Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 140/20

# COEXISTENCE D'UN ADÉNOME HYPOPHYSAIRE À TSH/PRL ET D'UN ADÉNOCARCINOME PAPILLAIRE DE LA THYROÏDE

## Etude réalisée au service d'Endocrinologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail (à propos d'un cas, et revue de littérature )

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/10/2020

PAR

Mme. Rafi Soukaïna

Née le 23 juillet 1994 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Carcinome thyroïdien - Adénome hypophysaire thyréotrope - Sécrétion inappropriée de TSH**

JURY

| | |
|---|---|
| Mme. SAFI SOMAYA<br>Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques | PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR |
| Mme. EL FATEMI HINDE<br>Professeur d'Anatomie pathologique | JUGES |
| Mme. EL OUAHABI HANAN<br>Professeur Agrégée d'Endocrinologie et maladies métaboliques | |
| M. NADOUR KARIM<br>Professeur Agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie | |

# PLAN

SOMMAIRE ..... 1
INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX ..... 4
INDEX DES ABREVIATIONS ..... 6
INTRODUCTION ..... 8
OBSERVATION CLINIQUE ..... 11
DISCUSSION ..... 17
I – Méthode de revue de littérature ..... 18
II – Données épidémiologiques ..... 18
A – Fréquence de l'association ..... 18
B – Age de diagnostic de la 1ère lésion ..... 19
C – Sexe ..... 20
D – Carcinome thyroïdien: ..... 20
1 – Type histologique ..... 20
2 – Taille du nodule ..... 21
E – Adénome hypophysaire: ..... 22
1 – Type de sécrétion de l'adénome ..... 22
2 – Taille de l'adénome ..... 23
3 – Localisation de l'adénome ..... 24
F – Ordre de découverte ..... 25
III – Diagnostic positif ..... 26
A – Données cliniques ..... 26
B – Données biologiques ..... 31
C – Données radiologiques ..... 38
IV – Diagnostic différentiel d'une sécrétion inappropriée de TSH ..... 41
A – Interférences dans les immunodosages: ..... 41
1 – Autoanticorps ..... 41
2 – Anticorps hétérophiles et facteurs rhumatoïdes ..... 42
3 – Anomalies des protéines de transport ..... 44
B – Malabsorption de L-Thyroxine: ..... 45

1 - Pseudomalabsorption ou inobservance thérapeutique ..... 45
2 - Malabsorption organique ..... 46
3 - Interférences alimentaires ..... 48
4 - Interactions médicamenteuses ..... 49
C - Dysthyroïdies liées à une surcharge iodée: ..... 50
1 - Amiodarone ..... 50
2 - Produits de contraste iodés ..... 51
D - Dyshormonémies des affections non thyroïdiennes (DANT) ..... 52
E - Syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes: ..... 52
1 - Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) ..... 52
2 - Les syndromes apparentés à la RHT ..... 55
V - Physiopathologie de l'association ..... 63
VI - Prise en charge thérapeutique ..... 63
A - Traitement de l'hypersécrétion hypophysaire ..... 63
1 - Traitement chirurgical ..... 63
2 - Traitement médical ..... 65
3 - Radiothérapie ..... 67
4 - Suivi ..... 68
B - Traitement du cancer thyroïde différencié de souche folliculaire ..... 68
1 - Recommandations actuelles ..... 68
2 - Traitement chirurgical ..... 71
3 - Traitement par iode radioactif (IRA thérapie) ..... 72
4 - Hormonothérapie ..... 74
5 - Surveillance ..... 77
C - Stratégie thérapeutique dans le cas particulier de l'association ..... 78
CONCLUSION ..... 81
RESUME ..... 83
ANNEXES ..... 87
BIBLIOGRAPHIE ..... 96

# INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

**Figure 1**: Les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire de la thyroïde: Chevauchements, aspect en verre dépoli, rainures (HE X 400)..... 14

**Figure 2** : Macroadénome hypophysaire, de 12 mm sans envahissement des structures adjacentes, ni compression du chiasma optique ..... 14

**Figure 3:** Adénome hypophysaire: Prolifération d'architecture neuroendocrine faite de nids de cellules monomorphes dépourvus d'atypies cytonucléaires (HE X200) ..... 15

**Figure 4:** Etude immunohistochimique: Marquage positif aux anticorps anti-PRL (X 400) ..... 16

**Figure 5:** Etude immunohistochimique: Marquage positif aux anticorps anti-TSH (x 400) ..... 16

**Graphique 1**: Age de diagnostic de la 1ère lesion, répartition des patients en tranches d'âge..... 19

**Graphique 2 :** Répartition des patients selon le sexe..... 20

**Graphique 3 :** Répartition des patients selon le type histologique de cancer thyroïdien..... 21

**Graphique 4 :** Sécrétion hormonale des adénomes hypophysaires..... 22

**Graphique 5 :** Répartition des patients selon la taille des adénomes hypophysaires23

**Graphique 6 :** Localisation des adénomes thyréotropes..... 24

**Graphique 7 :** Ordre de découverte des atteintes thyroïdienne et hypophysaire .... 25

**Graphique 8 :** Données cliniques dans notre série de 17 patients..... 30

**Tableau 1**: Récapitulatif des données biologiques chez les patients de notre série 36

**Tableau 2**: Explorations dynamiques réalisées dans notre série..... 38

**Graphique 9 :** Méthode d'imagerie utilisée pour le diagnostic des TSH-omes dans notre série ..... 40

**Tableau 3:** Résumé des caractéristiques des différents types d'anticorps hétérophiles, de leur mode d'action et des possibilités de correction des erreurs de dosages ..... 43

**Tableau 4**: Agents qui altèrent l'absorption de la lévothyroxine ..... 50

**Tableau 5**: Elements du diagnostic différentiel entre un adénome hypophysaire à TSH et un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes ..... 54

**Tableau 6**: Caractéristiques hormonales des différents types de résistance aux hormones thyroïdiennes ..... 55

**Figure 6 :** Modèle hypothétique des voies de signalisation dépendantes de la TSH impliquées dans la prolifération des thyrocytes de rats..... 62

**Tableau 7:** Stratification du risque de rechute du cancer de la thyroïde selon l'American Thyroid Association 2015 ..... 69

**Tableau 8**: Classification TNM 2017 des tumeurs de la thyroïde de souche folliculaire ..... 70

**Tableau 9**: Objectifs de TSH sous lévothyroxine pour un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire opéré à la phase initiale..... 76

**Tableau 10:** Objectifs de TSH sous lévothyroxine pour un cancer thyroïdien de souche folliculaire opéré au cours du suivi ..... 76

**Figure 7 :** Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie persistante ou récidivante..... 78

**Tableau 11:** Récapitulatif des données épidémiologiques..... 88

**Tableau 12**: Résumé des éléments du diagnostic positif retrouvés dans notre revue de la littérature..... 90

**Tableau 13:** Résumé des prises en charge thérapeutiques retrouvées dans notre revue de la littérature ..... 95

# INDEX DES ABREVIATIONS

**NLM** : National Library of Medicine

**TSH-ome** : Adénome hypophysaire thyréotrope

**CDT** : Cancers différenciés de la thyroïde

**SITSH** : Sécrétion inappropriée de TSH

**SIHT** : Sécrétion inappropriée d'hormones thyroïdiennes

**TSH** : Thyréostimuline

**T3** : Triiodothyronine

**T3L** : T3 libre

**T4** : Thyroxine

**T4L** : T4 libre

**rh-TSH** : TSH humaine recombinante

**TSHR** : Récepteur à la TSH

**TRH** : Thyrotropin Releasing Hormone

**HT** : Hormones thyroïdiennes

**GH** : Growth Hormone

**LH** : Hormone Lutéinisante

**FSH** : Follicule-Stimulating Hormone

**ACTH** : Adrenocorticotropic Hormone

**PRL** : Prolactine

**IGF-1** : Insulin-like Growth Factor-1

**E2** : Estradiol

**TG** : Thyroglobuline

**TPO** : Thyroperoxydase

**ADH** : Antidiuretic Hormone

**TBG** : Thyroxine-binding globulin

**SHBG** : Sex Hormone Binding Globulin

**ICTP** : Cross-linked C-terminal Telopeptide of Type I Collagen

**IgA** : Immunoglobulines A

**I131** : Iode 131

**pTNM** : Pathological Tumor-Node-Metastasis

**RHT** : Résistance aux hormones thyroïdiennes

**FDH** : Hyperthyroxinémie dysalbuminémique familiale

**DANT** : Dyshormonémies des affections non thyroïdiennes

**HAMA** : Human Anti-Mouse Antibodies

**AIH** : *Amiodarone induced hypothyroidism*

**AIT** : A*miodarone induced thyrotoxicosis*

**MAPK** : Mitogen-activated protein kinases

**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique

**PLC** : Phospholipase C

**PKA** : Protéines Kinases AMPc dépendante

**ETA** : European Thyroid Association

**ATA** : American Thyroid Association

**SFMN** : Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire.

**SFP** : Société Française de Pathologie

**SFBC** : Société Française de Biologie Clinique

**SFORL** : Société Française d'ORL

**AFCE** : Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne

# INTRODUCTION

Les adénomes thyréotropes (ou TSH-omes) sont une cause extrêmement rare d'hyperthyroïdie. Ils représentent 0,7 à 0,94% des adénomes hypophysaires, et ont une prévalence globale estimée à 1 à 2 cas par million d'habitants. (1, 2).

Le premier cas a été rapporté en 1960, et plus de 470 cas ont été publiés depuis. L'augmentation récente de leur fréquence résulte principalement de l'amélioration du dosage de la thyréostimuline (TSH) par l'introduction de réactifs immunologiques ultrasensibles, et de la réalisation de progrès majeurs dans la neuro-imagerie. Malgré ces développements, le diagnostic précoce des adénomes thyréotropes reste un défi, et leur identification se fait au stade de macro-adénome dans 70% des cas. (3)

Souvent isolée, la sécrétion de TSH à partir d'un adénome thyréotrope est autonome, ce qui a pour conséquence une absence complète de mécanismes de rétrocontrôle négatif. Ainsi, les patients présentant un adénome thyréotrope sont exposés durant une période prolongée à des taux anormalement élevés et non régulés de TSH. Une sécrétion concomitante d'autres hormones anté-hypophysaires telles que la GH et prolactine, et plus rarement LH et FSH, est rencontrée dans 30% des cas. (4)

En dehors d'un syndrome de thyrotoxicose communément retrouvé dans le tableau clinique, l'exploration de ces patients révèle presque uniformément la présence d'un goitre diffus ou multi-nodulaire.

L'association à un cancer différencié de la thyroïde est toutefois extrêmement rare, et à ce jour, seuls 16 cas ont été rapportés dans la littérature. L'implication de la TSH dans le développement de ces cancers a été postulée.

Certaines études récentes ont en effet, suggéré que des taux élevés de TSH chez les patients présentant des nodules thyroïdiens, sont corrélés à un risque accru de cancer de la thyroïde et que ces concentrations sériques de TSH sont d'autant plus élevées que le stade du carcinome est avancé. (5)

La TSH a par ailleurs un rôle fondamental sur la croissance thyroïdienne, et l'utilité de sa suppression dans le traitement des cancers de la thyroïde a été démontrée dans de nombreuses études cliniques et expérimentales, en complément à la chirurgie, la radiothérapie à l'iode 131. (6, 7)

La détermination d'un tel lien causal pourrait fournir d'importants indices quant aux mécanismes de la carcinogenèse thyroïdienne, avec des répercussions possibles sur la prévention, le dépistage, le traitement et la surveillance efficaces de ces cancers.

Nous rapportons ici le cas d'une patiente traitée en 2008 pour adénocarcinome thyroïdien papillaire, dont la persistance d'une sécrétion inappropriée de TSH sous traitement freinateur à la lévothyroxine a permis de révéler, trois ans plus tard, la présence d'un adénome hypophysaire thyréotrope. Ce dernier a été traité avec succès par adénomectomie trans-sphénoïdale et agonistes dopaminergiques.

Nous proposons de discuter les hypothèses pathogéniques, et les enjeux diagnostiques et thérapeutiques de cette situation rarissime en présentant une observation clinique détaillée, puis en faisant une revue de la littérature sur les cas précédemment publiés. (8-20)

# OBSERVATION CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente âgée de 50 ans, ayant comme antécédent personnel un diabète de type 2, traité par insuline et metformine et une cholecystectomie pour lithiase vésiculaire.

La malade a été opérée d'une thyroïdectomie totale en 2008 pour goitre multi-nodulaire. L'examen anatomopathologique a révélé un carcinome thyroïdien papillaire de 1,5 x 1 cm, avec invasion capsulaire, sans embole vasculaire ni extension microscopique extra-thyroïdienne (figure 1).

La malade a bénéficié d'une cure d'irathérapie à la dose de 100 mCi. Puis mise sous lévothyroxine à dose rapidement progressive jusqu'à 250 µg/j.

Sous traitement freinateur la TSH était de 4,5 mUI/l (N: 0,27-4,2) et la Tg à 6,8 ng/ml (N < 25), les anticorps antiTG et antiTPO étaient négatifs.

Le balayage d'efficacité fait à 6 mois a retrouvé un reliquat thyroïdien droit très atténué sans foyer suspect à distance.

L'échographie cervicale n'a pas objectivé de résidu thyroïdien ou d'adénopathie cervicale.

La TSH en dé-freination était à 73 mUI/l et la TG à 98 ng/ml.

La malade a reçu 2 autres cures d'irathérapie aux doses de 100 mCi chacune.

Elle nous a été adressée en 2011, devant des taux de TSH élevés à plusieurs reprises (TSHus: 35 - 38 mUI/L) , malgré un traitement freinateur par la lévothyroxine à la dose de 300 µg/j, avec un taux de TG à 36 ng/ml.

Après hospitalisation de la malade pour s'assurer de la compliance au traitement, et vérification du bilan biologique avec de nouveaux kits de dosage, l'absence d'Ig A anti-transglutaminases, une IRM hypophysaire a été réalisée. Celle-ci objectivait un macro-adénome hypophysaire, de 12 mm sans envahissement des structures adjacentes, ni compression du chiasma optique (Figure 2).

Par ailleurs la concentration plasmatique de la sous unité α était à 4,9 ng/ml (VN ménopause: 0,6-1,5) et le rapport molaire sous unité α x 10/TSH était de 1,4 (N < 1), avec absence de réponse de la TSH après test de freinage par la L-T3.

Le reste du bilan hormonal retrouvait T4L: 20,67 pmol/l (N: 12-22), T3L: 5,32 pmol/l (N: 2,8-7,1), LH: 36,88 UI/L (N: 2,4 à 12,6), FSH: 84,05 UI/l (N: 3,5 à 12,5), E2: 51,08 pmol/l (N: 46-607), PRL: 250 mUI/l (N: 72 à 511), Cortisol: 525 nmol/l (N: 171-536), ACTH: 40 pg/ml(N: 7—63), IGF1:102 µg/l (93 à 245).

La malade a bénéficié d'une adénomectomie par voie trans-sphénoïdale en avril 2013, l'examen anatomopathologique révélait un adénome hypophysaire mixte (L'étude immuno-histotochimique montrait une positivité des cellules tumorales pour les anticorps anti-TSH 25% et les anticorps anti-PRL 50%) (Figure 3, 4, 5).

3 mois après la chirurgie, l'IRM hypophysaire ne montrait pas de résidu tumoral, mais sous 300 µg/j de lévothyroxine le taux de TSH était à 20 mUI/l, T4L: 22,42 pmol/l, T3L: 5,6 pmol/l, TG à 22,79 µg/l.

Un traitement par Lanréotide en formulation retard injectable (Somatuline LP 90mg, appelé aussi Somatuline Autogel), a été donné, à la dose d'une injection de 90 mg par voie sous cutanée profonde/28 jours, avec surveillance de l'équilibre glycémique. La malade n'a pas bénéficié d'une échographie abdominale en raison de l'antécédent de cholecystectomie. Au bout de 6 mois de traitement, le taux de TSH n'avait pas diminué.

Un traitement par cabergoline a été tenté à la dose de 1 mg 3x/ semaine, ce qui a permis d'abaisser le taux de TSH à 2,5 mUI/l, et la TG à 4 µg/l.

Le traitement par lévothyroxine a été ensuite progressivement abaissé jusqu'à atteindre une dose de 150 µg par jour avec une TSH actuellement à 0,5 mUI/l, T4 L à 19 pmol/l et TG <1 µg/l.

La lévothyroxine a été par ailleurs bien tolérée sur le plan clinique notamment au niveau cardiaque, la densité minérale osseuse était normale. Le recul après la chirurgie thyroïdienne était de 6 ans.

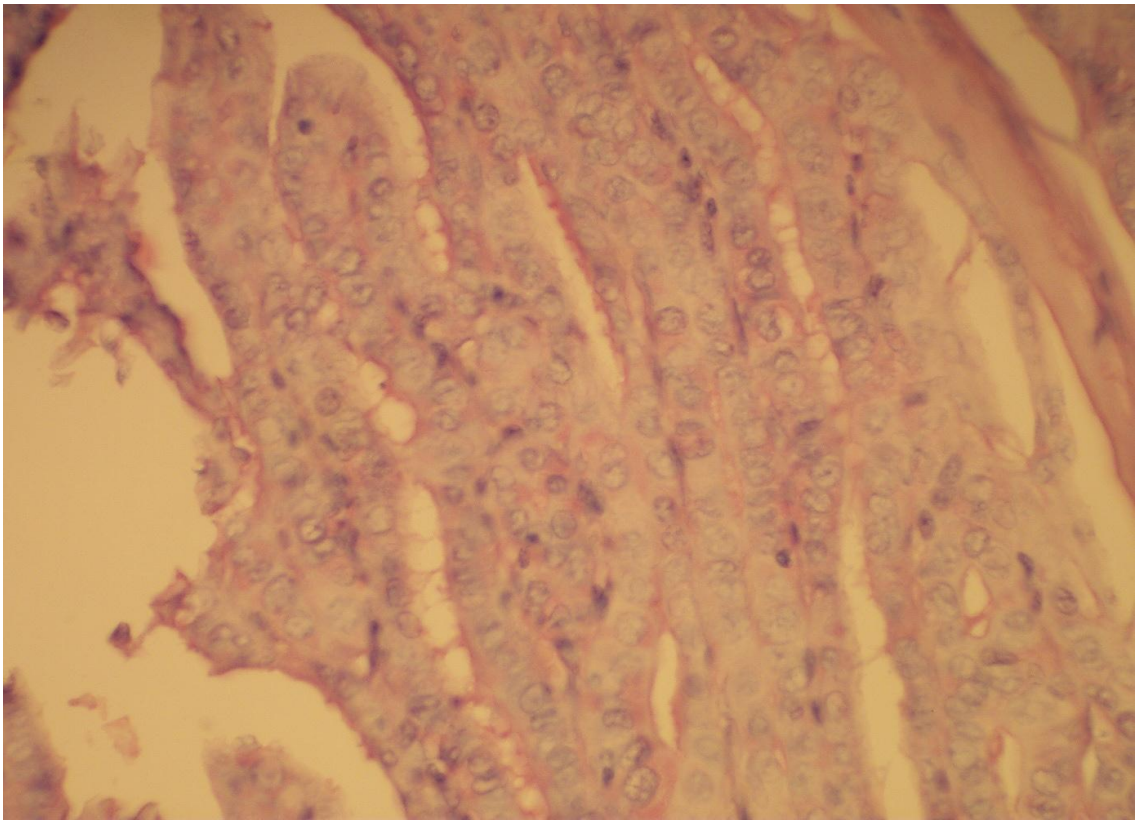


**Figure 1**: Les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire de la thyroïde: Chevauchements, aspect en verre dépoli, rainures (HE X 400).

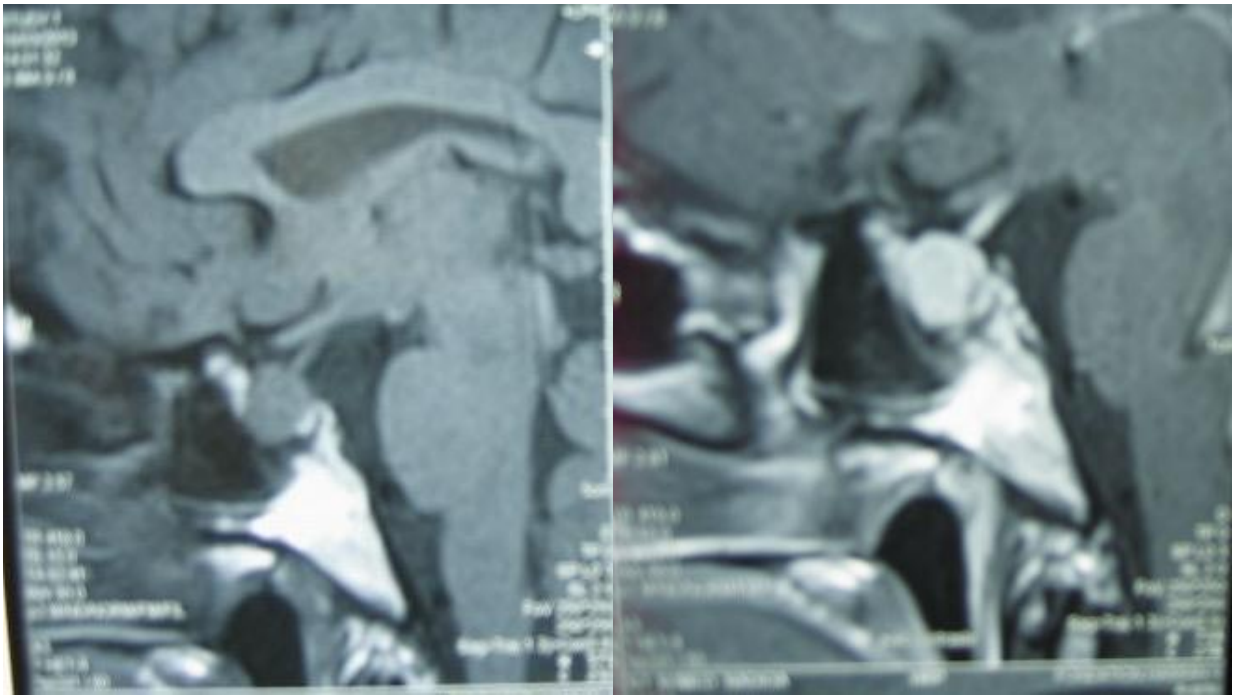


**Figure 2** : Macroadénome hypophysaire, de 12 mm, avec prise de contraste homogène, sans envahissement des structures adjacentes, ni compression du chiasma optique

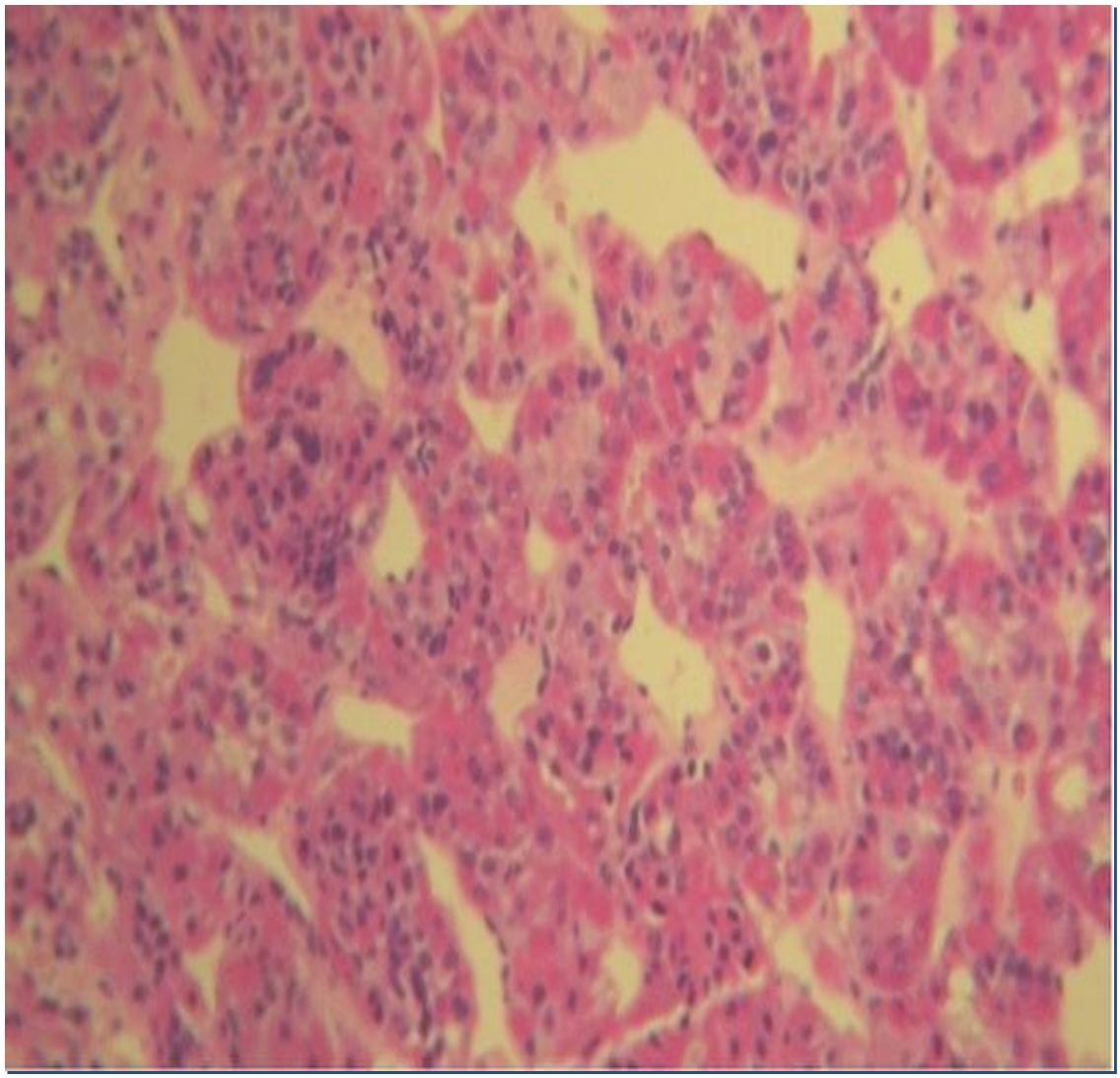


**Figure 3:** Adénome hypophysaire: Prolifération d'architecture neuroendocrine faite de nids de cellules monomorphes dépourvues d'atypie cyto-nucléaire (HE X200)

