

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 138

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques

par

Barbara FEIGEL, FEIGEL-GUILLER

Née le 10 novembre 1986 à Courcouronnes

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2014

**Association entre carcinome papillaire thyroïdien et adénome
hypophysaire mixte thyrotrope et somatotrope**

Observation clinique et revue de la littérature

Président : Monsieur le Professeur Bertrand Cariou

Directeur de thèse : Madame le Docteur Delphine Dru

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU,

Je te remercie de m'avoir tant appris pendant ces années d'internat et de me faire maintenant l'honneur de présider ce jury.

A Madame le Docteur Delphine DRUI,

Je te remercie de m'avoir fait partager ta passion pour l'endocrinologie et de m'avoir accordé autant de temps, que je sais précieux, pour diriger ce travail.

A Monsieur le Professeur KREMPF,

Je vous remercie de m'avoir guidée dans votre service, de m'avoir encadrée dans mes travaux de mémoires et d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur MARECHAUD,

Je vous remercie de m'avoir chaleureusement accueillie dans votre service à Poitiers et d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur RODIEN,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un honneur pour moi de bénéficier de vos compétences et de votre expérience dans ce domaine.

A Madame le Docteur DELCOURT, à Monsieur le Docteur GUILLEMOT et à toute l'équipe d'endocrinologie de La Roche Sur Yon,

Je vous remercie pour votre accueil, pour m'avoir fait découvrir votre service et votre pratique, et pour m'avoir donné une grande envie de revenir.

A mon mari,

Je ne pourrai jamais te remercier assez pour ton amour, ton soutien sans faille et ta patience d'ange.

A mes parents et mon frère,

A mon père pour m'avoir donné goût à la médecine et aidée dans mes études. A ma mère pour m'avoir cocoonée pendant toutes ces années. A tous les trois, un grand merci d'avoir toujours été là pour moi et d'avoir toujours cru en moi alors que parfois je n'en voyais plus la fin...

A tous mes amis de médecine, qui devront bientôt soutenir leur thèse eux aussi...

Merci pour tous les bons moments (studieux ou récréatifs) en votre compagnie pendant notre externat, internat et j'espère bien au-delà...

A tous mes amis hors médecine,

Merci pour votre bonne humeur, pour tous les instants passés ensemble et pour tous ceux à venir...

A ma belle-famille et mes grands-parents,

Merci pour toutes vos petites attentions et votre soutien.

ABREVIATIONS

AAT : Anticorps anti-thyroglobuline

AIP : Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein

GH : Growth-hormone

IGF1 : Insulin-like growth factor 1

IRA : Iode radioactif

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NCI : National cancer institute

NEM1 : Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

RhTSH : Recombinant human TSH

pTNM : Pathological tumor-node-metastasis

T3l : Tri-iodothyronine libre

T4l : Tétr-iodothyronine libre

Tg : Thyroglobuline

TDM : Tomodensitométrie

TRH : Thyrotropin-releasing hormone

TSH : Thyroid-stimulating hormone

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
ABREVIATIONS	4
I. INTRODUCTION	6
II. OBSERVATION CLINIQUE	7
III. DISCUSSION	12
1. Analyse des cas reportés dans la littérature.....	12
2. Physiopathologie.....	14
3. Dépistage et diagnostic du cancer différencié thyroïdien de souche folliculaire.....	15
3.1. <i>Recommandations actuelles</i>	15
3.2. <i>Cas particulier de l'association à un adénome thyroïdienne</i>	18
4. Enjeux thérapeutiques	19
4.1. <i>Objectifs du contrôle hormonal</i>	19
4.2. <i>Stratégie thérapeutique initiale</i>	19
4.3. <i>Traitement du cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire</i>	20
4.3.1. <i>Recommandations actuelles</i>	20
4.3.1.1. <i>Traitement chirurgical</i>	23
4.3.1.2. <i>IRA thérapie</i>	24
4.3.1.3. <i>Hormonothérapie</i>	25
4.3.2. <i>Cas particulier de l'association à un adénome thyroïdienne</i>	26
4.4. <i>Traitement de l'hypersécrétion hypophysaire</i>	27
5. Surveillance.....	29
5.1. <i>Recommandations actuelles (cancer différencié thyroïdien de souche folliculaire)</i>	29
5.2. <i>Recommandations actuelles (adénome thyroïdienne)</i>	31
5.3. <i>Cas particulier de l'association</i>	31
6. Pronostic	32
6.1. <i>Carcinome thyroïdien différencié de souche folliculaire isolé</i>	32
6.2. <i>Cas particulier de l'association à un adénome thyroïdienne</i>	32
IV. CONCLUSION	33
BIBLIOGRAPHIE	34
TABLE DES ILLUSTRATIONS	37
TABLE DES ANNEXES	37

I. INTRODUCTION

Si les cancers différenciés de la thyroïde de souche folliculaire ne sont pas si rares (1 à 2 % de tous les cancers humains, incidence variant de 1,2 à 3,8 pour 100 000 individus par an), les adénomes thyroïdiens le sont (0,5 à 3 % des adénomes hypophysaires, prévalence de 1 cas pour 1 million dans la population générale) [1-3]. Quant à l'association de ces deux pathologies chez le même individu, seuls 9 cas sont à ce jour rapportés dans la littérature [4-11].

Nous proposons de discuter des enjeux de cette situation clinique rarissime en présentant une observation clinique puis en faisant une revue de la littérature sur les cas précédemment reportés et sur les différences entre recommandations actuelles sur la prise en charge d'un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire et prise en charge pratique en cas d'association à un adénome thyroïdien.

Nous rapportons ici le cas d'une patiente chez qui un carcinome papillaire de la thyroïde a été découvert en 2012, soit 21 ans après la prise en charge chirurgicale d'un adénome mixte thyroïdien et somatotrope et 7 ans après la mise en évidence d'une récurrence hormonale.

II. OBSERVATION CLINIQUE

En 1991, une patiente de 33 ans consultait dans le service d'endocrinologie au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux pour une augmentation de la taille des extrémités faisant suspecter une acromégalie. Le bilan hormonal confirmait l'acromégalie : insulin-like growth factor 1 (IGF1) élevé et growth-hormone (GH) à 3 fois la normale, mais découvrait également un syndrome de sécrétion inappropriée de thyroid-stimulating hormone (TSH) devant une hyperthyroïdie à TSH normale. Un macro-adénome hypophysaire de 20 mm était révélé par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) puis pris en charge chirurgicalement par voie transphénoïdale en 1991. L'immunomarquage était positif pour la GH et la TSH confirmant un adénome hypophysaire mixte somatotrope et thyrotrope.

Devant la survenue d'un macro-adénome hypophysaire à un âge jeune, une recherche de syndrome de prédisposition génétique avait été faite : aucune mutation ni grand réarrangement sur le gène AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) ni sur le gène MEN1 (codant pour la NEM1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1) n'ont été trouvés. Le diagnostic différentiel de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes avait été éliminé sur les arguments suivants : absence d'antécédents familiaux, peu de réactivité de la TSH sous thyrotropin-releasing hormone (TRH) en 1997 (de 0,9 à 1,24 μ UI/ml, N ; 0,2-4), élévation de la sous-unité α spontanément (1,20 mUI/ml, N ; < 0,90) et sous TRH (1,60 mUI/ml), rapport sous-unité alpha/TSH élevé (13) et recherche de mutation du gène du récepteur bêta aux hormones thyroïdiennes négative (10 exons explorés, sur ADN leucocytaire et sur tissu thyroïdien).

Le suivi hormonal et radiologique post-opératoire s'est ensuite fait dans le service d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, selon les disponibilités de la patiente.

L'IRM hypophysaire de 1994 montrait une fibrose post opératoire. Puis, les différentes IRM rapportaient un reliquat tumoral envahissant le sinus caverneux droit et le sinus sphénoïdal avec englobement de la carotide intra-caverneuse droite. La taille était stable : 24x17x10 mm en 1998 et 2001, 28x15x10 mm en 2006 et 29x15x10 mm en février 2012. En 2004 et 2005, l'évaluation avait été faite par tomодensitométrie (TDM) car la patiente évoquait une claustrophobie, les dimensions étaient également stables, respectivement de 17x12x22 mm et 19x16x22 mm.

L'évolution hormonale de ce macro-adénome mixte est présentée sur les figures 1 et 2. L'IGF1 était normale jusqu'en 2004, subnormale en 2005 et 2006 puis pathologique à partir de 2009. Les hormones thyroïdiennes périphériques tétra-iodothyronine libre (T4I) et tri-iodothyronine libre (T3I) étaient dans la moitié supérieure des normes jusqu'en 2004 puis élevées à partir de 2005. La TSH était toujours normale, inférieure à 2 μ UI/ml (N; 0,2-4).

