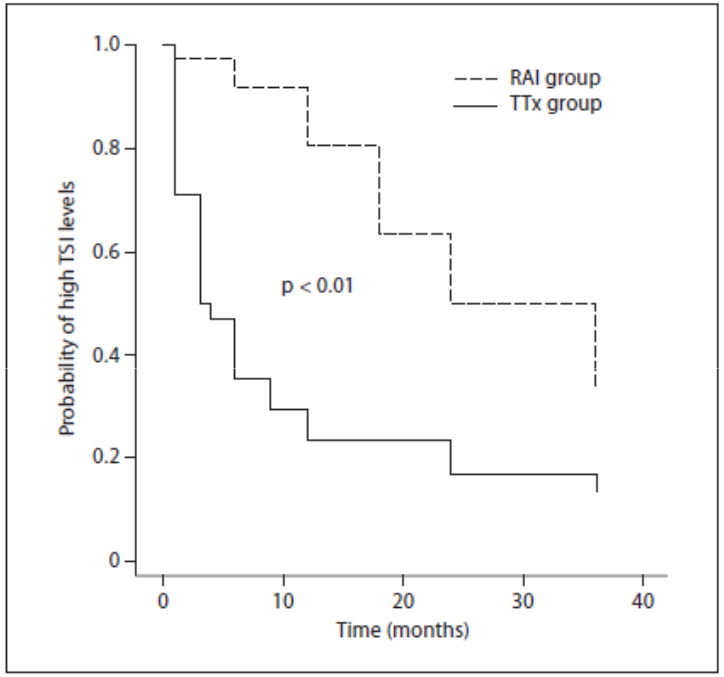


Fig. 3. Probability of persistent high TSI concentrations (>12.5 U/l) over the 36 months following TTx (n = 40) or RAI administration (n = 40).

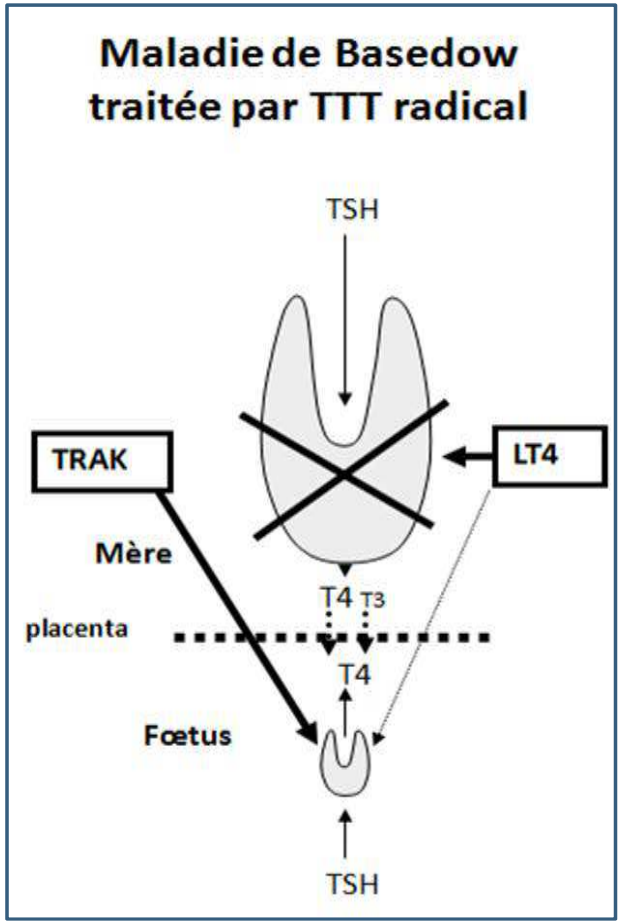
Kautbally et al, Eur Thyroid J 2012

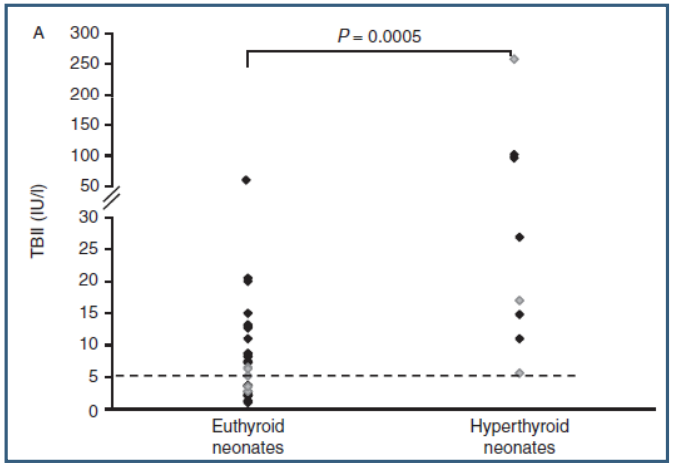
Après iode-131 :