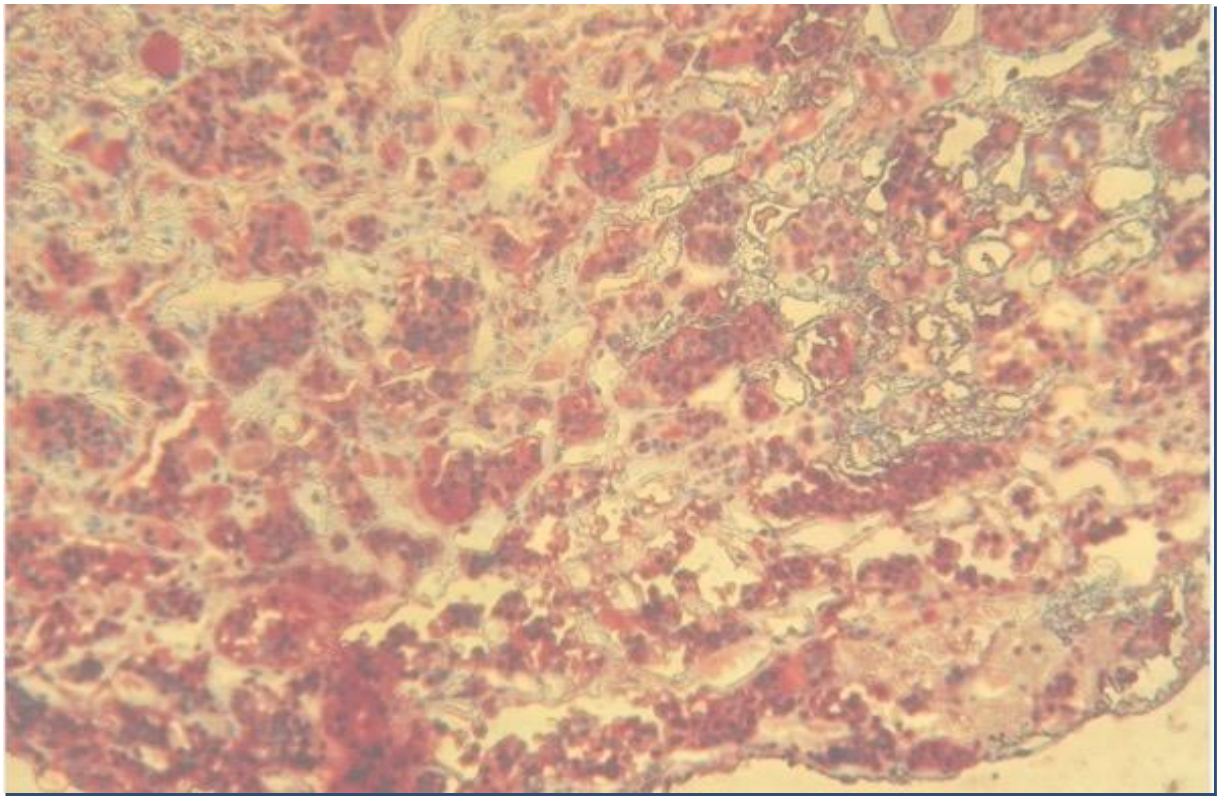


**Figure 4:** Etude immunohistochimique: Marquage positif aux anticorps anti-PRL (X 400)

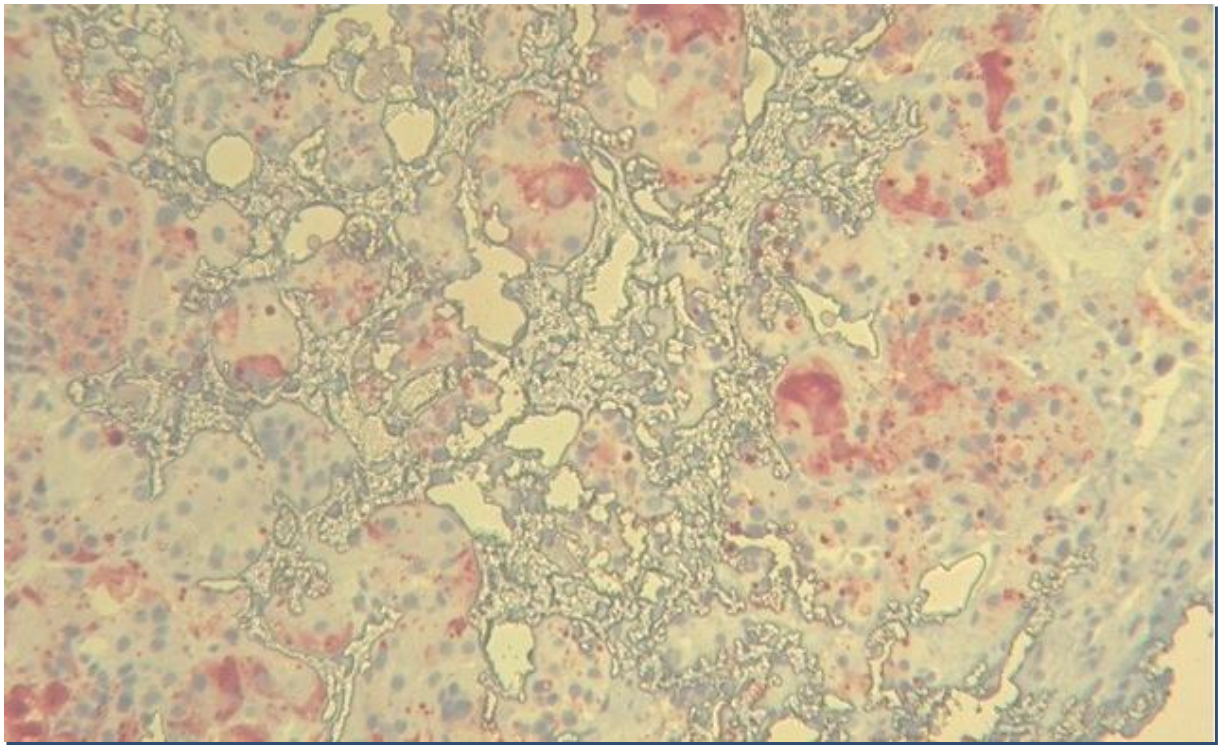


**Figure 5:** Etude immunohistochimique: Marquage positif aux anticorps anti-TSH (x 400)

# DISCUSSION

# I - METHODE DE REVUE DE LITTERATURE:

Nous avons passé en revue la littérature à la recherche de cas de coexistence d'un adénome hypophysaire thyréotrope et de carcinome différencié de la thyroïde. Pour cela, nous avons exploré la base de données de la NLM (National Library of Medicine) de façon extensive en utilisant les combinaisons de termes suivants sur PubMed et Google Scholar: "thyrotropin-secreting pituitary adenoma AND thyroid carcinoma", "thyrotropin-producing pituitary adenoma AND thyroid carcinoma", "TSH-secreting pituitary adenoma AND thyroid carcinoma", "TSH producing pituitary adenoma AND thyroid carcinoma", "TSHoma AND thyroid carcinoma", et "inappropriate TSH secretion AND thyroid carcinoma".

# II - DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:

Nous allons consacrer la section suivante à la mise en valeur de données épidémiologiques. Notre étude portera sur notre cas clinique, ainsi que sur les différents cas recueillis dans la littérature. Nous allons nous intéresser entre autres à la fréquence de cette association, à l'âge de diagnostic de la 1ère lésion, au sexe, aux caractéristiques des carcinomes différenciés de la thyroïde et des adénomes hypophysaires thyréotropes rapportés, ainsi qu'à l'ordre de découverte de ces deux pathologies. Etant donné la rareté de cette association, il est important de noter que les statistiques obtenues dans notre étude, bien qu'informatives, sont limitées par la taille restreinte de notre échantillon. L'ensemble des informations que nous allons présenter est résumé dans le tableau 1.

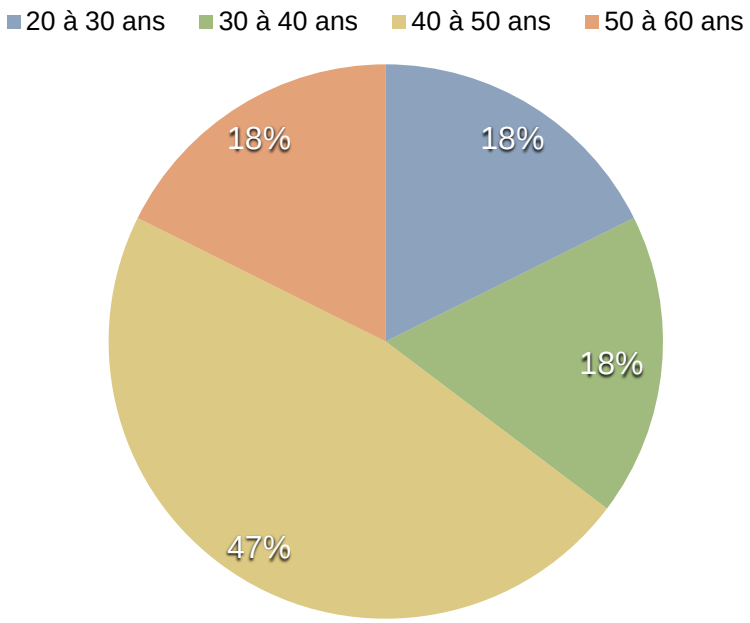
## A - FREQUENCE DE L'ASSOCIATION:

Les cas associant un adénome hypophysaire thyréotrope à un carcinome différencié thyroïdien sont extrêmement rares, et notre recherche extensive a abouti à 12 articles et une thèse publiés sur une période s'étendant de 1991 à 2020, et regroupant un total de 16 patients.(8-20) Nous apportons un nouveau cas à ceux

retrouvés dans la littérature, ce qui nous donne un total de 17 cas dans le monde. Notre cas est le premier au Maroc.

## B - AGE DE DIAGNOSTIC DE LA 1ERE LESION:

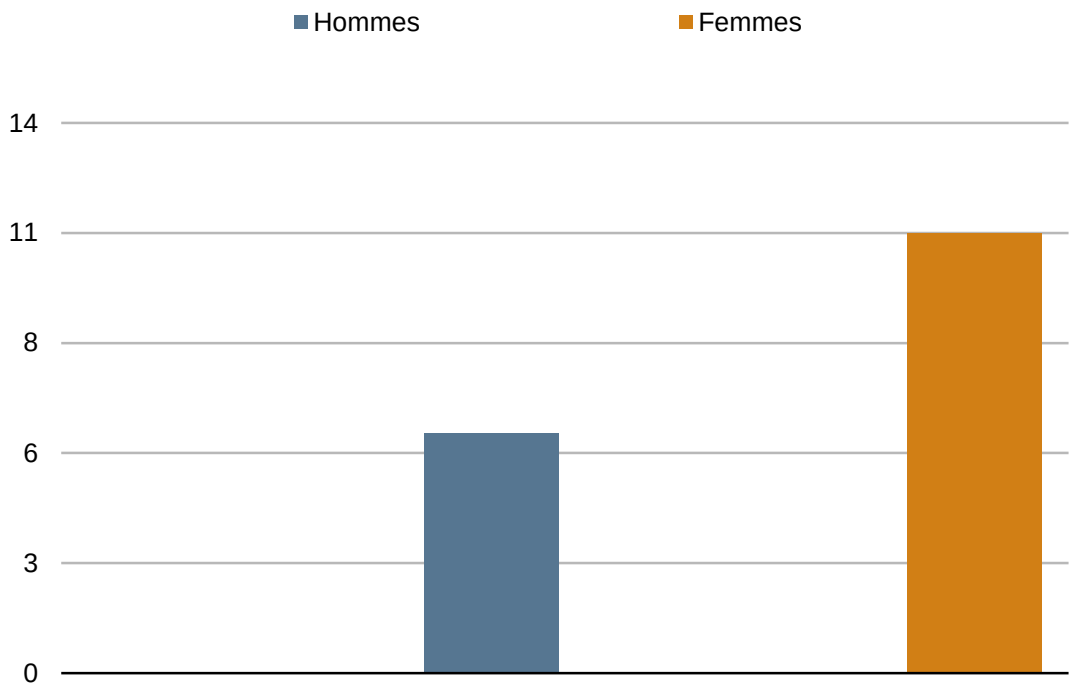
L'âge moyen des patients, lors du diagnostic de la première lésion, dans notre étude est de 45,6 ans, avec un écart-type de 9,7 ans. L'âge minimum est de 27 ans, et le maximum est de 57 ans. La répartition des patients par tranches d'âge nous permet d'obtenir des pourcentages facilement interprétables. Nous remarquons que sur les 17 patients sur lesquels porte notre étude, 3 sont compris entre 20 et 30 ans, 3 entre 30 et 40 ans, 8 sont entre 40 et 50 ans, et 3 entre 50 à 60 ans, soit respectivement 18%, 18%, 47% et 18%. Les résultats sont présentés dans le camembert ci-dessous. Notre patiente, quant à elle, avait 50 ans au moment du diagnostic du carcinome thyroïdien papillaire, ce qui la place au sein de la tranche d'âge (40-50 ans) où l'association des deux pathologies est la plus fréquente.




**Graphique 1**: Age de diagnostic de la 1ère lesion, répartition des patients en tranches d'âge

## C - SEXE:

Nous observons une nette prédominance féminine dans la série de cas rapportés, avec un sexe ratio femme/homme de 11/6, soit 64,7% de femmes et 35,3% d'hommes. Notre patiente est de sexe féminin, ce qui la place encore une fois dans la catégorie la plus statistiquement importante.



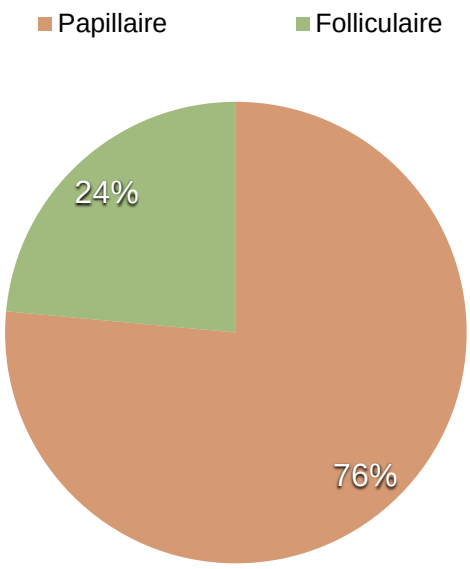

**Graphique 2** : Répartition des patients selon le sexe

## D - CARCINOME THYROÏDIEN:

### 1 - Type histologique:

Sur les 17 patients de notre étude, 13 malades présentent un carcinome thyroïdien de souche papillaire, tandis que seulement 4 malades présentent un carcinome thyroïdien de souche folliculaire. Les carcinomes papillaires thyroïdiens sont donc prédominants avec un pourcentage de 76,4%, et sont les plus fréquemment rencontrés dans le cas d'association à un adénome hypophysaire

thyréotrope. Notre patiente présente également un carcinome papillaire de la thyroïde.




**Graphique 3 :** Répartition des patients selon le type histologique de cancer thyroïdien

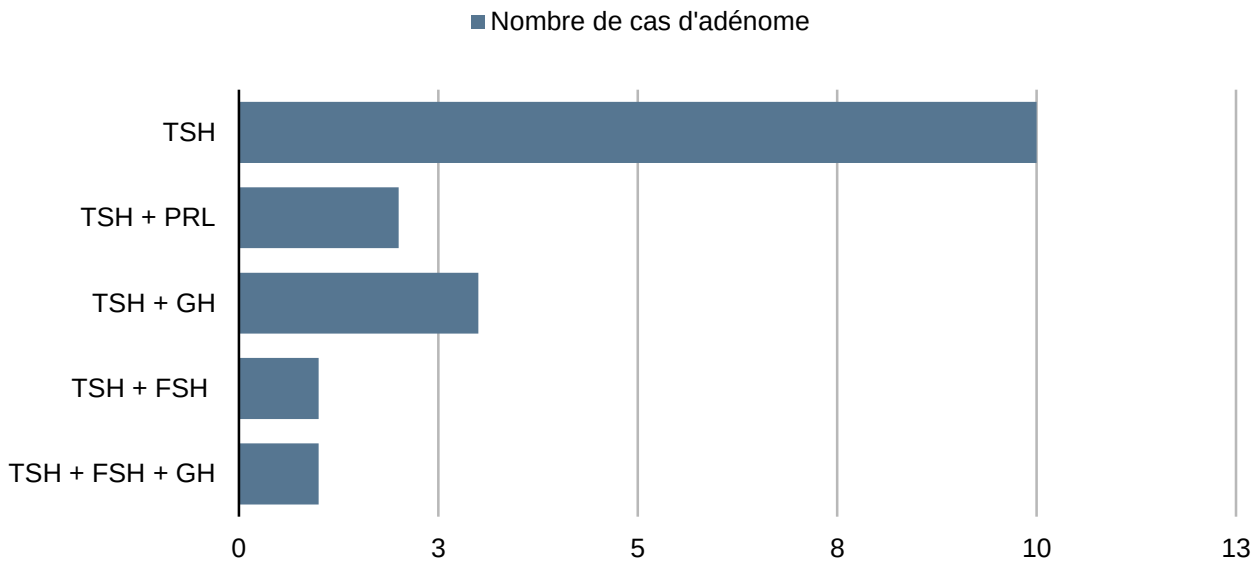
## 2 - Taille du nodule:

La taille moyenne des nodules thyroïdiens malins dans notre série est de 20,9 mm, avec un écart type de 12,9 mm. Le minimum est 8 mm, et le maximum est 50 mm. Il est important de noter que parmi les cas rapportés, 2 ne mentionnent pas de taille, et n'ont donc pas été pris en compte. Par ailleurs, 4 patients présentent un carcinome multifocal, et seule la taille du plus grand nodule a été saisie. Dans notre cas, l'examen macroscopique du carcinome thyroïdien a révélé un nodule de 15 mm de plus grand diamètre.

# E - ADENOME HYPOPHYSAIRE:

## 1 - Type de sécrétion de l'adénome:

La sécrétion hormonale des adénomes hypophysaires varie chez les 17 patients de notre étude. Nous rapportons que chez 10 patients, soit 58,8% des cas, l'adénome hypophysaire sécrète la TSH seule, ce qui représente le type le plus important. Il est mixte à TSH et prolactine dans 2 cas, à TSH et GH dans 3 cas, à TSH et FSH dans 1 cas, et à TSH, FSH et GH dans 1 cas. Chez notre patiente, l'adénome hypophysaire ne sécrète que de la TSH, cependant l'étude immuno-histochimique, révèle un adénome mixte à TSH, et PRL avec un immuno-marquage positif aux anticorps anti-TSH et anti-PRL. Ainsi les hormones synthétisées au sein des cellules adénomateuses, peuvent ne pas être sécrétées dans la circulation sanguine ou être immatures et non détectées par les dosages immunologiques sanguins. Les taux élevés de FSH et LH sont en rapport avec la ménopause, puisque l'immuno-marquage des cellules adénomateuses est négatif pour les anticorps anti FSH et anti LH.

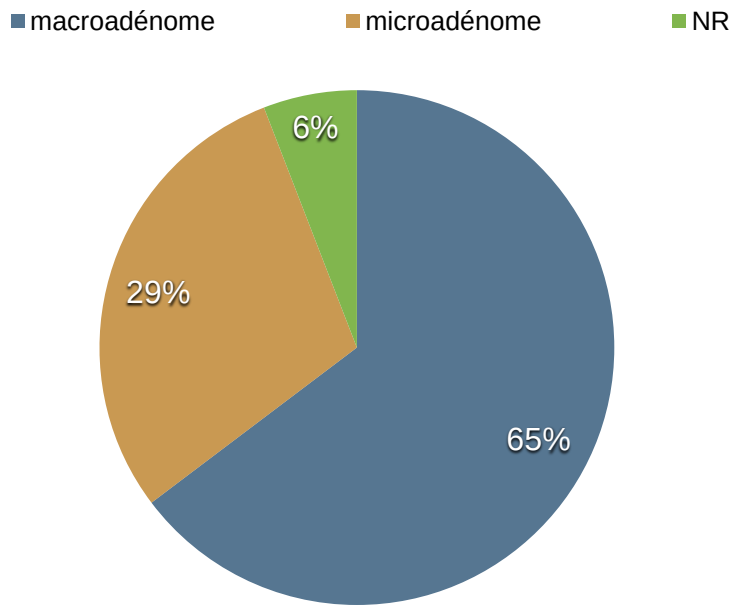



**Graphique 4** : Sécrétion hormonale des adénomes hypophysaires

## 2 – Taille de l'adénome:

Les adénomes hypophysaires sont divisés en micro-adénomes et macro-adénomes selon la taille de leur plus grand diamètre. Nous considérons qu'une tumeur de taille ≥10 mm est considérée comme un macro-adénome, tandis qu'un adénome de moins de 10 mm est un micro-adénome.

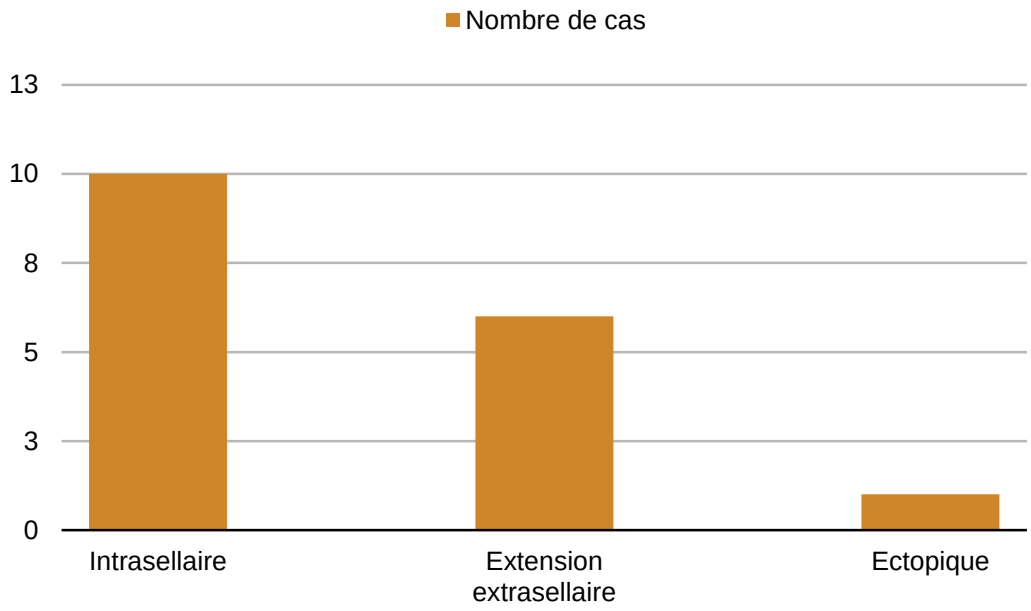
Dans notre série, 11 patients sur 17 (soit 65%) présentent un macro-adénome, 5 patients ont un micro-adénome (soit 29%), et 1 cas n'a pas été renseigné sur l'article (NR). Ces résultats sont présentés dans le camembert ci-dessous. La taille moyenne des adénomes hypophysaires de cette série de patients est de 15,1 mm, avec un écart type de 8 mm. Le minimum rapporté est 3 mm, et le maximum est 30 mm. Notre patiente quant à elle, présente un macro-adénome hypophysaire de 12 mm de plus grand diamètre.