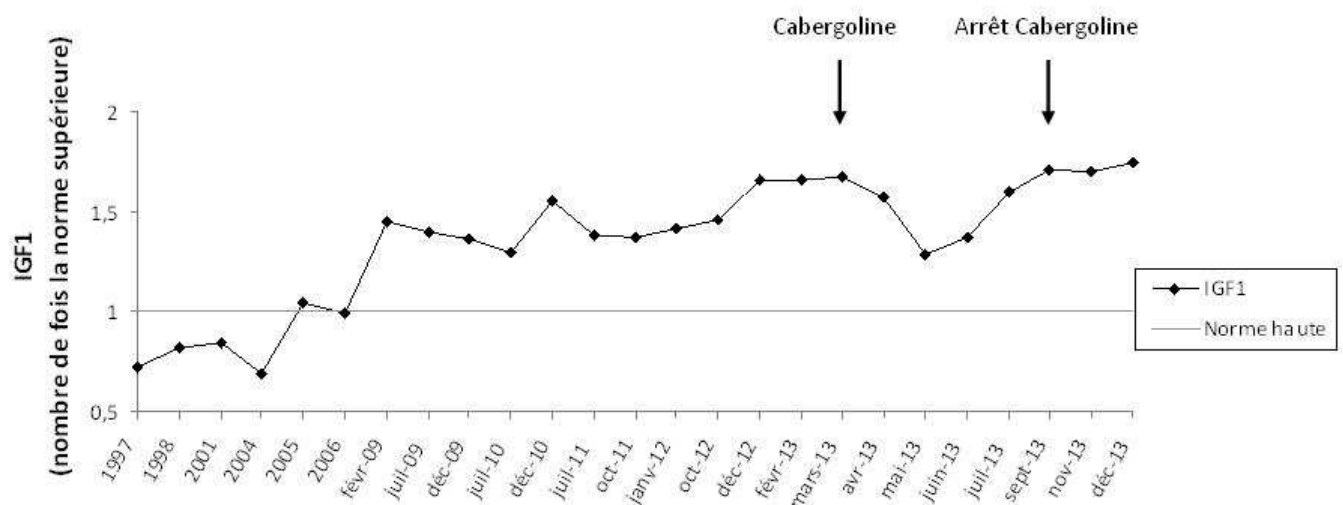


Figure 1 : Evolution de l'IGF1

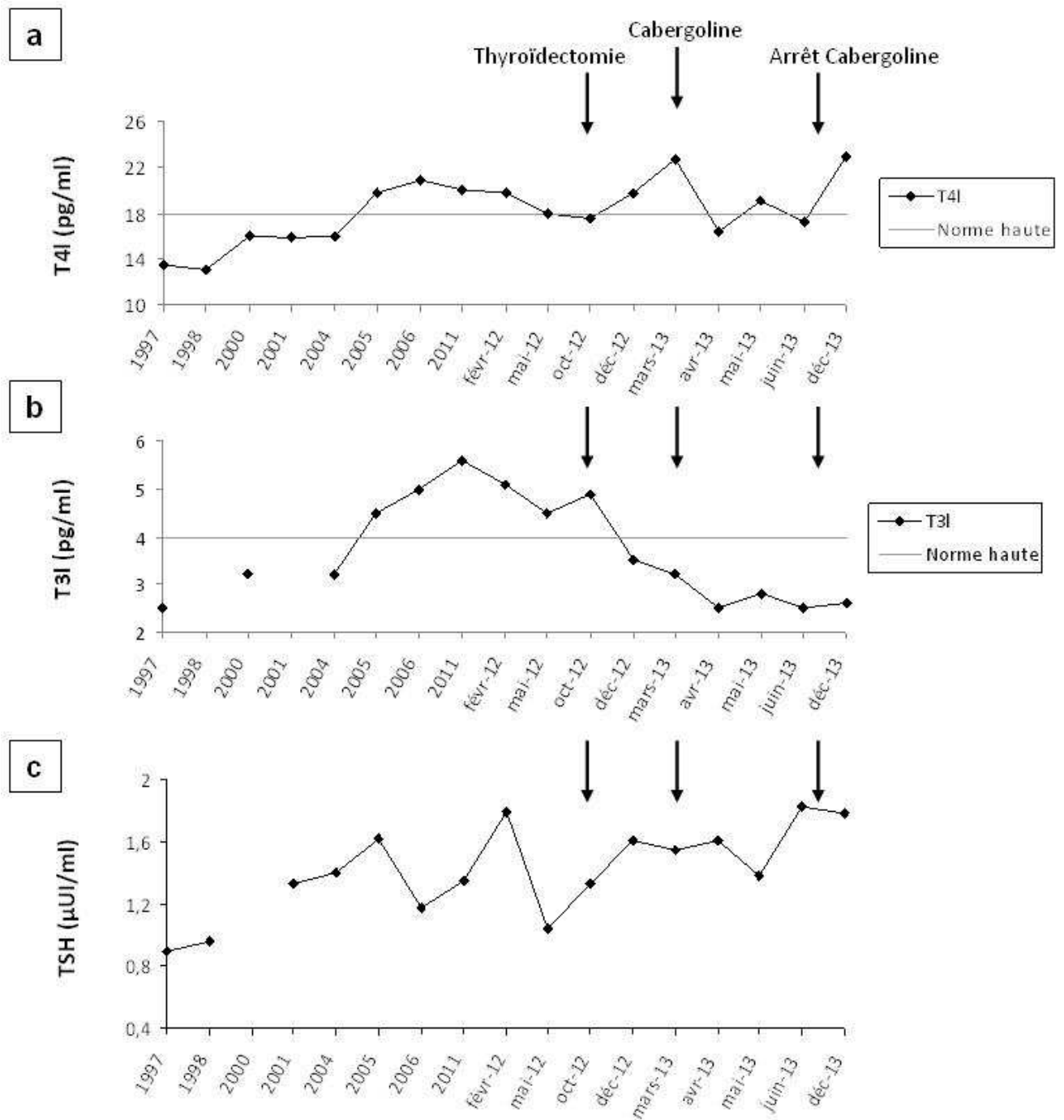


Figure 2 : Evolution de T4I (a), T3I (b) et TSH (c)

Devant cette récurrence biologique de sécrétion hypophysaire de GH et TSH, un traitement par analogue de la somatostatine avait été fortement recommandé mais refusé par la patiente par crainte des effets secondaires. Elle a ensuite été perdue de vue jusqu'en 2011.

Bien qu'en l'absence d'anomalie clinique, une échographie cervicale, réalisée en juillet 2011 dans le bilan de surveillance de l'acromégalie, a révélé une augmentation du volume thyroïdien (lobe droit mesurant 70x28x32 mm, lobe gauche 57x23x16 mm et isthme 6 mm), un kyste au pôle inférieur du lobe droit (42x25x32 mm) de composante liquidienne prédominante, sans caractéristique suspecte, ainsi que quelques micronodules.

La cytoponction du nodule thyroïdien droit était en faveur d'une lésion vésiculaire de signification indéterminée selon la terminologie National Cancer Institute (NCI)/Bethesda 2008 (placards épithéliaux avec de légères atypies cytonucléaires, sans signe formel de malignité) [12]. La cytoponction d'un nodule à gauche était non contributive selon la terminologie NCI/Bethesda 2008.

Une thyroïdectomie totale a alors été réalisée en octobre 2012. Devant un examen extemporané négatif, il n'a pas été fait de curage ganglionnaire. Finalement, le résultat anatomopathologique était celui d'un carcinome papillaire thyroïdien de 14 mm au sein d'un nodule kystique de 40 mm (pT1b Nx Mx) sans critère histologique péjoratif (pas d'embolie vasculaire ou lymphatique). Selon les recommandations du moment, une totalisation par iode radioactif (IRA thérapie) était initialement prévue par 30 mCi ¹³¹I après sevrage en hormones thyroïdiennes [13]. Cependant, le sevrage en levothyroxine n'a pas permis d'augmentation significative de la TSH (de 1,79 à 5,52 µUI/ml) alors que la T4l était bien effondrée (3,4 pg/ml, N ; 8-18) témoignant d'un bon arrêt de la substitution. Une stimulation par recombinant human TSH (rhTSH) a donc été indispensable pour obtenir une élévation suffisante de la TSH (supérieure à 100 µUI/ml) pour administrer 100 mCi ¹³¹I en janvier 2013.

