

# IRATHERAPIE DE LA MALADIE DE BASEDOW

## dose curative vs dose ablative

**Dr Slimane ZERDOUD**

**Département de Médecine Nucléaire**

**Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole**

1 avenue Irène Joliot-Curie  
31059 TOULOUSE Cedex 9

[zerdoud.slimane@iuct-oncopole.fr](mailto:zerdoud.slimane@iuct-oncopole.fr)



INSTITUT UNIVERSITAIRE  
DU CANCER DE TOULOUSE  
Oncopole



# Causes d'Hyperthyroïdies

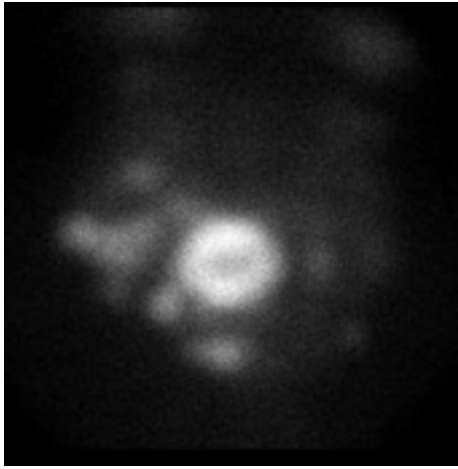
- Hyperthyroïdies d'origine auto-immune
  - Maladie de Basedow (Graves'disease)
  - Autres hyperthyroïdies auto-immunes
    - Thyroïdite du post-partum
    - Thyroïdite de Hashimoto
- Nodules thyroïdiens hypersécrétants
  - Goitre multinodulaire toxique
  - Adénome toxique
- Hyperthyroïdies iatrogènes
  - IODE (produits de contraste)
  - Hormones thyroïdiennes
  - Interféron (+++)
- Thyroïdite subaiguë de De Quervain
- Thyrotoxicose gestationnelle

Maladie de Basedow

Nodule toxique

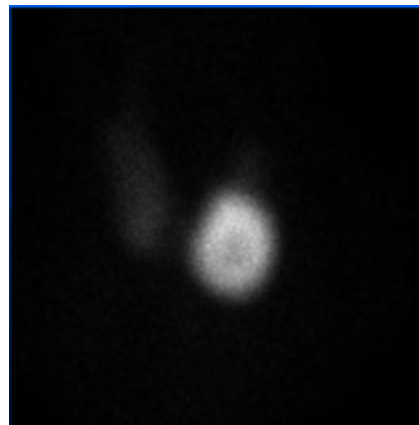
Goitre Multi-Hétéro-Nodulaire

- Causes rares
  - mutations activatrices germinales du récepteur de la TSH (maladie familiale) ;
  - métastases massives sécrétantes d'un cancer thyroïdien vésiculaire différencié ;
  - tumeurs placentaires (môles hydatiformes) ou testiculaires sécrétant de l'hCG ;
  - syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du récepteur aux hormones thyroïdiennes)
  - adénome hypophysaire (voir ce chapitre) sécrétant de la TSH (adénome thyroïdrotrope). Le profil hormonal très inhabituel doit faire rechercher ces deux étiologies.



# **GHMN**

## **Nodules toxiques autonomes et traitement par l'Iode 131**



## 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 ?
- élévation minime des hormones thyroïdiennes, le plus souvent sans conséquence clinique
- Possibilité de pré-traitement : bêtabloquants, ATS

## ***[K] If RAI therapy is chosen as treatment for TMNG or TA, how should it be accomplished?***

*[K1] Preparation of patients with TMNG or TA for RAI therapy*

### **■ RECOMMENDATION 38**

Because RAI treatment of TMNG or TA can cause a transient exacerbation of hyperthyroidism,  $\beta$ -adrenergic blockade should be considered even in asymptomatic patients who are at increased risk for complications due to worsening of hyperthyroidism (i.e., elderly patients and patients with comorbidities).

### **■ RECOMMENDATION 39**

In addition to  $\beta$ -adrenergic blockade (see Recommendations 2 and 38) pretreatment with MMI prior to RAI therapy for TMNG or TA should be considered in patients who are at increased risk for complications due to worsening of hyperthyroidism, including the elderly and those with cardiovascular disease or severe hyperthyroidism.

### **■ RECOMMENDATION 40**

In patients who are at increased risk for complications due to worsening of hyperthyroidism, resuming ATDs 3–7 days after RAI administration should be considered.

*[K2] Evaluation of thyroid nodules before RAI therapy*

■ **RECOMMENDATION 41**

Nonfunctioning nodules on radionuclide scintigraphy or nodules with suspicious ultrasound characteristics should be managed according to published guidelines regarding thyroid nodules in euthyroid individuals.

*[K3] Administration of RAI in the treatment of TMNG or TA*

■ **RECOMMENDATION 42**

Sufficient activity of RAI should be administered in a single application to alleviate hyperthyroidism in patients with TMNG.

■ **RECOMMENDATION 43**

Sufficient activity of RAI should be administered in a single application to alleviate hyperthyroidism in patients with TA.

*[K] If RAI therapy is chosen as treatment for TMNG or TA, how should it be accomplished?*



*[K4] Patient follow-up after RAI therapy for TMNG or TA*

■ **RECOMMENDATION 44**

Follow-up within the first 1–2 months after RAI therapy for TMNG or TA should include an assessment of free T<sub>4</sub>, total T<sub>3</sub>, and TSH. Biochemical monitoring should be continued at 4- to 6-week intervals for 6 months, or until the patient becomes hypothyroid and is stable on thyroid hormone replacement.

*[K5] Treatment of persistent or recurrent hyperthyroidism following RAI therapy for TMNG or TA*

■ **RECOMMENDATION 45**

If hyperthyroidism persists beyond 6 months following RAI therapy for TMNG or TA, retreatment with RAI is suggested. In selected patients with minimal response 3 months after therapy additional RAI may be considered.

## Quelle activité administrer ?

Hyperthyroïdie autonome : activité fixe en général

- Adénome toxique : 15 -20 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% dès 3 mois
- Incidence de l'hypothyroïdie à 25 ans : GMNT ou AT : 32%



# Hyperthyroïdie fruste

**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,
- ↑ démence
- risque osseux : fractures ???
- Traitement controversé : pas d'étude randomisée

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%

Vadiveloo,  
JCEM 2011

**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)]

# Indications du traitement à l'iode

Revue de la littérature  
par un groupe d'experts

Grade Age	Grade 1 $0,1 < \text{TSH} < 0,39 \text{ mUI/l}$	Grade 2 $\text{TSH} < 0,1 \text{ mUI/l}$
$\geq 65 \text{ ans}$	Treatment could be considered	Evidence that treatment is indicated
$< 65 \text{ ans}$	No data to support treating patients	Treatment might be reasonable in symptomatic patients

TABLE 10. SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM: WHEN TO TREAT

Factor	TSH ( $<0.1 \text{ mU/L}$ )	TSH ( $0.1\text{--}0.4 \text{ mU/L}$ ) <sup>a</sup>
Age $>65$ years	Yes	Consider treating
Age $<65$ years with comorbidities		
Heart disease	Yes	Consider treating
Osteoporosis	Yes	Consider treating
Menopausal, not on estrogens or bisphosphonates	Yes	Consider treating
Hyperthyroid symptoms	Yes	Consider treating
Age $<65$ years, asymptomatic	Consider treating	Observe

<sup>a</sup>Where  $0.4 \text{ mU/L}$  is the lower limit of the normal range.