**Graphique 5** : Répartition des patients selon la taille des adénomes hypophysaires

### 3 - Localisation de l'adénome:

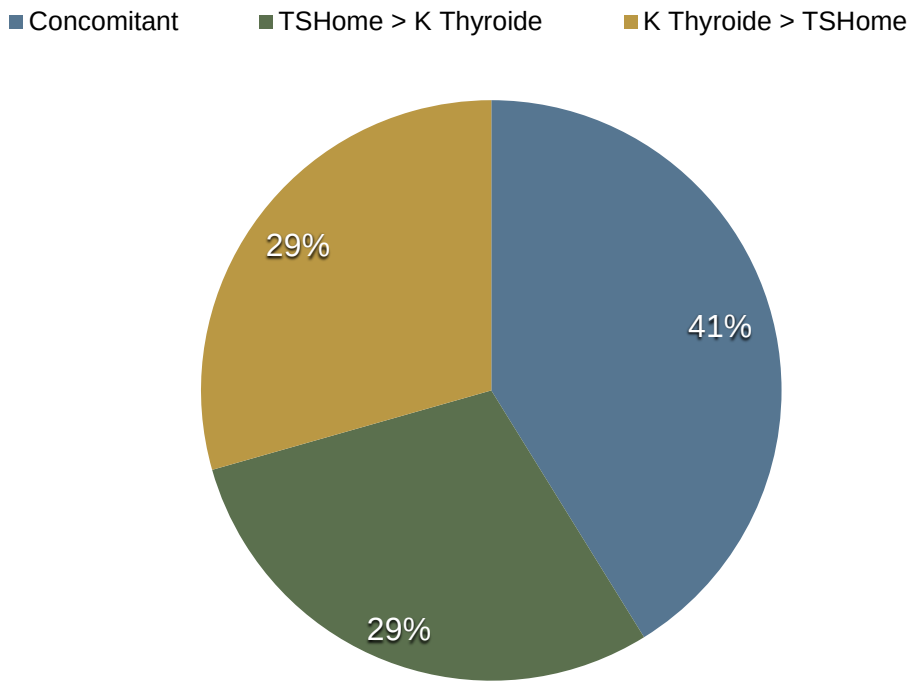
Les adénomes hypophysaires rapportés dans notre étude sont intra-sellaires chez 10 patients sur 17, soit dans 59% des cas, ce qui représente la localisation la plus fréquente. Chez 6 patients, soit 35% des cas, l'adénome est à extension extra-sellaire, débordant de la selle turcique vers l'étage antérieur de la base du crâne, comprimant le chiasma ou nerf optique, s'étendant dans un sinus caverneux ou englobant une artère carotide interne. Par ailleurs, il existe dans notre série un cas unique d'adénome thyréotrope ectopique qui a été retrouvé de façon fortuite dans le nasopharynx d'un des patients (19). Nous rappelons que chez notre patiente, l'adénome hypophysaire est à localisation intra-sellaire.




**Graphique 6:** Localisation des adénomes thyréotropes

## F - ORDRE DE DECOUVERTE:

La découverte de la double atteinte hypophysaire et thyroïdienne est concomitante chez 7 patients sur 17, soit 41% des cas. Elle est hypophysaire en premier lieu dans 5 cas, et thyroïdienne dans 5 cas. Chez notre patiente, le diagnostic de carcinome papillaire thyroïdien précède de 3 ans celui d'adénome hypophysaire thyréotrope et lactotrope.




**Graphique 7**: Ordre de découverte des atteintes thyroïdienne et hypophysaire

# III - DIAGNOSTIC POSITIF:

## A - DONNEES CLINIQUES:

Les patients porteurs d'adénome hypophysaire thyréotrope présentent:

- Le plus souvent un tableau d'hyperthyroïdie d'installation progressive, marqué surtout par les signes cardiologiques (palpitations, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque). Il n'existe pas de corrélation entre les signes cliniques et l'augmentation des concentrations des hormones thyroïdiennes, et de nombreux patients sont régulièrement décrits comme cliniquement euthyroïdiens. Il n'y a pas de signe associé d'auto-immunité (ni exophtalmie, ni myxœdème prétibial, ni acropachye thyroïdienne).
- Le goitre est présent dans plus de 90 % des cas, le plus souvent homogène, devenant hétéro-nodulaire avec l'ancienneté de la stimulation thyroïdienne, parfois compressif et pouvant récidiver après une thyroïdectomie partielle, étant donné que l'hyperstimulation par la TSH peut entrainer une re-croissance du tissu thyroïdien résiduel.
- En raison d'un historique prolongé de dysfonctionnement thyroïdien, de nombreux patients ont reçu le diagnostic erroné d'hyperthyroïdie primaire (maladie de Graves), et environ 1/3 ont bénéficié à tort d'une thyroïdectomie ou d'une ablation radio-iodée de la thyroïde. Exceptionnellement, le diagnostic est fait devant d'autres signes viscéraux de thyrotoxicose, telle une paralysie périodique avec hypokaliémie
- Des signes en rapport avec une pathologie hypophysaire:
  - Syndrome tumoral hypophysaire, marqué par des céphalées (25% des patients), une altération du champ visuel (50% des cas), plus rarement une

atteinte de l'oculomotricité, voire des signes d'hypertension intracrânienne. (4)

- Adénomes hypophysaires mixtes sécrétant en plus de la TSH de l'hormone de croissance (GH) (gigantisme ou acromégalie), pouvant masquer les signes de thyrotoxicose, ceci souligne l'importance d'un dosage systématique de la TSH et de la LT4 chez tout patient présentant un adénome hypophysaire.
- Un dysfonctionnement de l'axe gonadotrope n'est pas rare, avec la présence de troubles menstruels chez 1/3 des cas d'adénomes thyréotropes, surtout pour les adénomes mixtes à TSH/PRL (syndrome aménorrhée-galactorrhée chez la femme). Un hypogonadisme central, un retard de puberté, et une baisse de la libido ont aussi été retrouvés chez un grand nombre de sujets masculins présentant un adénome à TSH seule ou à TSH/FSH.
- Une insuffisance hypophysaire partielle ou totale est retrouvée dans 25% des cas

En ce qui concerne les carcinomes différenciés de la thyroïde, plusieurs circonstances peuvent amener à leur découverte: découverte clinique ou radiologique fortuite d'un nodule thyroïdien, cervicalgies, bilan d'une adénopathie, syndrome compressif.

Le cancer thyroïdien est généralement diagnostiqué chez un sujet euthyroïdien. Certains éléments cliniques doivent cependant éveiller l'attention et faire indiquer une ponction pour étude cytologique ou conduire d'emblée à une décision opératoire: antécédents d'irradiation cervicale ou de cancer thyroïdien dans la famille, nodule solitaire chez un homme, consistance ferme ou indurée, contours irréguliers, caractère douloureux, tuméfaction fixée aux plans profonds, adénopathie(s) cervicale(s) palpable(s), dysphonie par paralysie récurentielle,

croissance rapide d'un nodule tissulaire. La plupart des cancers papillaires de petite taille sont des découvertes fortuites de l'examen histologique à l'occasion d'une thyroïdectomie totale pour goitre multi-nodulaire normo-fonctionnel ou goitre hyper-fonctionnel. Plus rarement, un carcinome différencié de la thyroïde peut être diagnostiqué au stade métastatique par extension pulmonaire, ganglionnaire, ou osseuse. (21)

Dans notre série, le recensement des données cliniques rapportées dans chaque article a abouti aux résultats présentés dans le graphique à barres ci-dessous. Les patients ont été divisés en 3 sous groupes selon l'ordre de découverte des pathologies pour permettre une analyse plus précise.

Une des premières choses que notre analyse met en évidence est la grande diversité des signes cliniques chez les 17 patients constituant notre série. Nous retrouvons un antécédent d'ablation de la thyroïde par thyroïdectomie ou radio-iode dans 23,5% des cas, le plus souvent chez les patients dont le diagnostic de carcinome différencié de la thyroïde a été fait en premier.

Par ailleurs, deux patients ont reçu le diagnostic de maladie de Graves, et 4 patients ont un antécédent de traitement par anti-thyroïdiens de synthèse.

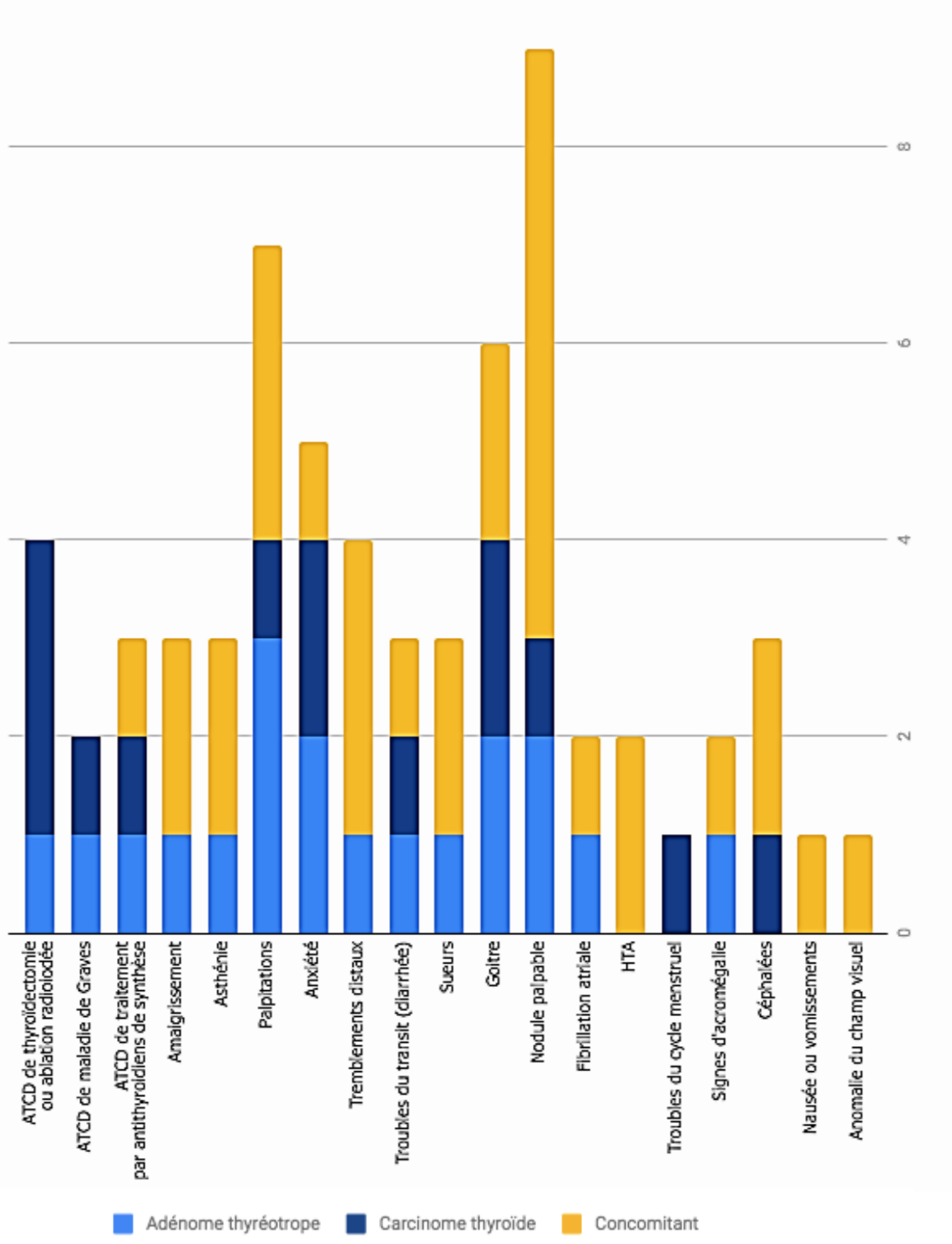
Parmi les signes généraux mentionnés, nous retrouvons une notion d'amaigrissement chez 17,6% des patients, qui peut être expliquée soit par l'hypermétabolisme secondaire à l'hyperthyroïdie, soit par la présence du néoplasme thyroïdien. Une asthénie est notée chez 3 patients.

Chez les 17 patients étudiés, l'examen cervical révèle la présence de nodule thyroïdien palpable dans 47% des cas, tandis qu'un goitre est retrouvé chez 35,3% des cas.

Des manifestations cliniques d'hyperthyroïdie sont retrouvées dans la majorité des cas (59%): 41,2% des patients rapportent des palpitations, 29,4% souffrent d'anxiété, 4 patients sur 17 présentent des tremblements de repos, 3 patients manifestent des troubles de transit à type de diarrhée, et 3 patients présentent une hyperhidrose. Nous notons également que 2 patients ont été admis pour fibrillation atriale, et 2 patients ont présenté une hypertension artérielle. Les signes de thyrotoxicose sont associés à des troubles du cycle menstruel dans 1 cas, et sont masqués par des signes d'acromégalie chez un autre patient, en raison d'une sécrétion mixte des adénomes hypophysaires en question.

Dans 29,4% des cas, les adénomes retrouvés se manifestent par des signes de compression: des céphalées sont notées chez 3 patients, tandis qu'un patient rapporte des nausées et vomissements, et un autre patient présente une anomalie du champ visuel à type d'hémianopsie temporale. L'ensemble de ces données cliniques est détaillé dans le tableau en annexe.

Notre patiente quant à elle a comme antécédent une thyroïdectomie pour goitre multi-nodulaire. Elle ne présente aucune manifestation clinique d'hyperthyroïdie ou de dysfonctionnement des autres axes antéhypophysaires, et ne présente pas de syndrome tumoral hypophysaire.




**Graphique 8** : Données cliniques dans notre série de 17 patients

## B - DONNEES BIOLOGIQUES:

Le diagnostic d'adénome hypophysaire à TSH doit être évoqué devant l'association d'une augmentation des concentrations des fractions libres des hormones thyroïdiennes **(T4l, T3l)** et d'une concentration de **TSH** détectable, normale ou augmentée. Ce tableau correspond à une sécrétion inappropriée de TSH. Malgré l'origine centrale de cette hyperthyroïdie, aucune corrélation n'a été retrouvée entre les concentrations de TSH et celles des hormones thyroïdiennes libres. Des concentrations normales de T4L et/ou T3L sont observées chez de nombreux patients porteurs d'adénomes thyréotropes, malgré la présence de manifestations cliniques d'hyperthyroïdie. Par ailleurs, plus de 30% de ces patients présentent une concentration normale de TSH. (4) Ces observations soulignent la nécessité de la mesure combinée de TSH, T3L et T4L pour une meilleure sensibilité diagnostique. Il est important de noter que de nombreux facteurs peuvent interférer avec ces mesures, causant une surestimation des concentrations de thyréostimuline ou d'hormones thyroïdiennes libres et conduisant à un diagnostic erroné. Ces facteurs seront traités en détails dans la partie "Diagnostics différentiels".

A ce tableau de sécrétion inappropriée de TSH peut s'associer :

- Une augmentation de la concentration de la **sous-unité alpha**, présente chez 70 % des patients. A noter que la concentration de la sous-unité alpha peut être normale chez les patients présentant un microadénome à TSH.
- Le rapport molaire **sous unité alpha/TSH** calculé à partir de la formule [sous unité alpha (en mg/ L) / TSH (en mU/L)] x 10 est supérieur à 1 chez 80% des patients. Ce rapport molaire doit cependant être interprété en fonction du statut gonadique car la concentration de la sous unité alpha peut être augmentée chez la femme ménopausée et l'insuffisant gonadique

périphérique. Il n'est donc plus recommandé d'utiliser le rapport molaire seul pour indiquer la présence d'un TSHome. (2)

- Une augmentation des concentrations de **SHBG** (Sex Hormone Binding Globulin) et ICTP (Cross-linked C-terminal Telopeptide of Type I Collagen) (22)
- Une exploration dynamique de la fonction thyroïdienne à travers des tests de stimulation et de suppression est utile pour faire le diagnostic d'adénome hypophysaire à TSH.
- Classiquement, le **test de suppression à la triiodothyronine** (T3) a souvent été utilisé pour estimer la présence d'adénomes thyréotropes. En effet, un freinage complet de la sécrétion de TSH après test de suppression à la T3 (à raison de 80-100 mg/jour pendant 8 à 10 jours) n'a jamais été atteint. Ce test semble être l'exploration la plus sensible et spécifique pour diagnostiquer une telle tumeur hypophysaire, surtout chez les patients ayant déjà bénéficié d'une ablation de la thyroïde. Néanmoins, ce test est contre indiqué chez les sujets âgés et les patients présentant une coronaropathie, et doit donc être réalisé avec précaution.
- **Le test de stimulation à la TRH** est également largement utilisé pour déterminer la présence d'adénome thyréotrope. Ce test étudie la réponse hypophysaire à la stimulation exogène par la thyrolibérine. Cette réponse est objectivée par la mesure de l'évolution de la TSH et de la sous-unité alpha libre pendant l'heure qui suit l'injection. Chez 92% des patients porteurs d'adénome thyréotrope, les concentrations de TSH et de sous unité alpha ne répondent pas à la stimulation. (23) Une dissociation entre les réponses de la TSH et de sous unité alpha peut parfois être observée, et est

pathognomonique des adénomes cosécrétant la TSH et d'autres hormones hypophysaires antérieures.

- Par ailleurs, la concentration de la TSH diminue chez 94% des patients après **l'injection sous-cutanée d'octréotide** (100-250 mg), avec une normalisation de la concentration des hormones thyroïdiennes chez plus de 75 % des patients lors du traitement au long cours par les analogues de la somatostatine ; et elle diminue chez 25 % des patients après la prise **d'agonistes dopaminergiques (bromocriptine)**, mais une réponse paradoxale a été rapportée chez quelques patients.
- Cependant, comme aucun de ces tests n'a de valeur diagnostique claire, l'association du test de suppression à T3 et de stimulation à TRH est la plus recommandée pour réaliser le diagnostic d'adénome hypophysaire thyréotrope. (22)

Dans notre série, les investigations biologiques réalisées pour arriver au diagnostic d'adénome thyréotrope varient d'un patient à l'autre. La diversité des stratégies entreprises par les différents auteurs peut probablement être expliquée par l'étalement des cas dans le temps (le premier cas a été publié en 1991, et le plus récent en 2018), et attribuée à l'absence de consensus clair pour affirmer le diagnostic dû à l'extrême rareté de ce type d'adénome hypophysaire et de son association à un carcinome différencié de la thyroïde.

Ainsi, une exploration basale de la fonction thyroïdienne a été réalisée chez tous les patients de notre étude. La concentration de la TSH sérique est normale dans 58,8% des cas, et élevée dans 41,2% des cas. Les concentrations de T3L et T4L sont élevées dans 70,6% et 88,2% des cas respectivement, et normales dans 29,4% des cas pour la T3L et 11,8% des cas pour la T4L.

Dans 10 cas sur 17, soit chez 58,8% des patients, nous retrouvons une TSH normale devant des concentrations de T3L et/ou T4L élevées.

Chez 5 patients sur 17, soit 29,4% des cas, le tableau hormonal retrouve une TSH élevée devant une T3L et/ou T4L élevées.

Enfin, nous observons un taux élevé de TSH face à des concentrations normales de T3 et T4 libres chez deux patients thyroïdectomisés (cas n°12, et notre patiente), soit 11,8% des cas, malgré la substitution par les hormones thyroïdiennes à dose freinatrice.

Le dosage de la sous-unité alpha et le calcul du rapport molaire sous-unité alpha/TSH ont été réalisés chez seulement 6 patients, soit dans 35,3% des cas. Une augmentation de la concentration de la sous-unité alpha est observée dans 83,3% des cas, tandis qu'un rapport molaire élevé est rapporté dans 100% des cas où il a été calculé. Nous rapportons que notre patiente présente une augmentation à la fois de la sous-unité alpha et du rapport molaire. Toutefois notre patiente présente un statut ménopausique, qui rend difficile l'interprétation des résultats

Le dosage de la thyroglobuline (Tg) a été réalisé chez 3 patients, incluant notre cas, et des concentrations élevées ont été retrouvées dans l'ensemble des cas. L'indication principale de ce dosage est le suivi des patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie pour cancer différencié de la thyroïde. En effet, la thyroïde étant la seule à synthétiser la thyroglobuline, sa mise en évidence chez des patients thyroïdectomisés permet de dépister la persistance de tissu thyroïdien, une récidive tumorale locale ou des métastases.

Enfin, l'auto-immunité thyroïdienne a été testée chez 11 patients sur 17 (64,7%), ce qui inclue la recherche d'anticorps anti-Tg et d'anticorps anti-TPO chez 11 patients, et celle d'anticorps anti-RTSH chez 5 patients (29,4% des cas). Nous observons que les anticorps anti-Tg sont absents dans 91% des cas et positifs chez un seul patient (soit 9% des cas). Les anticorps anti-TPO sont négatifs dans 72,7% des cas et positifs chez 3 patients (soit 27,3% des cas). Les anticorps anti-RTSH quant à eux n'ont été retrouvés chez aucun patient. Chez notre patiente, les anticorps anti-Tg et anti-TPO sont revenus négatifs.

L'ensemble des explorations biologiques réalisées et leurs résultats sont présentés dans le tableau ci dessous.

**Tableau 1** : Récapitulatif des données biologiques chez les patients de notre série

| | TSH | T3L | T4L | TEST DE STIMULATION À TRH | TEST DE SUPPRESSION À LA T3 | TEST DE FREINAGE À BROMOCRIPTINE | TEST DE FREINAGE À L'OCTRÉOTIDE | SOUS UNITÉ ALPHA | SOUS UNITÉ ALPHA/ TSH | TG | AC ANTI -TG | AC ANTI -TPO | AC ANTI RTSH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Calle Pascal 1991** | ⊥ | ↑ | ↑ | ( - ) | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| **Gasparoni 1998** | ↑ | ⊥ | ↑ | ( - ) | NR | ( - ) | (+) | ↑ | ↑ | ↑ | ( - ) | ( - ) | NR |
| **Kishida 2000** | ⊥ | ↑ | ↑ | (+) | NR | NR | (+) | NR | NR | ↑ | ( - ) | (+) | NR |
| **Ohta 2001** | ⊥ | ↑ | ↑ | (+) | NR | NR | (+) | NR | NR | NR | ( - ) | ( - ) | ( - ) |
| **Gessl 2006** | ↑ | ⊥ | ⊥ | (+) | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| **Poggi 2009** | ⊥ | ↑ | ↑ | NR | ( - ) | NR | NR | NR | NR | NR | ( - ) | ( - ) | ( - ) |
| **Nguyen 2010** | ↑ | ↑ | ↑ | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | ( - ) | ( - ) | ( - ) |
| **Unlürtük 2013 cas n°1** | ↑ | ↑ | ↑ | ( - ) | ( - ) | NR | NR | NR | ↑ | NR | (+) | (+) | NR |
| **Unlürtük 2013 cas n°2** | ↑ | ↑ | ↑ | NR | NR | NR | NR | NR | ↑ | NR | ( - ) | ( - ) | NR |
| **Feigel 2014** | ↑ | ↑ | ↑ | ( - ) | NR | NR | NR | ↑ | ↑ | NR | NR | NR | NR |
| **Perticone 2015 cas n°1** | ⊥ | ↑ | ↑ | ( - ) | NR | NR | NR | ↑ | NR | NR | NR | NR | NR |
| **Perticone 2015 cas n°2** | ⊥ | ↑ | ↑ | ( - ) | NR | NR | (+) | ⊥ | NR | NR | ( - ) | ( - ) | ( - ) |
| **Perticone 2015 cas n°3** | ⊥ | ⊥ | ↑ | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| **Kiatpanabhikul 2017** | ⊥ | ⊥ | ↑ | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| **Yang 2017** | ⊥ | ↑ | ↑ | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | ( - ) | ( - ) | NR |
| **Hirotaka 2018** | ⊥ | ↑ | ↑ | ( - ) | NR | (+) | (+) | ↑ | ↑ | NR | ( - ) | (+) | ( - ) |
| **Notre cas 2020** | ↑ | ⊥ | ⊥ | NR | ( - ) | NR | NR | ↑ | ↑ | ↑ | ( - ) | ( - ) | NR |

Par ailleurs, une exploration dynamique de la fonction thyroïdienne a été réalisée chez 70,6% des patients de notre série.

Au sein de la population étudiée, le choix des tests dynamiques implémentés varie d'un patient à l'autre. 5 patients sur 17 n'ont bénéficié d'aucune exploration dynamique. Le test de stimulation à la TRH a été réalisé de manière isolée dans 23,5% des cas. Le test de suppression à la T3, quant à lui, a été effectué seul dans 11,8% des cas. Ces deux tests ont été couplés chez un seul patient. Le test à la TRH a été associé au test de freinage à l'octréotide dans 29,4% des cas. Enfin, 2 patients sur 17 (soit 11,8% des cas) ont bénéficié à la fois d'un test de stimulation à la TRH et de tests de freinage à l'octréotide et à la bromocriptine.

Au total, la réponse hypophysaire à la stimulation par la TRH a été mesurée chez 10 patients (soit 58,8% des cas). Sur ces 10 patients, 70% ne répondent pas à la stimulation par la TRH. A noter que la réponse de la TSH est considérée positive lorsque sa concentration augmente d'au moins 50% par rapport à la valeur basale après stimulation. Aucun cas d'apoplexie hypophysaire n'a été rapporté suite à ce test de stimulation.

Un test de suppression à la T3 a été effectué chez 3 patients sur 17 (soit 17,6% des cas). Un freinage complet de la sécrétion de TSH n'a été atteint chez aucun de ces patients.

Le freinage de la TSH en réponse à l'administration de bromocriptine a été mesuré chez 2 patients, et n'a abouti à une suppression efficace que chez un seul patient.

Enfin, un test de suppression aux analogues de la somatostatine a été réalisé chez 5 patients (soit 29,4% des cas). La concentration de la TSH a diminué de façon significative après injection sous cutanée d'octréotide dans l'ensemble des cas (réponse positive).

Dans notre cas, seul le test de suppression à la T3 a été effectué, et n'a pas abouti à un freinage efficace de la sécrétion de TSH.

**Tableau 2**: Explorations dynamiques réalisées dans notre série

| Tests dynamiques réalisés | Nombres de cas sur 17 | Pourcentage |
|---|---|---|
| Aucun | 5 | 29,4% |
| Test à la TRH seule | 4 | 23,5% |
| Test à la T3 seule | 2 | 11,8% |
| TRH + T3 | 1 | 5,9% |
| TRH + octréotide | 5 | 29,4% |
| TRH + octréotide + bromocriptine | 2 | 11,8% |

## C - DONNEES RADIOLOGIQUES:

Comme c'est le cas pour d'autres tumeurs de la région sellaire, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est, de nos jours, l'outil de référence pour l'étude morphologique d'un adénome hypophysaire thyréotrope.