- risque de majoration des TRAK

- normalisation plus lente et moins fréquente des TRAK

TRAK, iode-131 et grossesse



- Si TRAK+ après ttt radical (chir, iode-131), risque de stimulation de la thyroïde du fœtus et donc d'hyperthyroïdie fœtale ou néo-natale
- 

Abeillon-du Payrat, Eur J Endocrinol 2014

Attendre l'évolution des TRAK avant d'envisager une grossesse

2ème Cas Clinique

Mme B. 38 ans, mère 2 enfants, présente une maladie de Basedow

- Hyperthyroïdie sévère récidivante
- 4ème poussée malgré 3 séquences de traitement médical de 18 mois bien suivis
- Fumeuse : 10-12 cigarettes/jour
- Goitre soufflant homogène estimé à 50 grammes
- Biologie:
  - TSH < 0.01 mUI/l
  - T_4l : 49 pmol/l (11,1 – 18,8)
  - T_3l : 12,5 pmol/l (3.4 – 5.2)
  - TRAK: 17 U/l (N < 1,5)

Quel traitement proposez-vous ?

Traitement radical : chirurgie ou iode radioactif?

Goitre et iode-131

- Facteurs prédictifs de réponse à l'iode-131 :
  - Masse thyroïdienne < 62g associée à taux de guérison plus élevé (p<0,001)
    Moura-Neto, Clin Nucl Med 2012.
  - Risque d'échec augmenté si volume du goitre > 60g ou T4L initiale > 70 pmol/l
    Lewis, Ulster Med J 2013.

- L'iode radioactif reste envisageable si :
  - Goitre < 60-80 g, non compressif
  - Avec bonne fixation de l'I131, sans angle de fuite

  Et l'activité administrée pourra être modulée suivant la masse thyroïdienne

Compte tenu du volume du goitre, la chirurgie et le traitement par iode-131

peuvent donc se discuter

Quelle activité administrer ?

- Fonction de l'objectif : visée anti-toxique (60-90 Gy) ou ablative (100-300 Gy)
- Multiples méthodes de calcul : dosimétriques, dosimétriques simplifiées, non dosimétriques modulées par la masse, ou activités fixes
- Méthode de référence (formule de Marinelli) :

$$A\ (MBq) = D\ (Gy) \times M\ (g) / [0{,}042 \times F_0\ (\%) \times T_{eff}]$$

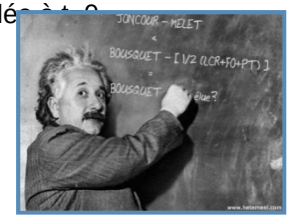
A : activité administrée en MBq

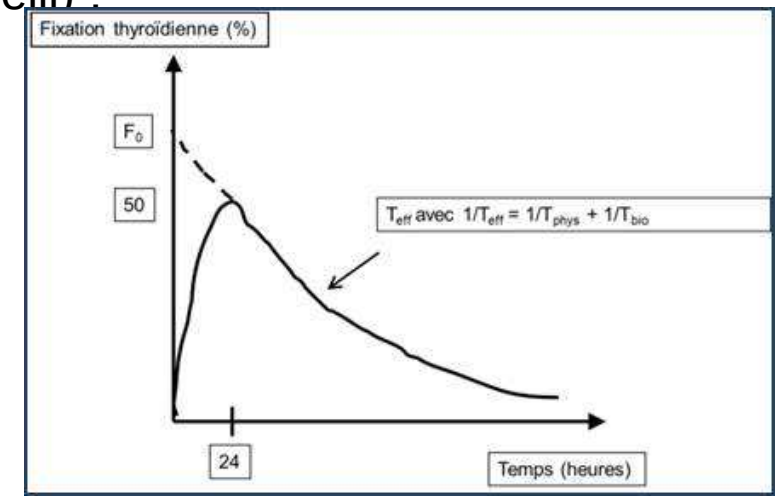
D : dose absorbée par la thyroïde en Gray (J/kg)

M : masse de la thyroïde en grammes (échographie ++)

F0 : fixation thyroïdienne extrapolé

Teff : période effective en jours





Influence de l'activité

- 1278 pts traités entre 1984 et 2006 pour hyperthyroïdie par doses fixes d'iode-131

	185 MBq	370 MBq	600 MBq
Éradication de l'hyperthyroïdie	63%	75	84%
Hypothyroïdie à 1 an	38%	49	60%

- Facteurs prédictifs : sexe féminin, FT4, absence de goitre

Taux de succès augmenté si forte dose au prix d'une majoration du risque d'hypothyroïdie.

