

Nodule autonome à TSH normale Abord scintigraphique: quel traceur?

Isabelle Keller

Médecine nucléaire, St Antoine - Tenon Pr Talbot

4 Juin 2016

Scintigraphie thyroïdienne

2 traceurs : Iode 123 ou 99mTc-pertechnétate

→ captés par le transporteur NIS au pôle basal du thyrocyte

→ analyse qualitative de la distribution du traceur

Le plus utilisé : ^{99m}Tc -pertechnétate

- émetteur γ (140keV) période 6h
- injection de 74 à 185 MBq de $^{99m}\text{TcO}_4^-$
- imagerie 20 min après
- disponibilité optimale, peu coûteux mais n'est pas organifiable

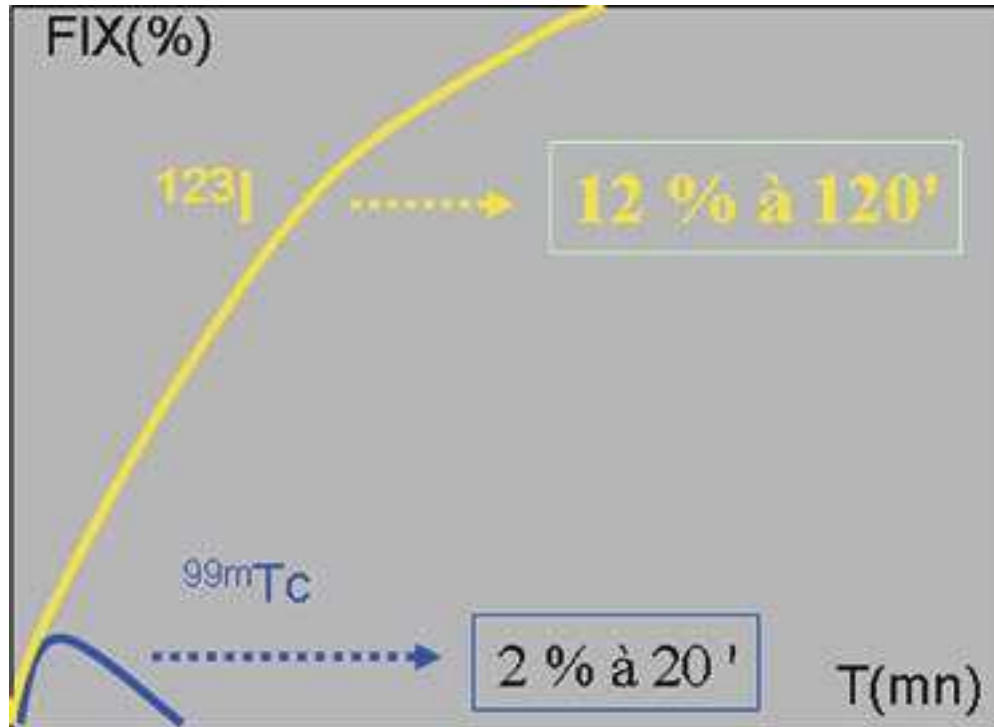
→ image moins contrastée qu'en iode 123
→ ne permet pas de quantification précise (captage moyen entre 0 et 4%)

Le plus physiologique: Iode 123

- émetteur γ (159 KeV) période 13h
- injection de 7 à 10 MBq
- imagerie 2 heures après
- traceur physiologique de référence: pénètre le compartiment colloïdal pour y être organifié par la thyroperoxydase sur la thyroglobuline

→ permet une quantification de la fixation

Scintigraphie thyroïdienne quantifiée I123



J.Clerc; J Radiol. 2009 Mar; 90:371-91

La fixation de l'iode 123 croît rapidement avec le temps, de façon presque linéaire, pour atteindre une valeur moyenne de **12 % à 120 mn en France et pour une valeur normale de TSH.**

Le 99mTc n'a qu'une fixation maximale de 2 % (0 – 4) atteinte à 20 minutes, du fait de sa localisation exclusivement thyrocytaire.

Syndrome d'autonomisation

- Souvent secondaire à des mutations activatrices du récepteur de la TSH ou de la protéine de couplage G α
- Tout ou une partie de la sécrétion thyroïdienne s'effectue **indépendamment** de la stimulation physiologique par la TSH, en dehors de tout contexte d'autoimmunité (TSI négatifs)

→ **caractère non freinable ou indépendant de la sécrétion thyroïdienne**

- hypersécrétion chronique modérée d'hormones thyroïdiennes qui restent normales, associée à un taux de TSH fluctuant dans les valeurs basses de la norme.