La patiente, qui refusait toujours un traitement par analogue de la somatostatine, a finalement accepté un traitement par agoniste dopaminergique (cabergoline, 3 mg par semaine) en mars 2013 pour contrôler le syndrome d'hypersécrétion et le volume tumoral hypophysaire. Sous cabergoline, l'IGF1 a alors évolué favorablement, passant de 1,8 fois la normale (1,8 N) en mars 2013 à 1,5 N en juin 2013 soit une diminution du taux d'IGF1 de près de 20% en 3 mois (figure 1). La TSH, sécrétée de manière autonome par l'adénome hypophysaire, bien que non freinée sous levothyroxine (100 µg par jour), semblait partiellement contrôlée (entre 1,38 et 1,82 µUI/ml, N ; 0,2 à 4) avec des hormones périphériques dans la norme haute (T4l entre 16,4 et 19 pg/ml, N ; 8- 18, T3l entre 2,5 et 2,8 pg/ml, N ; 1,5-4) (figure 2). Cependant, la patiente a arrêté l'agoniste dopaminergique en septembre 2013, évoquant des effets secondaires (malaises). En décembre 2013, l'IGF1 s'est de nouveau élevé à 1,9 N et la TSH, bien que semblant stable à 1,78 µUI/ml, a en réalité nécessité une majoration de la levothyroxine à 125 µg par jour, entraînant une élévation de la T4l (23 pg/ml, N ; 8- 18).

A ce jour, la patiente n'a accepté aucun traitement pour l'adénome hypophysaire (ni traitement par analogue de la somatostatine, ni radiothérapie). Une reprise chirurgicale n'est pas indiquée car serait incomplète et à risque sur les structures adjacentes vu l'extension de l'adénome.

Finalement, l'évolution du carcinome papillaire thyroïdien a été favorable. L'échographie cervicale était normale à 14 mois de la dose d'IRA. La thyroglobuline (Tg) sous traitement par levothyroxine était inférieure à 0,2 ng/ml à 11 mois de la dose d'IRA, en l'absence d'anticorps anti-Tg (AAT). La patiente a refusé le dosage de Tg après stimulation par rhTSH à 12 mois de la dose d'IRA.

III. DISCUSSION

1. Analyse des cas reportés dans la littérature

L'association entre adénome thyroïdote et carcinome différencié de la thyroïde de souche folliculaire est extrêmement rare.

Nous apportons un nouveau cas aux 9 retrouvés dans la littérature [4-11]. Les caractéristiques de ces 10 cas sont détaillées en annexe et résumées dans le tableau 1. Cette association touchait préférentiellement des femmes (8/10) avec un âge moyen de 40,3 ans (de 27 à 57 ans). La découverte de la double atteinte hypophysaire et thyroïdienne était concomitante dans 6 cas sur 10, hypophysaire en premier lieu dans 3 cas et thyroïdienne dans 1 cas. L'adénome hypophysaire était à TSH seule dans 5 cas sur 10, mixte à TSH et GH dans 3 cas, mixte à TSH et prolactine dans 1 cas et mixte à TSH et FSH dans 1 cas. Il s'agissait de carcinomes différenciés de la thyroïde de souche folliculaire : papillaires dans 7 cas sur 10 et folliculaires dans 3 cas. Le traitement proposé pour le carcinome thyroïdien était dans la majorité des cas une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire et totalisation par IRA thérapie. Dans les 6 cas où les deux atteintes ont été découvertes simultanément, la chirurgie thyroïdienne a été proposée en premier lieu dans 4 cas. A l'inverse, c'est la chirurgie hypophysaire qui a été préconisée en premier lieu dans 2 cas. Des analogues de la somatostatine ont été administrés avant la chirurgie hypophysaire dans 3 cas. A noter que les refus thérapeutiques étaient fréquents (tant sur une prise en charge médicale que chirurgicale).

	Moyenne ± écart-type (effectif)
Age au diagnostic de la première lésion (années)	40,3 ± 10,9 (10)
Sexe ratio F/H	8/2 (10)
Ordre du diagnostic	
- Concomitant	6 (10)
- Hypophyse puis thyroïde	3 (10)
- Thyroïde puis hypophyse	1 (10)
Taille carcinome thyroïdien (mm)	21,7 ± 14,2 (10)
Histologie carcinome thyroïdien	
- Papillaire	7 (10)
- Folliculaire	3 (10)
Taille adénome hypophysaire (mm)	15,3 ± 9,2 (9)
Immunohistochimie de l'adénome hypophysaire	
- TSH	5 (10)
- TSH + GH	3 (10)
- TSH + prolactine	1 (10)
- TSH + FSH	1 (10)
Thérapeutique	
Stratégie proposée en cas de découverte concomitante :	
- Thyroïdectomie puis chirurgie hypophysaire	4 (6)
- Chirurgie hypophysaire puis thyroïdectomie	2 (6)
Analogue de la somatostatine en pré-opératoire	3 (10)
Thyroïdectomie totale	9 (10)
Thyroïdectomie partielle	1 (10)
Curage ganglionnaire	6 (10)
IRA thérapie	7 (10)
Radiothérapie (y-knife)	1 (10)
Refus de chirurgie hypophysaire	4 (10)
Refus de traitement médical	2 (10)
TSH initiale (µUI/ml)	5,4 ± 3,7 (8)
Présence d'un goître	5 (10)
Durée du suivi (mois)	34,1 ± 52,1 (9)
Rémission du carcinome thyroïdien	7 (7)

Tableau 1 : Caractéristiques des cas de carcinome thyroïdien et adénome thyroïdienne

2. Physiopathologie

Une hypothèse physiopathologique est fréquemment avancée : l'adénome thyroïdienne étant responsable d'une sécrétion inappropriée de TSH, l'hyperstimulation cellulaire thyroïdienne chronique pourrait être responsable du développement d'un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire [4, 6, 9, 11].

En effet, Beck-Peccoz et al. ont montré, chez les patients atteints d'adénome thyroïdienne, que la TSH était élevée dans 75 % des cas et qu'un goitre était quasi constant (94 %) témoins de l'hyperstimulation [2]. De plus, plusieurs études ont montré une relation directe très claire entre niveau de TSH et risque de cancer différencié thyroïdien de souche folliculaire, même pour des valeurs de TSH considérées comme normales [1, 14-18]. Parmi les 10 cas associant adénome thyroïdienne et carcinome différencié thyroïdien de souche folliculaire, 3 cas avaient une atteinte néoplasique multifocale et 5 cas ont un goitre dont 3 avec une atteinte multinodulaire suggérant une hyperstimulation. Cependant, une TSH élevée n'était rapportée que dans 4 cas (et seuls 2 cas avaient à la fois une TSH élevée et un goitre). Notre patiente, par exemple, avait un goitre échographique modéré mais, même si la valeur initiale de TSH n'était pas précisément connue, elle était considérée comme normale, puis a toujours été inférieure à 2 μ UI/ml au cours de notre suivi. Par ailleurs, le délai d'apparition des deux pathologies n'est pas toujours compatible avec l'hypothèse d'hyperstimulation thyroïdienne par la TSH : certaines atteintes thyroïdiennes ont été révélées en même temps voire bien avant l'adénome hypophysaire (jusqu'à 13 ans avant) [5, 8].

3. Dépistage et diagnostic du cancer différencié thyroïdien de souche folliculaire

3.1. Recommandations actuelles

Plusieurs circonstances peuvent amener à la découverte d'un nodule thyroïdien : découverte clinique ou radiologique fortuite, cervicalgie, bilan d'une adénopathie, syndrome compressif, thyrotoxicose... Bilan biologique thyroïdien et échographie thyroïdienne sont le bilan de première intention. Une fois éliminé le nodule toxique, reste la suspicion de carcinome thyroïdien.

Un certain nombre de signes cliniques peuvent orienter vers la malignité : âge inférieur à 16 ans ou supérieur à 65 ans ; sexe masculin ; hérédité de carcinome papillaire (plus de 2 sujets dans la famille), d'épithélioma médullaire ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2, coïncidence de maladie de Cowden, de polyadénomatoase colique familiale isolée ou dans le cadre du syndrome de Gardner, de complexe de Carney, de maladie de von Recklinghausen ; antécédent d'irradiation cervicale ; nodule récemment apparu ou rapidement évolutif ; nodule dur, irrégulier, ou fixé ; paralysie récurrentielle ; adénopathie proximale [19].