Les macro-adénomes sont définis par leur taille, supérieure à 10mm de diamètre. Ils apparaissent généralement iso-intenses au reste du parenchyme cérébral en T1 avant injection de gadolinium et hyper-intenses par rapport au reste du parenchyme cérébral après injection. Par comparaison avec d'autres adénomes hypophysaires plus communs (tels que les adénomes à GH ou PRL), les adénomes thyréotropes ont tendance à avoir un plus haut degré d'invasion microscopique et de fibrose intra et péri-tumorale. De tels signes peuvent apporter des informations pronostiques importantes avant le traitement chirurgical. Les macro-adénomes sont généralement situés au centre de la selle turcique, et différents degrés d'expansion supra-sellaire sont observés dans 2/3 des cas. Cette éventuelle expansion peut être

observée en haut vers la citerne opto-chiasmatique (contact éventuel avec le chiasma optique qui peut être comprimé, refoulé voire laminé, ou avec les bandelettes optiques ou les nerfs optiques), éventuellement vers le 3ème ventricule. L'extension inférieure se fait vers le sinus sphénoïdal, et l'expansion latérale vers le sinus caverneux.

Les micro-adénomes sont plus difficiles à visualiser. Ils apparaissent sous la forme d'une image arrondie, homogène, discrètement hypo-intense en T1 par rapport à l'hypophyse saine. En T2, ils peuvent être hypo-, iso- ou plus souvent hyperintenses. Après injection, le micro-adénome apparaît hypo-intense par rapport au reste de l'hypophyse qui prend le contraste de façon homogène en T1. Des signes indirects peuvent aider. Les clichés dynamiques permettent d'analyser la différence de prise de contraste de l'adénome (retardée) par rapport à l'hypophyse saine.(4) En cas de contre-indication à l'IRM, notamment chez les sujets porteurs de pacemaker, la tomodensitométrie à haute résolution (TDM) est la meilleure méthode alternative d'investigation pour ce type de tumeurs.

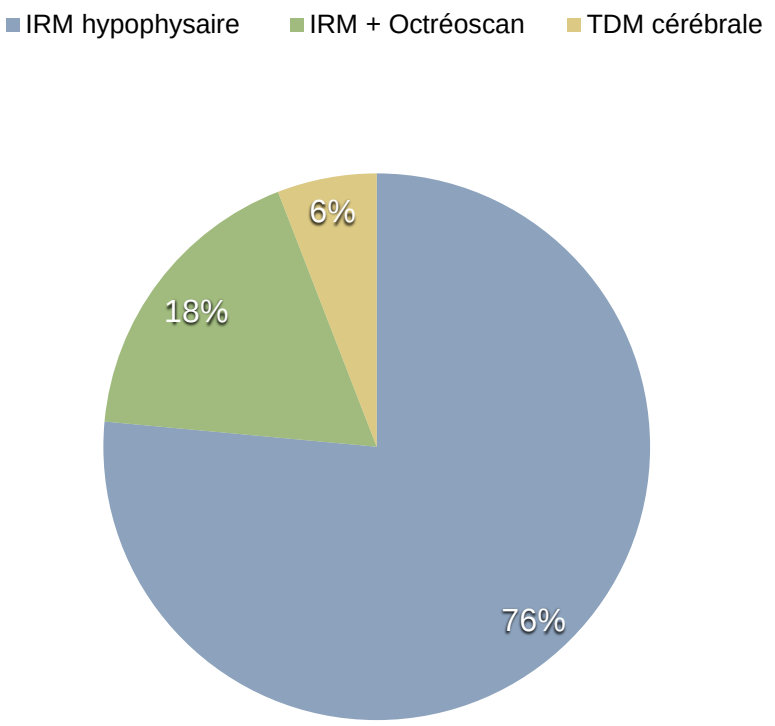
Bien que l'IRM est souvent la seule méthode nécessaire à l'investigation des adénomes pituitaires fonctionnels, une imagerie à plus haute spécificité pourrait grandement contribuer au bilan diagnostic de ces lésions. A cet égard, l'imagerie fonctionnelle semble avoir le potentiel d'apporter un meilleur taux et spécificité de détection aux adénomes hypophysaires en général, et adénomes thyréotropes en particulier. En effet, par rapport au tissu hypophysaire normal, ces derniers présentent une plus haute densité d'expression de récepteurs à la somatostatine (en particulier SSTR 2 et 5), ce qui en fait de bons candidats à l'évaluation scintigraphique.

La scintigraphie à l'octréotide marqué à l'indium 111 (ou octréoscan) peut localiser avec succès la plupart des adénomes hypophysaires sécrétants. Cependant, la spécificité de l'octréoscan reste faible car de faux positifs peuvent survenir devant

des masses pituitaires de tout type, voire même dans le tissu hypophysaire normal. (1)

Dans notre série, la méthode d'imagerie la plus utilisée pour le diagnostic des adénomes thyréotropes est l'IRM hypophysaire. Elle a été utilisée seule chez 13 patients sur 17, incluant notre cas, soit dans 76,5% des cas au total. L'IRM hypophysaire a été associée à une évaluation fonctionnelle par scintigraphie à l'octréotide chez 3 patients, soit dans 17,6% des cas (14, 15,20). La TDM cérébrale a quant à elle été utilisée comme l'unique moyen diagnostique dans un seul cas, chez le premier patient rapporté en 1991 (8).

La taille, l'extension et la localisation des adénomes thyréotropes de notre série ont été analysés en détails dans la partie " Données épidémiologiques ".




**Graphique 9** : Méthode d'imagerie utilisée pour le diagnostic des TSH-omes dans notre série

# IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE SECRETION INAPPROPRIEE DE TSH:

## A - INTERFERENCES DANS LES IMMUNODOSAGES:

Actuellement, les dosages de TSH et d'hormones thyroïdiennes sont effectués à l'aide d'immunodosages automatisés directs en deux étapes ou une étape utilisant des anticorps monoclonaux munis de traceurs enzymatiques ou luminescents. Ces immunodosages restent sujets à certaines interférences analytiques pouvant fausser les résultats. Ces interférences présentent des implications cliniques importantes car elles peuvent induire en erreur un diagnostic, amener à la pratique d'une exploration complémentaire injustifiée ou indiquer une stratégie thérapeutique inappropriée. (24)

Avant d'envisager des interférences dans le dosage, il convient de s'assurer qu'il n'existe pas de cause évidente préanalytique (erreur d'échantillon, mauvaises conditions de conservation, prélèvement non conforme, etc.) ou analytique (contamination de l'échantillon, prises d'essai non conformes, substances interférant avec le signal, etc.) pouvant expliquer ces discordances. En dehors de ces circonstances, les pièges analytiques les plus fréquents sont dus à la présence dans le prélèvement d'anticorps interférents.(25)

### 1 - Auto-anticorps:

Malgré leur relative rareté, les anticorps anti-hormones thyroïdiennes interférents doivent être suspectés lorsque les résultats de laboratoire sont incompatibles avec la présentation clinique. (26)

Les auto-anticorps les plus communément retrouvés sont les anticorps anti-thyroglobuline, anti-thyroperoxidase, et anti-récepteurs de TSH. Les anticorps anti-T3 et anti-T4 sont moins fréquents, mais sont les seuls à interférer dans les tests d'évaluation de la fonction thyroïdienne. (27, 28).

Contrairement aux anticorps anti-T3 et anti-T4, les anticorps anti-TSH sont très rarement retrouvés, mais certains chercheurs ont proposé la possibilité de leur interférence dans le dosage de la TSH. (29)

Chez notre patiente, les anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase étaient négatifs, ce qui n'était pas en faveur d'un terrain d'auto-immunité. Les anticorps anti-T3, anti-T4, et anti-TSH n'ont pas été recherchés en raison de leur indisponibilité.

2 - Anticorps hétérophiles et facteurs rhumatoïdes:

Un anticorps hétérophile est par définition un anticorps dirigé contre les déterminants antigéniques d'une autre espèce. La fréquence des anticorps hétérophiles dans la population générale a été évaluée entre 0,2 et 80 % selon les études. Il existe différents types d'anticorps hétérophiles : les anticorps humains anti-animaux, les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti-idiotypes.

Quand ils proviennent d'une immunisation contre des protéines d'une espèce donnée, on parle d'AC anti-animal (ou HAAA pour «Human Anti-Animal Antibodies»). Ils proviennent de l'exposition antérieure des individus à des substances d'origine animale: morsures, contact prolongé avec des animaux notamment dans le cadre professionnel, préparations médicales d'origine animale. (30) Les perturbations induites dans les immunodosages par les anticorps hétérophiles dépendent des techniques employées. Les phénomènes les plus fréquents sont la formation d'agrégats d'Ig, et la création de ponts entre l'anticorps de capture et l'anticorps de révélation, même en l'absence de l'antigène à doser, entraînant donc des résultats faussement élevés. Si l'anticorps hétérophile ne se lie qu'à l'anticorps de capture, les sites de liaison sont bloqués et les résultats sont faussement effondrés. En pratique, les interférences dues aux anticorps hétérophiles et notamment aux HAMA sont loin d'être exceptionnelles. (25)

Les facteurs rhumatoïdes sont des anticorps de type IgM possédant une spécificité dirigée contre le fragment Fc des IgG humaines mais également de certains animaux (souris, lapin, mouton, chèvre...) en raison d'une grande homologie de structure de ce fragment d'une espèce à l'autre. Ils sont présents avec une forte prévalence chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde mais sont également présents dans le cadre d'autres maladies auto-immunes et même chez des patients sains.

Les anticorps humains anti-idiotypes, quant à eux, sont des anticorps naturels dirigés contre un site antigénique du fragment Fab des immunoglobulines nommé idiotope. (25)

Chez notre patiente, les interférences dans le dosage de la TSH ont été éliminées grâce à la répétition des analyses biologiques avec de nouvelles trousses, dans des laboratoires différents.

**Tableau 3** : Résumé des caractéristiques des différents types d'anticorps hétérophiles, de leur mode d'action, et des possibilités de correction des erreurs de dosage (30)

| | Anticorps humains anti-animaux | Facteurs rhumatoïdes | Anticorps humains anti-idiotypes |
|---|---|---|---|
| Origine des anticorps hétérophiles | Proviennent d'un contact préalable avec l'antigène animal | Naturels (ne sont pas le résultat d'un contact avec l'antigène animal) | Naturels<br>Ne sont pas générés par un contact antigène-anticorps |
| Partie de l'anticorps animal visée | Fraction Fc | Fraction Fc | Fraction FAb |
| Spécificité vis-à-vis de l'antigène | Spécifiques | Non spécifiques | Non spécifiques |
| Affinité pour l'antigène | Grande affinité | Faible affinité | Faible affinité |
| Type d'interférence | Tous les tests | Surtout dans les méthodes sandwich qui utilisent des anticorps de faible affinité | |
| Méthode pour éviter l'interférence | Agents bloquants : protéines de même source animale que les anticorps du dosage | Agents bloquants : mélange de protéines provenant de plusieurs sources animales (plus aléatoire) | Difficile car on ne connaît pas les idiotopes visés |

## 3 - Anomalies des protéines de transport:

Les hormones thyroïdiennes circulent dans le sérum sous formes libre et liée à des protéines de transport. L'ensemble constitue la forme totale. Les hormones thyroïdiennes liées aux protéines ne pénètrent pas dans les cellules et sont ainsi considérées comme biologiquement inertes. Elles fonctionnent comme réservoirs d'hormones thyroïdiennes circulantes. (31)

Toute modification importante des concentrations des protéines porteuses ou de leur affinité vis-à-vis des hormones libres peut être à l'origine d'une augmentation ou d'une diminution des résultats de T4T et de T3T. De telles interférences incluent la sensibilité à des anomalies des protéines, aux effets de divers médicaments, à un niveau élevé d'acides gras libres et à des inhibiteurs endogènes ou exogènes de la liaison des hormones aux protéines. (32)

Les conditions et traitements suivants peuvent causer de telles interférences:

- Grossesse et traitement par oestrogènes: La concentration sérique de TBG s'élève entre 6 et 20 semaines de grossesse, pour se maintenir jusqu'au terme à un taux 2,5 fois supérieur aux valeurs initiales. Nous assistons donc, au cours de la première moitié de la grossesse, à une élévation des concentrations totales d'hormones thyroïdiennes, dont les taux restent ensuite stables jusqu'au terme. (33)
- Anomalie génétique des protéines porteuses: La forme particulière d'albumine responsable de l'hyperthyroxinémie dysalbuminémique familiale (FDH) a une affinité supérieure pour la T4, ce qui peut conduire à des valeurs de T4L légèrement élevées ou supra-normales avec certaines techniques. (34)
- Interférences médicamenteuses: La clairance des hormones peut être augmentée par l'administration chronique de phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital. Il n'est toutefois pas observé de modification de T4L tant que le «système» rétablit un équilibre normal et pour autant que la capacité de la

thyroïde à augmenter sa production est préservée. Par ailleurs, certains agents thérapeutiques peuvent inhiber de manière compétitive la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines sériques (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, furosémide). La réduction des sites de liaison disponibles peut entraîner une augmentation de la concentration de T4L et T3L.

- Artefacts induits par le traitement par héparine: Les concentrations en acides gras libres > 3 mmol/l augmentent la T4L en déplaçant l'hormone de la TBG. Ce phénomène est observé lors de l'administration d'héparine, en raison de l'augmentation des concentrations sériques en acides gras non estérifiés, sous l'action de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique, libérées à partir de l'endothélium vasculaire. (25)

Chez notre patiente nous ne retrouvons pas de prise médicamenteuse pouvant intérférer avec les dosages, par ailleurs l'utilisation des mesures des hormones thyroïdiennes libres permet en général de surseoir aux anomalies des protéines de liaison.

## B - MALABSORPTION DE LEVOTHYROXINE:

### 1 - Pseudo-malabsorption ou mauvaise observance thérapeutique:

La mauvaise observance du traitement substitutif par la L-thyroxine représente une des plus fréquentes causes des difficultés d'équilibration du bilan thyroïdien chez un patient hypothyroïdien ou thyroïdectomisé. Cet état pathologique, créé et dissimulé par le patient lui-même, entre dans le cadre des pathomimies. Il ne faut cependant pas oublier qu'il s'agit d'un diagnostic d'élimination imposant d'exclure tous les autres facteurs susceptibles d'interférer avec un bon équilibre hormonal. Une fois cette étape franchie, le test d'absorption des hormones thyroïdiennes après une dose de charge de L-thyroxine par voie

orale, réalisé en milieu hospitalier dans de bonnes conditions (patient à jeun, surveillance médicale de la bonne prise du traitement, de l'absence de vomissements et de l'absence d'effets indésirables), fera définitivement la part entre malabsorption vraie et pseudomalabsorption: l'élévation franche voire la normalisation de la T4L éliminant une malabsorption organique. Certains éléments propres aux pathomimies peuvent venir étayer ce diagnostic: terrain psychologique fragile sans maladie psychiatrique évidente, une complaisance à tous les tests et solutions thérapeutiques proposés, un déni formel de manque de compliance, un nomadisme médical, etc. (35) La prise en charge d'une telle situation n'est pas univoque et reste à discuter au cas par cas: prise quotidienne du traitement sous surveillance, prise hebdomadaire d'une forte dose (1000 µg) de L-thyroxine ou injection intramusculaire de la même posologie. (36)

Notre patiente, présentant un profil psychologique stable, a tout de même été hospitalisée pour s'assurer de la compliance au traitement. Le diagnostic de pseudo-malabsorption semble alors peu probable.

2 - Malabsorption organique:

Toutes les conditions qui compromettent l'intégrité de la barrière intestinale sont susceptibles d'altérer la biodisponibilité de la lévothyroxine.

a - **Maladie cœliaque**:

Plusieurs cas de malabsorption de lévothyroxine ont été rapportés chez des patients présentant une maladie cœliaque. (37-41) Cette malabsorption est parfois le seul signe révélateur de la maladie, et se manifeste par la nécessité de doses significativement plus importantes de lévothyroxine comparé à des patients contrôles présentant une hypothyroïdie isolée sans autre condition altérant l'absorption de la T4. (42)

Ce diagnostic a été écarté chez notre patiente en raison de l'absence d'Ig A anti-transglutaminases.

**b - Intolérance au lactose:**

Le syndrome d'intolérance au lactose peut également entraîner une malabsorption de la lévothyroxine, avec une élévation des taux sériques de TSH nécessitant une majoration de la posologie de lévothyroxine de 31 %. (43) Le mécanisme responsable de cette malabsorption n'est pas très clair, mais l'utilisation de lactose comme excipient dans la formulation des comprimés de T4 a été évoquée. (44) Cette malabsorption est résolutive après mise en place d'un régime adapté. (45, 46, 47)

Une anamnèse détaillée nous a permis d'éliminer ce syndrome chez notre patiente.

**c - Helicobacter Pylori et gastrite chronique:**

L'infection à Hélicobacter Pylori (HP) et son évolution vers une gastrite chronique sont responsables de malabsorption de multiples médicaments, dont la lévothyroxine. (48). En effet, de nombreuses études mettent en évidence une corrélation inverse entre le pourcentage d'absorption et le degré d'inflammation gastrique. (42) L'alcalinisation du milieu gastrique entraîne une altération des caractéristiques conformationnelles de la molécule de lévothyroxine, une modification de son état d'ionisation et donc de son profil de dissolution (47, 49)

Notre patiente ne présentait pas d'antécédent médical de gastrite, ni de signe clinique digestif orientant vers ce diagnostic.

**d - Malabsorption post-chirurgicale:**

Toute modification anatomique secondaire à une chirurgie du tube digestif est susceptible d'affecter l'absorption de lévothyroxine. Plusieurs cas de patients ayant bénéficié d'un bypass iléo jéjunal et traités par lévothyroxine pour une hypothyroïdie à des doses requises supérieures aux doses usuelles ont été

rapportés dans la littérature (50-56). Plusieurs mécanismes sont évoqués : diminution de la sécrétion de l'acide gastrique, accélération de la vidange gastrique et diminution du temps d'exposition à la muqueuse intestinale, altération du site d'absorption et du microbiote, perturbations du cycle entérohépatique.

Ce diagnostic n'a pas été retenu chez notre patiente car son seul antécédent chirurgical est une cholecystectomie pour lithiase vésiculaire.

**e - Autres causes organiques**:

D'autres causes de malabsorption de lévothyroxine sont citées dans la littérature :

- Giardiase intestinale (57)
- Gastroparésie diabétique (58,59).
- Maladie de Biermer et gastrite atrophique auto-immune (60)
- Hépatopathies cholestatiques et cirrhose hépatique sévère(61)
- Insuffisance pancréatique exocrine (62)
- Insuffisance cardiaque congestive
- Mucoviscidose (63)

Aucune de ces conditions n'était apparente chez notre patiente.

**3 - Interférences alimentaires:**

Les hormones thyroïdiennes de synthèse sont considérées comme des médicaments à marge thérapeutique étroite. Certains aliments et boissons peuvent influencer leur concentration et nécessiter une adaptation posologique. Ces interactions peuvent être évitées en séparant l'administration de T4L de celle de substances susceptibles d'altérer son absorption. (64) Une revue de la littérature a retrouvé les interférences alimentaires suivantes:

- Les produits diététiques à base de soja contiennent des isoflavones en quantités variables. Grâce à l'action inhibitrice de l'isoflavone sur la

peroxydase thyroïdienne, il est possible que la consommation de soja puisse entraîner l'hypothyroïdie. (65,66)

- Les régimes enrichi en fibres alimentaires ont un impact très important sur la concentration sérique des hormones thyroïdiennes. En effet, la lévothyroxine est susceptible d'être adsorbée par les fibres alimentaires présentes en même temps dans le tube digestif, ce qui entraîne une diminution de sa biodisponibilité. (67)
- La prise concomitante de café ou dans l'heure suivant la prise de lévothyroxine entraine une diminution significative de la concentration sérique moyenne et maximale de T4 totale. (68)
- La prise régulière de jus de pamplemousse pourrait entraîner un retard à l'absorption de la lévothyroxine, sans modification de sa biodisponibilité, via un mécanisme d'inhibition de l'activité de l'OATP1A2. (69)
- La consommation de large quantité de papaye (70), de prunes (71), de noix (71), la phytothérapie (72), et l'ingestion de lait de vache (73) sont également incriminés à degrés variables dans la diminution de la biodisponibilité des hormones thyroïdiennes.

Chez notre patiente, les aliments cités ci-dessus ne faisaient pas partie de son régime diététique au moment du diagnostic de sécrétion inappropriée de TSH, nous permettant d'écarter une éventuelle interférence alimentaire.

4 - Interactions médicamenteuses:

De nombreux traitements peuvent interagir avec la lévothyroxine et affecter son absorption, son transport et/ou son métabolisme. (74-84) Nous ne nous intéresserons ici qu'aux thérapeutiques modifiant l'absorption de la lévothyroxine par diminution de l'acidité gastrique, ou par formation d'un complexe insoluble (voir tableau). En pratique, il est recommandé de retarder la prise des traitements cités

ci-dessous en moyenne 2 à 4h après celle de la lévothyroxine, et de contrôler la TSH sérique de base 2 à 3 mois après leur initiation.

Notre patiente présentait un diabète de type 2 traité par insuline et metformine. Aucune de ces deux thérapeutiques ne semble causer d'interactions médicamenteuses susceptibles d'entrainer une malabsorption de la lévothyroxine.

**Tableau 4** : Agents qui altèrent l'absorption de lévothyroxine (42)

| Substance | Usage courant |
|---|---|
| Inhibiteurs de la pompe à protons | Antiulcéreux, reflux gastro-œsophagien |
| Hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium | Antiacide |
| Sucralfate | Antiacide |
| Résines échangeuses de cations (Kayexalate®, Resikali®) | Hyperkaliémie |
| Résines échangeuses d'ions (colestyramine) | Chélateurs des sels biliaires |
| Sulfate ferreux | Carence martiale |
| Sels de calcium | Calcipénie, ostéoporose |
| Carbonate de calcium | Calcipénie, ostéoporose |
| Orlistat | Amaigrissant |
| Raloxifène | Ostéoporose |
| Vitamine C (augmente l'absorption) | Traitement de l'asthénie |
| Ciprofloxacine | Antibiotique |
| Sévélamer | Chélateur du phosphate (insuffisance rénale) |

## C - DYSTHYROIDIE LIEE A UNE SURCHAGE IODEE:

### 1 - Amiodarone:

Les effets de l'amiodarone sur le métabolisme thyroïdien sont nombreux. On peut distinguer des effets intrinsèques du médicament et ceux induits par l'iode. L'amiodarone peut bloquer l'entrée de l'hormone thyroïdienne dans les cellules. Elle diminue la liaison de la T3 à son récepteur et inhibe la 5′ déiodinase, ce qui amène à une diminution de la conversion de T4 en T3 avec comme conséquences une élévation de la T4 et une baisse de la T3, ainsi qu'une augmentation de la TSH. Ces changements sont normalement modérés et temporaires et la plupart des patients

restent euthyroïdiens. Cependant chez environ 15-20 % des patients, on observe une dysfonction thyroïdienne, soit une hypothyroïdie (AIH : *amiodarone induced hypothyroidism*), soit une hyperthyroïdie (AIT : *amiodarone induced thyrotoxicosis*). L'AIH survient plus fréquemment dans des régions sans déficience en iode et l'AIT est retrouvée plus souvent dans des régions déficientes en iode. (85, 86)

2 - Produits de contraste iodés:

Les produits de contraste utilisés en radiologie sont aussi fréquemment en cause dans les dysthyroïdies. Les doses d'iode dépassent largement les apports recommandés. Pour un examen de scanner, les patients reçoivent environ 50-100 ml de produit de contraste, ce qui correspond à une dose d'iode libre et biodisponible de 250 à 500 µg et d'iode total de 15 à 37 g. L'iode non biodisponible peut être libéré en iode libre, surtout en cas de temps de circulation élevé, par exemple lors d'insuffisance rénale. (87) La pharmacocinétique de ces substances diffère de celle de l'amiodarone. 50 % de l'iode sont excrétés par les urines après 2-3 heures et 90 % dans les 24 heures après l'exposition. Cependant, une élévation de la iodurie peut être mesurée jusqu'à deux mois après l'exposition. Comme avec l'amiodarone, cet excès d'iode va induire un effet de Wolff-Chaikoff avec le risque d'hypothyroïdie en cas d'incapacité d'échappement de ce freinage et le risque d'hyperthyroïdie en cas d'insuffisance de ce mécanisme protecteur. (86).

Notre patiente n'a jamais pris de traitement par amiodarone, mais a bénéficié d'examens radiologiques avec produits de contraste à plusieurs reprises. Toutefois la dysthyroïdie en rapport avec la surcharge iodée donne plus un tableau d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie périphérique, et non de sécrétion inapproprié de TSH. L'augmentation de la T4L et de la TSH sous cordarone n'est retrouvé que lors de l'initiation du traitement, de manière modérée et transitoire, contrairemment à notre patiente.