Diagnostic du syndrome d'autonomisation: quantification lors de la scintigraphie thyroïdienne I¹²³

Le caractère non freinable de la sécrétion peut être prédit en utilisant
la relation de quantification liant la fixation de l'iode 123 au taux de TSH

- En moyenne **dans le tissu physiologique**, en France, dans les valeurs basses de TSH < 0,8 mU/l
1 % de fixation correspond à une stimulation physiologique par **0,1 mU/l de TSH**
- Permet de prévoir dans plus de 90 % des cas si la fixation est **adaptée ou non à la TSH**
- **Suspicion d'autonomie si taux de fixation inadapté à la TSH**

Pour des valeurs basses de TSH (0,1-0,8 mU/L), **si fixation à 2h > 10 x TSH (mU/l) + 2**

4 sous variétés de syndrome d'autonomisation

L'image scintigraphique permet le diagnostic de:

- Nodule autonome ou autonomie unifocale
- Autonomie multifocale: goitre multi nodulaire avec un ou plusieurs nodules autonomes
- Autonomie diffuse: hyperplasie simple non freinable
- Autonomie mixte, multifocale et diffuse: formes intriquées

Nodule autonome

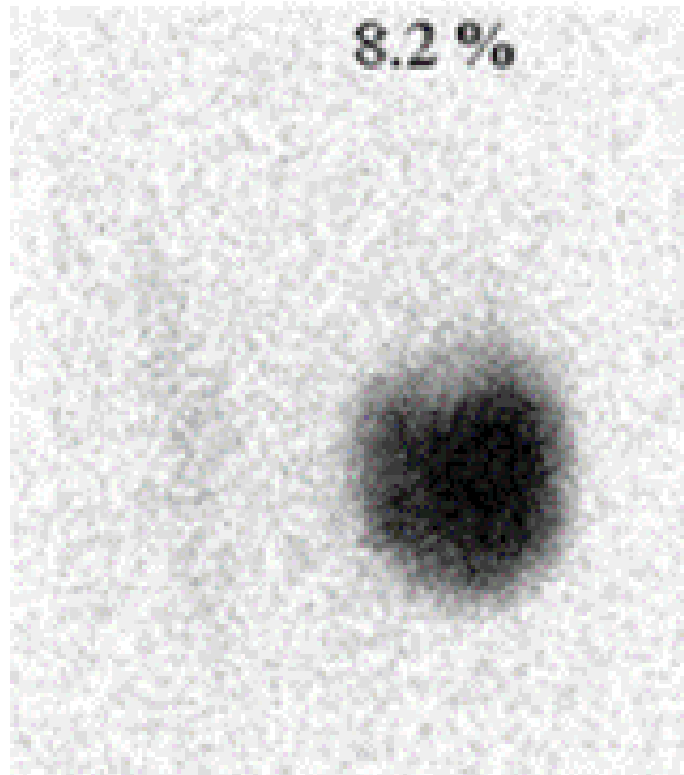
- 15 à 20 % de l'ensemble des hypersécrétions autonomes
- Taux de TSH fluctuant dans les valeurs basses de la normale; mais peut être normal
- Aspect scintigraphique de **nodule hypercontrasté** ou « **chaud** »
- Quantification: diagnostic différentiel des nodules « chauds »: hyperplasie ou autonomisation

Scintigraphie quantifiée de base du nodule autonome

Stade toxique: TSH < 0,1 mU/l

→ fixation précoce > 5 % : inadaptée à la TSH

→ nodule « chaud » avec extinction du tissu sain adaptée à l'effondrement de la TSH



Stade compensé, faiblement sécrétant, TSH > 0,1 mU/l

Sur la scintigraphie de base:

- nodule « chaud » avec persistance d'un contraste dans le parenchyme extra-nodulaire
- fixation précoce (à 2 h) modérée entre 5 à 15 %
- **inadaptée à la TSH**

Test de référence: freinage court par la T3L

- permet d'effondrer le taux de TSH
- montre en cas d'autonomie sécrétoire une fixation focale préservée (> 2 %)
- permet de différencier de façon formelle **nodule « chaud » hyperplasique** (secondaire à une hypersécrétion chronique par la TSH du fait d'une destruction du tissu extra nodulaire par une thyroïdite chronique ou une chirurgie) et **nodule « chaud » autonome**

