

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1999

THESE N° 165.

**HYPERTHYROÏDIES INDUITES PAR LE LITHIUM :
A PROPOS D'UN CAS REVUE DE LA LITTERATURE.**



THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 1999

Par

SITTARAME FREDERIC

Né le 22 Avril 1968 à Abidjan (Côte d'Ivoire)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur VIDAL E.

Par ordre alphabétique

Président

M. le Professeur LABROUSSE F.

Juge

M. le Professeur MENIER R.

Juge

M. le Professeur MERLE L.

Juge

M. le Docteur LOMBERTIE E. R.

Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RAVON Robert (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TABASTE Jean-Louis
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Madame le Professeur VIDAL Elizabeth

Médecine interne

Chef de service

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse après l'avoir dirigée.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre plus profond respect.

A Monsieur le Professeur MENIER Robert

Physiologiste

Biologiste des Hopitaux

Chef de service

Nous vous remercions de votre bienveillance et de l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie du jury de cette thèse.

A Monsieur le Professeur MERLE Louis

Pharmacologie clinique

Médecin des Hôpitaux

C'est un grand honneur de vous compter parmi les membres de notre jury. Nous vous remercions également pour votre aide dans nos recherches.

A Monsieur le Professeur LABROUSSE François

Anatomopathologie

Praticien Hospitalier

Chef de Service

Votre participation au jury de cette thèse est un honneur pour nous. Nous vous en remercions.

A Monsieur le Docteur LOMBERTIE Emile Roger

Psychiatre

Chef de service

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites acceptant de faire partie du jury de cette thèse. Nous l'avons axée sur le versant thérapeutique sans oublier cependant que le patient est au cœur de nos préoccupations.

A Monsieur le Docteur Stry COVINDARADJALOU

Au médecin, je dédie ce modeste travail.

A Monsieur le Docteur Jean-Paul MAUREILLE

Votre enseignement et votre exercice de la médecine
sont une source d'inspiration constante.

Avec toute mon affection.

A Pascale,

Tout mon amour et toute ma vie.

A Margaux,

Pour sa joie et ses sourires d'enfant.

Tout mon amour.

A mon père,

Pour sa douceur et sa patience.

A ma mère,

Pour ses nuits blanches et mes sommeils profonds.

A Gildas et Yann,

Une bien modeste compensation pour trente
ans de cohabitation fraternelle.

Toute mon affection.

A tous mes parents et amis,

Pour leur soutien indéfectible.

Plan général

Introduction

Première partie : Rappels fondamentaux

La thyroïde

Le lithium

Seconde partie : Observation Médicale

Troisième partie : Analyse de la littérature

Quatrième partie : Discussion

Conclusion

Introduction

Cet ouvrage est consacré à Madame E... dont l'histoire clinique singulière suscite des interrogations. Elle développe une hyperthyroïdie sous traitement par le carbonate de lithium. Certes les pathologies dysthyroïdiennes féminines ne sont pas rares, les situations d'hyperthyroïdies à l'âge de Madame E... ne sont pas exceptionnelles, le carbonate de lithium est générateur de dysthyroïdies... Des dysthyroïdies soit, mais il s'agit de goitres et d'hypothyroïdies. Peut-il y avoir corrélation entre le développement de cette hyperthyroïdie et un traitement continu par le carbonate de lithium ?

Pour tenter d'apporter quelques éléments de réponse à la problématique sous tendue par cette question, nous évoquerons dans un premier temps quelques connaissances sur la physiopathologie thyroïdienne (axée sur les hyperthyroïdies) et sur le carbonate de lithium.

Avant d'aborder la synthèse de nos recherches bibliographiques dans la littérature médicale des trente dernières années (annexe 4), nous relaterons l'histoire clinique de Madame E...

Munis de ces différents éléments, nous essayerons de mettre en valeur des points de rapprochement entre les soixante-dix huit observations livrées par la littérature, tant sur le plan clinique que thérapeutique. Puis, nous confronterons ces données bibliographiques aux cadres nosologiques et aux connaissances thérapeutiques usuelles. Finalement nous exposerons quelques hypothèses physiopathologiques d'induction d'hyperthyroïdies par le carbonate de lithium pour tenter de répondre à plusieurs questions pratiques.