## D - DYSHORMONEMIES DES AFFECTIONS NON THYROÏDIENNES (DANT):

Toute maladie non thyroïdienne d'une certaine sévérité peut induire des perturbations du bilan hormonal thyroïdien en l'absence d'un dysfonctionnement préexistant de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. Ces modifications sont désignées en anglais sous les terminologies de "euthyroid sick syndrome" (ESS), ou "non thyroidal illnesses" (NTIs), et en français sous le terme de « dyshormonémies des affections non thyroïdiennes » (DANT). Ces dyshormonémies peuvent être divisées en 3 variations cliniques: syndrome de basse T3, syndrome de basse T3 et basse T4, et syndrome de T4 élevé.

En dehors du diabète de type 2 bien équilibré, notre patiente ne présentait aucune co-morbidité susceptible d'entrainer une des dyshormonémies des affections non thyroïdiennes.

## E - SYNDROMES DE SENSIBILITE REDUITE AUX HORMONES THYROÏDIENNES:

### 1- Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT):

Un des principaux diagnostics à évoquer en présence d'une sécrétion inappropriée de TSH, une fois qu'un certain nombre d'artéfacts a été éliminé, est le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT). Maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, la RHT est liée à une mutation du gène TRβ exprimant des récepteurs aux hormones thyroïdiennes. Sa prévalence est évaluée à 1 pour 40 000 naissances vivantes. (90)

Classiquement, on distingue trois types de RHT selon la présentation clinique et le mécanisme physiopathologique sous-jacent: La résistance généralisée, qui correspond à une insensibilité partielle de l'ensemble des tissus périphériques, y

compris hypophysaire, à l'action de la T3; la résistance hypophysaire, où seul le tissu hypophysaire paraît résistant aux hormones thyroïdiennes; et la résistance périphérique, où l'insensibilité hormonale est restreinte aux tissus cibles périphériques, l'hypophyse étant normalement régulée. Cette classification tend toutefois à disparaître, formes généralisée et hypophysaire représentant plutôt deux formes d'expression d'une même maladie. (91)

Un ensemble d'éléments clinique, biologique, radiologique et moléculaire permet d'orienter le diagnostic. Quelle que soit la forme, la symptomatologie d'appel est généralement peu marquée. Le goitre, souvent isolé, est le signe le plus fréquent. Les autres manifestations comprennent, à des degrés divers, des signes d'hypométabolisme (retard de croissance et de maturation osseuse, retard mental avec difficultés d'apprentissage et troubles du langage, surdité de transmission et/ou de perception) et d'hypermétabolisme (tachycardie, nervosité, hyperactivité avec déficit de l'attention). Par ailleurs, des anomalies morphologiques mineures sont parfois décrites (faciès d'oiseau, craniosténose, hypoplasie mandibulaire, déformations thoraciques, déformations vertébrales, décollement des omoplates, brièveté du quatrième métacarpien, etc.).

Le diagnostic de la RHT repose surtout sur la mise en évidence d'anomalies biologiques: augmentation des formes libres des hormones thyroïdiennes avec une TSH élevée ou normale, inadaptée à l'hyperhormonémie thyroïdienne. Les marqueurs périphériques d'imprégnation en hormones thyroïdiennes (cholestérol, CPK, SHBG, enzyme de conversion, ferritine, ostéocalcine…) sont souvent dans l'intervalle de normalité, contrairement à ce qui est attendu en cas d'hyperthyroïdie. La constatation d'une morphologie hypophysaire normale au scanner ou en IRM renforce encore le diagnostic différentiel avec le très rare adénome hypophysaire thyréotrope. La distinction entre ces deux entités cliniques n'est cependant par

toujours aisée, et fait souvent appel à des tests dynamiques. Contrairement à l'adénome thyréotrope, l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la RHT conserve une activité physiologique, comme le montre la normalité du test à la TRH et du rapport sous-unité α/TSH entière. Par ailleurs, la sécrétion de la TSH est freinée par l'administration de T3. Enfin, dans la RHT, le traitement prolongé par les analogues de la somatostatine entraîne un échappement. (92)

**Tableau 5**: Eléments du diagnostic différentiel entre un adénome hypophysaire à TSH et un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (23)

| | Adénome thyréotrope | Résistance aux hormones thyroïdiennes |
|---|---|---|
| Contexte familial | Absent | 85% |
| T4L et/ou T3L augmentées | Oui | Oui |
| TSH détectable ou augmentée | Oui | Oui |
| Cycle nycthéméral de la TSH | 94% | 2% |
| Augmentation TeBG | 65% | 2% |
| Augmentation de la sous-unité α | >1% | <1% |
| Rapport SUα/TSH molaire | Elevé | Normal |
| Test de stimulation à la TRH | Négatif (60%) | Positif |
| Freinage de la TSH par la T3 | Négatif (75%) | Positif (90%) |
| Freinage par la somatostatine | Efficace | Echappement |
| Co-sécrétion hormonale | Possible | Absente |
| Imagerie hypophysaire | Adénome ou normale | Normale ou incidentalome |
| Mutation du gène c-erbAβ | Absente | 80% |

## 2 - Les syndromes apparentés à la RHT:

De nouvelles maladies apparentées ont été identifiées récemment avec un retard mental sévère chez le garçon, dû aux mutations du transporteur MCT8, ou une résistance sélective à la T4 avec sensibilité normale à la T3 due à un trouble de la désiodation (mutation du gène SBP2). Enfin, des mutations du récepteur alpha des hormones thyroïdiennes ont été décrites, dont le spectre phénotypique n'est pas encore totalement délimité.

Le tableau ci-dessous résume les caratéristiques hormonales des différents types de résistance aux hormones thyroïdiennes.

**Tableau 6** : Caractéristiques hormonales des différents types de résistance aux hormones thyroïdiennes (92)

| Gène atteint<br>Paramètre | *TRβ* | *MCT8* | *SBP2* | *TRα* |
|---|---|---|---|---|
| TSH | N ou ↑ | N ou ↑ | N ou ↑ | N ou ↓ |
| T4l | ↑ | ↓ | ↑ | N ou ↓ |
| T3l | ↑ | ↑ | ↓ | N ou ↑ |
| Freinage par la T4 | Conservé | Conservé | Inefficace | Conservé |
| Freinage par la T3 | Conservé | Conservé | Conservé | Conservé |

TSH: *thyroid stimulating hormone*; N: normal; ↑: augmenté; ↓: diminué.

Chez notre patiente, le diagnostic de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes ainsi que les syndromes apparentés à la RHT ont été écartés devant l'absence d'antécédents familiaux thyroïdiens, l'élévation de la concentration plasmatique de la sous unité alpha et du rapport molaire sous unité α/TSH, l'absence de freinage par la T3, et enfin l'imagerie de la région sellaire montrant l'adénome hypophysaire.

# V - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASSOCIATION:

Une hypothèse physiopathologique est fréquemment avancée: l'adénome thyréotrope 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.

- Récemment, de nombreuses études cohortes (5) ont suggéré que des taux élevés de TSH sont corrélés à un risque accru de cancer de la thyroïde chez les patients présentant des nodules thyroïdiens, et cela même lorsque la TSH est dans les limites de référence. En effet, la proportion de cancers se révèle plus faible si la TSH est dans la partie basse des normes, surtout le quartile inférieur, et elle est plus élevée pour les valeurs normales hautes (notamment les 3 quartiles supérieurs). (95) Dans leur étude portant sur 843 patients, Haymart et al. (96) observent que le risque de malignité est de 16% lorsque la TSH est <0.06 mIU/l, 25% pour une TSH entre 0.40 et 1.39 mIU/l, 35% pour une TSH entre 1.40 et 4.99 mIU/l, et 52% chez les patients avec une TSH de 5.0 mIU/l ou plus. Ces observations suggèrent que les taux de TSH sériques semblent être prédictifs de malignité et pourraient être utilisés en complément des pratiques de diagnostic actuelles pour identifier des patients à haut-risque nécessitant des investigations supplémentaires ou une intervention chirurgicale.
- Certaines études notent également que les concentrations sériques de TSH sont d'autant plus élevées que le stade du carcinome est avancé. Les taux de TSH sont significativement plus élevés chez les patients en stades III et IV en comparaison avec les stades plus localisés de la pathologie cancéreuse thyroïdienne (stades I et II). Les taux élevés de TSH sont également associés à une plus haute incidence de métastases ganglionnaires. Ces résultats viennent

étayer l'hypothèse d'une implication de la TSH dans la pathogenèse ou la progression des cancers thyroïdiens. (5, 97)

- Par ailleurs, il a été montré que les pathologies thyroïdiennes qui affectent la fonction de la glande, influençant la sécrétion hypophysaire de TSH, sont associés à différents risques de carcinome papillaire thyroïdien - le risque de malignité thyroïdienne étant réduit lorsque la TSH est basse comme dans le cadre de l'autonomie thyroïdienne, et élevé lorsque la concentration de TSH l'est aussi, comme dans l'auto-immunité thyroïdienne. (98) Les goitres et nodules thyroïdiens à sécrétion autonome sont donc associés à un risque quasi-nul de transformation maligne, tandis que des maladies auto-immunes comme la thyroïdite d'Hashimoto coexistent plus souvent avec un cancer de la thyroïde. En effet, une méta-analyse de 10 études montre une incidence des carcinomes thyroïdiens multipliée par 2.77 chez des patients qui présentent des anticorps spécifiques à la thyroïdite d'Hashimoto en comparaison avec une population contrôle. (99)
- D'autre part, l'utilité de la suppression de la thyréostimuline dans le traitement des cancers de la thyroïde a été démontrée dans de nombreuses études cliniques et expérimentales. En effet, le freinage de la TSH limite le développement de nouveaux nodules thyroïdiens et inhibe la croissance des nodules existants. La thérapie suppressive de la TSH par la thyroxine (T4) améliore donc la survie globale des sujets opérés de cancer différencié de la thyroïde en prévenant son éventuelle progression ou récidive, et occupe ainsi une place bien établie dans leur prise en charge.(6,7)
- La thyréostimuline (TSH) joue un rôle majeur dans la physiologie de la thyroïde. Cette hormone protéique synthétisée par la glande pituitaire interagit dans la cellule thyroïdienne à travers un récepteur couplé aux protéines G

transmembranaires (TSHR). La signalisation TSH/TSHR joue un rôle critique dans la croissance et la prolifération des cellules thyroïdiennes. De nombreuses études animales évaluent le rôle de cette voie de signalisation et sa relation avec d'autres oncogènes dans le cadre de la carcinogenèse thyroïdienne. Une étude effectuée par Lu et al (100) utilise un modèle murin (souris TRβPV/PV) porteur d'une mutation négative (PV) sur le récepteur β aux hormones thyroïdiennes (TRβ). Ces souris présentant des taux élévés de TSH et d'hormones thyroïdiennes libres développent spontanément un carcinome folliculaire thyroïdien. Les auteurs observent que lorsque ces souris sont croisées avec un modèle TSHR−/− présentant un knock-out du gène du récepteur à TSH, elles ne développent pas de cancer de la thyroïde. Cette étude démontre la nécessité d'une voie de signalisation TSH/TSHR pour la carcinogenèse thyroïdienne chez ces souris. Récemment, des études ont suggéré que les mutations THRβ communément retrouvées dans le syndrome de RHT sont également responsables du défaut de rétrocontrôle négatif noté dans les adénomes à TSH (101). Ces mutations semblent avoir une action oncogénique et jouent un rôle dans la carcinogenèse de nombreuses tumeurs. Bien que le syndrome de RHT possède une forte corrélation avec la tumorigénèse thyroïdienne, et que les patients présentant une sensibilité réduite aux HT ont plus de risque de développer un cancer de la thyroïde, (102) seuls quelques articles rapportent une association de RHT et de carcinome thyroïdien. (103) Cela pourrait être expliqué par l'existence d'une mutation hétérogène de THRβ chez les patients souffrant d'un syndrome de RHT, contrairement au modèle murin porteur d'une mutation homozygote ThrbPV/PV dans lequel l'incidence de cancer thyroïdien est de 100%.

- De façon similaire, chez les souris LSL-Braf$^{V600E}$/TPO-Cre, le knock-in spécifique à la thyroïde de l'oncogène BRAFV600E entraîne le développement de formes agressives de carcinome thyroïdien papillaire, tandis que leur croisement avec des souris TSHR−/− bloque le développement de cancer de la thyroïde. Cette observation indique que la coopération du récepteur TSHR avec l'oncogène BRAF est médiée en partie par la voie de signalisation AMPc. Les auteurs montrent donc que les thyréocytes exprimant la mutation BRAF peuvent donner naissance à des carcinomes invasifs à très courte latence, et que les concentrations élevées de TSH retrouvées chez ces souris pourraient être dues à une dérégulation des gènes impliqués dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. (104) La mutation BRAF, qui active principalement la voie des MAPK, est retrouvée dans plus de 50% des carcinomes thyroïdiens papillaires classiques ou à grandes cellules. Sa présence dans les microcancers papillaires suggère qu'il s'agit d'un évènement précoce initiateur de la tumorigenèse. Une proportion plus faible de cancers peu différenciés et anaplasiques est également porteuse de cette mutation. (105)
- De plus une étude récente suggère qu'une stimulation aberrante du récepteur TSHR conduit à une sécrétion de VEGF-A et CXCL8 par les cellules thyroïdiennes, ce qui contribue notamment à l'angiogénèse et la croissance tumorale. (106)
- La TSH semble impliquée dans plusieurs voies de signalisation intracellulaire dont l'activation inappropriée pourrait être un facteur conduisant à la transformation cancéreuse de la cellule thyroïdienne. Il s'agit principalement de trois cascades de signalisation: la cascade de l'AMPc, la cascade de la phospholipase C, et la cascade des MAPK.
- La voie de signalisation la plus fréquente est celle de l'AMPc. Quand la TSH se fixe sur son récepteur, le TSHR, elle active l'adénylate cyclase par l'intermédiaire

de la protéine Gs et induit l'augmentation du taux d'AMPc intracellulaire. Cette élévation active les protéines kinases A (PKA), et induit une cascade de réactions responsables de la stimulation de la fonction, de la prolifération et de la différenciation des thyrocytes, cellules folliculaires sécrétrices des hormones thyroïdiennes. La cascade de l'AMPc est également caractérisée par une élévation précoce et transitoire des proto-oncogènes c-Myc et JunB. (107) Par ailleurs, l'effet mitogénique de l'AMPc médié par la TSH sur la thyroïde est renforcé par la présence d'insuline ou d'IGF-1 (108).

- Certaines activités de la TSH sont médiées via l'activation de la cascade PLC-Ca2+ (à travers les protéines Gq). La production importante de la TSH et son interaction avec son récepteur stimule la phospholipase C (PLC) via la grosse protéine Gq. L'activation de la cascade des inositols phophates (IP) induit également la prolifération mais inhibe l'expression de la différenciation des thyrocytes. La cascade des IP semble cependant nécessiter une concentration 10 fois plus élevée de TSH que pour l'activation de la cascade de l'AMPc. Des divergences sont à noter concernant le niveau d'activation de la voie des inositols phophates, et une grande confusion persiste quant à son indépendance vis-à-vis de la voie de l'AMPc. (109)
- Cependant on ne peut pas restreindre les effets de la TSH aux deux seules voies de l'AMPc et de la PLC. En effet, bien que ce soit encore controversé, la voie MAPK a été montrée être aussi activée par la TSH. Dans les thyrocytes, la cascade des MAPK (ERK1/2), généralement activée par les facteurs de croissance comme l'EGF et l'HGF, induit la prolifération et inhibe l'expression de la différentiation des cellules thyroïdiennes. L'implication des protéines MAPK dans l'effet mitogène de la TSH n'est pas encore complètement élucidée. Dans une étude faite sur des cellules thyroïdiennes FRTL-5 de rats, les auteurs observent que la

synthèse d'ADN induite par la TSH est significativement réduite par les inhibiteurs de tyrosine kinases UO126 et PD98059, indiquant la participation des MAP kinases dans la réponse proliférative TSH-dépendante. L'administration de la TSH quant à elle induit une activation rapide (3 min) et transitoire de la cascade des MAPK (ERK1/2). Cet effet est AMPc-dépendant, mais protéine kinase A (PKA)-indépendant. L'activation de Rap1 et BRAF semblent également jouer un rôle dans le mécanisme de stimulation de MAPK par la TSH. Les résultats de cette étude montrent donc que la TSH induit l'augmentation du taux d'AMPc intra-cellulaire, ce qui stimule rapidement une cascade MAPK indépendante de la PKA. Cela vient étayer la possibilité d'une communication entre la voie de signalisation de l'AMPc et celle des MAPK, ce qui enrichit l'hypothèse d'une influence de la TSH sur la carcinogenèse thyroïdienne. (110*)*

- Les cascades de l'AMPc, de la PLC et des MAPK induisent donc toutes la prolifération des thyrocytes. Toute activation pathologique, stimulation excessive ou mutation dans une de ces cascades peut avoir comme conséquence une prolifération anormale des thyrocytes et entraîner la tumorigénèse. (111)

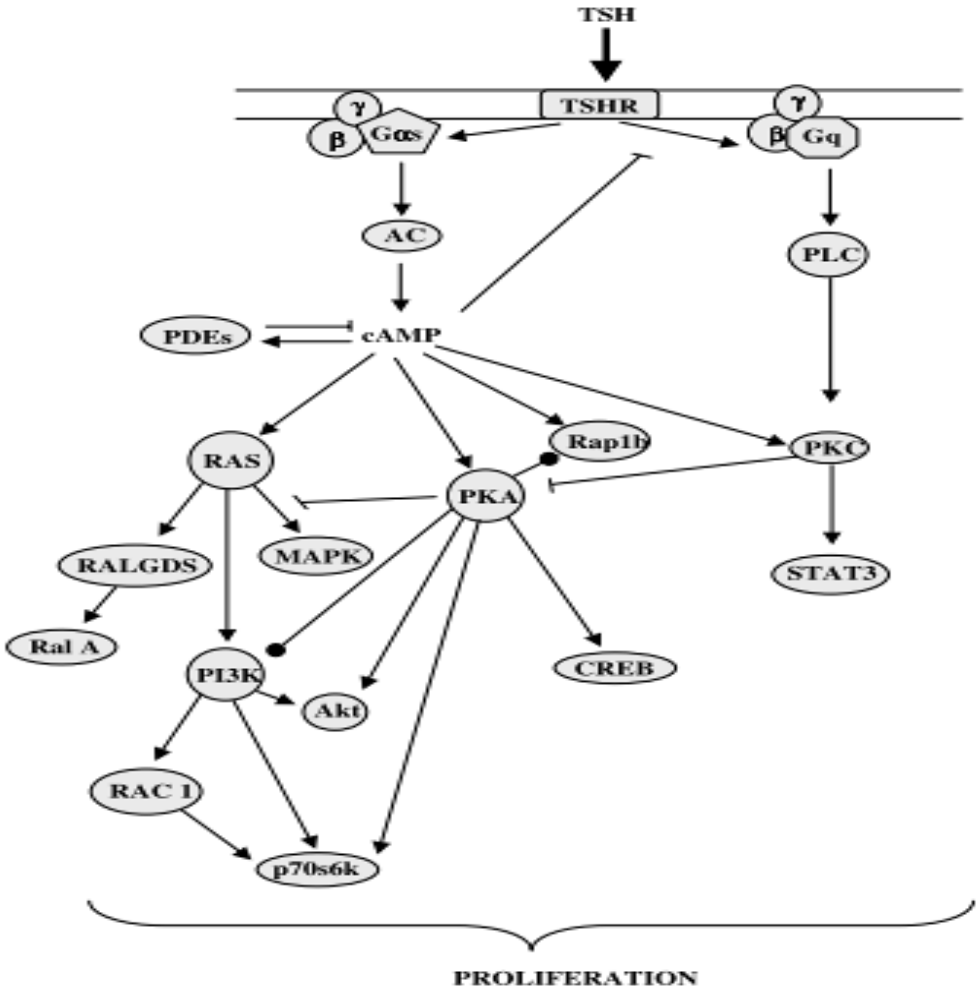



**Figure 6** : Modèle hypothétique des voies de signalisation dépendantes de la TSH impliquées dans la prolifération des thyrocytes de rats (107)

- En conclusion, de plus en plus d'indices laissent croire qu'une stimulation prolongée par la TSH joue un rôle indéniable dans la carcinogenèse thyroïdienne. Cependant, il n'a pas été clairement démontré si la signalisation TSH/TSHR est essentielle à l'initiation du cancer thyroïdien, ou si elle ne fait que participer à un mécanisme multifactoriel de cancérogenèse. En effet, la TSH semble stimuler de multiples mécanismes indépendants qui agissent de manière intégrée pour mener à la prolifération des cellules thyroïdiennes. L'activation excessive de la voie TSH/TSHR à travers des mutations de TSHR ou Gsα est connue pour causer la formation de nodules thyroïdiens hyperfonctionnels, mais ces tumeurs n'évoluent presque jamais vers la transformation maligne. Cela suggère que la signalisation TSHR pourrait protéger contre la transformation maligne des thyréocytes. Il semblerait alors que le système TSH/TSHR a un effet dichotomique sur la cancérogenèse thyroïdienne: il inhibe la transformation cellulaire tumorale limitant ainsi l'occurence de cancer thyroïdien, mais il peut aussi promouvoir la croissance et la progression de cancer thyroïdien une fois que celui-ci a été initié par des mutations oncogéniques. (112)

# VI - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE:

## A -Traitement de l'hypersécrétion hypophysaire:

Le but du traitement de l'adénome hypophysaire à TSH est de réséquer le tissu néoplasique et restaurer des fonctions hypophysaires et thyroïdienne normales.

### 1 - Traitement chirurgical:

Selon l'European Thyroid Association (2013), après avoir obtenu un contrôle de la fonction thyroïdienne par administration d'antithyroïdiens de synthèse (carbimazole) et de bêtabloquants non sélectifs en préparation pré-opératoire,

l'adénomectomie représente le traitement de choix de ces tumeurs hypophysaires, surtout lorsque l'atteinte est découverte de façon précoce.(2)

La chirurgie est réalisée le plus souvent par voie rhinoseptale endoscopique, exceptionnellement par voie sous-frontale selon le volume et l'extension suprasellaire de l'adénome.

L'exérèse chirurgicale est particulièrement difficile en raison de la fibrose marquée de ces tumeurs et de l'invasion locale des sinus caverneux, de la carotide interne, ou du chiasma optique. Pour cette raison, la résection de l'adénome est donc souvent incomplète, l'atteinte hypophysaire étant souvent découverte au stade de macro-adénome.

Le taux de rémission après chirurgie est variable d'une étude à l'autre (35 à 83 %) et meilleure en cas de micro-adénome. La prescription pré-opératoire d'analogues de la somatostatine permet aussi de réduire les signes de thyrotoxicose, ainsi que le volume de l'adénome.(3)

Les suites opératoires sont marquées par la fréquence des syndromes de sécrétion inappropriée d'ADH (antidiuretic hormone) et d'insuffisance hypophysaire

En cas de contre-indication, refus, ou échec de la chirurgie pituitaire, la radiothérapie et/ou le traitement médical représentent deux alternatives thérapeutiques valides.

Notre patiente a bénéficié d'une adénomectomie par voie trans-sphénoïdale. 3 mois après la chirurgie, l'IRM hypophysaire ne montrait pas de résidu tumoral, mais sous 300 µg/j de lévothyroxine le taux de TSH était à 20 mUI/l, T4L: 22,42 pmol/l, T3L: 5,6 pmol/l, TG à 22,79 µg/l, témoignant d'une réponse dissociée morphologique et non hormonale.

## 2 - Traitement médical:

La sécrétion de la TSH est modulée par la somatostatine qui se fixe sur cinq récepteurs dénommés sst1 à sst5 ainsi que par la dopamine avec ses récepteurs D1 à D5. Des analogues de ces deux peptides ont été utilisés avec succès pour inhiber la sécrétion de TSH et représentent ainsi une thérapeutique de choix.

### Les analogues de la somatostatine:

Chez les patients inopérables ou en cas de maladie persistante après chirurgie, l'octréotide ou le lanréotide peuvent être prescrits. Leur efficacité a été démontrée sur le contrôle de l'hypersécrétion (normalisation de la TSH: 79 % des cas, normalisation des hormones périphériques thyroïdiennes: 95 % des cas) ainsi que sur le syndrome tumoral (diminution du volume tumoral: 52 % des cas) et l'amélioration des anomalies visuelles: 75 % des cas) (2,3).

Ces traitements doivent être poursuivis indéfiniment car suspensifs.

Certains auteurs proposent même un traitement médical d'épreuve par octréotide avant toute chirurgie et d'évaluer son effet après quatre mois de traitement avant d'envisager soit un traitement chirurgical soit la poursuite du traitement médical. (3).

Certains cas de résistance aux analogues de la somatostatine sont néanmoins rapportés.

Les effets secondaires des analogues de la somatostatine sont principalement digestifs, généralement transitoires, anorexie, nausées, vomissements, flatulences et selles molles. Ils sont améliorés par l'injection de médicament entre les repas ou la nuit.

La lithiase vésiculaire peut survenir dans 10 à 20 % des cas. Enfin, le coût du traitement est élevé.

Chez notre patiente, un traitement par Lanréotide LP a été donné à la dose de 90 mg/28 jours en injection intramusculaire, avec surveillance de l'équilibre glycémique, la malade étant cholecystectomisée, il n'a pas été nécessaire réaliser d'échographie abdominale. Au bout de 3 mois de traitement, le taux de TSH n'avait pas diminué.

En cas d'inefficacité thérapeutique, il est possible d'augmenter la dose de Lanréotide à 120 mg ou de raccourcir l'intervalle entre les injections. Toutefois en raison du prix élevé du traitement, et de la nature de l'adénome mixte à TSH/PRL un traitement par agoniste dopaminergique a été envisagé.