Test de référence: freinage court par la T3L

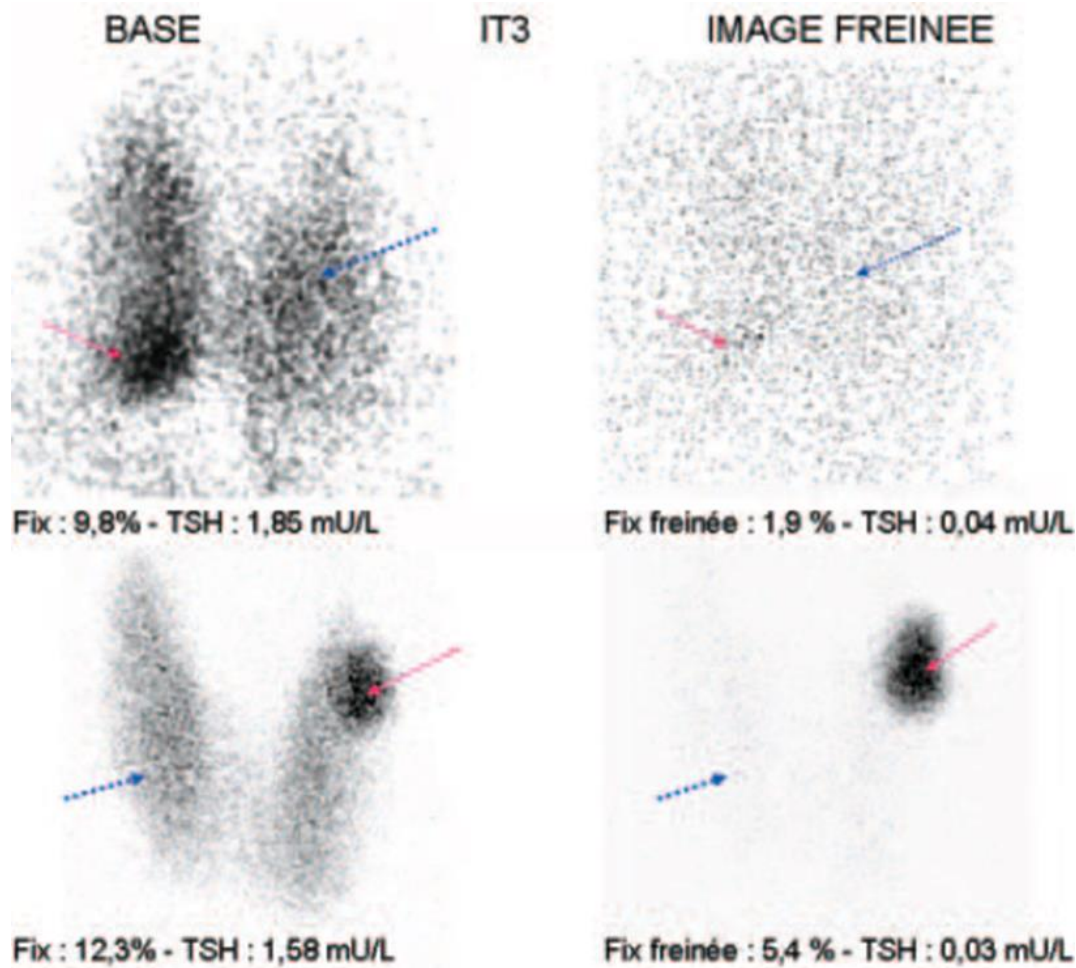
Administration pendant 5 jours d'un comprimé par jour de T3L: Cynomel 25 µg puis réalisation d'une scintigraphie quantifiée

Contre-indications: patients âgés, antécédent de troubles du rythme cardiaque ou de cardiopathie ischémique

Réalisé quand

- Suspicion de syndrome d'autonomisation sur la scintigraphie quantifiée de base et
- Intention de traitement par iode 131 juste après.

Test de freinage par la T3L



Nodule chaud hyperplasique freinable

Nodule autonome, euthyroïdien, non freinable

Et si l'on traitait? le radio-iode

Isabelle Keller

Médecine nucléaire, Saint Antoine - Tenon Pr Talbot

4 juin 2016

Iode 131

- isotope de l'iode, émetteur β - et γ , de période 8 jours.
- Introduit dès 1941 dans le traitement de l'hyperthyroïdie
- traitement efficace, simple d'emploi, peu onéreux , administré par voie orale sous forme de iodure de sodium
- Son efficacité résulte du niveau élevé de dose absorbée (D) en Gray (Gy) qu'il est possible de délivrer aux cellules thyroïdiennes et à la relative spécificité tissulaire de l'irradiation.