La prédiction n'est pas meilleure si la dose est « calculée »

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Boelaert, Clin Endocrinol 2009

Iode-131 et maladie de Basedow

- **Objectif = ablation > 80% en 1 fois**
- Eviter la persistance de l'hyperthyroïdie et ses conséquences délétères

  => activités Ablatives

- Pas de preuve d'une meilleure prédiction si méthode de calcul « dosimétrique »

  => activités Fixes ou Modulées par la Masse

Peters H, Eur J Clin Invest 1995
Leslie WD, JCEM 2003

400 à 600 MBq

- 5,9 à 6,2 MBq/g
- 185 MBq si < 30 g
  370 MBq si 30-60 g
  555 MBq si > 60 g

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Mesures de radioprotection
Cadre réglementaire

- Des mesures de radioprotection doivent être mises en œuvre au décours du traitement à l'iode
- Issues de directives européennes (EURATOM 96/29, 97/43)

. Encadrent les modalités de prescription des examens et ttts utilisant

les rayonnements ionisants : justification et optimisation ++

. Précisent les limites d'exposition des personnes : public (limite de

dose), proches (contraintes de dose) et soignants

- Guide relatif au traitement I-131

Mesures de radioprotection
Pour qui ?

- Patient = limiter les fixations extra-thyroïdiennes de l'iode

  . Hydratation ++ (glandes salivaires, vessie)

  . ± laxatifs (tube digestif)

- Proches = limiter les contacts trop prolongés et rapprochés

  (surtout avec les enfants en bas âge et les femmes enceintes)

- Professionnels soignants

- Environnement = attention aux protections souillées par l'urine

Mesures de radioprotection

Combien de temps ?

- Fonction des personnes concernées :

  - Tiers => limite de dose : 1 mSv

  - Famille et amis proches => contrainte de dose

    . Enfants < 10 ans … et à naître : 1 mSv

    . 10-60 ans : 3 mSv

    . > 60 ans : 15 mSv

- Dose aux proches : hyper > cancer

  ! période effective (T_{eff}) de l'iode-131 !

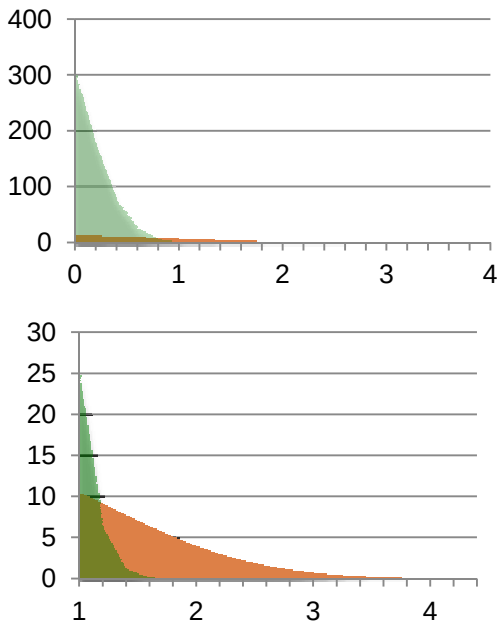
    . Hyperthyroïdie « thyroïde en place » : 4-6 jours

    ambulatoire possible si < 740 MBq

    . Cancer « post-thyroïdectomie » : 10-15 heures

    hospitalisation 2 à 5 jours

Débit de dose (µSv/h)



Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Mesures de radioprotection
Combien de temps ?

- Valeurs indicatives pour une limite ou une contrainte de dose à 1 mCi

Activité administrée	Durée des consignes
11 – 20 mCi	3 semaines
6 – 10 mCi	2 semaines
3 – 5 mCi	1 semaine
1,5 – 3 mCi	4 jours
< 1,5 mCi	1 jour

Pré-traitement par ATS ?

- Avant l'iode radioactif :
  - . Amélioration de l'état général du patient
  - . Prévention du risque d'aggravation de l'hyperthyroïdie par effet cytolytique de l'irradiation
- Après iode radioactif :
  - . Raccourcit le délai de retour en euthyroïdie
  - . Confort du patient
- Pour quels patients ?
  - . Patients fragiles : cardiothyréose
  - . Thyrotoxicose initiale sévère

On débute Néomercazole 30 mg/j en prévoyant la dose d'iode 1 mois plus tard

Faudra-t-il arrêter les ATS avant la prise d'iode ?

Quand les reprendre ?

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

- *Walter, BMJ 2007*

Méta-analyse : 14 études randomisées ; 1306 patients (660 vs. 646)