18/05/2018

# **Traitement par l'ode 131 de la maladie de Basedow**

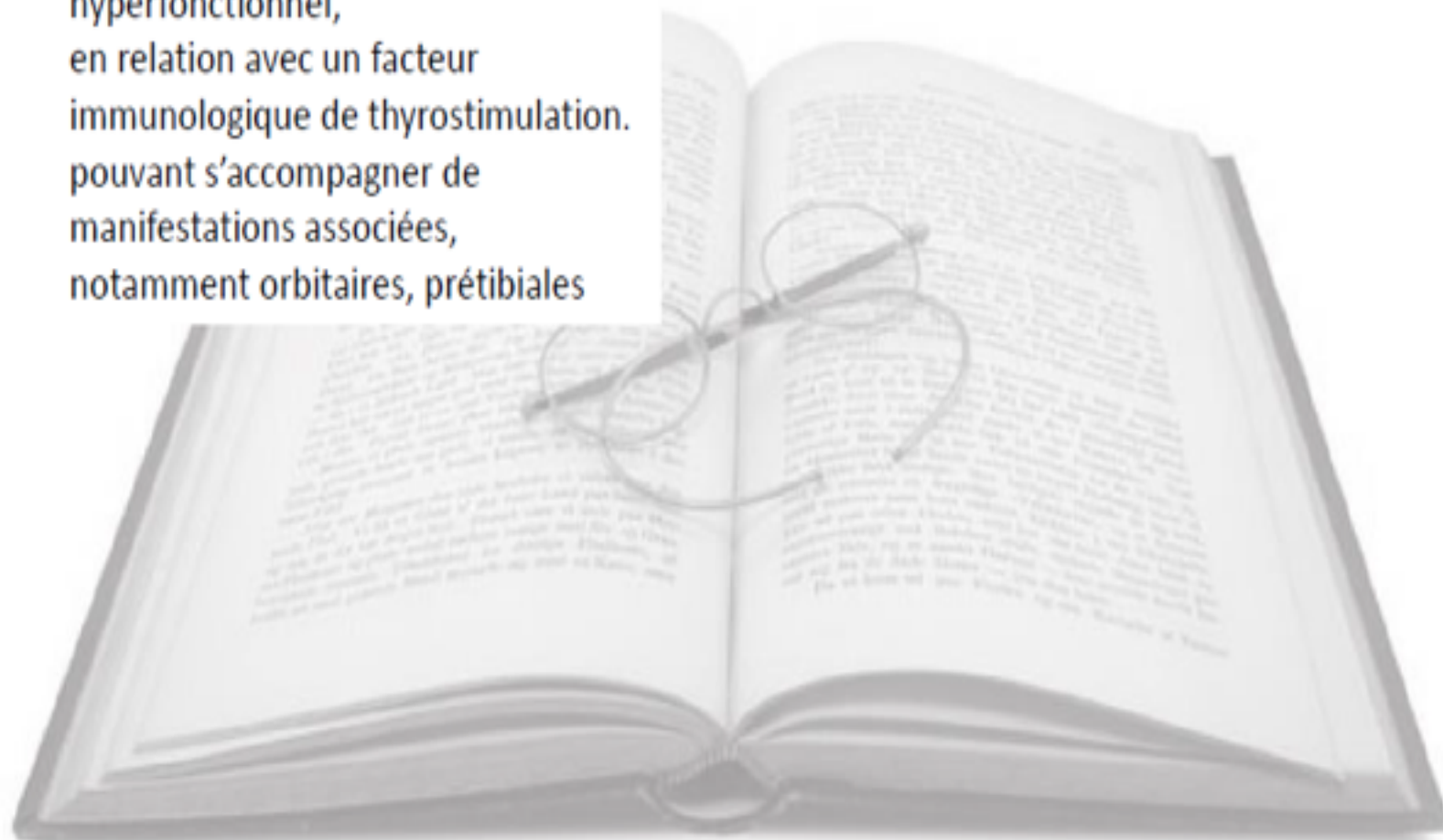
# Définition

## Maximaliste

goitre diffus, d'apparition récente,  
hyperfonctionnel,  
en relation avec un facteur  
immunologique de thyrostimulation.  
pouvant s'accompagner de  
manifestations associées,  
notamment orbitaires, prétibiales

## Minimaliste

hyperthyroïdie auto-immune

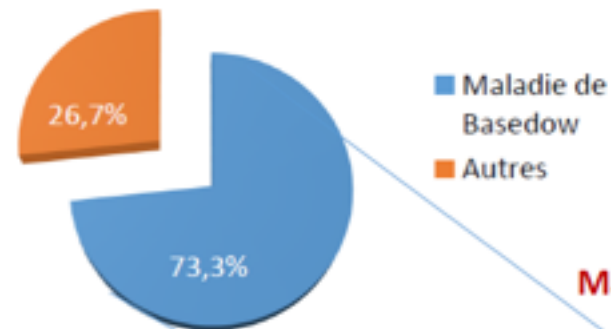


## Epidémiologie



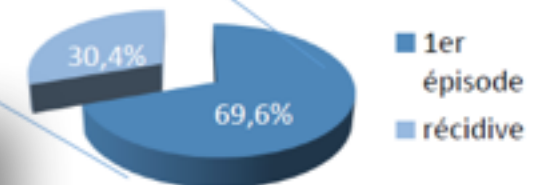
## Hyperthyroïdies en France

n = 1572



## Maladie de Basedow

n = 1152



## Epidémiologie de la maladie de Basedow (MB)

### Prévalence de l'hyperthyroïdie

0,5–2 % chez la femme

≈ 10 fois moins chez l'homme

### Incidence de l'hyperthyroïdie

25 – 30 /100 000 habitants par an

### Prévalence de la MB

≈ ¼ des hyperthyroïdies

### Incidence de la MB

20 - 25/100 000 habitants par an  
55 - 80/100 000/an femmes > 30 ans  
35 – 50/100 000/an femmes 20 à 29 ans  
rare < 20 ans

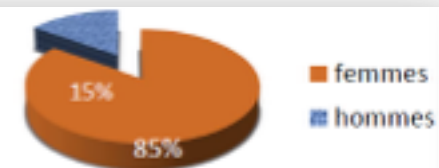
### Le risque de développer une MB au cours d'une vie

≈ 1,7 %.

2,85% chez les femmes vs 0,65% pour un homme



Sexe ratio



Âge moyen : 43 – 44 ans



# Choix du type de traitement

**R6.** Le choix entre les différents traitements de la maladie de Basedow (ATS, chirurgie ou Iode 131) doit se faire en concertation avec le patient après lui avoir expliqué les avantages et inconvénients des trois modalités thérapeutiques classiques. Un avis spécialisé est nécessaire pour choisir la meilleure alternative thérapeutique et définir le programme de surveillance

**SFE 2016**

*[C] How should overt hyperthyroidism due to GD be managed?*

**ATA 2016**

## ■ RECOMMENDATION 3

Patients with overt Graves' hyperthyroidism should be treated with any of the following modalities: RAI therapy, ATDs, or thyroidectomy.