L'évaluation échographique des caractéristiques du nodule recherche des signes péjoratifs : caractère solide et hypoéchogène du nodule ; limites floues, festonnées ou spiculées ; forme quadrangulaire ; effraction capsulaire ; envahissement des structures adjacentes ; disparition de la mobilité lors de la déglutition ; diamètre antéropostérieur supérieur au diamètre transverse ; microcalcifications, macrocalcifications périphériques discontinues ; vascularisation de type IV (hypervascularisation intra-nodulaire exclusive ou prédominante) ;

index de résistance vasculaire supérieur à 0,8, index de dureté élevé en élastographie ; adénopathie(s) dans les territoires de drainage [19].

Selon les recommandations de l'European Thyroid Association de 2006, tout nodule mesurant plus de 10 mm ou ayant des critères de suspicion doit être cytoponctionné [20].

En 2009, Horvarth et al. ont créé le score échographique TIRADS, acronyme de *Thyroid Imaging Reporting And Data System*, permettant de caractériser les nodules thyroïdiens d'une catégorie TIRADS 1 à TIRADS 6 selon le risque de malignité [21]. Depuis 2011, des recommandations précises sur la conduite à tenir en face de nodules thyroïdiens selon le score TIRADS ont été établies afin d'éviter les cytoponctions inutiles (figure 3) [22]. Cependant, ce score n'est pas universellement utilisé.

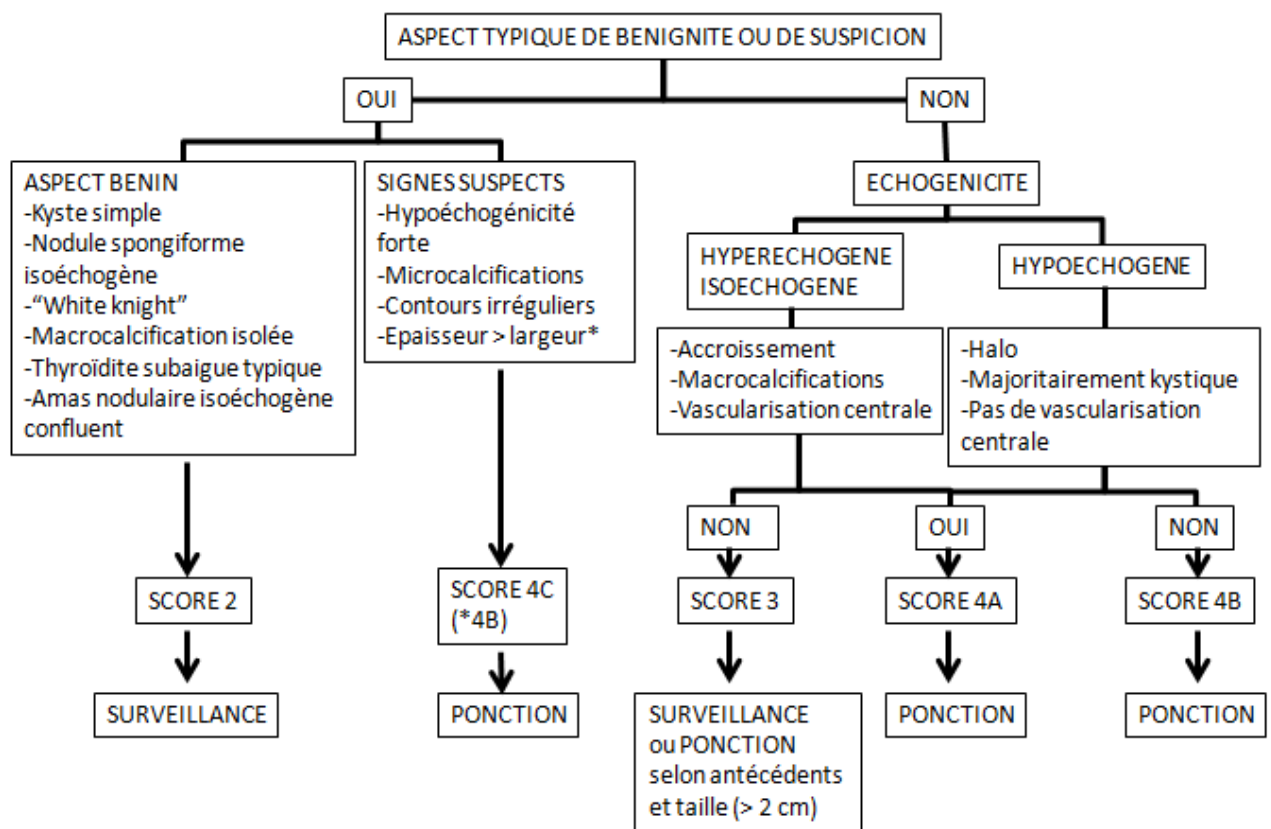


Figure 3 : Indication de la cytoponction d'un nodule thyroïdien selon la catégorie TIRADS

Les recommandations de 2011 de la Société Française d'Endocrinologie sur les indications de cytoponction à l'aiguille fine sont les suivantes [19] :

- Devant un contexte à risque : antécédent de radiothérapie externe dans l'enfance ; histoire familiale de cancer médullaire thyroïdien ou néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ; antécédent personnel ou familial de maladie de Cowden, de polypose familiale, de complexe de Carney, de syndrome de McCune-Albright ; taux de calcitonine basal élevé à deux reprises ; nodule accompagné d'une adénopathie suspecte ; nodule découvert dans le cadre de l'évaluation d'une métastase prévalente.
- Devant un nodule à risque : nodule ayant des caractéristiques cliniques de suspicion : dureté, signes compressifs, augmentation de volume en quelques semaines ou mois ; nodule ayant augmenté de 20 % en volume (ou dont deux dimensions au moins ont augmenté de 2 mm au moins) depuis la dernière estimation de taille ; nodule ayant au moins deux des critères échographiques de suspicion suivants : solide et hypoéchogène, microcalcifications, limites ou bords imprécis, forme plus épaisse que large, vascularisation de type IV ; nodule repéré à l'occasion d'une tomographie par émission de positons au 18- Fluorodeoxyglucose avec une zone d'hypermétabolisme focal ; nodule pour lequel les étalements cytologiques initiaux se sont révélés non contributifs, ou comportent une lésion vésiculaire de signification indéterminée.
- En cas de multi-nodularité sans contexte à risque ni nodule à risque (comme définis ci-dessus) : nodule dominant > 2 cm (non kystique pur) au sein d'une thyroïde pluri-nodulaire

Depuis 2008, les résultats des cytoponctions thyroïdiennes à l'aiguille fine sont présentés selon la classification NCI/Bethesda, et la conduite à tenir en fonction des résultats est clairement établie (tableau 2) [12, 23].

Catégorie diagnostique	Risque de malignité	Attitude clinique
I Non diagnostique ou non satisfaisant	1-4%	Répéter la cytoponction (échoguidée)
II Bénin	0-3 %	Suivi clinique
III Atypies de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée	5-15 %	Répéter la cytoponction
IV Néoplasme folliculaire ou suspicion de néoplasme folliculaire	15-30 %	Lobectomie
V Suspicion de malignité	60-75 %	Lobectomie ou thyroïdectomie totale (selon le diagnostic)
VI Malin (préciser : carcinome papillaire, carcinome anaplasique, carcinome médullaire, métastase, lymphome...)	97-99 %	Thyroïdectomie totale (selon le diagnostic)

Tableau 2 : Classification cytologique NCI/Bethesda

3.2. Cas particulier de l'association à un adénome thyroïdrotrope

Comme vu précédemment au paragraphe « physiopathologie » : tout patient atteint par un adénome thyroïdrotrope est à risque de développer un carcinome différencié de la thyroïde de souche folliculaire à cause de l'hyperstimulation chronique des cellules thyroïdiennes liée à l'hypersecretion de TSH. Il pourrait donc être judicieux de proposer un dépistage clinique et échographique de manière régulière dans cette population, d'autant plus en cas de goitre ou de TSH élevée, reflets d'une hyperstimulation thyroïdienne importante.

En cas de découverte de nodule clinique ou échographique, certains auteurs proposent de privilégier une thyroïdectomie d'emblée plutôt que de recourir à une cytoponction étant donné le risque d'évolutivité à moyen terme [10].

4. Enjeux thérapeutiques

4.1. Objectifs du contrôle hormonal

Les objectifs du contrôle hormonal de la sécrétion hypophysaire de TSH sont doubles : éviter les complications classiques de l'hyperthyroïdie et limiter le sur-risque de récurrence de cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire.

Une sécrétion de GH associée a été rencontrée dans 3 cas sur 10 créant, par l'intermédiaire de taux élevés d'IGF1, un risque supplémentaire de prolifération des cellules thyroïdiennes, s'ajoutant au risque des complications classiques de l'acromégalie.