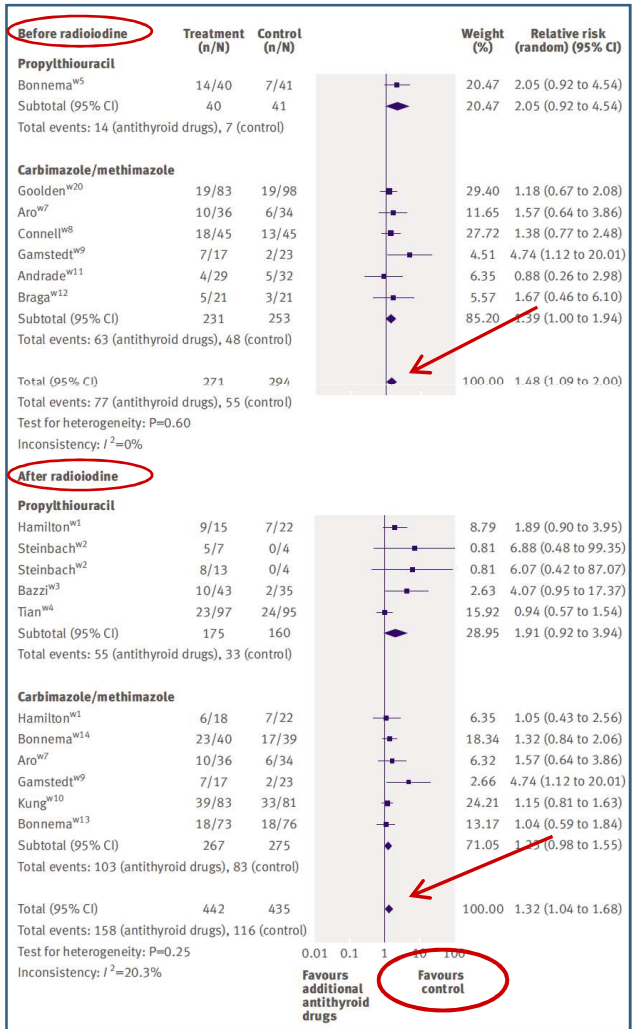
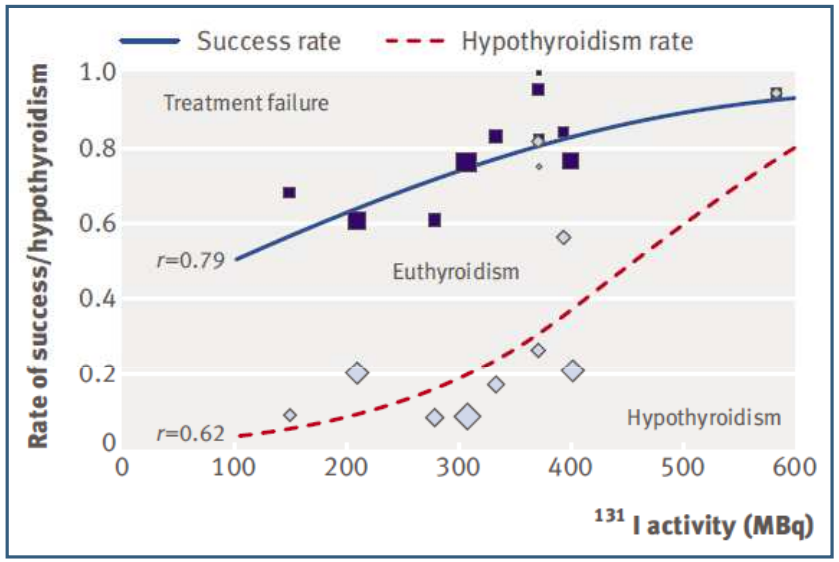


Fig 2 | Risk of treatment failure with antithyroid drugs given before or after radioiodine treatment



WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Antithyroid drugs are often used before, during, or after radioiodine treatment for hyperthyroidism

There is still disagreement about the overall beneficial and detrimental effects and the optimal sequencing of the different antithyroid drugs before or after radioiodine treatment

WHAT THIS STUDY ADDS

Adjunctive antithyroid drugs reduce the biochemical exacerbation of hyperthyroidism directly after radioiodine treatment

When given in the week before or after radioiodine, antithyroid drugs increase the failure rates and reduce the hypothyroidism rates

Arrêter les ATS 3-7 jours avant iode

ou

majorer la dose d'iode 131

± reprendre les ATS à 7-15 jours

2ème Cas Clinique (suite)

- La patiente reçoit 370 MBq d'iode-131
- Elle est revue 3 mois plus tard :

  TSH= 70 mUI/l ; T4L= 7 pmol/l (12-22)
- Introduction de L-Thyroxine

Quand réaliser le 1er bilan biologique thyroïdien ?

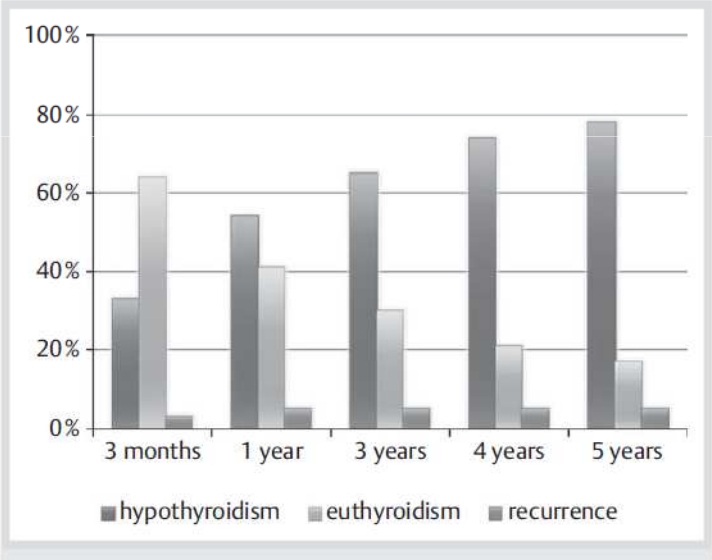
A 3-4 semaines ou à 3 mois ?