Les agonistes dopaminergiques:

Les agonistes dopaminergiques, tels que la bromocriptine et la cabergoline sont également utilisés avec un succès variable dans la littérature, les résultats positifs sur l'hypersécrétion hormonale étant surtout notés pour les adénomes mixtes à prolactine et à TSH.

Les effets secondaires sont à type de malaises, nausées, hypotension orthostatique, rares troubles psychiatriques: (agressivité, idées délirantes, hypersexualité, jeu pathologique, trouble psychotique, hallucinations, etc). A noter que la cabergoline est beaucoup mieux tolérée que la bromocriptine. Par ailleurs l'utilisation de fortes doses d'AD peut s'accompagner de valvulopathies cardiaques, nécessitant une surveillance écho-cardiaque avant d'initier et sous traitement.

Chez notre patiente, en raison de l'échec des analogues de la somatostatine, des effets potentiels sur la glycémie, de leurs coûts élevés, et de l'existence d'un adénome mixte avec une positivité pour les anticorps anti-PRL et antiTSH, un traitement par les agonistes dopaminergiques a été instauré à la dose de 1 mg 2x/semaine, ce qui a permis d'abaisser le taux de TSH et de TG, l'IRM hypophysaire ne retrouvait pas de résidu tumoral. Par ailleurs, la cabergoline a été bien tolérée chez notre patiente.

## 3 - Radiothérapie:

La radiothérapie conventionnelle ou focalisée est peu envisagée chez ces patients, du fait du caractère relativement résistant des adénomes thyréotropes ; du délai d'action de la radiothérapie, en effet, celle-ci n'est efficace pour normaliser la fonction thyroïdienne que chez 37% des patients et cela en l'espace de 2 ans. Enfin les effets secondaires à long terme (insuffisance antéhypophysaire, radionécrose, complications ophtalmologiques, tumeur cérébrale radioinduite, complications vasculaires avec augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et de décès cardiovasculaire) limitent l'utilisation de la radiothérapie particulièrement chez les patients jeunes.

Les indications de la radiothérapie restent restreintes aux échecs du traitement chirurgical (absence de normalisation de la sécrétion thyréotrope, persistance du processus tumoral en particulier en présence de résidus adénomateux volumineux ou d'envahissement du sinus caverneux), et d'inefficacité ou d'indisponibilité du traitement médical.

La dose recommandée est de 45 Gy fractionnée en 2 Gy par jour, ou 10-25 Gy en une seule dose si la radiochirurgie stéréotaxique par Gamma Knife est disponible. (3,4)

Chez notre patiente malgré l'échec de la chirurgie, notre choix s'est porté préférentiellement sur le traitement médical, en raison des limites et des effets secondaires de la radiothérapie.

## 4 - Suivi:

Les recommandations de l'European Thyroid Association (2013) concernant la surveillance d'un adénome thyréotrope 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. (2)

Chez notre patiente, La surveillance a révélé après chirurgie, une réponse dissociée morphologique mais non hormonale, toutefois sous agonistes dopaminergiques nous avons obtenu un bon contrôle hormonal et morphologique.

## B -Traitement du cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire:

### 1 - Recommandations actuelles:

Les recommandations actuelles de la prise en charge d'un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire sont organisées en fonction du risque de récidive. L'American Thyroid Association (ATA) classe ce risque évolutif en catégories « faible risque », « risque intermédiaire » et « haut risque » comme présenté dans le tableau ci dessous. (113*)* Celui-ci est établi après la chirurgie en fonction de données cliniques et anatomopathologiques. Ces stratifications de risque se basent principalement sur la classification pronostique pathological tumor-node-metastasis (pTNM) modifiée en 2017.(114)

Notre patiente peut être classée T1b, Nx, M0 selon la classification TNM. Et selon la classification de l'ATA 2015: notre patiente est à faible risque de rechute.

**Tableau 7** : Stratification du risque de rechute du cancer de la thyroïde

La stratification de l'American Thyroid Association (2015) quantifie le risque de rechute du cancer de la thyroïde de souche folliculaire. Le risque de rechute est plus important que le risque de décès. Il augmente avec certains facteurs de risque, ce qui permet de classer les patients en 3 catégories : risque faible (⩽5%), intermédiaire (>5% et ⩽20%) et élevé (>20%) (113)

| CLASSIFICATION DE L'*AMERICAN THYROID ASSOCIATION* |
|---|
| Cancer folliculaire, invasion vasculaire extensive (≈ 30-55 %) |
| pT4a extension extrathyroïdienne importante (≈ 30-40 %) |
| pN1 avec extension extra-N1 > 3 N1 (38 %) |
| pN1 > 3 cm (≈ 30 %) |
| Mutation *BRAFV600E*, extrathyroïdien (≈ 10-40 %) |
| Cancer papillaire, invasion vasculaire (≈ 15-30 %) |
| N1 clinique (≈ 20 %) |
| pN1 > 5 N1 (≈ 20 %) |
| Mutation *BRAFV600E*, intrathyroïdien, < 4 cm (≈ 10 %) |
| pT3 extension extrathyroïdienne minime (≈ 3-8 %) |
| pN1 < 0,2 cm (≈ 5 %) |
| pN1 < 5 N1 (≈ 5 %) |
| Cancer papillaire intrathyroïdien 2-4 cm (≈ 5 %) |
| Microcancer papillaire multifocal (≈ 4-6 %) |
| pN1 avec extension extraganglionnaire ≤ 3 N1 (2 %) |
| Cancer folliculaire à invasion minime (≈ 2-3 %) |
| Cancer papillaire intrathyroïdien BRAF sauvage < 4 cm (1-2 %) |
| Mutation *BRAFV600E*, microcancer papillaire intrathyroïdien, unifocal (1-2 %) |
| Cancer papillaire-variant folliculaire, intrathyroïdien, encapsulé (1-2 %) |
| Microcancer papillaire unifocal (1-2 %) |

**Tableau 8 :** Classification TNM 2017 des tumeurs de la thyroïde de souche folliculaire

**CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS DE LA THYROÏDE DE SOUCHE FOLLICULAIRE**

**T : tumeur de la thyroïde**

**T1 : ≤ 2 cm, limitée à la thyroïde**
- T1a : ≤ 1 cm
- T1b : > 1 cm - ≤ 2 cm

**T2 : > 2 cm - < 4 cm**

**T3 :**
- T3a : ≥ 4 cm
- T3b : extension extrathyroïdienne macroscopique limitée aux muscles préthyroïdiens

**T4 : extension extrathyroïdienne macroscopique**
- T4a : tissus sous-cutanés, tissus mous, tractus aérodigestif, nerf récurrent
- T4b : muscles prévertébraux, englobement de la carotide ou des gros vaisseaux

**N : métastases ganglionnaires**

**Nx : N régionaux non évalués**

**N0 : absence**
- N0a : 1 ou plus N0 confirmés par cytologie ou histologie
- N0b : pas d'évidence clinique ou radiologique de N1

N1 : présence
- N1a : N1 au niveau du compartiment VI-VII
- N1b : N1 au niveau des autres compartiments

**M : métastases à distance**

**M0 : absence**

**M1 : présence**

**STADES**

**< 55 ans**
- Stade I : M0
- Stade II : M1

**≥ 55 ans**
- Stade I : T1-T2, N0-Nx, M0
- Stade II : T1-T2, N1, M0 et T3a-T3b, tout N, M0
- Stade III : T4a, tout N, M0
- Stade IVA : T4b, tout N, M0
- Stade IVB : M1

La 8ème édition de la classification TNM estime le risque de décès par cancer de la thyroïde de souche folliculaire. Le risque de décès par cancer de la thyroïde est faible pour les stades I et II. A noter que le concept d'extension extrathyroïdienne minime disparaît, que l'extension aux muscles préthyroïdiens qui peut être réséquée est classée T3b, que la classification échographique ou cytologique des adénopathies est prise en compte et que l'âge au moment du diagnostic au-delà duquel le pronostic s'aggrave est repoussé de 45 à 55 ans. (123)

## 2 - Traitement chirurgical:

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer thyroïdien. Son objectif est:

- d'éradiquer les lésions présentes à l'étage cervical
- de limiter au maximum la morbidité du traitement et de la maladie
- de permettre un staging de la maladie
- de faciliter les traitements et la surveillance post-opératoires
- de limiter le risque de récidives.

En cas de cytologie maligne, la chirurgie est le premier geste thérapeutique. Elle est pratiquée après échographie de la thyroïde et des aires ganglionnaires cervicales.

Le traitement du cancer de la thyroïde à faible risque ne doit pas induire de morbidité. Il existe un consensus général pour pratiquer une lobectomie en cas de microcancer papillaire en l'absence de métastases ganglionnaires identifiées sur l'échographie cervicale préopératoire (lorsque la chirurgie est décidée). Une lobectomie peut aussi être réalisée selon les recommandations 2015 de l'ATA.

(113) Pour les cancers papillaires de plus de 10 mm en l'absence d'extension au-delà de la capsule de la thyroïde et en l'absence de métastase ganglionnaire décelable, et lorsque le lobe controlatéral est normal à l'échographie. Une chirurgie

plus limitée évite la morbidité grave (hypoparathyroïdie, paralysie des cordes vocales), ne diminue pas l'espérance de vie des patients mais augmente légèrement le risque de rechute dans le lobe restant. Une thyroïdectomie totale est conseillée pour les autres patients et pour ceux qui seront traités en post-opératoire par l'iode 131. (115)

Un curage ganglionnaire thérapeutique est réalisé en cas d'envahissement ganglionnaire connu en pré ou découvert en per opératoire. Un curage prophylactique du compartiment central n'est en général pas recommandé chez les patients à faible risque sans évidence de métastase ganglionnaire en pré ou per-opératoire.

Notre patiente a bénéficié d'une thyroïdectomie totale pour goitre multinodulaire. Il aurait été préférable de réaliser une cytoponction avec étude cytologique des nodules suspects de façon préalable à la chirurgie. Le faible risque de notre patiente, nous dispense de tout curage ganglionnaire.

## 3 - Traitement par iode radioactif (IRA thérapie):

L'administration d'Iode 131, sélectivement capté par les résidus thyroïdiens, permet leur destruction ciblée et le bilan des lésions à distance. Le traitement n'est indiqué que chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale. Il permet de réduire les récidives et la mortalité chez les patients à haut risque mais n'a pas d'influence démontrée sur la survie chez les patients à bas risque. Les indications ne sont donc pas systématiques mais posées en fonction du rapport bénéfice-risque. L'iode131 est généralement administré dans les 2 à 4 mois suivant la chirurgie pour compléter le traitement initial dans les formes à risque de récidive. (116)

- La fixation de l'iode 131 nécessite une stimulation préalable par la TSH. Elle peut être réalisée par un sevrage en hormones thyroïdiennes (LT4) pendant au

moins 4 semaines ou par des injections intramusculaires de TSH recombinante humaine qui permettent d'éviter le sevrage en hormones thyroïdiennes et les conséquences pour le patient d'une hypothyroïdie profonde. Il faut, par ailleurs, éviter, avant traitement, toute saturation iodée susceptible de limiter la fixation de l'iode131 (amiodarone, produits de contraste iodés, Bétadine…)

- L'activité administrée est de 30 à 100 mci (1110 à 3700 Mbq) d'iode 131. Une hospitalisation en chambre radio-protégée est nécessaire, pendant 2 à 5 jours (obligatoire dès que l'activité administrée est supérieure à 20 mCi (740 MBq).
- L'administration d'iode131 est formellement contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement. Une contraception est conseillée pendant les 6-12 mois suivant l'administration d'iode 131, en raison d'une majoration transitoire du risque d'avortement spontané.
- Une scintigraphie corporelle totale post-thérapeutique est systématiquement réalisée 2 à 8 jours après le traitement par l'iode 131. Elle permet de visualiser d'éventuels foyers tumoraux et de réaliser, ainsi le bilan d'extension. Lorsque la chirurgie est complète, seul un reliquat thyroïdien cervical est observé. La présence de fixations extra-cervicales indique l'existence de métastases ganglionnaires ou à distance. Un dosage de thyroglobuline est systématiquement réalisé.
- En cas de récidive 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). Dans le cas contraire, les localisations secondaires peuvent être traitées selon leur localisation et leur nombre par métastasectomie, radiothérapie externe, radiofréquence, alcoolisation per-cutanée, etc. (117-119)

Notre patiente présente un faible risque de rechute selon la classification ATA 2015 (pT1b, Nx, sans extension extrathyroïdienne). Selon les nouvelles recommandations 2017 des sociétés françaises (SFMN/ SFE/SFP/SFBC/AFCE/ SFORL), l'IRAthérapie n'est qu'optionnelle, une faible activité d'I131 est préférée, et la stimulation par TSHrh est à privilégier. Or notre patiente a reçu une dose de 100 mCi I131 en sevrage des hormones thyroïdiennes, avec des cures répétées d'I131, en raison de la persistance de taux élevés de thyroglobuline sous traitement frénateur.

Cette IRAthérapie intempestive, aurait pu être évitée devant le tableau de sécrétion inappropriée de TSH, et aurait du alerter le clinicien, et le pousser à réaliser des explorations à la recherche d'une étiologie.

## 4 - Hormonothérapie:

Il est recommandé d'instaurer une thérapie substitutive et freinatrice par lévothyroxine immédiatement après thyroïdectomie pour un carcinome différencié de la thyroïde de souche folliculaire afin d'éviter la prolifération cellulaire thyroïdienne et le risque de récidive associé. (113*)*

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 (120)

Cette hormonothérapie thyroïdienne doit donc être adaptée aux facteurs pronostiques du cancer, à l'étendue du traitement chirurgical initial, à l'ancienneté du suivi, au terrain cardiaque et au statut osseux du malade.

La lévothyroxine ou L-T4 (Lévothyrox) est le traitement de référence car sa longue demi-vie (6 à 8 jours) assure une stabilité de l'hormonémie. Les doses de lévothyroxine requises varient en fonction de l'âge des patients (les besoins diminuant avec l'âge) et du degré de suppression souhaité de la TSH, d'autant plus basse que le pronostic est défavorable.

Au décours de la chirurgie, la TSH doit se situer dans un intervalle en fonction du stade pronostique. (113) (voir tableau ci dessous).

Le dosage des hormones thyroïdiennes libres permet de mieux ajuster la posologie de lévothyroxine. La T4 libre doit être à la limite supérieure de la normale et la T3 libre normale pour éviter d'induire une thyrotoxicose iatrogène. L'adaptation thérapeutique s'effectue par paliers de 25 µg de LT4. Une fois la posologie substitutive ou frénatrice déterminée, la surveillance annuelle ou tous les six mois est suffisante. Les valeurs cibles de la TSH au cours du suivi seront réajustées, notamment après le contrôle à 6-12 mois qui permet de différencier les malades en rémission à faible risque de rechute (objectif de TSH entre 0,5-2 mUI/L) et à fort risque de récidive sans maladie morphologique (objectif de TSH entre 0,1-0,5 mUI/L), et les patients avec maladie morphologique (objectif de TSH $<$ 0,1 mUI/L). (113)

Notre patiente présente un faible risque de récidive, L'objectif de TSH se situe entre 0,5 et 2 mUI/l. Cette valeur n'a pas pu être atteinte après chirurgie et au cours du suivi sous traitement frénateur malgré des doses élevées de lévothyroxine, témoignant d'une sécrétion inapproprié de TSH.

**Tableau 9**: Objectifs de TSH sous lévothyroxine pour un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire opéré à la phase initiale (124)

| Risque | TSH | Recommandation | Nv Preuve |
|---|---|---|---|
| HR | < 0,1 mU/L | forte | modéré |
| RI | 0,1-0,5 mU/L | faible | faible |
| BR 1<br>-Ablation isotopique ou non<br>-Tg indétectable | 0,5-2 mU/L<br>suivi | faible | faible |
| BR 2<br>-Ablation isotopique ou non<br>-Tg basse | 0,1-0,5 mU/L<br>suivi | faible | faible |
| BR 3<br>-Lobectomie | 0,5-2 mU/L<br>suivi | faible | faible |

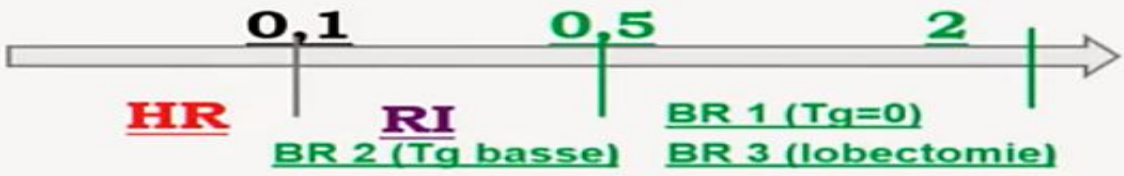



**Tableau 10**: Objectifs de TSH sous lévothyroxine pour un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire opéré au cours du suivi (124)

| Risque | TSH | Recommandation | Nv Preuve |
|---|---|---|---|
| Maladie morphologique | < 0,1 mU/L | forte | modéré |
| HR (5 ans)<br>- Pas maladie morpho<br>- Réponse indéterminée | 0,1-0,5 mU/L | faible | faible |
| BR<br>- Pas maladie morpho<br>- Réponse indéterminée | 0,5-2 mU/L | forte | modéré |
| BR<br>-Pas ablation isotopique<br>-Tg basse ou 0 | 0,5-2 mU/L | faible | faible |

## 5 - Surveillance:

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

- Un suivi initial 3 mois post I-131, comportant un examen clinique, un dosage de Tg, des Ac anti-Tg et de la TSH sous LT4
- A 9-12 mois, un examen clinique, dosage de la TSH, Tg, Ac anti-Tg et une échographie cervicale. Le dosage de la Tg sous stimulation peut être maintenu pour les patients avec risque élevé ou intermédiaire de récidive et restera à discuter dans les autres cas.
- Le suivi ultérieur doit comporter un dosage de TSH, Tg, Ac antiTg sous LT4/12 mois et de manière plus rapprochée pour les patients à haut risque, ou avec Tg détectable pour en évaluer la cinétique. La répétition du test de stimulation par rhTSH/Tg n'est pas nécessaire chez les patients en réponse excellente. Elle peut se discuter au cas par cas chez les patients à haut risque. (Voire figure).
- La surveillance échographique sera aussi fonction du risque de récidive, ainsi les patients à faible risque et guéris, la surveillance pourra être limitée à l'examen clinique et au dosage de Tg. (121)

Chez notre patiente, la surveillance était en faveur d'une maladie persistante biologique et morphologique, ce qui a motivé des irathérapies répétés et intempestives. D'où l'importance de poser le diagnostic précoce de SIHT et de traiter l'étiologie chaque fois que possible.

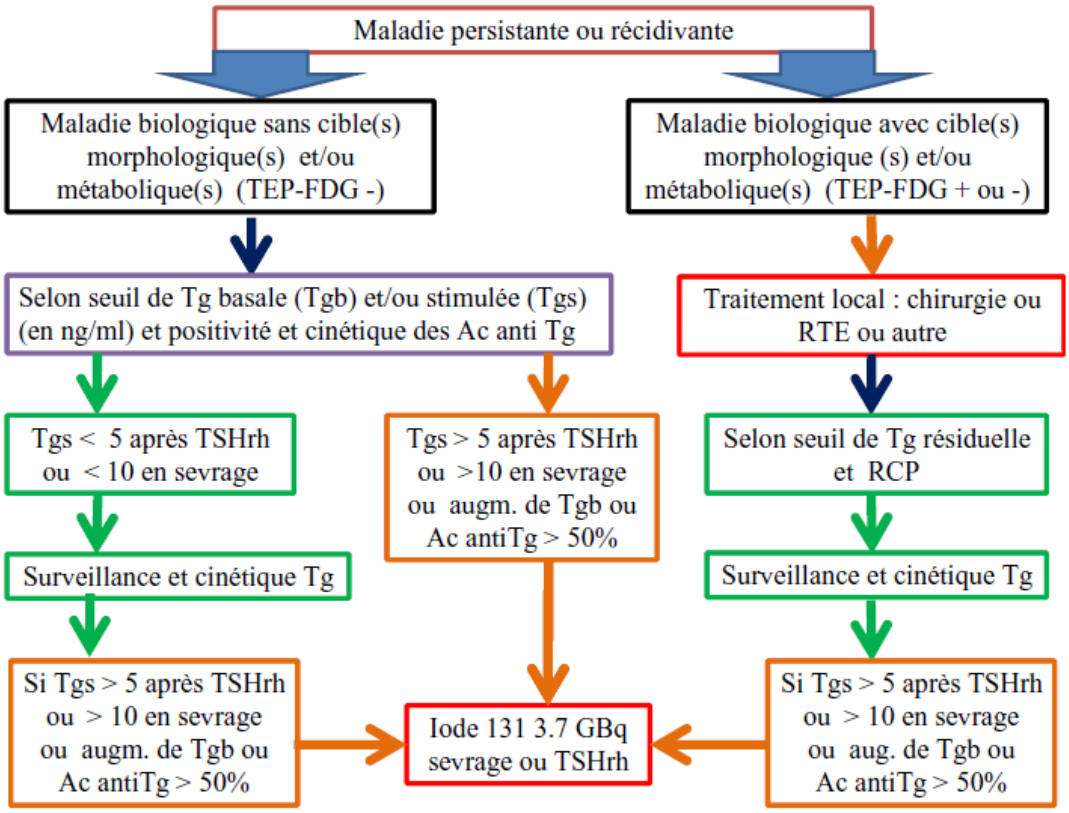



**Figure 7** : Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie persistante ou récidivante (124)

## C – Stratégie thérapeutique dans le cas particulier de l'association:

Notre revue de la littérature (voir tableau en annexe) révèle qu'en cas d'association de cancer différencié de la thyroïde et d'adénome thyréotrope, la chirurgie thyroïdienne est communément sélectionnée comme traitement de première intention (11 fois/17), précédant la chirurgie hypophysaire. Ce choix est dû soit au diagnostic retardé d'adénome à TSH, soit à un refus de la chirurgie hypophysaire par ces patients. L'ordre de la prise en charge initiale est en fait débattu. (8-20).

- La plupart des auteurs proposent de réaliser la chirurgie hypophysaire avant la thyroïdectomie. En effet, la chirurgie thyroïdienne, lorsqu'elle précède la chirurgie de l'adénome hypophysaire, peut aggraver l'hypersécrétion de l'adénome hypophysaire ou son extension tumorale. (15) Ce même mécanisme est noté au cours du syndrome de Nelson survenant après surrénalectomie bilatérale pour maladie de Cushing.
- De plus, la chirurgie hypophysaire première faciliterait la thyroïdectomie en réduisant la vascularisation thyroïdienne et en contrôlant l'hyperthyroïdie. Elle préviendrait par ailleurs la récidive tumorale après thyroïdectomie, et permettrait d'obtenir un freinage adéquat de la TSH par lévothyroxine sans nécessité de majoration des doses de LT4. Enfin elle faciliterait la surveillance du cancer thyroïdien une fois opéré. (2,14,15)
- 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. (8,11,13,17) 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. (8,11,13,14).
- 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. (2)

- Certains auteurs proposent, en cas de carcinome thyroïdien suspecté par la cytoponction, d'effectuer de manière systématique une thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire prophylactique et une totalisation par IRA thérapie vu le haut niveau de récidive lié à une TSH non freinable. (11,14).
- La totalisation par IRA thérapie nécessite une stimulation des thyréocytes par sevrage en hormones thyroïdiennes ou par administration de TSH recombinante humaine (rhTSH). Cependant, en cas d'hypopituitarisme secondaire à une exérèse chirurgicale hypophysaire, la TSH ne pourrait pas 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 est profond et prolongé avec élévation du TRH. Ceci incite donc à utiliser la rhTSH pour préparer ces patients au traitement par iode radioactif.
- Chez notre patiente, la chirurgie thyroïdienne a précédé la chirurgie hypophysaire de 5 ans. Ceci est expliqué par le retard apporté au diagnostic d'adénome thyréotrope (absence de syndrome tumoral intra-crânien, ou de signe manifeste d'hyperthyroïdie). Ce retard diagnostic a malheureusement conduit à majorer les doses de lévothyroxine à visée frénatrice du cancer thyroïdien et à des irathérapies répétées et intempestives.

  Il est donc important que le clinicien soit alerté par toute sécrétion inappropriée de TSH sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes et pousse les explorations, afin d'éliminer les principales étiologies de SITSH (adénome thyréotrope, RHT, interférences…), et de traiter le plus précocement possible l'hypersécrétion de TSH une fois identifiée.

# CONCLUSION

L'association entre carcinome différencié de la thyroïde de souche folliculaire et adénome hypophysaire thyréotrope est extrêmement rare. Seuls 16 cas sont rapportés à ce jour dans la littérature.

Nous rapportons le cas d'une patiente présentant un adénocarcinome papillaire de la thyroïde traité par thyroïdectomie totale, et irathérapie chez qui la persistance d'une sécrétion inappropriée de TSH sous traitement freinateur par lévothyroxine nous a permis de retrouver et de traiter un adénome hypophysaire à TSH/PRL. Notre observation soulève de plus la difficulté de la prise en charge et de la surveillance du cancer thyroïdien en cas de non guérison de l'adénome hypophysaire. Les mécanismes soutenant cette association rarissime ne sont pas encore clairement élucidés mais semblent être en lien avec la stimulation des thyréocytes par l'hypersécrétion de TSH. La découverte d'un potentiel prédictif entre la TSH sérique et la découverte d'un cancer de la thyroïde donne naissance à plusieurs implications. Le dosage du taux de TSH chez les patients porteurs de nodules thyroïdiens pourrait aider au diagnostic de malignité en conjonction avec des critères cliniques, radiologiques et cytologiques. Dans la littérature, plusieurs nomogrammes ont été proposés pour associer les taux de la TSH aux autres critères reconnus, mais aucun n'a encore été validé. (122) En conséquent, il serait raisonnable de recommander un dépistage et/ou une surveillance chez les patients présentant une élévation chronique de la TSH.