4.2. Stratégie thérapeutique initiale

Au niveau thérapeutique, l'ordre de la prise en charge initiale est débattu [4-11].

La plupart des auteurs proposent de réaliser la chirurgie hypophysaire avant la thyroïdectomie, cette dernière risquant de causer une augmentation du volume de l'adénome hypophysaire via l'augmentation du TRH lié à l'état d'hypothyroïdie. De plus, la chirurgie hypophysaire première faciliterait la thyroïdectomie en réduisant la vascularisation thyroïdienne et en contrôlant l'hyperthyroïdie [2, 10, 11].

Pour d'autres auteurs, la chirurgie thyroïdienne devrait avoir lieu en premier devant le risque d'évolution néoplasique mais à condition de rapidement programmer la chirurgie hypophysaire par la suite pour limiter le risque d'extension de l'adénome [7, 9].

A noter que dans les cas avec chirurgie thyroïdienne première, il n'y a pas eu de majoration

de volume de l'adénome hypophysaire constatée, probablement parce que le délai entre les deux interventions était court et parfois sous couvert d'analogue de la somatostatine [4, 7, 9, 10].

Quelque soit l'ordre de la prise en charge initiale, il est impératif de contrôler l'hyperthyroïdie avant chacune des deux interventions (bêta-bloquants, anti-thyroïdiens de synthèse et/ou analogue de la somatostatine), afin de minimiser le risque péri-opératoire [3]. Un traitement avant chirurgie hypophysaire par analogue de la somatostatine pourrait avoir également un bénéfice sur le volume de l'adénome (voir paragraphe « traitement de l'hypersécrétion hypophysaire » ci-dessous).

4.3. Traitement du cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire

4.3.1. Recommandations actuelles

Les recommandations actuelles sur la prise en charge d'un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire sont organisées en fonction du risque de récurrence.

Société Française d'Endocrinologie et European Thyroid Association classent ce risque évolutif en catégories « très faible risque », « faible risque » et « haut risque » comme présenté dans le tableau 3 [20, 24]. L'American Thyroid Association utilise également 3 catégories, nommées « faible risque », « risque intermédiaire » et « haut risque » [25]. Ces stratifications de risque sont principalement basées sur la classification pronostique pathological tumor-node-metastasis (pTNM) décrite en 2002 (tableau 4).

Risque	Stade pTNM
Très faible risque	pT1a (unifocal \leq 10 mm) et Nx ou N0 et Mx
Faible risque	pT1b (unifocal 10-20 mm) ou pT1 multifocal (somme des foyers < 20 mm) ou pT2 et Nx ou N0 et Mx
Haut risque	pT3 et pT4 ou N1 ou M1 ou histologie défavorable (épithéliomas à cellules hautes, sclérosants diffus, oncocytaires, insulaires, vésiculaires peu différenciés) ou résection chirurgicale incomplète

**Tableau 3 : Evaluation initiale du risque de récurrence des cancers thyroïdiens différenciés de
souche folliculaire**

TNM	Description		
T1	Tumeur primaire ≤ 2 cm		
T2	Tumeur primaire 2-4 cm		
T3	Tumeur primaire > 4 cm ou envahissement extra-thyroïdien minime		
T4a	Tumeur primaire de toute taille avec envahissement au-delà de la capsule thyroïdienne et invasion du tissu sous-cutané, du larynx, de la trachée, de l'œsophage ou du nerf récurrent		
T4b	Tumeur avec invasion du fascia pré-vertébral ou manchon autour de la carotide ou de vaisseaux médiastinaux		
Tx	Volume tumoral inconnu		
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire		
N1a	Métastases ganglionnaires dans le compartiment central		
N1b	Métastases ganglionnaires autres compartiments		
Nx	Statut ganglionnaire lymphatique inconnu		
M0	Pas de métastase à distance		
M1	Métastase(s) à distance		
Mx	Statut métastatique inconnu		
UJCC	< 45 ans	> 45 ans	
I	M0	T1 N0 M0	
II	M1	T2 N0 M0	
III		T3 N0 M0	T2 N1a M0
		T1 N1a M0	T3 N1a M0
IV A		T4a N0 M0	T2 N1b M0
		T4a N1a M0	T3 N1b M0
		T1 N1b M0	T4 N1b M0
IV B		T4b, M0 (tous N)	
IV C		M1 (tous T, tous N)	

Tableau 4 : Classification pTNM et UJCC des cancers différenciés thyroïdiens de souche folliculaire

4.3.1.1. Traitement chirurgical

European Thyroid Association (2006), Société Française d'Endocrinologie (2008) et American Thyroid Association (2009) s'accordent sur les modalités de prise en charge chirurgicale.

En cas de suspicion pré-opératoire (cytoponction) ou per-opératoire (examen extemporané) de malignité, une thyroïdectomie totale est indiquée. Cependant, un grand nombre de carcinomes sont découverts en post-opératoire (analyse anatomo-pathologique) après lobectomie, soit parce que l'examen extemporané était négatif, soit parce qu'il n'était pas réalisé (indication chirurgicale d'une hyperthyroïdie par exemple). En cas de microcarcinome unifocal inférieur à 10 mm (pT1a) hors contexte d'irradiation cervicale, il n'y a pas d'indication à une reprise chirurgicale pour totalisation. Dans tous les autres cas, la totalisation est indispensable pour éviter le risque de récurrence et permettre l'administration d'une IRA thérapie [20, 24, 25].

Il existe un consensus sur l'indication du curage ganglionnaire en cas d'adénopathie cervicale suspecte en pré-opératoire (échographie) ou per-opératoire. Il n'y a par contre pas de consensus pour un curage ganglionnaire prophylactique en l'absence d'adénopathie cervicale suspecte en pré, per ou post-opératoire, même en cas de suspicion de malignité thyroïdienne en pré ou per-opératoire (cytoponction, examen extemporané) ou de malignité avérée en post-opératoire (examen anatomo-pathologique) [20, 24, 25].

A distance de la prise en charge initiale, un curage ganglionnaire curatif peut être proposé en cas de suspicion de maladie résiduelle (Tg élevée ou anomalie échographique).

4.3.1.2. IRA thérapie

Les objectifs de l'IRA thérapie administrée juste après thyroïdectomie sont de pouvoir surveiller le risque de récurrence de manière plus aisée en détruisant tout résidu thyroïdien sain (Tg, échographie et scintigraphie non faussées par un éventuel reliquat thyroïdien), de diminuer le risque de récurrence en détruisant tout résidu tumoral et de faire un bilan d'extension (ou cartographie) grâce à une scintigraphie corps entier à la recherche d'une fixation extra-thyroïdienne [20, 24].

European Thyroid Association, Société Française d'Endocrinologie et American Thyroid Association proposent les mêmes indications à l'IRA thérapie [20, 24, 25].

Il n'y a pas de bénéfice et donc pas d'indication à une IRA thérapie pour les cancers thyroïdiens différenciés de souche folliculaire classés comme « très faible risque ».

Pour les cancers thyroïdiens différenciés de « faible risque », depuis la publication de l'étude ESTIMABL en 2012, ils peuvent être traités par 30 mCi après stimulation par rhTSH [13].

Pour ceux classés « haut risque », l'European Thyroid Association et la Société Française d'Endocrinologie recommandent l'administration de 100 mCi après sevrage en hormones thyroïdiennes. Cependant, l'American Thyroid Association estime que défreinage comme stimulation par rhTSH sont utilisables. Les études récentes confortent ce point de vue en montrant l'absence de différence sur la mortalité ou le risque de récurrence entre administration de l'IRA thérapie après défreinage ou après stimulation par rhTSH que ce soit pour le traitement de cancers différenciés thyroïdiens métastatiques ou initialement classés à haut risque [26, 27], mais l'effectif étudié est faible. La qualité de vie, comme attendu, en était grandement améliorée [27].

En cas de récurrence loco-régionale ou à distance, après reprise chirurgicale si nécessaire (curage ganglionnaire), une nouvelle cure d'IRA thérapie (100 mCi) est indiquée, à condition que les cellules tumorales soient suffisamment différenciées pour capter l'iode (attesté par une fixation à la scintigraphie à l'iode) [28]. Dans le cas contraire, les localisations secondaires peuvent être traitées selon leur localisation et leur nombre par métastasectomie, radiothérapie externe, radiofréquence, alcoolisation per-cutanée... [29, 30]

4.3.1.3. Hormonothérapie

Il est recommandé d'instaurer une thérapie substitutive et freinatrice par levothyroxine immédiatement après thyroïdectomie pour un carcinome différencié de la thyroïde de souche folliculaire afin d'éviter la prolifération cellulaire thyroïdienne et le risque de récurrence associé [20, 24, 25].