Les deux

Hypothyroïdie= effet « secondaire » attendu

- *Bakos, Exp Clin Endoc Diab 2013*

  326 patients suivis en moyenne 5,7 ans (1-11) ; 64% Basedow



- Hypothyroïdie : en général pas avant 3-4 semaines
- **Surveillance annuelle de la TSH +++**

Institut de Cancérologie de l'Ouest
Paul Papin

Ophtalmopathie et iode-131 compatibles ?

OB minime
rétraction unilatérale de la paupière supérieure droite

OB de sévérité moyenne avec atteinte globale

Institut de Cancérologie de l'Ouest
Paul Papin

Hyperthyroïdie pré-thérapeutique

Hypothyroïdie post-thérapeutique

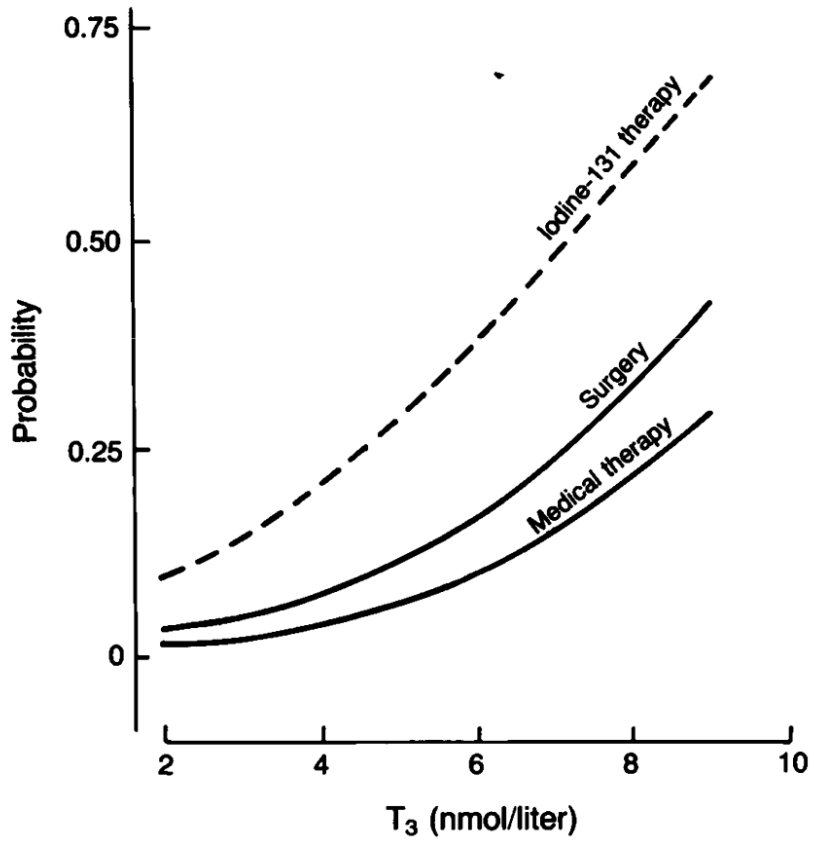


Figure 2. Probability of the Development or Worsening of Ophthalmopathy in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease.

Tallstedt et al, NEJM 1992

- *Perros, JCEM 2005*

. 72 Basedow avec ophtalmopathie stable, non ou faiblement active

. ATS avant iode-131 (n=69), arrêtés 1-2 sem avant (idem pour L-T4)

. L-T4 systématique à 2 semaines post-iode (400 MBq)

. Suivi de 12 mois :