Traitement par Iode 131 du nodule autonome

2 objectifs thérapeutiques en fonction de la présentation clinique et du taux de TSH

- réduire la sécrétion et normaliser la TSH: visée anti toxique
- diminuer le volume du nodule

Traitement à visée antitoxique: pourquoi traiter?

Risques liés à l'hyperthyroïdie « subclinique »

Risque cardiovasculaire:

- augmentation de l'incidence de FA avec l'abaissement de la TSH Sawin N Engl J Med 1994
- risque accru de FA et de maladie coronarienne Collet Arch Intern Med 2012

Risque de surmortalité:

- mortalité de toutes causes Haentjens Eur J Endocrinol 2008
- mortalité totale et cardiovasculaire Collet Arch Intern Med 2012
- mortalité patients < 65 ans Van de Ven Eur J Endocrinol 2014

Risque osseux:

- ostéoporose Foldes Clin Endocrinol 1993; Faber Clin Endocrinol 1998
- augmentation risque de fractures Blum JAMA 2015

Traitement à visée antitoxique: pourquoi traiter?

Progression vers l'hyperthyroïdie patente

Etudes discordantes concernant la fréquence de cette progression:

- Sawin Arch Inter Med 1991 (étude Framingham)
4,3 % après 4 ans adultes > 60 ans, TSH < 0,1 mU/l
- Rosario Clin Endocrinol 2008 et 2010 (Brésil)
20 % à 2 ans femmes < 65 ans, hyperthyroïdie nodulaire, TSH < 0,1 mU/l
1 % par an femmes > 60 ans et TSH entre 0,1 et 0,4 mU/l.
- Vadiveloo J Clin Endocrinol Metab 2011 (Ecosse)
6,1 % à 1 an si stable à 1 an: progression à 2, 5 et 7 ans de seulement 0,6; 0,7 et 0,5 %.
- Schouten Clin Endocrinol 2011 (Nouvelle Zélande)
8% à 1 an et 26 % à 5 ans si TSH < 0,25 mU/l, avec indication thérapeutique dans 61 % des cas de nodule autonome
- Das Clin Endocrinol 2012 (UK)
20,3 % après 32 mois si TSH < 0,1 mU/l et 6,8 % si TSH entre 0,1 et 0,39 mU/l

Traitement à visée antitoxique

- Absence d'études cliniques évaluant les bénéfices à long terme de la correction de l'hyperthyroïdie « subclinique » sur le plan cardiovasculaire et osseux
- Décision de traitement guidée par le taux de TSH et les risques de complications:
 - Quand TSH < 0,1 mU/l
 - Quand TSH < 0,6 mU/l chez patients à haut risque de complications CV ou osseuses : âge > 65 ans, risque d'arythmie, ménopause et ostéoporose (
 - Etude PIRATES (GRT B. Goichot)

Traitement à visée antitoxique

➤ Si TSH < 0,1 mU/l: l'iode 131 va détruire préférentiellement le nodule autonome en respectant le tissu sain non fixant.

➤ Si TSH > 0,1 mU/l : va cibler le nodule autonome mais aussi une partie du tissu sain

Intérêt du freinage par T3L (si pas de contre indication) pour irradier seulement le nodule autonome, préserver le tissu sain et diminuer le risque d'hypothyroïdie

Traitement à visée réductrice

Nodule autonome avec TSH subnormale ou normale

- Freinage par la T3L (Cynomel 25µg/j pendant 5 jours) pour restreindre l'irradiation au seul nodule autonome puis administration de l'iode 131
- Permet une réduction de masse comprise entre 40 et 60 % (dose absorbée de 200 GY)

Activité administrée

Méthode de référence formule de Marinelli $A(\text{MBq}) = D(\text{Gy}) \cdot M(\text{g}) / [0,042 \cdot F_0(\%) \cdot T_{\text{eff}}]$

Calcul simplifié sur la base du volume à traiter, de la dose à la thyroïde souhaitée et de la fixation précoce $A(\text{MBq}) \approx 5 \cdot D(\text{Gy}) \cdot M(\text{g}) / \text{Fix. précoce 2 à 6 h}(\%)$

D dose absorbée : 130 à 150 Gy en cas d'hypersécrétion modérée, nodule de petit volume
à 200 Gy en cas de traitement à visée réductrice, nodule moyen à gros volume

Méthodes non dosimétriques

compte tenu des nombreuses incertitudes et approximations faites dans le calcul

Modulation par la masse: $A(\text{MBq}) = 0,1 D(\text{Gy}) \cdot M(\text{g})$

Activité fixe:

- Nodule autonome après freinage par T3L : 150 à 200 MBq
- Nodule toxique : 300 à 500 MBq
- Activité plus importante en cas de gros nodule et/ou de traitement à visée réductrice

Iode 131

Contre indications absolues:

- Grossesse, allaitement
- Désir de grossesse dans un délai de moins de 6 mois

Contre indications relatives:

Insuffisance rénale, incontinence urinaire...