Peut-on considérer qu'il s'agit d'une pathologie purement iatrogène ? Quels sont ses éléments caractéristiques cliniques et para cliniques ? Le traitement est-il différent ? Le lithium garde-t-il toujours sa place pendant et après le traitement de l'hyperthyroïdie ? Quel risque de récurrence thyroïdienne ?

Première partie : Rappels fondamentaux.

A. La thyroïde, dispositions anatomiques

1. Embryologie (86) :

Le corps thyroïde apparaît dès la troisième semaine de développement fœtal. Il naît d'une prolifération épithéliale endodermique du plancher de l'intestin pharyngien. L'ébauche thyroïdienne médiane s'enfonce dans le mésoblaste et descend en avant de l'intestin pharyngien. Au cours de cette migration la glande thyroïde reste reliée au plancher du stomodéum par le canal thyroélogosse. Ce canal se transformera en tractus fibreux ultérieurement (figure 1).

A la septième semaine, le corps thyroïde est en situation définitive en avant de la trachée.

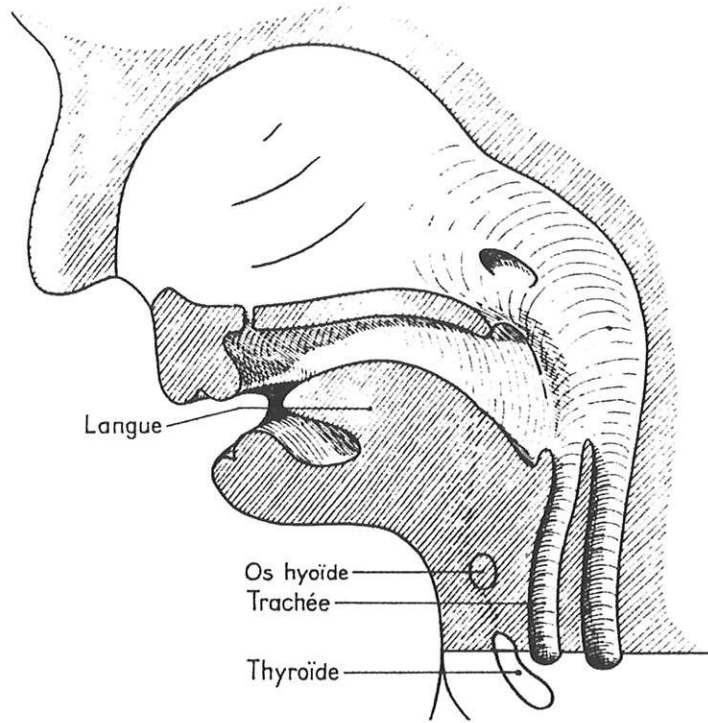
À la huitième semaine, la vascularisation locale apparaît.

Le corps ultimo branchial (issu de la septième poche entobranchiale, colonisée par des cellules neuro-ectodermiques) s'incorporera à la thyroïde, (pour donner naissance aux cellules parafolliculaires C de la glande thyroïdienne, impliquées dans la sécrétion de la calcitonine).

Le tissu parathyroïdien naît, quant à lui, du récessus dorsal de la troisième poche entobranchiale. Il migre avec les ébauches thymiques, pour former les parathyroïdes inférieures, situées à la face dorsale du corps thyroïde.

L'ébauche supérieure, provenant du récessus dorsal de la quatrième poche, n'atteint la zone thyroïdienne, qu'à la sixième semaine de développement.

La différenciation cellulaire conduit d'abord à la formation de cordons cellulaires, qui évoluent en follicules primaires, puis sont envahis de mésenchyme.



Dispositions embryologiques (86)
(figure1)

Les follicules définitifs seront formés par constriction des cordons primitifs en structures sphériques.

À la fin du troisième mois les premiers follicules remplis de colloïde sont visibles, l'activité fonctionnelle thyroïdienne débute.