- 3 améliorations transitoires et 1 prolongée

- 0 détérioration

AVANT : Corriger l'hyperthyroïdie

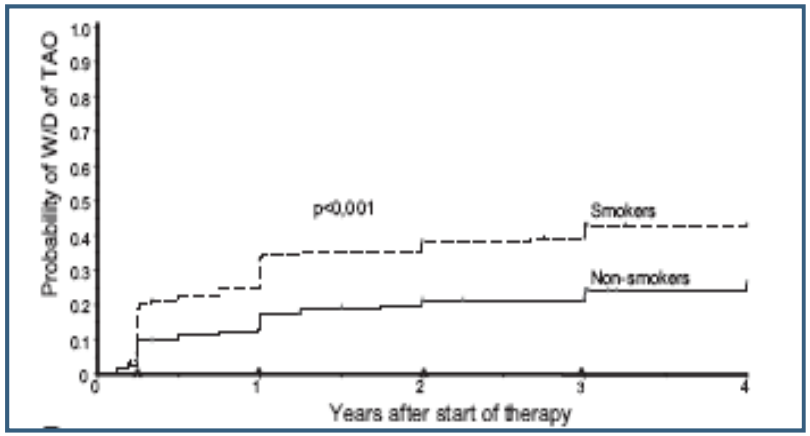
APRES : Eviter l'hypothyroïdie +++

Tabagisme

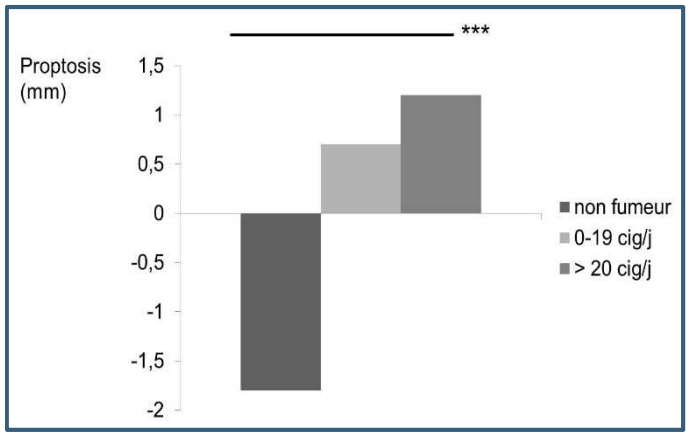
- Risque d'orbitopathie augmenté chez les fumeurs quelque soit le traitement

- Chez le fumeur, les ophtalmopathies sont :

  - plus fréquentes
  - plus sévères
  - plus résistantes
  - peuvent apparaitre après la prise d'iode



Traisk, JCEM 2009



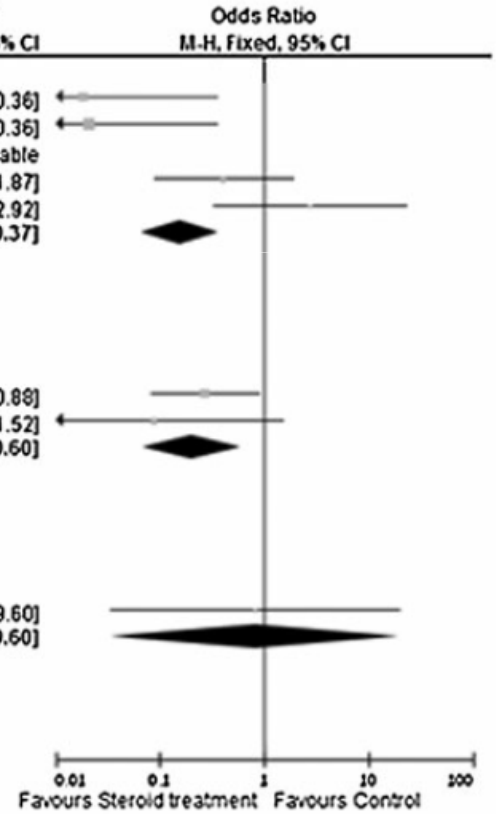
Bartalena et al, 2011

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Ophtalmopathie et iode-131
Effet préventif de la corticothérapie