# RESUME

# Résumé

**Introduction**: La coexistence d'un adénome hypophysaire thyréotrope et prolactinique et d'un cancer différencié de la thyroïde est très rare, mais ne semble pas fortuite.

**Observation**: Nous rapportons le cas d'une patiente présentant un adénocarcinome papillaire de la thyroïde traité par thyroïdectomie totale, et irathérapie. La persistance d'une sécrétion inappropriée de l'hormone thyréotrope sous traitement freinateur par lévothyroxine, a permis de retrouver un adénome hypophysaire à TSH et prolactine. La malade a bénéficié d'une adénomectomie, et d'un traitement médical par les analogues de la somatostatine puis par la cabergoline.

**Conclusion**: Cette association soulève la possibilité de l'implication de la TSH dans la carcinogénèse thyroïdienne, et pose le problème délicat du freinage de la TSH après thyroïdectomie totale pour cancer de la thyroïde.

# Abstract

**Introduction**: The coexistence of mixed thyrotropin-prolactin secreting pituitary adenoma and a differentiated papillary thyroid cancer is very rare, but does not seem coincidental.

**Case report**: We report the case of a patient with papillary carcinoma of the thyroid treated by total thyroidectomy, and radioiodine. The persistence of an inappropriate secretion of the thyroid-stimulating hormone TSH under levothyroxine suppressive therapy, allowed to find a mixed TSH/PRL pituitary adenoma. The patient underwent transphenoidal pituitary adenomectomy, and benefited from a medical treatment of somatostatin analogues, and then of cabergoline.

**Conclusion**: This rare association raises the possibility of the involvement of TSH in thyroid carcinogenesis, and the delicate problem of the suppression of TSH after total thyroidectomy for thyroid cancer.

# ملخص :

**مقدمة:** ان تواجد ورم الغدة النخامية والبرولكتيك وسرطان الغدة الدرقية حالات نادرة غير انها قد لا تكتشف بالصدفة

**ملاحظة**: سنعرض حالة مريضة تعاني من ورم في الغدة الدرقية عولجت بالاستئصال اوالعلاج الاشعاعي فبالعمل على تكوين افرازات غير مناسبة لهرمون الغدة الذرقية الخاضع للعلاج ساعد على كشف ورم الغدة النخامية وهذا مكن المريضة من الاستفادة من استئصال الغدة وبعلاج طبي يعتمد ادوية سوتوستاتين وكبرجولين

**خلاصة** : فالجمع بين هذين المكونين يطرح امكانية اعتمادTSHفي حالة الغدة الدرقية المسرطنة ويطرح في الوقت نفسه ضرورة توخي الحذرمنTSHبعد استئصال الغدة الدرقية الكلي عند سرطان الغدة

# ANNEXES

**Tableau 11**: Récapitulatif des données épidémiologiques

| AUTEUR ET DATE | ÂGE | SEXE | HISTOLOGIE ET TAILLE DU CANCER THYROIDIEN | TYPE, TAILLE ET LOCALISATION DE L'ADENOME HYPOPHYSAIRE | ORDRE DE DECOUVERTE |
|---|---|---|---|---|---|
| **Calle Pascal 1991** | 55 | M | Folliculaire<br>50 mm | TSH<br>macroadénome intrasellaire | concomitant |
| **Gasparoni 1998** | 37 | F | Papillaire<br>20 mm | TSH<br>microadénome (10 mm) orienté vers la citerne chiasmatique et nerf optique | CDT puis adénome |
| **Kishida 2000** | 27 | F | Papillaire<br>30 mm | TSH<br>microadénome (10 mm) intrasellaire | adénome puis CDT |
| **Ohta 2001** | 45 | F | Papillaire<br>20 mm | TSH<br>macroadénome (15 mm) à extension suprasellaire | concomitant |
| **Gessl 2006** | 47 | F | Folliculaire<br>8 mm | TSH et PRL<br>microadénome (4 mm) intrasellaire | CDT puis adénome |
| **Poggi 2009** | 50 | M | Folliculaire<br>17 mm | TSH<br>microadénome (3 mm) intrasellaire | concomitant |
| **Nguyen 2010** | 57 | F | Papillaire<br>8 mm (multifocal) | TSH et GH<br>macroadénome (26 mm) étendu au sinus caverneux gauche et englobant la carotide interne gauche | concomitant |
| **Unlürtük 2013 cas n°1** | 38 | F | Papillaire<br>40 mm (multifocal) | TSH et FSH<br>macroadénome (14 mm) intrasellaire | CDT puis adénome |
| **Unlürtük 2013 cas n°2** | 27 | F | Papillaire<br>10 mm (multifocal) | TSH<br>macroadénome (28 mm) près du chiasma optique | concomitant |
| **Feigel 2014** | 33 | F | Papillaire<br>14 mm | TSH et GH<br>macroadénome (20 mm) envahissant sinus caverneux droit et carotide interne droite | adénome puis CDT |

**Tableau 11**: Récapitulatif des données épidémiologiques

| AUTEUR ET DATE | ÂGE | SEXE | HISTOLOGIE ET TAILLE DU CANCER THYROIDIEN | TYPE, TAILLE ET LOCALISATION DE L'ADENOME HYPOPHYSAIRE | ORDRE DE DECOUVERTE |
|---|---|---|---|---|---|
| **Perticone 2015 cas n°1** | 47 | M | Folliculaire<br>15 mm | TSH<br>macroadénome (19 mm) intrasellaire | adénome puis CDT |
| **Perticone 2015 cas n°2** | 46 | M | Papillaire<br>12 mm | TSH et GH<br>microadénome (7 mm) intrasellaire | adénome puis CDT |
| **Perticone 2015 cas n°3** | 42 | M | Papillaire<br>40 mm (multifocal) | TSH<br>macroadénome (12 mm) intrasellaire | CDT puis adénome |
| **Kiatpanabhikul 2017** | 44 | F | Papillaire<br>30 mm | TSH, GH, FSH<br>macroadénome (16 mm) comprimant modérément le chiasma optique | concomitant |
| **Yang 2017** | 27 | F | Papillaire<br>taille NR | TSH<br>tumeur ectopique nasopharynx (taille NR) | adénome puis CDT |
| **Inoue 2018** | 57 | M | Papillaire<br>taille NR | TSH<br>macroadénome (30 mm) à extension suprasellaire | concomitant |
| **Notre cas 2020** | 50 | F | Papillaire<br>10 mm | TSH et PRL<br>macroadénome (12 mm) intrasellaire | CDT puis adénome |

**Tableau 12**: Résumé des éléments du diagnostic positif retrouvés dans notre revue de la littérature

| | Données cliniques | Données biologiques | Données radiologiques |
|---|---|---|---|
| **Calle Pascal 1991** | - Antécédents: maladie de parkinson<br>- Motif de consultation: amaigrissement (9kg), augmentation des tremblements de repos, trouble du sommeil et du transit, et palpation d'une masse cervicale antérieure<br>- Examen clinique: tachycardie, palpation d'un nodule du lobe gauche de la thyroïde de 3cm de diamètre, tremblement de repos | - TSH = 3,5 mUI/L (normale)<br>- LT3 = 3,9 ng/mL (élevée)<br>- LT4 = 192,2 nmol/L (élevée)<br>- Test de stimulation TRH: peu de réactivité de la TSH | - Radiographie thoracique: déviation droite de la trachée<br>- Scintigraphie thyroïdienne Tc99m: nodule froid du lobe gauche de la thyroïde<br>- TDM cérébrale (C+): masse hypophysaire à extension suprasellaire |
| **Gasparoni 1998** | - Admise pour nodule droit de la thyroïde<br>- Aucun antécédent d'irradiation cervicale ou de carence en iode<br>- Examen clinique: absence de goitre, de signes d'hyperthyroidie, d'exophtalmie,ou d'anomalie du champ visuel | - TSH = 5,7 mUI/L (élevée)<br>- LT3 = 5,7 pmol/L (normale)<br>- LT4 = 23,1 pmol/L (élevée)<br>- Tg = 650 µg/L (élevée)<br>- Ac anti Tg et anti TPO négatifs<br>- Absence de réactivité de la TSH aux tests de stimulation à la TRH et dompéridone, et de suppression à la bromocriptine<br>- Test de suppression à l'octreotide: freinage important de la TSH<br>- Les autres hormones antéhypophysaires sont normales<br>- sous unité α=6,2 (élevée)<br>- rapport sous unité α/TSH = 10,5 (élevé) | - Echographie cervicale: masse thyroïdienne hypoéchogène de 2cm de diamètre<br>- Scintigraphie thyroïdienne Tc99m: nodule froid du lobe droit de la thyroïde<br>- IRM hypophysaire: adénome hypophysaire intrasellaire de 1cm de diamètre, orienté vers la citerne chiasmatique et le nerf optique |
| **Kishida 2000** | - Antécédent de maladie de Graves, traitée par antithyroïdiens de synthèse pendant 9 ans<br>- Admise pour fièvre, palpitations, sueurs, et amaigrissement<br>- Pas d'antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne<br>- Examen clinique: présence d'un goitre diffus avec nodule du lobe gauche, sans tachycardie ni exophtalmique ni | - TSH = 2,16 µU/L (normale)<br>- LT3 = 9,50 pg/mL (élevée)<br>- LT4 = 4,05 ng/dL ( élevée)<br>- Tg = 57 ng/mL (élevée)<br>- Ac anti TPO positifs<br>- Ac anti Tg négatif<br>- Test de stimulation à la TRH: élevation importante de la TSH<br>- Test de suppression à l'octreotide: freinage de la TSH<br>- Les autres hormones antéhypophysaires sont | - IRM hypophysaire: macroadénome intrasellaire de 10mm de diamètre<br>- Echographie cervicale: masse isoéchogène encapsulée de la thyroïde de 30mm de diamètre sans adénopathies cervicales<br>- Scintigraphie thyroïdienne Tc99m: nodule froid du lobe gauche de la thyroïde et fixation diffuse du parenchyme adjacent |

| | Données cliniques | Données biologiques | Données radiologiques |
|---|---|---|---|
| | tremblements | normales | |
| **Ohta 2001** | - Patiente admise pour hyperhidrose et palpitations évoluant depuis 1 an.<br>- Examen clinique: palpation d'une masse de 2cm au niveau du lobe thyroïdien gauche. | - TSH = 1,83 µU/L (normale)<br>- LT3 = 5,1 ng/mL (élevée)<br>- LT4 = 2,1 ng/dL ( élevée)<br>- Ac anti TPO, anti Tg et anti TSH négatifs<br>- Test de stimulation à la TRH: élévation importante de la TSH<br>- Test de freinage à l'octreotide: diminution de la TSHw<br>- Les autres hormones antéhypophysaires sont normales | - IRM hypophysaire: macroadénome hypophysaire de 15mm de diamètre à extension suprasellaire<br>- Echographie cervicale: masse thyroïdienne isoéchogène mal limitée<br>- Scintigraphie à l'I131: nodule froid du lobe gauche de la thyroïde. |
| **Gessl 2006** | - Antécédents: maladie de Graves traitée par thiamazole pendant 12 ans, thyroïdectomie totale en 1990 pour carcinome folliculaire de la thyroïde<br>- Anxiété, irritabilité, insomnie, diarrhée, palpitations, troubles du cycle menstruel (puis hystérectomie)<br>- Défaut de freinage de la TSH sous lévothyroxine | - TSH = 139 mUI/L (élevée)<br>- T3 = 1,66 ng/mL (normal)<br>- LT4 = 0,96 ng/mL (normal)<br>- PRL = 327 µg/L (élevée)<br>- Test de stimulation à la TRH: élévation de la TSH<br>- Les autres hormones anté-hypophysaires sont normales | - Echographie cervicale (avant thyroïdectomie): nodule thyroïdien isoéchogène de 12mm de diamètre<br>- IRM hypophysaire: microadénome intrasellaire de 4mm de diamètre |
| **Poggi 2009** | - Patient admis pour un épisode de fibrillation atriale et hypertension<br>- Antécédents: crises hypertensives et palpitations depuis 10 ans, atcd familiaux de nodules thyroïdiens et de pathologies cardiovasculaires | - TSH = 2,31 µU/L (normale)<br>- LT3 = 4,05 pg/mL (élevée)<br>- LT4 = 2,32 pg/mL ( élevée)<br>- Ac anti TPO, anti Tg et anti TSH négatifs<br>- Test de suppression à la T3: défaut de freinage de la TSH<br>- Les autres hormones antéhypophysaires sont normales | - IRM hypophysaire: aire hypovascularisée de 3mm de la glande hypophysaire<br>- Echographie cervicale + doppler: goitre multinodulaire plongeant dans le médiastin antérieur, avec un nodule hypoéchogène du lobe droit de la thyroïde présentant des microcalcifications et une vascularisation périphérique |
| **Nguyen 2010** | - Admise pour masse cervicale de 4cm évoluant depuis 1 mois.<br>- Rapporte des céphalées d'intensité croissante, nausée et vomissements intermittents, asthénie, amaigrissement (9,1 kg) et un tremblement modéré des doigts depuis 2 mois.<br>- Antécédents: HTA, | - TSH = 6,1 mUI/L (élevée)<br>- LT3 = 473 ng/dL (élevée)<br>- LT4 = 3,1 ng/dL (élevée)<br>- Ac anti TPO, anti TSH et anti Tg négatif<br>- IGF1 = 362 ng/mL (élevée)<br>- Test de tolérance au glucose: absence de freinage de la GH<br>- Les autres hormones antéhypophysaires sont normales | - Echographie cervicale: goitre avec un nodule dominant du lobe gauche de la thyroïde de 6cm de diamètre<br>- IRM hypophysaire: masse hypophysaire de 2,6cm de diamètre étendue dans le sinus caverneux gauche et englobant la carotide interne gauche<br>- Examen du champ visuel: pas de déficit<br>- Scintigraphie au Tc99m: fixation intense du nodule thyroïdien gauche<br>- Scintigraphie à l'octréotide: fixation intense de |

| | Données cliniques | Données biologiques | Données radiologiques |
|---|---|---|---|
| | dégénérescence maculaire, fibromes utérins, pas d'irradiation, ni antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne ou hypophysaire.<br>- Examen clinique: anxieuse, tremblements distaux, tachycardie, et présence d'un large goitre avec un nodule de 6cm du lobe gauche de la thyroïde | | la masse hypophysaire et du nodule thyroïdien |
| **Unlurtuk cas n°1** | - Admise pour goitre, anxiété et céphalées<br>- Absence d'antécédents personnels d'irradiation et familiaux de cancer thyroïdien | - TSH = 10,1 mUI/L (élevée)<br>- LT3 = 7,1 pmol/L (élevée)<br>- LT4 = 24,4 pmol/L (élevée)<br>- Ac anti Tg et TPO élevés<br>- Test de stimulation à la TRH: peu d'élévation de la TSH<br>- Test de suppression à la L-T3: peu de réactivité de la TSH<br>- rapport sous unité α/TSH = 4,2 (élevé) | - Echographie cervicale: parenchyme thyroïdien hétérogène avec présence de multiples nodules<br>- Scintigraphie I131: fixation de 97% de la thyroïde<br>- IRM hypophysaire: adénome hypophysaire de 14mm de diamètre<br>- Scintigraphie à l'octréotide: fixation pathologique de l'hypophyse |
| **Unlurtuk cas n°2** | - Antécédent de traitement d'une hyperthyroïdie par antithyroïdiens de synthèse pendant 2 ans<br>- Absence d'antécédents personnels d'irradiation, et d'antécédents familiaux de cancer thyroïdien<br>- Examen cervical: palpation d'un nodule de 1cm | - TSH = 11,29 mUI/L (élevée)<br>- LT3 = 9,13 pmol/L (élevée)<br>- LT4 = 26 pmol/L (élevée)<br>- Ac anti Tg et TPO non détectables<br>- rapport sous unité α/TSH = 6,1 (élevé) | - Echographie cervicale: présence de 2 nodules hypoéchogènes de la thyroïde de 8 et 12mm de diamètre dans les deux lobes thyroïdiens<br>- Scintigraphie I131: fixation hétérogène et 66,3% de la thyroïde<br>- IRM hypophysaire: macroadénome de 28mm de diamètre près du chiasma optique |
| **Feigel 2014** | - Augmentation de la taille des extrémités faisant suspecter une acromégalie<br>- Absence d'antécédents personnels ou familiaux de RHT<br>- Absence d'autres anomalies à l'examen clinique | - TSH = 1,6 µU/mL (normale)<br>- LT3 = 5 pg/mL (élevée)<br>- LT4 = 19 pg/mL (élevé)<br>- IGF1 élevé<br>- GH élevé (3x la N)<br>- Test de stimulation à la TRH: peu de réactivité de la TSH<br>- sous unité α=1,20 (élevée)<br>- rapport sous unité α/TSH élevé<br>- génétique: pas de mutation du gène des récepteurs beta aux hormones thyroidiennes, ni sur les gènes AIP et MEN1 | - IRM hypophysaire: macro-adénome de 20mm, puis reliquat tumoral post-opératoire envahissant le sinus caverneux droit et sinus sphénoïdal avec englobement de la carotide intra-caverneuse droite.<br>- Echographie cervicale: augmentation du volume thyroïdien et présence d'un kyste au pôle inférieur du lobe droit de composante liquidienne prédominante, sans caractéristique suspecte, et présence de quelques micro-nodules. |
| **Perticone cas n°1** | - Palpitations, asthénie, et anxiété | - TSH= 4,4 mU/L (normale)<br>- LT3=9,0 pg/mL (élevée)<br>- LT4=2,2 ng/dL (élevée)<br>- Autres hormones antéhypophysaires normales | - Echographie cervicale: nodule hypoéchogène du lobe gauche de la thyroïde hypervascularisé à l'écho-doppler<br>- IRM hypophysaire: masse hypophysaire de 19mm de diamètre occupant le côté |

| | Données cliniques | Données biologiques | Données radiologiques |
|---|---|---|---|
| | | - sous-unité α=0,89 UI/L (élevée)<br>- Test de stimulation à la TRH: pas d'élévation de la TSH, T3L, T4L, ou sous-unité α | antérieur et gauche de la glande pituitaire<br>- Scintigraphie I131: nodule froid du lobe gauche de la thyroïde |
| **Perticone cas n°2** | - Admis pour un épisode de fibrillation atriale | - TSH= 2,5 mU/L (normale)<br>- LT3=8,9 pg/mL (élevée)<br>- LT4=3,1 ng/dL (élevée)<br>- Ac anti récepteur de la TSH négatifs<br>- Ac anti TPO et Tg négatifs<br>- GH, IGF1 et autres hormones antéhypophysaires normales<br>- sous-unité α=0,49 UI/L (normale)<br>- Test de stimulation à la TRH: pas d'élévation de la TSH ou sous-unité α<br>- Test de suppression à l'octréotide: 36% de réduction de la TSH en 6h | - IRM hypophysaire: lésion du côté gauche de la glande hypophysaire de 7mm de diamètre<br>- Echographie cervicale: nodule hypoéchogène du lobe droit de la thyroïde de 25x17mm de taille, avec vascularisation périnodulaire à l'écho-doppler<br>- Scintigraphie I131: fixation du nodule thyroïdien |
| **Perticone cas n°3** | - Patient admis pour un échec de freinage de la TSH sous levothyroxine après thyroïdectomie totale pour carcinome thyroïdien papillaire. | - TSH= 1,5 mU/L (normale)<br>- LT3=3,0 pg/mL (normale)<br>- LT4=2,0 ng/dL (élevée)<br>- Autres hormones antéhypophysaires normales | - IRM hypophysaire: masse hypophysaire de 12mm de diamètre sans extension extra-sellaire |
| **Kiatpanabhikul 2017** | - Admise pour palpitations et fatigue depuis 2 mois.<br>- Dysmorphie faciale, élargissement des mains et des pieds, et céphalées chroniques.<br>- Examen clinique: tremblements distaux fins, sueurs et tachycardie<br>- Examen cervical: thyroide augmentée de taille avec à gauche un nodule de 3 cm de consistance dure, sans adénopathies cervicales | - TSH= 1,4 mUI/L (normale)<br>- LT4= 3,20 ng/dL (élevée)<br>- IGF1= 686,5 ng/mL (élevé)<br>- GH non freinée au test de glucose<br>- Autres hormones anté-hypophysaires sont normales<br>- étude génétique: BRAF V600E positif (cancer thyroidien), PROP-1 et POU1F1 négatifs (adénome hypophysaire) | - IRM hypophysaire: masse hypophysaire intrasellaire de 16mm de plus grand diamètre comprimant légèrement le chiasma optique |
| **Yang 2017** | - Admise pour masse cervicale (goitre)<br>- palpitations, anxiété, diarrhée<br>- 10 ans plus tard:palpation d'un nodule thyroïdien à l'examen clinique | - TSH= 3,7 mU/L (normale)<br>- LT3=10 pmol/L (élevée)<br>- LT4=31,6 pmol/L (élevée)<br>- Ac anti TPO et Tg négatifs<br>- Autres hormones antéhypophysaires normales | - Echographie cervicale: goître diffus (2002)<br>- IRM hypophysaire: normale |

| | Données cliniques | Données biologiques | Données radiologiques |
|---|---|---|---|
| | - obstruction nasale modérée depuis 10 ans<br>- Examen au nasolaryngoscope: masse non pédonculée dans le nasopharynx | | |
| **Inoue 2018** | - Hémianoposie temporale de l'oeil gauche<br>- Examen cervical normal<br>- Les signes vitaux étaient stables, et aucune anomalie n'a été trouvée à l'examen physique<br>- Pas d'antécédents personnels ou familiaux de RHT | - TSH=3,75 µU/mL (normale)<br>- LT4=1,77 ng/dL (élevée)<br>- LT3=4,45 pg/mL (élevée)<br>- Ac anti TPO positifs<br>- Ac anti recepteur TSH et anti Tg negatifs<br>- Les autres hormones antépituitaires sont normales<br>- Test de stimulation à la TRH: pas d'élévation de la TSH<br>- Test de suppression à la bromocriptine et octreotide: diminution de la TSH de 50% en 12h<br>- sous unité α=1,5 ng/mL (élevée)<br>- rapport sous unité α/TSH=2,28 (élevé >1) | - IRM hypophysaire: montre une masse de 30,2mm dans la région sellaire et suprasellaire.<br>- La scintigraphie à 111In-octreotide montre une fixation sur la glande hypophysaire et sur le lobe gauche de la thyroïde<br>- Echographie cervicale: lésion isoéchogène dans le lobe gauche de la glande thyroïde |
| **Notre cas** | - ATCD: opérée d'une thyroïdectomie totale pour goitre multinodulaire<br>- Pas d'actd familiaux thyroïdiens<br>- Admise pour échec de freination de la TSH sous levothyroxine<br>- Pas de signe de thyrotoxicose<br>- Absence d'anomalie à l'examen clinique | - TSH = 38 mUI/L (élevée)<br>- LT3 = 5,32 pmol/L (normale)<br>- LT4 = 20,67 pmol/L (normale)<br>- Tg = 36 ng/mL (élevée)<br>- Ac anti TPO, et anti Tg négatifs<br>- Test de suppression à la T3: absence de réponse de la TSH<br>- LH = 36,88 UI/L (élevée)<br>- FSH = 84,05 UI/L (élevée)<br>- Les autres hormones antéhypophysaires sont normales<br>- sous unité α= 4,9 ng/mL (élevée)<br>- rapport sous unité α/TSH=1,4 (élevé) | - Echographie cervicale: loge thyroïdienne libre, pas de résidu thyroïdien ni d'adénopathie cervicale<br>- Scintigraphie à l'I131: reliquat thyroïdien droit très atténué sans foyer suspect à distance<br>- TDM thoracique: nodule pulmonaire postérobasal de 9mm de diamètre au niveau de la gouttière costo-diaphragmatique droite<br>- IRM hypophysaire: macroadénome intrasellaire de 12mm de diamètre sans envahissement des structures adjacentes ni compression du chiasma optique |

**Tableau 13**: Résumé des prises en charge thérapeutiques retrouvées dans notre revue de la littérature

| | Traitement effectué par ordre chronologique | Issue du traitement | Durée du suivi (en mois) |
|---|---|---|---|
| **Calle Pascal 1991** | 1) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>2) Chirurgie transsphénoïdale | 1) Rémission<br>2) Rémission | 12 |
| **Gasparoni 1998** | 1) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>2) Adénome à TSH: refus du traitement | 1) Rémission<br>2) NR | NR |
| **Kishida 2000** | 1) Traitement par analogues de la somatostatine<br>2) Chirurgie transsphénoïdale<br>3) Hémithyroïdectomie | 1) Réponse partielle<br>2) Rémission<br>3) NR | 9 |
| **Ohta 2001** | 1) Traitement par analogues de la somatostatine<br>2) Thyroïdectomie totale<br>3) Chirurgie transcrânienne | 1) Réponse partielle<br>2) NR<br>3) Rémission | 4 |
| **Gessl 2006** | 1) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>2) Chirurgie transsphénoïdale | 1) Rémission<br>2) NR | 132 |
| **Poggi 2009** | 1) Thyroïdectomie totale<br>2) Adénome à TSH: pas de traitement | 1) Rémission<br>2) Stable | 12 |
| **Nguyen 2010** | 1) Traitement par analogues de la somatostatine<br>2) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>3) Traitement par analogues de la somatostatine | 1) Réponse partielle<br>2) Rémission<br>3) Réponse totale | 20 |
| **Unlurtuk cas n*1 2013** | 1) Traitement par analogues de la somatostatine<br>2) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>3) Chirurgie transsphénoïdale<br>4) Radiochirurgie (Gamma Knife) | 1) Pas de réponse<br>2) Rémission<br>3) Pas de rémission<br>4) Stable | 84 |
| **Unlurtuk cas n*2 2013** | 1) Chirurgie transsphénoïdale<br>2) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>3) Traitement par analogues de la somatostatine | 1) Pas de rémission<br>2) Rémission<br>3) Réponse partielle | 21 |
| **Feigel 2014** | 1) Chirurgie transsphénoïdale<br>2) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>3) Traitement par un agoniste dopaminergique | 1) Rémission partielle<br>2) Rémission<br>3) Rémission mais arrêt du traitement après 7 mois (effets secondaires) | 276 |
| **Perticone cas n*1 2015** | 1) Traitement par analogues de la somatostatine<br>2) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>3) Chirurgie transsphénoïdale | 1) Réponse partielle<br>2) Rémission<br>3) Rémission | 12 |
| **Perticone cas n*2 2015** | 1) Traitement par analogues de la somatostatine<br>2) Chirurgie transsphénoïdale<br>3) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif | 1) Réponse partielle<br>2) Rémission<br>3) Rémission | 60 |
| **Perticone cas n°3 2015** | 1) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>2) Chirurgie transsphénoïdale | 1) Rémission<br>2) Rémission | 28 |
| **Kiatpanabhikul 2017** | 1) Traitement par analogues de la somatostatine<br>2) Chirurgie transsphénoïdale<br>3) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif | 1) Réponse partielle<br>2) Rémission<br>3) Rémission | NR |
| **Yang 2017** | 1) Traitement par iode radioactif<br>2) Thyroïdectomie totale<br>3) Adénome ectopie à TSH: chirurgie endoscopique rhinosinusienne | 1) Rémission partielle (plus de symptômes mais TSH non freinée)<br>2) Rémission<br>3) Rémission | 156 |
| **Hirotaka 2018** | 1) Traitement par analogues de la somatostatine<br>2) Chirurgie transsphénoïdale<br>3) Hémithyroïdectomie | 1) Réponse partielle<br>2) Rémission<br>3) Rémission | 5 |
| **Notre cas** | 1) Thyroïdectomie totale et traitement par iode radioactif<br>2) Chirurgie transsphénoïdale<br>3) Traitement par analogues de la somatostatine<br>4) Traitement par un agoniste dopaminergique | 1) Rémission<br>2) Rémission partielle<br>3) Pas de réponse<br>4) Rémission | 72 |

# BIBLIOGRAPHIE

1 - Tjörnstrand A, Nyström HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. Eur J Endocrinol. 2017;177(4):R183-R197

2 - 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(2):76-82.