2. Anatomie (38)(29) :

Le corps thyroïde est formé de deux lobes latéraux, de grand axe vertical et réunis par un isthme, formant grossièrement un H vertical (environ 15 à 30 g), médian sous-hyoïdien.

Le lobe droit, le plus souvent le plus volumineux, est responsable d'une image classiquement normale et asymétrique de la thyroïde en scintigraphie.

Du bord supérieur gauche de l'isthme, peut naître une formation lobulaire pyramidale (dite de Lalouette), inconstante, à trajet antérieur suivant le tractus thyroglosse.

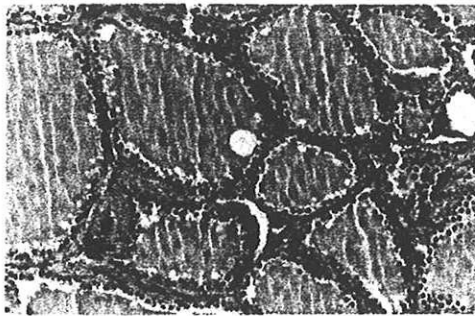
En projection laryngo-trachéale, le corps thyroïde se situe de telle façon que l'isthme corresponde au deuxième et troisième anneaux trachéaux (habituellement entre le second et le quatrième anneau).

L'hyper extension du cou, permettant de dégager les pôles inférieurs, masqués par les muscles sterno-cléido-mastoïdiens latéralement et les articulations sterno-claviculaires en bas.

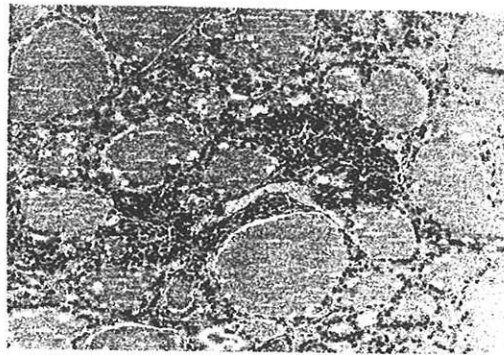
3. Histologie (29)(83) :

L'unité anatomique et fonctionnelle de la thyroïde est représentée par le follicule.

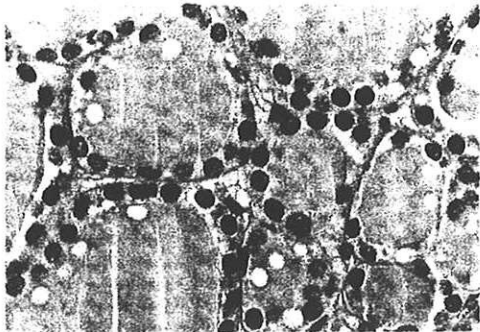
Celui-ci mesure 200 à 300 μm au repos ; il est alors distendu par un colloïde abondant, bordé de thyrocytes aplatis. En activité, les thyrocytes sont cylindriques, centrés sur un colloïde de couleur pâle, dans une lumière rétractée (figure 2)



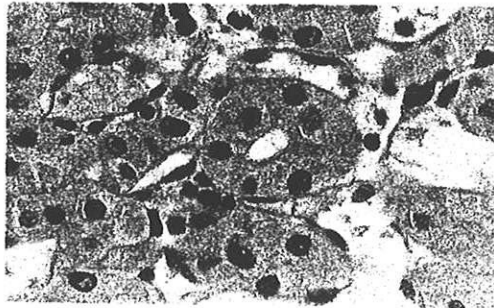
— Parenchyme folliculaire en état d'activité fonctionnelle modérée : épithélium cubique bas, colloïde abondante. Entre les follicules, le réseau capillaire sanguin est très abondant. (Coloration standard Hémalun Phloxine Safran. $\times 200$.)



— « Solid cell nest » massifs épithéliaux pleins d'aspect malpighien situés à la partie moyenne de chaque lobe (union du tiers supérieur et du tiers moyen). Technique standard (HPS $\times 100$).



— Follicules thyroïdiens en état d'activité fonctionnelle modérée : aspect à fort grossissement (HPS $\times 400$).