Cependant, une thérapie freinatrice par levothyroxine est associée à une augmentation du risque de mortalité d'origine cardiovasculaire (risque multiplié par 3) en lien direct avec le niveau de TSH. Les mécanismes évoqués sont la fibrillation auriculaire, la dysfonction diastolique et l'augmentation de masse du ventricule gauche [31].

Les seuils proposés sont dépendants du moment de la prise en charge, de la classification initiale du risque évoquée ci-dessus et de l'évolutivité carcinologique [24, 25].

Évaluation initiale	Très faible risque	Faible risque		Haut risque	
Objectif de TSH (µUI/ml) jusqu'à ré-évaluation	0,3 – 2	0,1 – 0,5		< 0,1	
Ré-évaluation à 6-12 mois	Non applicable	Rémission	Evolutivité	Rémission	Evolutivité
Objectif de TSH (µUI/ml)	0,3 - 2	0,3 - 2	< 0,1	0,1- 0,5 (5 à 10 ans)	< 0,1

Tableau 5 : Objectifs de TSH sous levothyroxine pour un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire

4.3.2. Cas particulier de l'association à un adénome thyrotrope

Certains auteurs proposent, en cas de carcinome thyroïdien suspecté par la cytoponction, d'effectuer une thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire prophylactique et une totalisation par IRA thérapie de manière systématique vu le haut niveau de récurrence lié à une TSH non freinable [11].

Les modalités de totalisation par IRA thérapie sont discutables [10, 11].

En effet, en cas d'hypopituitarisme secondaire à une exérèse chirurgicale hypophysaire, la TSH ne pourrait être stimulée par le sevrage en hormones thyroïdiennes. A l'inverse, dans la situation où la chirurgie hypophysaire n'aurait pas eu lieu, le caractère autonome de l'adénome hypophysaire rendrait, là encore, difficile la stimulation de la TSH par le sevrage. De plus, un sevrage pourrait être responsable d'une augmentation du volume de l'adénome

hypophysaire car l'état d'hypothyroïdie avec élévation du TRH est profond et prolongé. Ceci incite donc à utiliser la rhTSH pour toute stimulation.

En incluant notre cas, 7 cas associant adénome thyroïdienne et cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire ont eu recours à une IRA thérapie. Parmi ces 7 cas, seulement 2 (incluant le notre), ont indiqué que l'IRA thérapie était administrée après stimulation par rhTSH.

Les niveaux de TSH préconisés suite à la prise en charge d'un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire sont particulièrement difficiles voire impossibles à atteindre en cas de sécrétion hypophysaire autonome de TSH. La majoration de la thérapie par levothyroxine conduit le plus souvent, comme dans notre cas, à une hyperthyroïdie clinique et biologique sans pour autant permettre d'abaisser suffisamment la TSH. Un traitement de la sécrétion hypophysaire est donc indispensable.

4.4. Traitement de l'hypersécrétion hypophysaire

L'exérèse chirurgicale (par voie transphénoïdale ou sous frontale) est la prise en charge de première intention selon l'European Thyroid Association (2013), bien que souvent difficile et donc incomplète car l'atteinte hypophysaire est souvent découverte au stade de macro-adénome invasif [2, 3, 32, 33]. Le taux de rémission après chirurgie est variable d'une étude à l'autre (35 à 83 %) et meilleure en cas de micro-adénome [33].

L'efficacité de la radiothérapie est prouvée [2, 32], mais les bénéfices attendus uniquement à long terme ne permettent pas de contrôler rapidement la TSH, elle ne doit donc être utilisée qu'en association.

Après exérèse chirurgicale et/ou radiothérapie, chez deux tiers des patients l'adénome est

considéré comme contrôlé (un tiers de rémission, un tiers d'amélioration) mais pour le dernier tiers il persiste une hyperthyroïdie centrale [32].

Les adénomes thyroïdiens possédant des récepteurs à la somatostatine, les analogues de la somatostatine peuvent être utilisés [3]. Leur efficacité a été démontrée sur le contrôle de l'hypersécrétion (normalisation de la TSH : 79 %, normalisation des hormones périphériques thyroïdiennes : 95 %) ainsi que sur le syndrome tumoral (diminution du volume tumoral : 52 %) et amélioration visuelle : 75 %) [2, 32].

Des récepteurs à la dopamine sont également présents au sein des adénomes thyroïdiens mais les agonistes dopaminergiques ont des résultats variables dans la littérature, les résultats positifs sur l'hypersécrétion hormonale sont surtout notés dans les adénomes mixtes à prolactine et TSH [2, 32].

Dans notre cas, l'agoniste dopaminergique semblait partiellement efficace (sur l'IGF1) mais n'a pu être utilisé que très peu de temps puisque refusé ensuite par la patiente qui refusait également analogue de la somatostatine et radiothérapie. Une reprise chirurgicale hypophysaire n'aurait pas permis d'exérèse complète du reliquat adénomateux et aurait été à risque de lésion sur les structures adjacentes.

5. Surveillance

5.1. Recommandations actuelles (cancer différencié thyroïdien de souche folliculaire)

Les modalités de surveillance d'un carcinome thyroïdien différencié de souche folliculaire sont différentes selon le risque de récurrence initialement établi, la prise en charge initiale et l'évolutivité.

Pour les cancers différenciés thyroïdiens classés comme « très faible risque » traités par thyroïdectomie totale, Tg et AAT sont dosés annuellement sous levothyroxine. Ceux traités par lobectomie ne peuvent être surveillés par le taux de Tg. L'European Thyroid Association recommande une échographie cervicale à 6-12 mois puis un contrôle tous les 2 à 3 ans [34].

Pour les cancers différenciés thyroïdiens à « faible risque » ou « haut risque », la surveillance préconisée par les recommandations européennes et françaises est illustrée dans la figure 4 [20, 24].

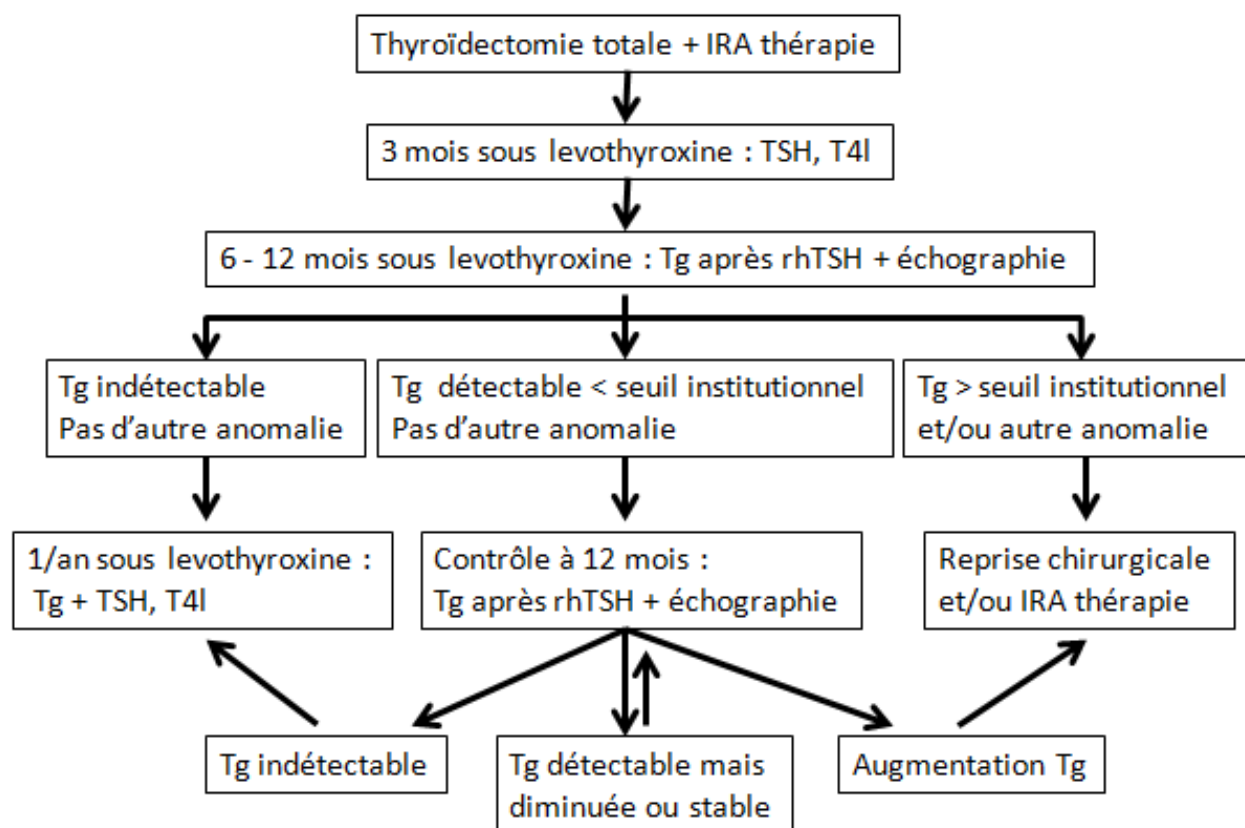


Figure 4 : Surveillance des cancers thyroïdiens différenciés à faible et haut risque

La réévaluation entre 6 et 12 mois est particulièrement importante pour la reclassification du risque [35]. Le dosage des AAT est indispensable en regard de chaque dosage de Tg et dans la mesure du possible, le dosage de Tg doit être effectué dans le même laboratoire tout au long du suivi.