TABLE 5. CLINICAL SITUATIONS THAT FAVOR A PARTICULAR MODALITY AS TREATMENT FOR GRAVES' HYPERTHYROIDISM

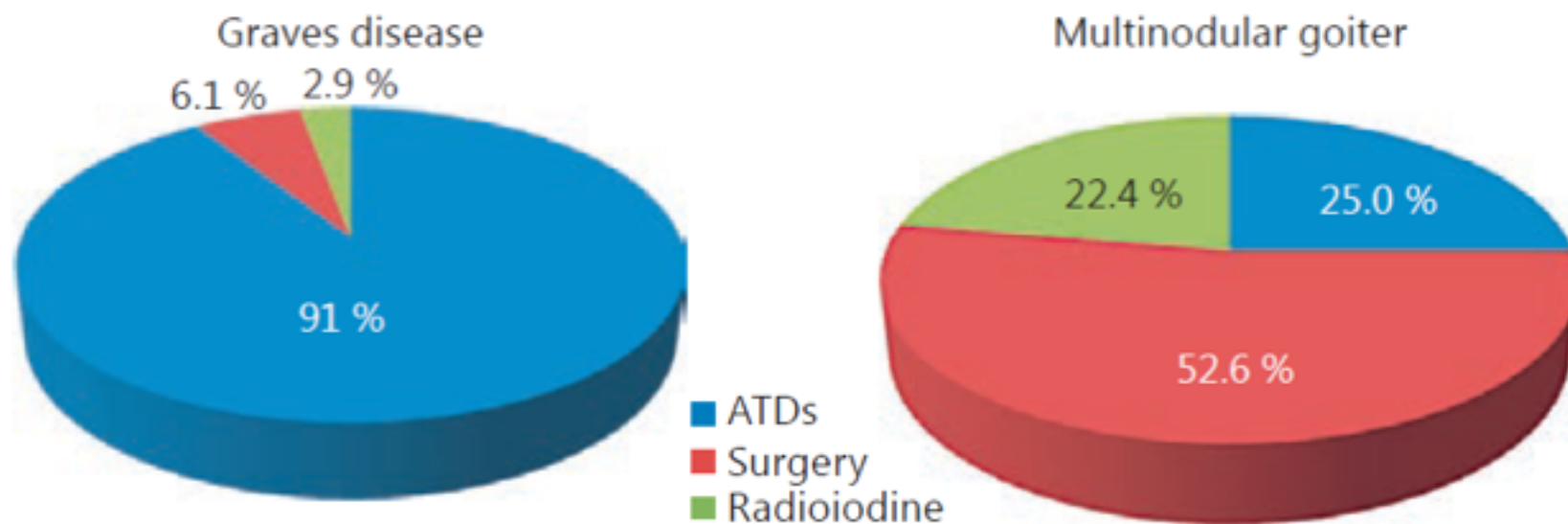
ATA 2016

<i>Clinical situations</i>	<i>RAI</i>	<i>ATD</i>	<i>Surgery</i>
Pregnancy <sup>a</sup>	x	√√ / !	√ / !
Comorbidities with increased surgical risk and/or limited life expectancy	√√	√	x
Inactive GO	√ b	√	√
Active GO	√	√√	√√
Liver disease	√√	!	√
Major adverse reactions to ATDs	√√	x	√
Patients with previously operated or externally irradiated necks	√√	√	!
Lack of access to a high-volume thyroid surgeon	√√	√	!
Patients with high likelihood of remission (especially women, with mild disease, small goiters, and negative or low-titer TRAb)	√	√√	√
Patients with periodic paralysis <sub>thyrotoxic periodic paralysis</sub>	√√	√	√√
Patients with right pulmonary hypertension, or congestive heart failure	√√	√	!
Elderly with comorbidities	√	√	!
Thyroid malignancy confirmed or suspected	x	-	√√
One of more large thyroid nodules	-	√	√√
Coexisting primary hyperparathyroidism requiring surgery	-	-	√√

√√=preferred therapy; √=acceptable therapy; !=cautious use; -=not first-line therapy but may be acceptable depending on the clinical circumstances; X=contraindication.

<sup>a</sup>For women considering a pregnancy within 6 months, see discussion in Section [T2].

<sup>b</sup>Table 14 describes the use of RAI in GO in detail, considering disease activity, severity, and other risk factors for GO progression.



**Fig. 1.** Therapeutic management of hyperthyroidism depending on cause. ATDs, antithyroid drugs.

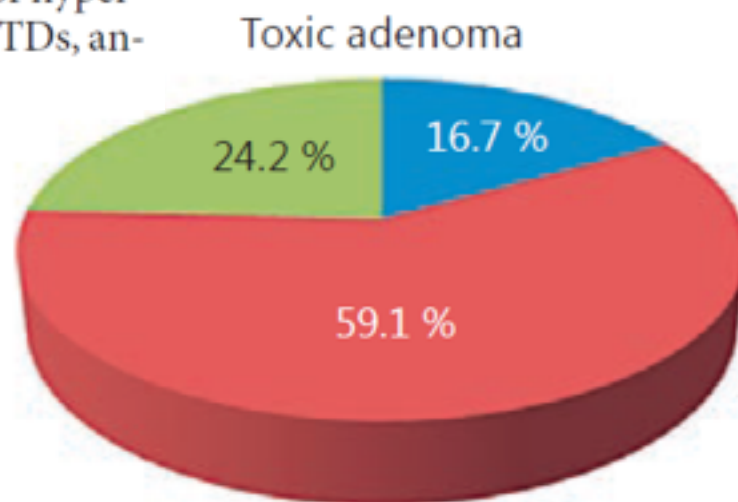


TABLE 1: Demographic characteristics and index therapy according to decades.

	Whole study 1968–2007	Group A 1968–1977	Group B 1978–1987	Group C 1988–1997	Group D 1998–2007
Total number of GT patients (%)	3737 (100%)	436 (11.7%)	755 (20.2%)	1185 (31.7%)	1361 (36.4%)
<i>Index treatment used</i>					
Antithyroid drugs	320 (8.6%)	27 (6.2%)	47 (6.2%)	76 (6.4%)	170 (12.5%)
Radioactive iodine	2274 (60.1%)	157 (36%)	371 (49.1%)	830 (70%)	916 (67.3%)
Surgery	873 (23.4%)	210 (48.2%)	293 (38.8%)	212 (17.9%)	158 (11.6%)
Surgery + RAI	87 (2.3%)	31 (7.1%)	28 (3.7%)	18 (1.5%)	10 (0.7%)

GT: Graves' thyrotoxicosis; std dev: standard deviation; RAI: radioactive iodine.

In conclusion, the treatment of Graves' disease in a Scottish Health Authority has evolved over the last 40 years favouring the early use of RAI in almost 70% of patients. This is compatible with common practice in the United States where the vast majority of patients are treated with RAI with or without ATDs. A higher dose of radiation ( $>740$  MBq) is recommended to prevent recurrence and achieve remission.