— Cellules folliculaires en métaplasie éosinophile (cellules de Hürthle) : cytoplasme abondant et finement granuleux, anisocaryose modérée (HPS $\times 600$).

Aspects histologiques de la thyroïde d'après N. Berger-Dutrieux.

In : LA THYROÏDE : De la physiologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique.

Sous la direction de :

J. LECLERE, J. ORGGIAZI, B. ROUSSET, J.-L. SCHLIENGER, J.-L. WEMEAU,

Partie 1, Chapitre 1, 10-12. Paris, Expansion scientifique française, 1992.

On distingue deux types de cellules fondamentales :

a- Cellules folliculaires (ou thyrocytes, ou cellules vésiculaires, ou principales)

Elles forment 99% du tissu thyroïdien total et sécrètent selon deux modes :

- Fonction exocrine : synthèse et stockage intra folliculaire de la thyroglobuline.
- Fonction endocrine : libération sanguine des hormones thyroïdiennes (la T4 ou thyroxine et la T3 ou triiodothyronine).

Ce sont des cellules très polarisées :

Leur pôle apical est dévolu à un système micro-villositaire, chargé d'endo et d'exocytose et de l'iodination de la pro-hormone, ainsi qu'à son conditionnement, puis de son exocytose finale après clivage, tandis que le pôle basal préside à la synthèse de cette pro-hormone.

Quant au faces latérales elles sont tapissées de desmosomes rendant « étanches » les espaces intercellulaires.

b- Cellules C (ou cellules claires, interstitielles ou parafolliculaires)

Elles appartiennent au système neuroendocrinien diffus (Pearse) et synthétisent un polypeptide : la calcitonine.

Elles se retrouvent le plus souvent en position postéro-latérale de chaque lobe (union des tiers supérieurs et moyens), intra folliculaires, mais séparées du colloïde. Leur cytoplasme est clair et de taille souvent supérieure aux thyrocytes, il contient des granules basaux, neuro-sécrétoires.

A côté de ces cellules fondamentales, se trouvent des massifs épithéliaux pleins, considérés comme des vestiges du corps ultimo branchial, synthétisant le plus souvent de la calcitonine.

Ces unités sont regroupées en pseudo lobules (de 20 à 40 follicules), séparés par des refends fibreux, issus de la capsule conjonctive thyroïdienne. Ce sont elles qui assurent vascularisation propre et drainage direct pour chaque élément.

On retrouve à proximité ou en contiguïté directe, des filets nerveux capables de solliciter la sécrétion thyroïdienne

B. Métabolisme de l'iode et biosynthèse des hormones thyroïdiennes

L'iode est un oligo-élément de la famille des halogènes (I), il constitue à la fois un composant majeur des hormones thyroïdiennes et participe aussi, de façon prépondérante, à la régulation de la fonction thyroïdienne.

1. Les apports iodés (5) :

En dehors de circonstances spécifiques, exceptionnelles (catastrophe nucléaire ...), ou iatrogènes, moins rares (examens radiologiques avec injection de produits de contraste iodés, thérapeutiques à l'iode radioactif, ou traitements médicamenteux iodés : Annexe 1), les apports d'iode à l'organisme se font essentiellement par voie orale, sous forme alimentaire (48).

Les aliments les plus riches en iode appartiennent à des catégories variées : laitages, produits céréaliers, poissons de mer et sels iodés, viandes (plus particulièrement les volailles). Certains colorants alimentaires peuvent aussi augmenter, à notre insu notre ration quotidienne iodée...

Certains auteurs (5) précisent même qu'outre la teneur légitime en iode des aliments, ceux-ci portent en eux les stigmates iodés de leur mode de production, ou de leur conservation.

Par exemple, certaines volailles sont riches en iode parce que nourries avec des farines de poissons ; ou encore le lait de vache, à teneur iodée élevée en raison d'une alimentation supplémentée, de traitements médicamenteux, ou simple contamination de contact avec certains produits désinfectants...