3 - Portmann L, Gomez F, Flattet A. TSH "inappropriée": des situations banales à l'adénome hypophysaire à TSH (adénome thyréotrope) [Inappropriate TSH: from common etiologies to the rare TSH secreting pituitary adenoma]. Rev Med Suisse. 2012;8(362):2187-2191.

4 - Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. [Updated 2019 Jan 11]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

5 - Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2009;16(4):1065-1072.5

6 - Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid. 2006;16(12):1229-1242.

7 - Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA & Smit JW 2007 Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and deathin differentiated thyroid cancer. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92 2610–2615.

8 - Calle-Pascal AL, Yuste E, Martin P, Aramendi T, Garcia-Maurino ML, Argente J, Catalan MJ, Uria J, Cabranes JA, Charro AL. Association of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a thyroid follicular carcinoma. J Endocrinol Invest. 1991;14:499 502.

9 - Gasparoni P, Rubello D, Persani L, Beck-Peccoz P. Unusual association between a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 1998;8:181 183.

10 - Kishida M, Otsuka F, Kataoka H, Yokota K, Oishi T, Yamauchi T, Doihara H, Tamiya T, Mimura Y, Ogura T, Makino H. Hyperthyroidism in a patient with TSH-producing pituitary adenoma coexisting with thyroid papillary adenocarcinoma. Endocrine J. 2000;47:731 738.

11 - 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;4:271 274.

12 - Gessl A, Vierhapper H, Feichtinger H. Non-suppressible TSH in a patient thyroidectomized due to follicular thyroid carcinoma. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114:389 392.

13 - 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;337:462 465.

14 - 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.

15 - Unluturk U, Sriphrapradang C, Erdogan MF, Emral R, Guldiken S, Refetoff S, Gullu S. 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 2217.

16 - Feigel-Guiller B, (2014), Association entre carcinome papillaire thyroïdien et adénome hypophysaire mixte thyréotrope et somatotrope, observation clinique et revue de la littérature [Thèse de doctorat en médecine, Université de Nantes, Nantes, France], archive de l'université de Nantes.

17 - Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S, Deiana L, Furlani L, Mortini P, and Losa M.Thyroid.Apr 2015.417-424.

18 - Kiatpanabhikul P, Shuangshoti S, Chantra K, NavicharernP, Kingpetch K, Houngngam N, Snabboon T. A case ofcoexistence of TSH/GH-secreting pituitary tumor and papillary thyroid carcinoma: Challenges in pathogenesis and management. J Clin Neurosci. 2017;41:78 80.

19 - Yang J, Liu S, Yang Z, Shi YB. Ectopic thyrotropin secreting pituitary adenoma concomitant with papillary thyroid carcinoma: Case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(50):e8912.

20 - Inoue, H., Shinojima, N., Ueda, R., Yano, S., Yamamoto, K., Ishii, N., … Mukasa, A. (2018). A Rare Case of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma Coexisting with Papillary Thyroid Carcinoma Presenting with Visual Disturbance Without Hyperthyroidism. World Neurosurgery.

21 - Do Cao, C., & Wémeau, J.-L. (2009). Aspectsdiagnostiques et thérapeutiques actuels des cancersthyroïdiens. La Presse Médicale, 38(2), 210-219.

22 - Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(1):123-ix.

23 - Caron, P. (2009). *Adénomes hypophysaires à TSH ou adénomes thyréotropes. La Presse Médicale, 38(1), 107-111.*

24 - Sapin, R. (2008). *Interférences dans les immunodosages : mécanismes et conséquences en endocrinologie. Annales d'Endocrinologie, 69(5), 415-425.*

25 - Laboureau-Soares Barbosa, S., Boux de Casson, F., & Rohmer, V. (2007). Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). EMC - Endocrinologie - Nutrition, 4(4), 1-11.

26 - Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation Normand Després, Andrew M Grant*Clinical Chemistry*, Volume 44, Issue 3, 1 March 1998, Pages 440-454,

27 - Valognes A, Izembart M. Fréquence des anticorps anti-$T_3$ et anti-$T_4$: intérêt de leur dépistage [Letter]. *Presse Méd* 1992;21:217

28 - Sakata S. Autoimmunity against thyroid hormones. *Crit Rev Immunol* 1994;14:157-191)

29 - Sapin R, D'Herbomez M., Schlienger JL, Wemeau JL, Anti-Thyrotropin Antibody Interference in Thyrotropin Assays *Clinical Chemistry*, Volume 44, Issue 12, 1 December 1998, Pages 2557–2559,

30 - Barbara Néraud, Maryse Leroy-Billiard, Benoît Soudan, Didier Dewailly . Interférences hétérophiles dans les dosages immunologiques : une cause d'erreur à ne pas méconnaître. Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction. 2006;8(5):351-355.

31 - Conte-DevolxB,LejeunePJ,Ruf J, WémeauJL (2002)- L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde, archive de la NACB, histoire.inserm.fr

32 - Gauchez AS(2014), Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine (totale et libre), EMC - Biologie médicale, 0(0):1-6 [Article 90-10-0900-A].

33 - C. Bournaud, J. Orgiazzi, Thyroïde et grossesse, Annales d'Endocrinologie Vol 64, N° 4 - octobre 2003 pp. 324-331

34 - Sapin, R., & Schlienger, J. (1999). *Difficultés d'interprétation du bilan thyroïdien. II Pièges analytiques. Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée, 14(2), 125-132.*

35 - Molines, L., Fromont, I., Morlet-Barla, N., Nogueira, J.-P., Valéro, R., & Vialettes, B. (2007). *Pseudomalabsorption de L-thyroxine: une forme de pathomimie. La Presse Médicale, 36(10), 1390-1394.*

36 - Oliver, C., Grino, M., Moatti Vacher-Coponat, P., Morange, I., & Retornaz, F. (2017). *Prise hebdomadaire de L-thyroxine dans un cas de non-observance du traitement substitutif. La Revue de Médecine Interne, 38(11), 766-768.*

37 - McDermott JH, Coss A, Walsh CH. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. Thyroid. 2005;15(4):386- 8.

38 - d'Estève-Bonetti L, Bennet AP, Malet D, Hoff M, Louvet J-P, Caron P. Gluten-induced enteropathy (coeliac disease) revealed by resistance to treatment with levothyroxine and alfacalcidol in a sixty-eight-year-old patient: a case report. Thyroid. 2002;12(7):633- 6.

39 - Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Del Duca SC, Mercuri V, et al. Atypical Celiac Disease as Cause of Increased Need for Thyroxine: A Systematic Study. J Clin Endocrinol Metab. mars 2012;97(3):E419- 22.

40 - Collins D, Wilcox R, Nathan M, Zubarik R. Celiac Disease and Hypothyroidism. Am J Med. mars 2012;125(3):278- 82.

41 - R Zubarik, E Ganguly, M Nathan, J Vecchio. Celiac disease detection in hypothyroid patients requiring elevated thyroid supplementation : A prospective cohort study. Eur J Intern Med. décembre 2015;26(10):825- 9.

42 - Hertzog A, (2017) Troubles de l'absorption des hormones thyroïdiennes : Etude de la cohorte de 65 patients du CHU de Toulouse et du profil de leurs tests de charge en lévothyroxine, Thèse de doctorat en médecine, Université Toulouse III - Paul Sabatier, Toulouse, France), bibliothèque de l'UPS

43 - Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A.— Theinfluence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. Endokrynol Pol, 2012, 63, 318–323.

44 - Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campbell AK. Quantifying the "hidden" lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(6):677–687.

45 - Muñoz-Torres, M., Varsavsky, M., & Alonso, G. (2006). *Lactose Intolerance Revealed by Severe Resistance to Treatment with Levothyroxine. Thyroid, 16(11), 1171–1173.* doi:10.1089/thy.2006.16.1171

46 - Cellini M, Santaguida M.G,Gatto I, Virili C, Carlotta Del Duca S, Brusca N, Capriello S, Gargano L, Centanni M, Systematic Appraisal of Lactose Intolerance as Cause of Increased Need for Oral Thyroxine, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 8, 1 August 2014, Pages E1454–E1458, https://doi.org/10.1210/jc.2014-1217

47 - A. Benoit , A. Bouquegneau , P. Petrossians , A. Beckers MALABSORPTION DES HORMONES THYROÏDIENNES…OU SIMPLE MANQUE DE COMPLIANCE ? Rev Med Liège 2013; 68 : 3 : 118-121

48 - Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10331-10337.

49 - C. Virili, A. Antonelli, M.G Santaguida, S. Benvenga, M. Centanni, Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine, *Endocrine Reviews*, Volume 40, Issue 1, February 2019, Pages 118–136,

50 - Padwal R, Brocks D, Sharma AM. (A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obes Rev. janv 2010;11(1):41- 50

51 - Gadiraju S, Lee CJ, Cooper DS. Levothyroxine dosing following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2016;26(10):2538–2542.

52 - F. Azizi, R. Belur, J. Albano. Malabsorption of Thyroid Hormones After Jejunoileal Bypass. Ann Intern Med. 1979;90(6):941- 2.

53 - J. S. Bevan, J. F. Munro. Thyroxine malabsorption following intestinal bypass surgery. Int J Obes. 1986;10(3):245- 6.

54 - D. J. Topliss, J.A. Wright BK. Increased requirement for thyroid hormone after a jejunoileal bypass operation. CMA J. oct 1980;123:765- 6.

55 - C. Hommel, E. Delgrange. Resistance to levothyroxine in a bariatric surgery patient : an indication for liquid formulation? Acta Clin Belg. 2016;

56 - Stone E, Leiter LA, Lambert JR, Silverberg JDH, Jeejeebhoy KN, Burrow GN. L-Thyroxine Absorption in Patients with Short Bowel. J Clin Endocrinol Metab. juill 1984;59(1):139- 41

57 - Radaeli R de F, Diehl LA. Increased levothyroxine requirement in a woman with previously well-controlled hypothyroidism and intestinal giardiasis. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011;55(1):81- 4.

58 - Reardon DP, Yoo PS. Levothyroxine Tablet Malabsorption Associated with Gastroparesis Corrected with Gelatin Capsule Formulation. Case Rep Endocrinol. 2016;2016:1- 3.

59 - K. Os, M. M. Al-Madani, A. N. Peiris, T. K. Paul. Gastroparesis - a novel cause of persistent thyroid stimulating hormone elevation in hypothyroidism. J La State Med Soc. 2015;167(2):47- 9.

60 - Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Antonelli A. Reversible normalisation of serum TSH levels in patients with autoimmune atrophic gastritis who received L-T4 in tablet form after switching to an oral liquid formulation: a case series. BMC Gastroenterol déc 2016;16(1).

61 - Benvenga S, Capodicasa G, Perelli S, Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A. Increased requirement of replacement doses of levothyroxine caused by liver cirrhosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:150

62 - Hiss JM Jr, Dowling JT. Thyroxine metabolism in untreated and treated pancreatic steatorrhea. *J Clin Invest*. 1962;41(5):988–995.

63 - Giuffrida G., Magazzù G., Campennì A, Lucanto M.C, Trimarchi F., Cannavò S., & Ruggeri R.M | Cystic fibrosis as a novel cause of thyroxine (l-t4) malabsorption and increased requirement - *Endocrine Abstracts* (2019) 63 GP178

64 - S. Seechurn, S. Sharma and S. Oyibo, "Administration of Levothyroxine 45 - 60 Minutes before Breakfast Improves Biochemical Availability as Evidenced by Reduced Thyrotropin Levels," *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, Vol. 2 No. 3, 2012, pp. 36-39. doi: 10.4236/ojemd.2012.23005

65 - Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. Endocr Pract. 2001;7(3):193-194.

66 - Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. Thyroid. 2006;16(3):249- 58

67 - Evidence for a Clinically Important Adverse Effect of Fiber-Enriched Diet on the Bioavailability of Levothyroxine in Adult Hypothyroid Patients YAIR LIEL, ILANA HARMAN-BOEHM, AND SHRAGA SHANY

68 - Benvenga S1, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, Saraceno G, Trimarchi F. - Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee.Thyroid. 2008 Mar;18(3):293-301.

69 - Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. Br J Clin Pharmacol. sept 2005;60(3):337- 41.

70 - Deiana L, Marini S, Mariotti SIngestion of large amounts of papaya fruit and impaired effectiveness of levothyroxine therapy. Endocr Pract. 2012;18(1):98-100.

71 - Choe W, Hays MT. Absorption of oral thyroxine. Endocrinologist. 1995; 5: 222-8

72 - Geatti O, Barkan A, Turren D, Orsolon PG, Shapiro 1993 L-thyroxine malabsorption due to ingestion of herbal remedies. Thyroidol Clin Exp 5:597-600.

73 - Chon DA, Reisman T, Weinreb JE, Hershman JM, Leung AM. Concurrent Milk Ingestion Decreases Absorption of Levothyroxine. *Thyroid*. 2018;28(4):454-457.

74 - Sachmechi I, Reich D, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim P. Effect of Proton Pump Inhibitors on Serum Thyroid-Stimulating Hormone Level in Euthyroid Patients Treated with Levothyroxine for Hypothyroidism. Endocr Pract. juillet 2007

75 - Sperber AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. Arch Intern Med. 1992;152:183-184

76 - S. Sherman, E. Tielens, P. Landenson. Sucralfate Causes Malabsorption of L-Thyroxine. Am J Med. juin 1994;96:531- 5

77 - Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. Thyroid. 2011;21:483-486

78 - G. Ianiro, F. Mangiola, T.A. Di Rienzo, S. Bibbò, F. Franceschi, A.V. Greco, A. Gasbarrini *Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives* Eur Rev Med Pharmacol Sci Year: 2014 Vol. 18 - N. 4 Pages: 451-456

79 - Shakir KM, Chute JP, Aprill BS, Lazarus AA. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. South Med J. juin 1997;90(6):637- 9.

80 - Candice L. Garwood, Kimberly A. Van Schepen, Randal P. McDonough, Anne L. Sullivan. Increased Thyroid-Stimulating Hormone Levels Associated with Concomitant Administration of Levothyroxine and Raloxifène. Pharmacotherapy. 2006;26(6):881- 5.

81 - Cooper, J. G., Harboe, K., Frost, S. K., & Skadberg, Ø. (2005). *Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. BMJ, 330(7498), 1002.1.*

82 - Hypothyroidism in thyroid carcinoma follow-up: orlistat may inhibit the absorption of thyroxine.

Madhava K, Hartley AClin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Sep; 17(6):492.

83 - Effect of cimetidine and ranitidine on absorption of [125I]levothyroxine administered orally.Jonderko G, Jonderko K, Marcisz C, Kotulska AZhongguo Yao Li Xue Bao. 1992 Sep; 13(5):391-4.

84 - G. Ianiro, F. Mangiola, T.A. Di Rienzo, S. Bibbò, F. Franceschi, A.V. Greco, A. Gasbarrini *Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives* Eur Rev Med Pharmacol Sci Year: 2014 Vol. 18 - N. 4 Pages: 451-456

85 - Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med 2005;118: 706-14.

86 - Egloffa M, Philippe J, Dysthyroïdies liées à une surcharge iodée Rev Med Suisse 2015 ; 11 : 804-9

87 - Lee SY, et al. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:376-83.

88 - Luca, F., Goichot, B., & Brue, T. (2010). *Les dyshormonémies des affections non thyroïdiennes. Annales d'Endocrinologie, 71, S13-S24.*

89 - Bayarri, V. M., Sancho, S., Campos, C., Faus, R., Simón, J. M., Porcar, E., … Hernandez, A. (2007). *Syndrome de dyshormonémie euthyroïdienne au cours de la maladie aiguë grave. La Presse Médicale, 36(11), 1550-1556.*

90 - Snyder D, Sesser D, Skeels M et al. Thyroid disorders in newborn infants elevated screening T4. Thyroid ; 7 (suppl. 1) : S-29.

91 - V. Vlaeminck-Guillem*, J.L. Wémeau Les récepteurs des hormones thyroïdiennes : implications en physiologie et pathologie Act. Méd. Int. - Métabolismes - Hormones - Nutrition, Volume VI, n° 3, mai-juin 2002

92 - P. Rodien, D. Prunier-Mirebeau, F. Illouz - Les syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes MCED n°92 – Janvier 2018

93- Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. Lancet 2004; 364:1435-7.

94 - Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. Biochim Biophys Acta 2013; 1830:3987-4003.

95 - Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, Flaris N, Leontsini M, Kourtis A & Avramidis A 2008 Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 134 953–960.

96 - Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC & Chen H 2008a Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93 809–814.

97 - Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1251-1260. doi:10.1677/ERC-09-0036

98 - Emilio Fiore, Paolo Vitti, Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 4, 1 April 2012, Pages 1134–1145,

99 - Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A & Shah JP 1999 Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. Surgery 126 1070–1076.

100 - Lu C, Zhao L, Ying H, Willingham MC, Cheng SY. Growth activation alone is not sufficient to cause metastatic thyroid cancer in a mouse model of follicular thyroid carcinoma. Endocrinology. 2010;151:1929–1939.

101 - Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Beniko M, Yamamoto H, Moriyama K, Naruse M. Aberrant expression of thyroid hormone receptor beta isoform may cause inappropriate secretion of TSH in a TSH-secreting pituitary adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:E948-E952

102 - Vinagre J, Borges F, Costa A, Alvelos MI, Mazeto G, Sobrinho-Simoes M, Soares P. Differentiated thyroid cancer in patients with resistance to thyroid hormone syndrome. A novel case and a review of the literature. Front Mol Biosci. 2014;1:10

103 - Igata M, Tsuruzoe K, Kawashima J, Kukidome D, Kondo T, Motoshima H, Shimoda S, Furukawa N, Nishikawa T, Miyamura N, Araki E. Coexistence of resistance to thyroid hormone and papillary thyroid carcinoma. Endocriol Diabetes Metab Case Rep. 2016;2016:160003.

104 - Franco AT, Malaguarnera R, Refetoff S, Liao XH, Lundsmith E, Kimura S, Pritchard C, Marais R, Davies TF, Weinstein LS, Chen M, Rosen N, Ghossein R, Knauf JA, Fagin JA. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108:1615-1620.

105 - Buffet C, Groussin L. - Les grands acteurs de la tumorigenèse thyroïdienne et leurs conséquences en pratique / Janvier-Février 2015 VOL 74 MCED

106 - Song, Y. S., Kim, M. J., Sun, H. J., Kim, H. H., Shin, H. S., Kim, Y. A., … Park, Y. J. (2018). Aberrant thyroid-stimulating hormone receptor signaling increases VEGF-A and CXCL8 secretion of thyroid cancer cells, contributing to angiogenesis and tumor growth. Clinical Cancer Research, clincanres.0663.2018.

107 - Rivas, M., & Santisteban, P. (2003). *TSH-activated signaling pathways in thyroid tumorigenesis. Molecular and Cellular Endocrinology, 213(1), 31-45.* doi:10.1016/j.mce.2003.10.029

108 - Kimura, T., Van Keymeulen, A., Golstein, J., Fusco, A., Dumont, J.E., Roger, P.P., 2001. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. Endocr. Rev. 22, 631–656.

109 - Cailloux J. Rôle du système générateur d'espèces réactives de l'oxygène NOX4-p22phox dansla thyroïde humaine : implication dans la prolifération et la différenciation thyroïdienne. Cancer.Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA11T064ff.

110 - Iacovelli, L., Capobianco, L., Salvatore, L., Sallese, M., D'Ancona, G. M., & De Blasi, A. (2001). *Thyrotropin Activates Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in FRTL-5 by a cAMP-Dependent Protein Kinase A-Independent Mechanism. Molecular Pharmacology, 60(5), 924–933.*

*111 - Maenhaut, C ; Pirson, I ; Baptist, M ; Lamy, F ; Miot, F ; Roger, P ; Dumont, JE, La cascade mitogène de l'AMPc dans la thyroïde et dans d'autres tissus, Med Sci (Paris), 1995, Vol. 11, N° 2; p.204-13*

*112* - Tuncel M. Thyroid Stimulating Hormone Receptor. Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2017;26(Suppl 1):87-91.

113 - Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., … Wartofsky, L. (2016). *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, 26(1), 1–133.*

*114* - Amin MB, et al. AJCC Cancer Staging Manuel, Eighth Edition. New York; Springer international Publishing; 2017.

115 - Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, Roman SA, Sosa JA. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. Ann Surg. 2014;260:601-5

116 - Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72(4):251-281.

117 - 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.)

118 - 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.)

119 - 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.

120 - 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.

121 - Traitement par iode 131 des cancers thyroïdiens différenciés : recommandations 2017 des sociétés françaises SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/ SFORL

122 - 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 Aug;97(8):2682-92.

123 - Tuttle, R. M., Haugen, B., & Perrier, N. D. (2017). Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why?. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, *27*(6), 751-756.

124 - Zerdoud, S. & Leboulleux, Sophie & Clerc, Jerome & Leenhardt, Laurence & Bournaud, C. & Ghuzlan, A. & Keller, I. & Bardet, Stéphane & Giraudet, Anne Laure & Groussin, L. & Sebag, Frederic & Garrel, R. & Lamy, Pierre-Jean & Toubert, Marie-Elisabeth & Mirallié, É & Hindié, E. & Taïeb, David. (2017). Traitement par iode 131 des cancers thyroïdiens différenciés : recommandations 2017 des sociétés françaises SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/SFORL. Médecine Nucléaire. 41. 10.1016/j.mednuc.2017.03.001.

Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

سنـــة 2020 أطروحة رقم 20/140

# تعايش الورم الحميد للغدة النخامية ذات TSH/PRL مع سرطان حليمي للغدة الدرقية

## دراسة منجزة بمصلحة الغدد الصم بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس (بصدد حالة واحدة مع مراجعة الأدبيات)

## الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/10/09

**من طرف**

**السيدة سكينة رافعي**

**المزدادة في 1994/07/23 بالرباط**

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية

**سرطان الغدة الدرقية - الورم الحميد للغدة النخامية ذات TSH - إفراز غير طبيعي ل TSH**

### اللجنة

الرئيس والمشرف

**السيدة سومية الصافي** .....
أستاذة في علم الغدد الصم والأمراض الناشئة عن التحولات الغدائية

الأعضاء

**السيدة هند الفاطمي** .....
أستاذة في علم التشريح المرضي

**السيدة حنان الوهابي**.....
أستاذة مبرزة في علم الغدد الصم والأمراض الناشئة عن التحولات الغدائية

**السيد كريم نظور**.....
أستاذ مبرز في علم أمراض الأذن والأنف والحلق