## ATS et rémission

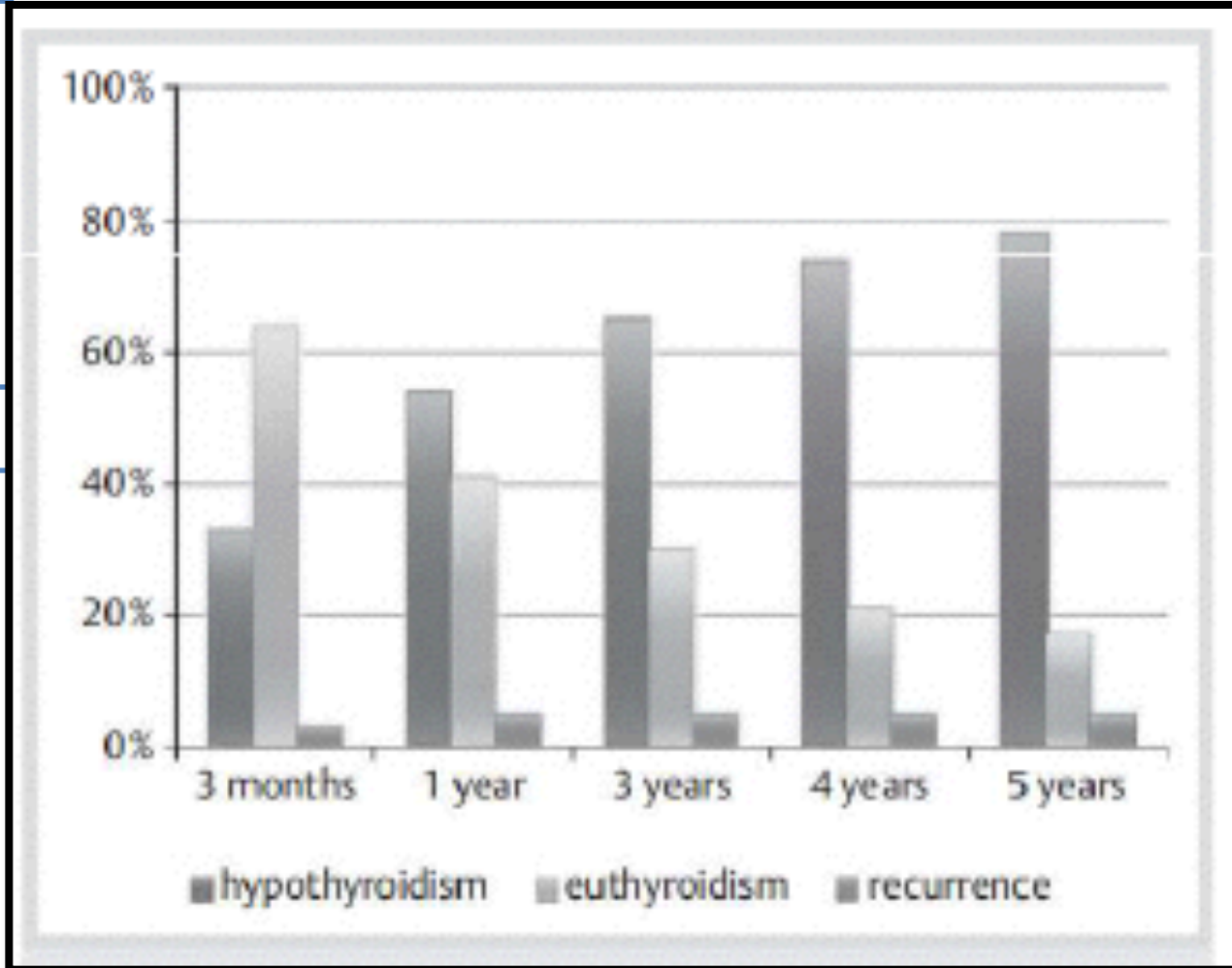
- United States : environ 20%–30% après 12–18 mois d'ATS.
- Europe et Japan : 50%–60% de rémission à 5–6 ans de la fin du traitement.
- Pas d'influence du nombre de cures d'ATS ou par une durée plus longue > 18 mois.
- Moins bons répondeurs : fumeurs (surtout sexe masculin) et gros goîtres (> 80 g).
- Fortes doses initiales d'ATS : pas d'influence sur le taux de rémission mais risque augmenter le risque d'E.S.



## Hypothyroïdie= effet « secondaire » attendu

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**  
**+++**



# *[D] If RAI therapy is chosen, how should it be accomplished?*

**ATA 2016**

**SFE  
2016**

## *[D2] Administration of RAI in the treatment of GD*

### ■ **RECOMMENDATION 8**

Sufficient activity of RAI should be administered in a single application, typically a mean dose of 10–15 mCi (370–555 MBq), to render the patient with GD hypothyroid.

### ■ **RECOMMENDATION 9**

A pregnancy test should be obtained within 48 hours prior

### ■ **RECOMMENDATION 10**

The physician administering RAI should provide written advice concerning radiation safety precautions following treatment. If the precautions cannot be followed, alternative therapy should be selected.

### **Quelle activité administrer?**

**R30.** Dans le cadre de la maladie de Basedow, une stratégie dite « ablative » paraît la plus appropriée. En conséquence, l'activité d'iode 131 administrée doit permettre l'obtention d'une hypothyroïdie.

**R33-a.** Un test de grossesse de moins de 72h doit être obtenu pour toute femme en âge de procréer.

**R33-b.** L'allaitement doit être interrompu au moins 4 semaines avant l'administration d'iode 131 et définitivement.

**R33-c.** L'administration du traitement par l'iode 131 doit être suivi de la prescription d'une contraception efficace pour une durée de 6 mois.

**R34.** Le médecin délivrant la radioactivité doit fournir au patient une information orale et écrite concernant les précautions à prendre à la suite du traitement par 131I.

# Un ancien traitement



## [RADIOACTIVE IODINE IN THE STUDY OF THYROID PHYSIOLOGY: VII. The Use of Radioactive Iodine Therapy in Hyperthyroidism](#)

SAUL HERTZ, M.D.; ARTHUR ROBERTS, Ph.D.

*JAMA*. 1946;131(2):81-86.

doi:10.1001/jama.1946.02870190005002.

## [THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM WITH RADIOACTIVE IODINE](#)

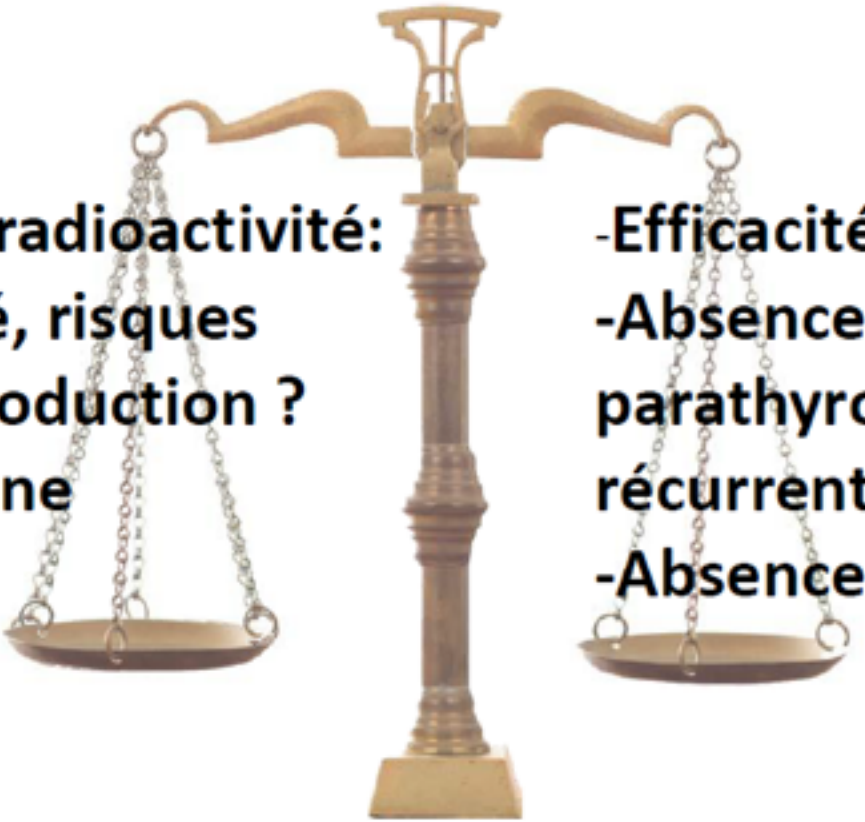
EARLE M. CHAPMAN, M.D.; ROBLEY D. EVANS, Ph.D.

*JAMA*. 1946;131(2):86-91.

doi:10.1001/jama.1946.02870190010003.