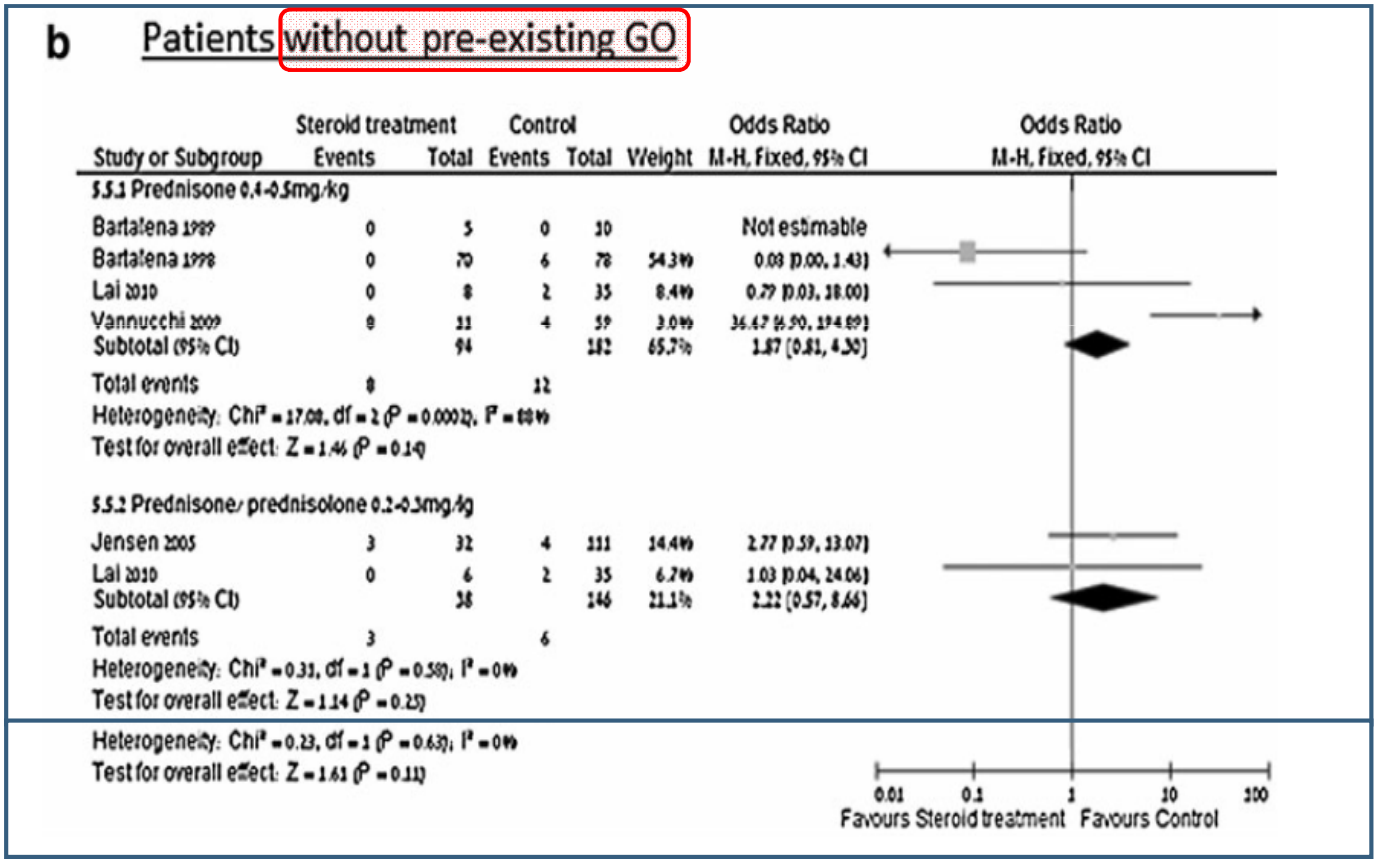
a Patients with pre-existing GO

Study or Subgroup	Steroid treatment Events	Total	Control Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
5.4.1 Prednisone 0.4-0.5mg/kg						
Bartalena 1989	0	21	9	16	19.5%	0.02 [0.00, 0.36]
Bartalena 1998	0	75	17	72	33.0%	0.02 [0.00, 0.36]
Lai 2010	0	20	0	0		Not estimable
Valsman 1997	3	25	6	24	10.0%	0.41 [0.09, 1.87]
Vannucchi 2009	2	10	2	24	1.8%	2.75 [0.33, 22.92]
Subtotal (95% CI)		151		136	64.3%	0.16 [0.06, 0.37]
Total events	5		34			
Heterogeneity: Chi² = 12.54, df = 3 (P = 0.006); I² = 76%						
Test for overall effect: Z = 4.18 (P < 0.0001)						
5.4.2 Prednisone/ prednisolone 0.2-0.3mg/kg						
Jensen 2005	4	64	12	60	21.6%	0.27 [0.08, 0.88]
Lai 2010	0	22	12	60	12.5%	0.09 [0.00, 1.52]
Subtotal (95% CI)		86		120	34.1%	0.20 [0.07, 0.60]
Total events	4		24			
Heterogeneity: Chi² = 0.55, df = 1 (P = 0.46); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.88 (P = 0.004)						
5.4.3 IV methylprednisolone						
Vannucchi 2009	0	5	2	24	1.7%	0.82 [0.03, 19.60]
Subtotal (95% CI)		5		24	1.7%	0.82 [0.03, 19.60]
Total events	0		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.12 (P = 0.90)						
Heterogeneity: Chi² = 13.42, df = 6 (P = 0.04), I² = 55%						
Test for overall effect: Z = 5.15 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 3.01, df = 2 (P = 0.60), I² = 0%						



Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Shiber, thyroid, 2015



Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Shiber, thyroid, 2015

I-131 et Orbitopathie: stratégie de prévention

Orbitopathie avant traitement

Séverité, activité

Facteurs de risque (Tabac, TRAK élevés, T3-T4 élevés)

Forme minime ou peu active sans facteur de risque
Corticothérapie= 0 ou à faible dose:
0,2-0,3 mg/kg/j pendant 6 semaines

Forme modérée, inflammatoire ± facteur de risque
Corticothérapie +++:
0,5 mg/kg/j pendant 3 mois

?

Pas d'orbitopathie mais facteur de risque

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Salvi, 2009 - Acharya, 2008 - Bartalena, 2015 - Shiber, 2015 – Perros, 2005

3ème Cas Clinique

- Patiente de 75 ans consultant pour des palpitations et une baisse de l'état général dans les suites d'un scanner avec injection d'iode
- Examen clinique : fibrillation auriculaire
- Palpation cervicale : goitre hétérogène pluri-nodulaire ancien
- Scintigraphie : nodules autonomisés
- Bilan thyroïdien :

  TSH < 0,1 mUI/l

  T4L = 18 pmol/l

  T3L = 7 pmol/l

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Nodules toxiques/autonomes et traitement par ^{131}I

- Intérêts :

  . Non invasif chez sujet en mauvais état général

  . Efficace et bien toléré en prenant certaines précautions

  . Moins d'hypothyroïdie que dans la maladie de Basedow

  . Peut permettre une réduction du volume du goitre

- Risque d'exacerbation précoce et transitoire de l'hyperthyroïdie ?