En dehors de toute suspicion de récurrence, il n'y a pas d'indication à un contrôle échographique systématique en cas de « faible risque » mais une dernière évaluation avec échographie et dosage de Tg après stimulation par rhTSH peut être proposée à 5 - 7 ans de la prise en charge initiale. Pour les cas de « haut risque », un contrôle échographique annuel s'impose ainsi qu'un dosage de Tg après stimulation par rhTSH à 5 ans [34]. Dans les deux cas, un dosage annuel à vie de Tg et AAT sous levothyroxine s'impose.

5.2. Recommandations actuelles (adénome thyroïdienne)

Les recommandations de l'European Thyroid Association (2013) concernant la surveillance d'un adénome thyroïdienne préconisent un bilan biologique tous les 3 à 4 mois la première année puis 1 fois par an (TSH, T4l, T3l et autres axes hypophysaire). L'IRM doit être répétée tous les 2 à 3 ans ou plus précocement en cas d'anomalie clinique ou biologique. En cas de macro-adénome, une surveillance rapprochée du champ visuel est conseillée [3].

5.3. Cas particulier de l'association

En cas d'adénome thyroïdienne non guéri et de carcinome thyroïdienne associé, le risque de récurrence carcinologique est potentiellement élevé étant donné la stimulation cellulaire par la TSH. Une surveillance échographique plus rapprochée que celle proposée ci-dessus est probablement nécessaire. Il pourrait se poser la question de classer ces carcinomes thyroïdiens différenciés de souche folliculaire en niveau « haut risque » nécessitant une échographie cervicale annuelle.

Pour la patiente de notre observation clinique, malgré un carcinome thyroïdienne classé en « faible risque », nous avons préconisé la réalisation d'une échographie cervicale à 3, 5, 7, 10 ans de l'administration d'IRA puis tous les 5 ans, ou plus tôt en cas d'anomalie clinique ou élévation de la Tg.

Par ailleurs, une surveillance par IRM de l'adénome hypophysaire s'impose de manière plus rapprochée en cas de thyroïdectomie première, étant donné le risque de majoration du volume

de l'adénome à court terme. Le bilan thyroïdien doit être contrôlé fréquemment pour déceler précocement une récurrence d'hypersécrétion de TSH et en organiser la prise en charge thérapeutique pour éviter un sur-risque de récurrence du cancer différencié thyroïdien.

6. Pronostic

6.1. Carcinome thyroïdien différencié de souche folliculaire isolé

Le pronostic des carcinomes thyroïdien différencié de souche folliculaire est excellent avec une survie à 5 ans proche de 95 % selon l'Institut National de Veille Sanitaire en 2009. Cependant, 10 à 20 % ont une récurrence carcinologique, majoritairement locorégionale, et 5 % en décèdent selon la Société Française d'Endocrinologie [24].

6.2. Cas particulier de l'association à un adénome thyroïdienne

Le pronostic en cas d'association d'un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire à un adénome thyroïdienne est difficile à estimer vu le faible nombre de cas et la courte durée du suivi : entre 3 et 18 mois pour la plupart des cas rapportés. Aucune récurrence locale ou métastatique n'a été rapportée. Cependant, il est probable que l'hypersécrétion non contrôlée de TSH soit un facteur de risque de mauvais pronostic et donc de récurrence. En conséquence, une surveillance rapprochée et à vie s'impose.

IV. CONCLUSION

L'association entre carcinome différencié de la thyroïde de souche folliculaire et adénome hypophysaire thyroïdique est extrêmement rare. Seuls 9 cas sont rapportés à ce jour dans la littérature.

Nous rapportons un cas de carcinome papillaire thyroïdien survenu 21 ans après la prise en charge initiale d'un adénome hypophysaire mixte thyroïdique et somatotrope, récidivant biologiquement depuis 7 ans.

Les mécanismes soutenant cette association rarissime ne sont pas encore clairement élucidés mais sont probablement en lien avec la stimulation des thyrocytes par l'hypersécrétion de TSH. Les enjeux du contrôle hormonal sont multiples : éviter les complications de l'hyperthyroïdie, et de l'acromégalie en cas de co-sécrétion, ainsi que limiter le sur-risque de récurrence de carcinologique. La sécrétion hormonale hypophysaire autonome rend indispensable l'utilisation du rhTSH et impossible la suppression de la TSH par la levothyroxine. Les modalités de prise en charge du cancer différencié thyroïdien sont à adapter à ce contexte précis, sur les plans du dépistage/diagnostic, du traitement et du suivi. Le pronostic, bien que bon, est probablement plus à risque au sein de cette association.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest* 2012;35:3-9.
- [2] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17:610-38.
- [3] Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J* 2013;2:76-82.
- [4] Calle-Pascual AL, Yuste E, Martin P, Aramendi T, Garcia-Maurino ML, Argente J et al. Association of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a thyroid follicular carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1991;14:499-502.
- [5] Gasparoni P, Rubello D, Persani L, Beck-Peccoz P. Unusual association between a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1998;8:181-3.
- [6] Kishida M, Otsuka F, Kataoka H, Yokota K, Oishi T, Yamauchi T et al. Hyperthyroidism in a patient with TSH-producing pituitary adenoma coexisting with thyroid papillary adenocarcinoma. *Endocr J* 2000;47:731-8.
- [7] Ohta S, Nishizawa S, Oki Y, Namba H. Coexistence of thyrotropin-producing pituitary adenoma with papillary adenocarcinoma of the thyroid--a case report and surgical strategy. *Pituitary* 2001;4:271-4.
- [8] Gessl A, Vierhapper H, Feichtinger H. Non-suppressible TSH in a patient thyroidectomized due to follicular thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:389-92.
- [9] Poggi M, Monti S, Pascucci C, Toscano V. A rare case of follicular thyroid carcinoma in a patient with thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Am J Med Sci* 2009;337:462-5.
- [10] Nguyen HD, Galitz MS, Mai VQ, Clyde PW, Glister BC, Shakir MK. Management of coexisting thyrotropin/growth-hormone-secreting pituitary adenoma and papillary thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. *Thyroid* 2010;20:99-103.
- [11] Unluturk U, Sriphrapradang C, Erdogan MF, Emral R, Guldiken S, Refetoff S et al. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: a report of four cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2210-7.
- [12] Baloch ZW, Livolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of

the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:425-37.

- [13] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-73.
- [14] Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:429-37.
- [15] Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-301.
- [16] Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1134-45.
- [17] Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid* 2008;18:943-52.
- [18] McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2682-92.
- [19] Wemeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre E et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011;72:251-81.
- [20] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- [21] Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-51.
- [22] Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. [The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid]. *J Radiol* 2011;92:701-13.
- [23] Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.
- [24] Borson-Chazot F, Bardet S, Bournaud C, Conte-Devolx B, Corone C, d'Herbomez M et al. Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69:472-86.
- [25] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.