The pattern of increased mortality from hyperthyroidism seems to reflect acute complications of severe hyperthyroidism in the first year, atrial fibrillation and its complications, and decreases in bone density. This study suffers from a lack of detailed information about the hyperthyroid subjects, and the lack of a control group not treated with radioiodine. Nevertheless, the data are a reminder that hyperthyroidism can have long-term consequences in addition to the short-term ones that are often the focus of treatment.

Franklyn JA et al. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. N Engl J Med 1998 Mar 12 338 712-718



**-Secondaire à la radioactivité:**  
**cancer, mortalité, risques**  
**vasculaires, reproduction ?**  
**-Aggravation d'une**  
**ophtalmopathie**

**Inconvénients**

**-Efficacité**  
**-Absence de risque**  
**parathyroïdien et**  
**récurrentiel**  
**-Absence de cicatrice**

**Avantages**

# Traitement par l'iode radioactif

## Hospitaliser ?

• Allemagne	2 mCi
• Suisse	5 mCi
• Grèce	15 mCi
• France	20 mCi
• RU	20 mCi
• Italie	30 mCi
• USA	30 mCi

## Avantages :

- Traitement non invasif,
- Pas de cicatrice, **un jour d'hospitalisation**
- Traitement efficace : 70-80% après 1<sup>ère</sup> dose
- Préparation plus simple
- Faible coût (80 € pour 1 gélule de 555 MBq : 15 mCi)
- **En particulier si :**
  - Intolérance aux ATS ( bêtabloquants)
  - Hyperthyroïdie modérée avec : Thyroïde de petit volume
  - Pas d'orbitopathie active

**Possible en  
ambulatoire**



# Contre-indications à l'Iode131

## R26. Absolues:

- Grossesse ou projet de grossesse dans les 4 à 6 mois (délai minimum permettant d'obtenir une euthyroïdie et de respecter les contraintes de radioprotection)
- Allaitement
- Nodule thyroïdien suspect de cancer thyroïdien sur les données cytologiques
- Incapacité du patient à suivre les règles de radioprotection

## R27. Relatives

- Incontinence urinaire
- Dialyse
- Goitre compressif
- **Orbitopathie sévère et/ou active** (Score d'Activité Clinique  $\leq 3$ ) –
- Projet de grossesse : TRAb  $\uparrow$  suites du traitement par Iode 131
- Fixation thyroïdienne de l'iode  $< 5\%$

# Mesures de radioprotection

## Cadre réglementaire



Des mesures de radioprotection doivent être mises en œuvre au décours du traitement à l'iode 131

👉 *Issues de directives européennes (EURATOM 96/29, 97/43)*

Encadrent les modalités de prescription des examens et traitements 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)
- $\pm$  laxatifs (tube digestif)

**Professionnels soignants** : Environnement = attention aux protections souillées par l'urine

- à domicile (décharges publics et balises !!!!!!!)
- maisons de retraites ou convalescences

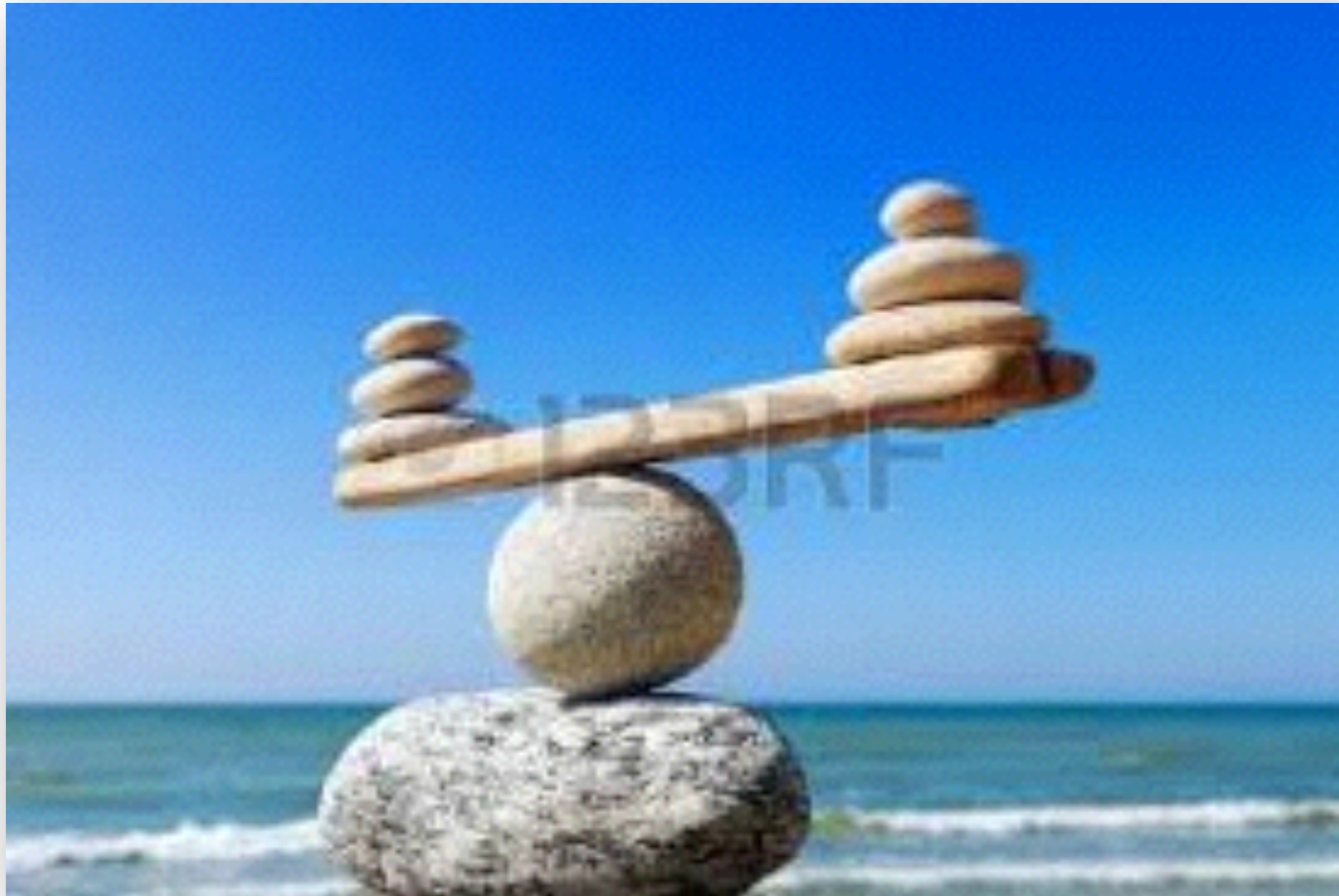
**Proches** = limiter les contacts trop prolongés et rapprochés

- surtout avec les enfants en bas âge
- et les femmes enceintes

- ☐ **Dose ablative ou dose curative ???**
- ☐ **Dose fixe ou calculée ???**
- ☐ **Faible dose ou forte dose ???**

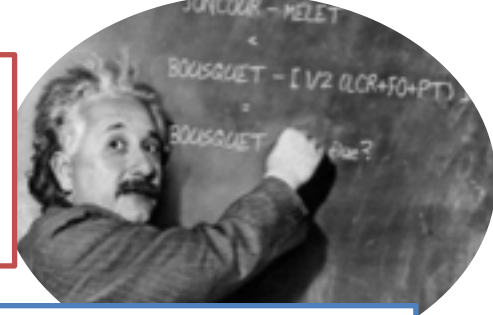


- ☐ **Dose fixe ou calculée ???**
- ☐ Faible dose ou forte dose ???
- ☐ Dose ablative ou dose curative ???