  . Elévation minime des hormones thyroïdiennes, le plus souvent sans conséquence clinique

  . Possibilité de pré-traitement : bétabloquants, ATS

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

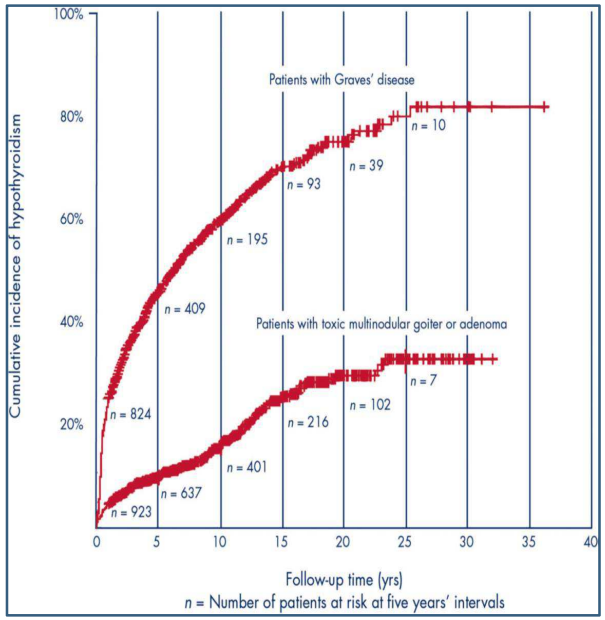
Quelle activité administrer ?

- Hyperthyroïdie autonome : activité fixe en général
  - Adénome toxique : 8-15 mCi (300-555 MBq)
  - GMNT : 15-20 mCi (555-740 MBq)

Résultats à long terme

- **Adénome toxique (AT) :**
  - **85% de guérison après 1 dose d'iode**
- **GMNT**
  - **55% à 3 mois**
  - **80% à 6 mois**

- **Incidence de l'hypothyroïdie à 25 ans : - GMNT ou AT : 32%**
  - Basedow : 82 %



Metso, Clin Endocrinol 2004

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Hyperthyroïdie fruste

Guidelines

European Thyroid Journal

Eur Thyroid J 2015;4:149–163
DOI: 10.1159/000438750

Received: December 15, 2014
Accepted after revision: July 16, 2015
Published online: August 26, 2015

The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism

Bernadette Biondi[a] Luigi Bartalena[b] David S. Cooper[c] Laszlo Hegedüs[d]
Peter Laurberg[e] George J. Kahaly[f]

- Définition : ↓ persistante TSH avec FT3 et FT4 normales
- Causes : Basedow, nodule(s) autonome(s)
- Risques :

  - passage en hyperthyroïdie vraie

  - ↑ mortalité coronarienne, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, fractures
- Traitement controversé : pas d'étude randomisée

Hyperthyroïdie fruste

- *Vadiveloo, JCEM 2011*

  - 2024 pts suivis, non traités

	2 ans	5 ans	7 ans
Hyperthyroïdie fruste	81,8%	67,5%	63%
Normothyroïdie	17,2%	31,5%	35,6%
Hyperthyroïdie	1%	1%	1,4%

Passage en hyperthyroïdie peu fréquent

Mais :

- ↗ morbidité cardio-vasculaire [HR=1,36 (1,19-1,57)]
- ↗ troubles du rythme cardiaque [HR=1,39 (1,02-1,90)]

Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Indications du traitement à l'iod

Guidelines

Eur Thyroid J 2015;4:149–163
DOI: 10.1159/000438750

Revue de la littérature par un groupe d'experts

	Grade 1 0,1 < TSH < 0,39 mUI/l	Grade 2 TSH < 0,1 mUI/l
≥ 65 ans	Treatment could be considered	Evidence that treatment is indicated
< 65 ans	No data to support treating patients	Treatment might be reasonnable in symptomatic patients

Institut de Cancérologie de l'Ouest
Paul Papin

En résumé …

- **MALADIE DE BASEDOW**

  Ne pas exclure l'iode radioactif… même en première intention

  A éviter :

  - si projet de grossesse à court terme
  - fixation faible ou nulle
  - gros goitre

  A recommander :

  - formes récidivantes ou intolérance aux ATS et petit goitre

- **GOITRES AUTONOMISES**

  Le traitement de choix

  Chirurgie recommandée dans les goitres volumineux en l'absence de contre-indication

  Recommandé : sujets âgés, altération de l'état général

  Hyperthyroïdies frustes : à voir