- [26] Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van ND, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2012;22:310-7.
- [27] Emmanouilidis N, Schrem H, Winkler M, Klemptner J, Scheumann GF. Long-term results after treatment of very low-, low-, and high-risk thyroid cancers in a combined setting of thyroidectomy and radio ablation therapy in euthyroidism. *Int J Endocrinol* 2013;2013:769473.
- [28] Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892-9.
- [29] Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, Shen KR, Nichols FC, Grant CS et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:155-8.
- [30] Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2006;244:296-304.
- [31] Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, Gansevoort RT, Bakker SJ, Vredeveld EJ et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol* 2013;31:4046-53.
- [32] Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:597-606.
- [33] Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003;148:433-42.
- [34] Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:147-59.
- [35] Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165:441-6.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Evolution de l'IGF1	8
Figure 2 : Evolution de T4l (a), T3l (b) et TSH (c).....	9
Figure 3 : Indication de la cytoponction d'un nodule thyroïdien selon la catégorie TIRADS.	16
Figure 4 : Surveillance des cancers thyroïdiens différenciés à faible et haut risque	30
Tableau 1 : Caractéristiques des cas de carcinome thyroïdien et adénome thyroïdienne.....	13
Tableau 2 : Classification cytologique NCI/Bethesda	18
Tableau 3 : Evaluation initiale du risque de récurrence des cancers thyroïdiens différenciés de souche folliculaire	21
Tableau 4 : Classification pTNM et UICC des cancers différenciés thyroïdiens de souche folliculaire	22
Tableau 5 : Objectifs de TSH sous levothyroxine pour un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire	26

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Détails des cas de la littérature associant adénome thyroïdienne et carcinome thyroïdien différencié de souche folliculaire	38
--	----

Annexe 1 : Détails des cas de la littérature associant adénome thyroïdienne et carcinome thyroïdien différencié de souche folliculaire

Premier auteur, Année (référence)	Sexe	Age aux premiers symptômes Premiers symptômes	Age au diagnostic première atteinte	Ordre découverte (délai)	Stratégie thérapeutique (délai entre interventions)	Histologie Immunohistochimie (taille)	TSH initiale (µUI/ml)	Goitre ?	Evolution cancer thyroïdien (durée suivi)
<i>Calle-Pascual 1991 (4)</i>	H	54 ans Hyperthyroïdie clinique	55 ans	Concomitant	1) Thyroïdectomie totale + IRA 2) Chirurgie hypophysaire (40 jours après n°1)	TSH ? (NC) Folliculaire (50 mm)	3,5	Non	Rémission (1 an)
<i>Gasparoni 1998 (5)</i>	F	NC Nodule cervical	37 ans	Concomitant	1) Thyroïdectomie totale + curage ganglionnaire + IRA 2) Refus chirurgie hypophysaire, radiothérapie et analogue de la somatostatine	TSH ? (10 mm) Papillaire (20 mm)	5,7	Non	Rémission (NC)
<i>Kishida 2000 (6)</i>	F	18 ans Hyperthyroïdie interprétée maladie de Basedow	27 ans	1) Hypophyse 2) Thyroïde (5 mois après)	1) Analogue somatostatine (pré-opératoire) 2) Chirurgie hypophysaire 3) Hémi-thyroïdectomie (5 mois après n° 2) + curage ganglionnaire	TSHβ (10 mm) Papillaire (30 mm)	2,16	Oui	NC (3 mois)
<i>Ohta 2001 (7)</i>	F	44 ans Hyperthyroïdie clinique	45 ans	Concomitant	1) Analogue somatostatine (pré-opératoire) 2) Thyroïdectomie totale + curage ganglionnaire 3) Chirurgie hypophysaire (2 semaines après n°2)	TSH et GH (15 mm) Papillaire (20 mm)	1,83	Non	NC (4 mois)

Premier auteur, Année (référence)	Sexe	Age aux premiers symptômes Premiers symptômes	Age au diagnostic première atteinte	Ordre découverte (délai)	Stratégie thérapeutique (délai entre interventions)	Histologie Immunohistochimie (taille)	TSH initiale (µUI/ml)	Goitre ?	Evolution cancer thyroïdien (durée suivi)
<i>Gessi 2006 (8)</i>	F	22 ans Hyperthyroïdie interprétée maladie de Basedow	34 ans	1) Thyroïde 2) Hypophyse (13 ans après)	1) Thyroïdectomie totale + IRA 2) Chirurgie hypophysaire (13 ans après n°1)	TSH et prolactine (4 mm) Folliculaire (8 mm)	NC « normale »	Non	NC (13 ans)
<i>Poggi 2009 (9)</i>	H	NC Hyperthyroïdie clinique	50 ans	Concomitant	1) Anti-thyroïdiens de synthèse 2) Thyroïdectomie totale 3) Refus chirurgie hypophysaire	TSH ? (3 mm) Folliculaire (17 mm)	2,31	Oui multi-nodulaire	Rémission (1 an)
<i>Nguyen 2010 (10)</i>	F	57 ans Hyperthyroïdie clinique et nodule cervical	57 ans	Concomitant	1) Analogue somatostatine (pré-opératoire) 2) Refus chirurgie hypophysaire 3) Poursuite analogue somatostatine 4) Thyroïdectomie totale + curage ganglionnaire + IRA thérapie	TSH et GH ? (26 mm) Papillaire (multifocal, max 8 mm)	6,1	Oui	Rémission (1 an)
<i>Unluturk 2013 (11)</i>	F	NC Goitre et nervosité	38 ans	1) Hypophyse 2) Thyroïde (9 ans après)	1) Refus chirurgie hypophysaire 2) Thyroïdectomie totale (9 ans après n°1) + IRA thérapie 3) Chirurgie hypophysaire (1 an après N°2) 4) Analogue somatostatine 5) Y knife	TSH et FSH (22 mm) Papillaire (multifocal, max 40 mm)	10,1	Oui multi-nodulaire	Rémission (7 ans)

Premier auteur, Année (référence)	Sexe	Age aux premiers symptômes Premiers symptômes	Age au diagnostic première atteinte	Ordre découverte (délai)	Stratégie thérapeutique (délai entre interventions)	Histologie Immunohistochimie (taille)	TSH initiale (µUI/ml)	Goitre ?	Evolution cancer thyroïdien (durée suivi)
<i>Unluturk 2013 (11)</i>	F	25 ans Hyperthyroïdie traitée par anti-thyroïdiens de synthèse	27 ans	Concomitant	1) Anti-thyroïdiens de synthèse 2) Chirurgie hypophysaire 3) Thyroïdectomie totale (3 mois après n°2) + curage ganglionnaire + IRA thérapie 4) Analogue somatostatine	TSH (28 mm) Papillaire (multifocal, max 10 mm)	11,29	Non	Rémission (6 mois)
<i>Notre cas</i>	F	NC Acromégalie clinique	33 ans	1) Hypophyse 2) Thyroïde (21 ans après)	1) Chirurgie hypophysaire 2) Refus analogue somatostatine 3) Thyroïdectomie totale (21 ans après n°1) + curage ganglionnaire + IRA thérapie 4) Agoniste dopaminergique 5) Refus agoniste dopaminergique, analogue somatostatine, reprise chirurgicale, radiothérapie	TSH et GH (20 mm) Papillaire (14 mm)	NC « normale »	Oui multi-nodulaire	Rémission (18 mois)

NC : non communiqué

**Association entre carcinome papillaire thyroïdien et adénome
hypophysaire mixte thyrotrope et somatotrope
*Observation clinique et revue de la littérature***

RESUME

L'association entre adénome thyrotrope et cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire est extrêmement rare : seuls 9 cas sont rapportés dans la littérature. Nous discutons des difficultés de prise en charge en présentant un cas et en faisant une revue de la littérature.

Un carcinome papillaire de la thyroïde est découvert chez une patiente de 44 ans, opérée 21 ans auparavant d'un adénome mixte thyrotrope et somatotrope récidivant biologiquement depuis 7 ans.

L'administration d'iode radio-actif est réalisée sous recombinaison humaine TSH devant l'absence d'élévation de la TSH après sevrage en hormones thyroïdiennes. La TSH n'était pas freinable par la levothyroxine. La sécrétion hypophysaire de TSH et GH n'était pas contrôlée, la patiente refusant tout traitement (analogues de la somatostatine, agonistes dopaminergiques ou radiothérapie). Cependant, il n'est pas détecté de récurrence du carcinome papillaire thyroïdien après 18 mois de suivi.

Les mécanismes reliant cette association ne sont pas encore clairement élucidés. Le contrôle hormonal est indispensable pour éviter les complications de l'hyperthyroïdie et de l'acromégalie, et éviter le sur-risque de récurrence du cancer thyroïdien. La sécrétion hormonale hypophysaire autonome rend indispensable l'utilisation du rhTSH et impossible la suppression de la TSH par la levothyroxine. Les modalités de prise en charge du cancer différencié thyroïdien sont à adapter à ce contexte précis, sur les plans du dépistage/diagnostic, du traitement et du suivi. Le pronostic, bien que bon, est probablement plus à risque au sein de cette association.

MOTS-CLES

ADENOME THYREOTROPE SOMATOTROPE

CARCINOME DIFFERENCIE THYROIDIEN