# Dose fixe ou calculée ??? Quelle activité administrer ?



- Fonction de l'objectif :
  - visée anti-toxique (60-90 Gy)
  - ou ablatrice (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) :

$$A \text{ (MBq)} = D \text{ (Gy)} \times M \text{ (g)} / [0,042 \times F0 \text{ (\%)} \times T_{\text{eff}}]$$

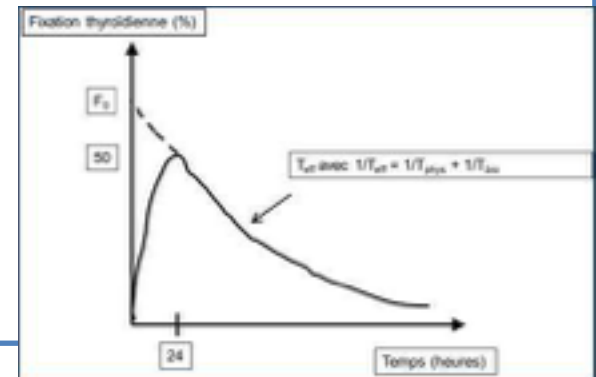
A : activité administrée en MBq

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

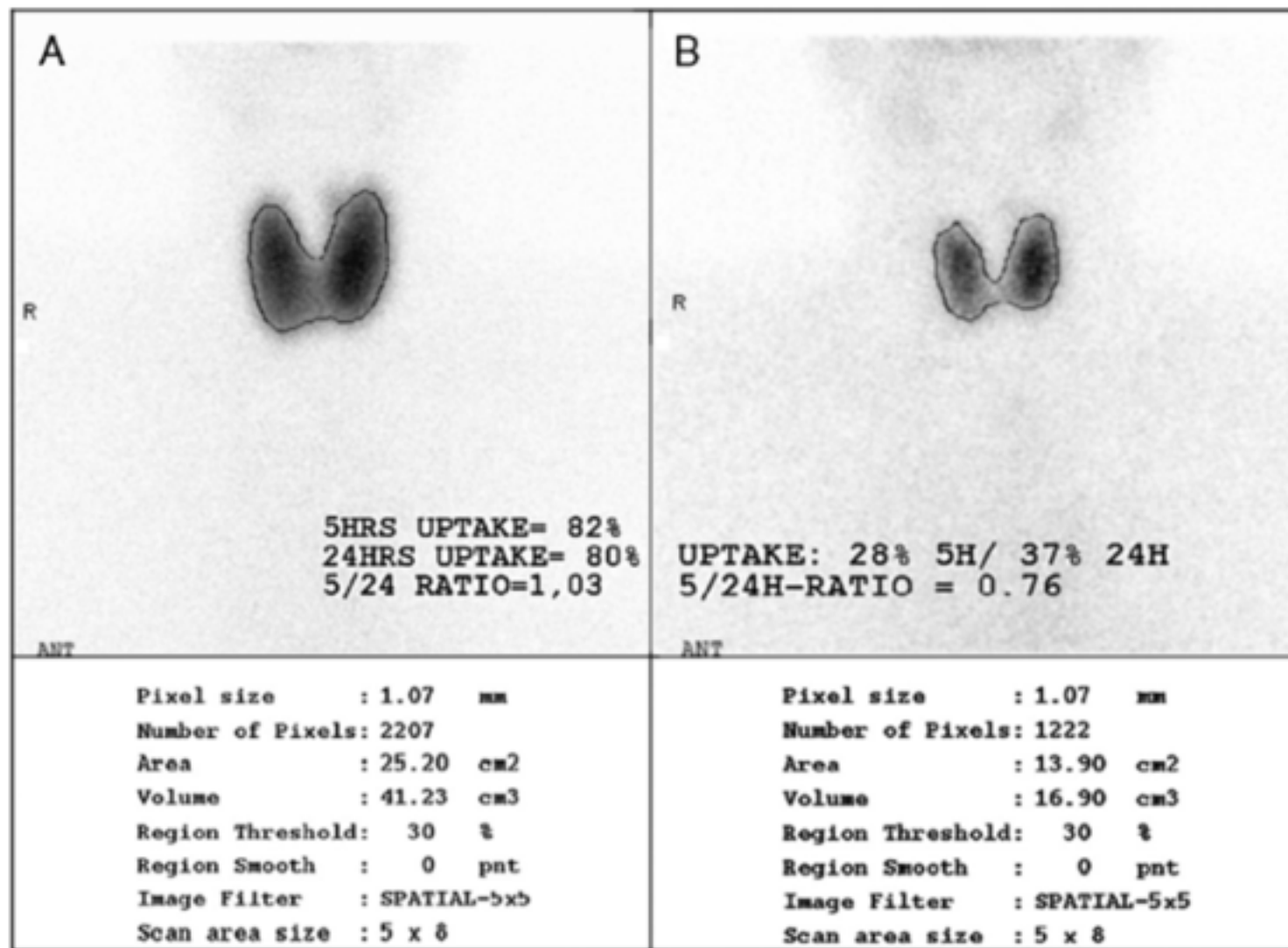
M : masse de la thyroïde en grammes (échographie ++)

F0 : fixation thyroïdienne extrapolée à t=0

Teff : période effective en jours



# Taux de Fixation



**FIGURE 1.** A, A 47-year-old female patient with a high iodine uptake ratio ( $\geq 0.8$ ) developed recurrent hyperthyroidism within a year after receiving initial  $^{131}\text{I}$  therapy with a double dose of 385 MBq (10.4 mCi). B, After a second  $^{131}\text{I}$  therapy with a single dose of 170 MBq (4.6 mCi), she developed hypothyroidism within 5 months.  $D = V \times (100 / U) \times C$ .  $D$  is  $^{131}\text{I}$  activity (MBq) to be administered;  $V$ , thyroid gland volume (mL);  $U$ , 24-hour  $^{131}\text{I}$  uptake (%);  $C$ , 3.7 or 7.4 MBq/mL of thyroid volume.

## Taux de Fixation

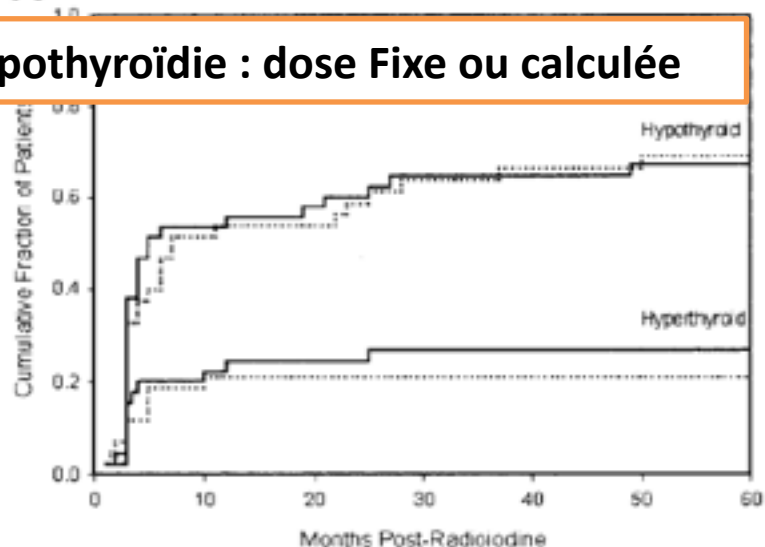
**TABLE 2.** Multivariate Logistic Regression Model of Factors Positively and Independently Associated With Recurrent Hyperthyroidism Following  $^{131}\text{I}$  Therapy