Iode 131

Précautions de radioprotection patient et vis-à-vis de l'entourage:

- Si femme en âge de procréer: contraception efficace pendant 6 mois
- Boissons abondantes, jus de citron (ou chewing gum ou bonbons) les jours suivant le traitement; mictions fréquentes.
- Règles d'hygiène: tirer la chasse d'eau, douche chaque jour, lavage des mains...
- Rester au minimum à plus de 2 mètres des personnes (surtout femmes enceintes et jeunes enfants), notamment si le contact est prolongé (supérieur à une heure); durée des recommandations à adapter en fonction de l'activité administrée.

Effets secondaires Iode 131

Réaction cervicale inflammatoire post-radique : rare (1-3 %) avec possible hyperthyroïdie transitoire

→ traitement par AINS voire corticoïdes

Hypothyroïdie: risque limité si freination du tissu extra nodulaire

→ bilan biologique T4L TSH à partir de 4 à 6 semaines

Ceccarelli clin Endocrinol 2005: 346 patients traités pour nodule toxique ou prétoxique: 7,6 % hypothyroïdie à 1 an, atteignant 60 % à 20 ans (mais 124 patients traités par methimazole avant Iode131)

Holm J Nucl Med 1982: 64 % hypothyroïdies après 24 ans dans GMN toxique

Goolden Clin Endocrinol 1986: risque hypothyroïdie 2 à 3 % par an mais étiologie thyrotoxicose non précisée

→ nécessité d'une surveillance biologique régulière au long cours

Effets secondaires Iode 131

Risque de cancer:

La plupart des études n'ont pas mise en évidence d'augmentation de l'incidence globale de cancer chez patients traités pour hyperthyroïdie.

- Absence d'augmentation de la mortalité globale par cancer ; petit excès de risque de mortalité par cancer thyroïdien Ron JAMA 1998
- Petite augmentation du risque de cancer thyroïdien chez patients traités pour GMT: Dobyns J Clin Endocrinol Metab 1974
- Diminution de l'incidence et de la mortalité de l'ensemble des cancers; petit excès de risque de cancer thyroïdien et intestin grêle: Franklyn Lancet 1999
- Absence d'augmentation du risque global de cancer; petite augmentation du risque de cancers de la thyroïde et du rein meta analyse Hieu Endocr Relat Cancer. 2012
- Absence d'augmentation de l'incidence globale de cancer sur une cohorte de patients finnois traités pour hyperthyroïdie par chirurgie ou Iode 131; petite augmentation du risque de cancers du système respiratoire et de l'estomac attribuée à l'hyperthyroïdie et non au traitement Ryödl J Clin Endocrinol Metab 2015

Effets secondaires Iode 131

Risque de surmortalité:

probablement en rapport avec l'hyperthyroïdie plutôt qu'avec l'iode 131

- Augmentation du risque de décès de causes cardiovasculaire, cérébrovasculaire et suite à fracture, la 1^{ère} année après le traitement Franklyn N Engl J Med 1998
- Petit excès de mortalité chez patients traités par Iode131, uniquement observé chez patients ne nécessitant pas de traitement substitutif par LT4 ou avant la mise en route de ce traitement Franklyn JAMA 2005
- Absence d'augmentation de la mortalité globale après traitement par I131 quand celui-ci a entraîné une hypothyroïdie Boelaert J Clin Endocrinol Metab 2013

Effets secondaires Iode 131

Risque gonadique

Absence de retentissement sur la fertilité et le nombre de malformations congénitales et d'avortements spontanés : étude rétrospective chez patients de moins de 20 ans traités par Iode 131 pour maladie de Basedow
Read J Clin Endocrinol Metab 2004

Diminution transitoire du taux sérique de testostérone, sans modification du taux de FSH; absence de changement dans la concentration du sperme et le % de formes anormales après Iode 131 pour hyperthyroïdie
Ceccarelli Clin Endocrinol 2006

En conclusion,

Traitement simple, efficace, peu coûteux, sans hospitalisation, avec très peu d'effets secondaires et en particulier un risque limité d'hypothyroïdie si réalisation d'un freinage par T3L de façon à restreindre l'irradiation au seul nodule.

Merci de votre attention!