Factor	OR	95% CI	<i>P</i>
5/24-h Uptake ratio			0.001
<0.8	1		
$\geq 0.8$	2.98	1.59–5.59	
Thyroid volume, mL			0.000
<25	1		
25–50	1.99	1.02–3.89	
>50	5.30	2.39–11.76	
Administered activity, mean $\pm$ SD, MBq/mL			0.001
$3.7 \pm 0.44$	1		
$7.4 \pm 1.09$	0.34	0.18–0.62	

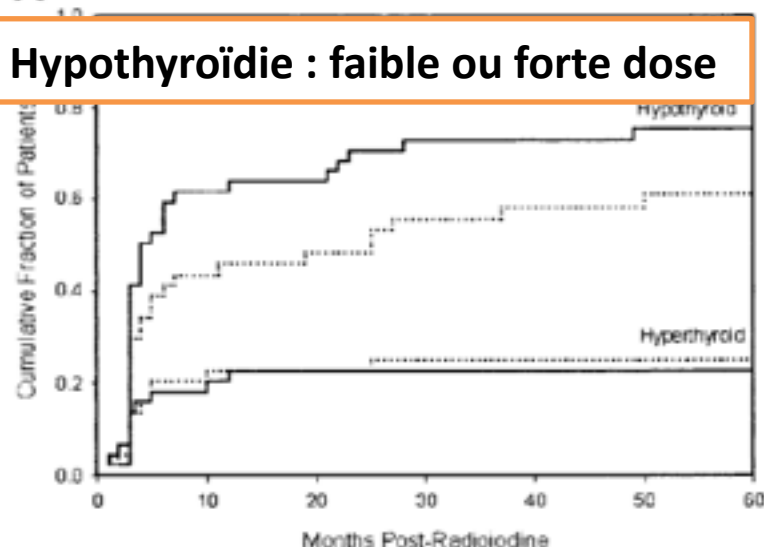
- ☐ Dose fixe ou calculée ???
- ☒ **Faible dose ou forte dose ???**
- ☐ Dose ablative ou dose curative ???



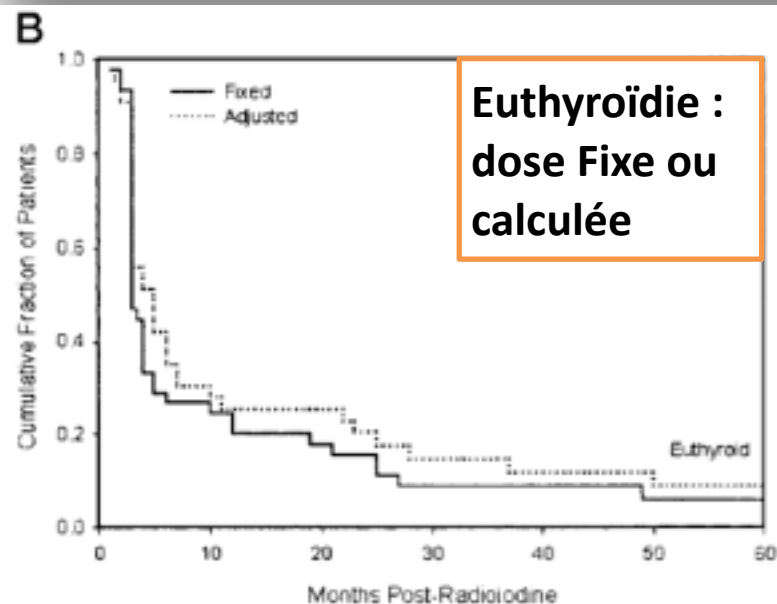
## Hypothyroïdie : dose Fixe ou calculée



## Hypothyroïdie : faible ou forte dose



## Euthyroïdie : dose Fixe ou calculée



## Euthyroïdie : faible ou forte dose

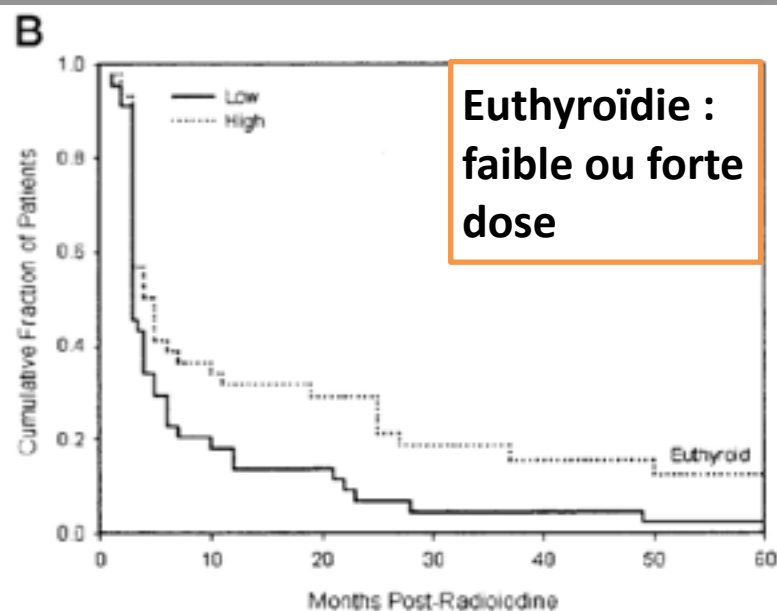


FIG. 1. Cumulative thyroid outcomes after radioiodine when calculated using a fixed (*solid*) vs. an adjusted (*dotted*) dose method. A, Persistent/recurrent hyperthyroidism or permanent hypothyroidism. B, Euthyroidism.

FIG. 2. Cumulative thyroid outcomes after radioiodine when calculated using a low (*solid*) vs. a high (*dotted*) dose method. A, Persistent/recurrent hyperthyroidism or permanent hypothyroidism. B, Euthyroidism.

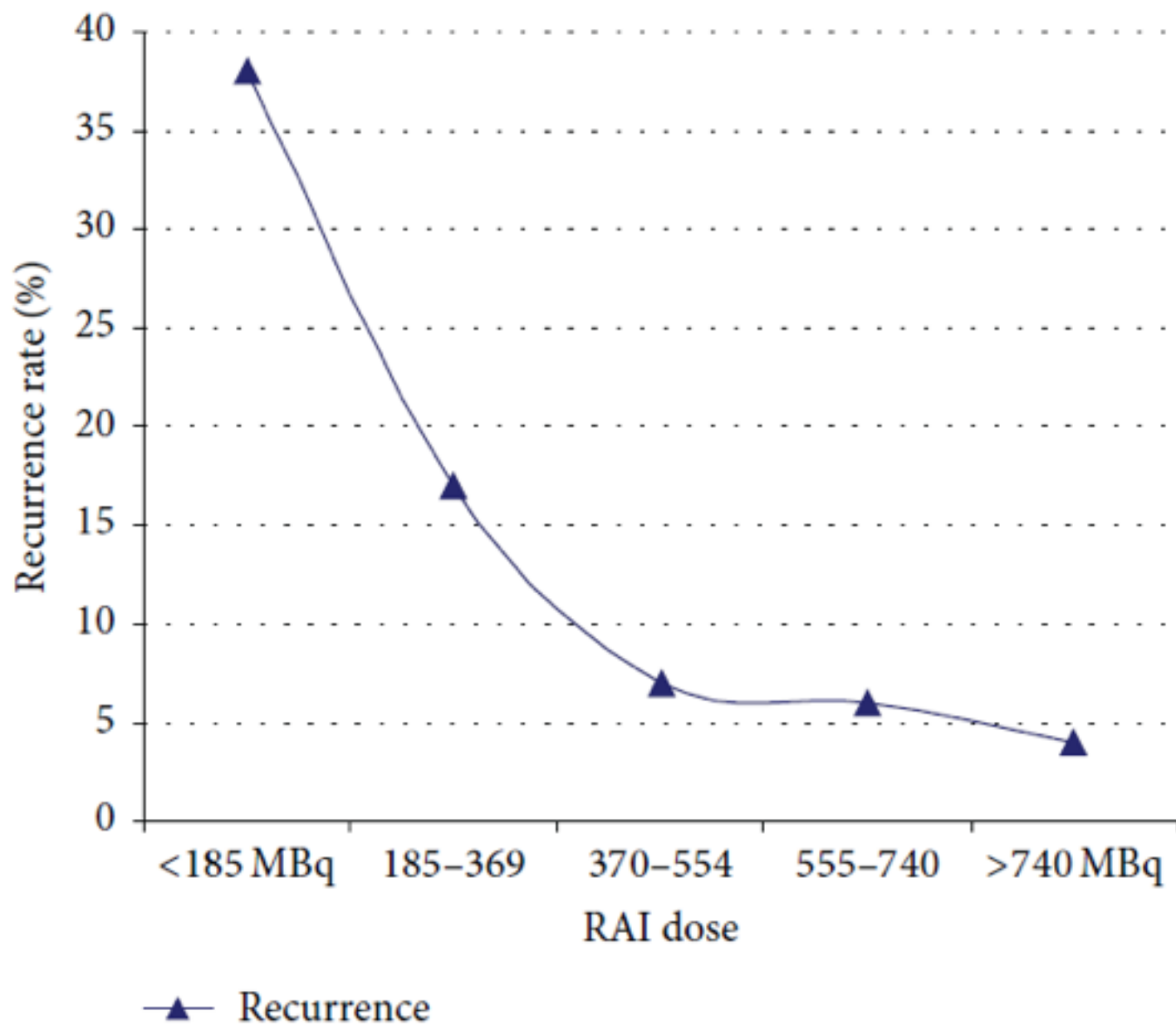


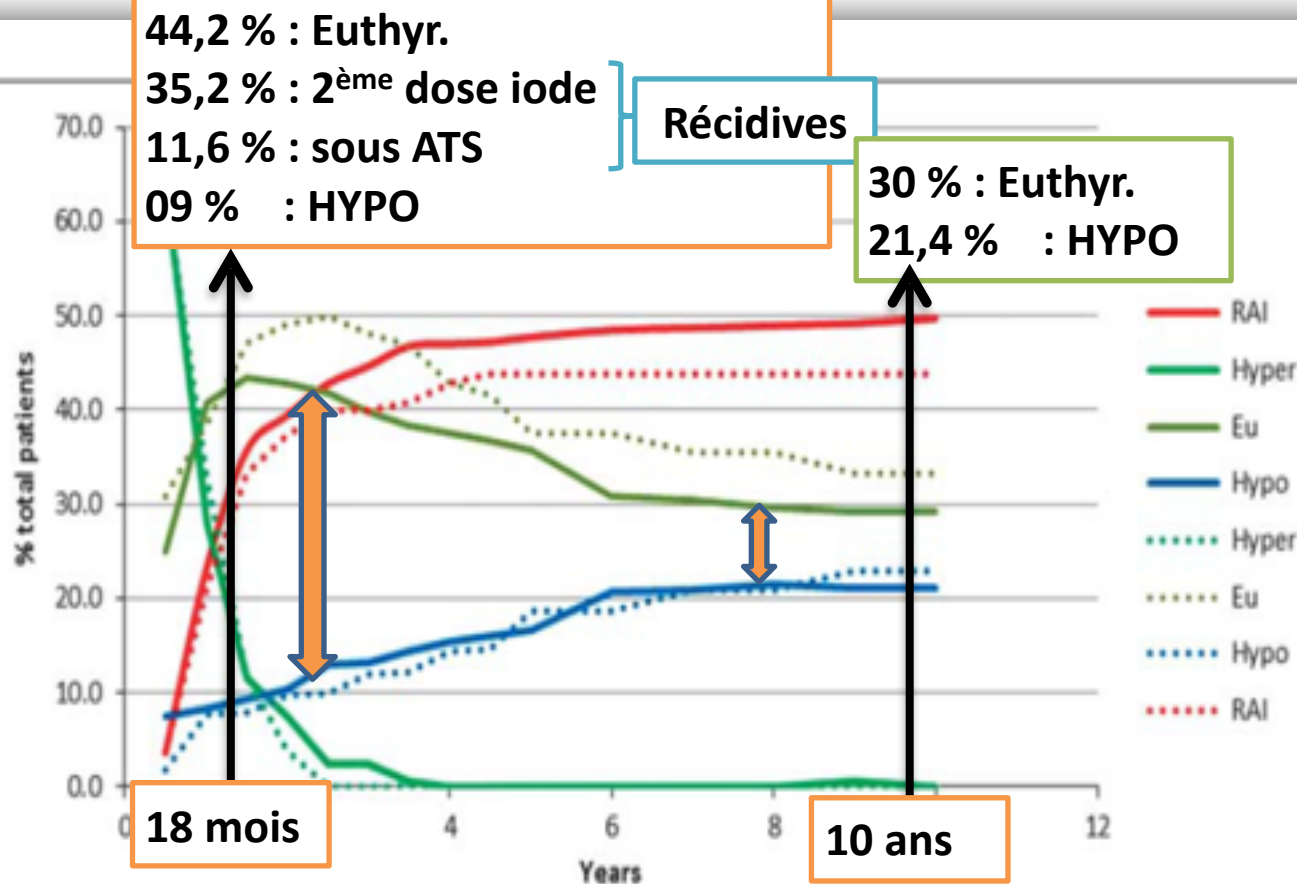
FIGURE 4: Recurrence rate in relation to RAI dose.



- ☐ Dose fixe ou calculée ???
- ☐ Faible dose ou forte dose ???
- ☒ **Dose ablative ou dose curative ???**



Fig. 1



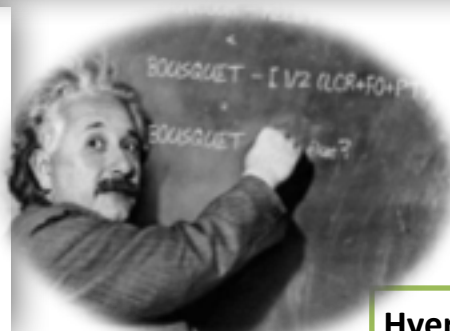
Treatment outcomes for patients with Graves' disease ( $n=227$ ) (solid lines) and for Graves with nodules ( $n=57$ ) (dotted lines). EU, euthyroidism; hypo, hypothyroidism; hyper, hyperthyroidism; RAI, radioactive iodine.

#### Dosimetry

The activity ( $A$ ) of  $^{131}\text{I}$  needed to deliver 60 Gy to the thyroid was calculated from the following equation on the basis of the Medical Internal Radiation Dose schema:

$$A = \frac{60 \times M}{0.037 \times U \times T}$$

where 60 is the target thyroid absorbed dose (Gy),  $M$  is the mass of the thyroid (g),  $U$  is the maximum uptake in the thyroid (%) and  $T$  is the effective half-life in the thyroid (days).



**« viser  
l'Euthyroïdie »**

## En résumé ...

### MALADIE DE BASEDOW

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

**A éviter** : si projet de grossesse à court terme .....TRAK....

Si Euthyroïdie souhaitée : tenir compte absolument

- Du volume
- Du taux de fixation si possible 2 temps > 24 H
- Du temps de résidence
- Dose d'irradiation > 40 Gy et < 100 Gy

### **A recommander +++++++:**

- formes récidivantes ou intolérance aux ATS et petit goitre
- 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.....

**Merci pour votre  
attention**