Cet apport quotidien est suffisant à partir de 100 à 150 µg par jour et jusqu'à 200 µg quotidiens lors de la grossesse et en situation d'allaitement au sein.

Classiquement la concentration plasmatique de l'iodure (forme circulante de l'iode), se situe entre 0,1 et 0,8 g /l, soit 20 à 40 fois moins que sa teneur intra-thyroïdienne.

2. Métabolisme de l'iode :

L'organisme assimile l'iode sous ses deux formes :

organique:

I₂ (nécessitant alors un processus de déshalogénéation digestive pour former l'iodure I⁻),

inorganique :

I⁻ (forme directement absorbée par le tube digestif).

Du plasma, l'iode sera capté électivement par la thyroïde : 90% des réserves en iode de l'organisme, soit 10 à 20 mg d'iode ; mais aussi par les glandes salivaires les glandes mammaires, la muqueuse gastrique, le placenta et les plexus choroïdes.

Après utilisation endocrine de l'iode, le catabolisme hormonal produira à nouveau des ions iodures, qui pourront à nouveau être captés par la thyroïde, ou éliminés par voie urinaire, en fonction des apports alimentaires.

3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (5, 34, 93) :

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'élaboration des hormones thyroïdiennes : capture des iodures circulants par le thyrocyte, transfert vers le follicule ou auront lieu : organification et couplage, enfin sécrétion endocrine. La plupart de ces étapes étant sous le contrôle de la TSH et la dépendance des conditions physiologiques du moment.

a- Capture des iodures par le thyrocyte.

L'entrée des ions iodures au sein de chaque cellule folliculaire nécessite un transport actif, car il s'effectue contre un gradient électrochimique physiologique. Il s'agit d'une véritable capture dont le principal acteur, le cotransporteur humain sodium-iodure (hSIT), se situe au niveau des faces baso-latérales (le versant plasmatique) des thyrocytes (5).

Ce transporteur (human Sodium Iodide Transporter : hSIT) est une protéine membranaire dont le gène de synthèse est situé sur le chromosome 19 p. Son expression semble régulée entre autre par le taux de TSH ainsi que l'ion iodure lui-même.

Il fait partie de la famille des cotransporteurs ; sa propriété principale permettant de coupler le transport d'un ion de gradient électrochimique transmembranaire favorable (le sodium) avec le transport d'un autre ion à gradient, cette fois-ci défavorable (l'ion iodure).

Les deux ions sont transportés dans le même sens, du secteur intercellulaire vers le secteur intracellulaire.

Le passage de ces ions est électrogénique : deux ions sodium (Na^+) pour un ion iodure (I^-). L'énergie du transfert provient du gradient transmembranaire du sodium, créé et entretenu par une Na^+/K^+ ATPase .

Les expérimentations ont montré que ce système admet certaines contraintes :

Il est température dépendant, stimuable par la TSH, sélectif, saturable et totalement dépendant de la teneur extracellulaire en sodium. On sait depuis 1995 qu'il existe des auto-anticorps de classe IgG, dirigés contre le hSIT, mettant en valeur un rôle potentiellement immunogène du transporteur, bloquant sa fonction et probablement impliqués dans l'évolution des pathologies thyroïdiennes auto-immunes.

b- Transfert intracellulaire.

Il s'effectue de façon passive, selon un gradient favorable de la partie basale au pôle apical du thyrocyte.

Les ions iodures diffusent alors à travers un canal transmembranaire vers la lumière folliculaire.

Les cellules principales synthétisent une protéine de 660 kDa (kiloDalton), la thyroglobuline (Tg) qu'elle excrète, de l'appareil de Golgi, dans la lumière folliculaire.

c- Organisation et couplage (34).

Dés le versant luminal, l'organisation à lieu, après une phase oxydative. Les ions iodures sont oxydés en « I° », électrophiles, grâce à une thyroperoxydase, puis substitués aux atomes d'hydrogène des résidus tyrosyls de la Tg (en position 3 puis 5).

On obtient alors une MonoiodoTyrosine (MIT) et une DiiodoTyrosine (DIT).

Ces derniers sont couplés par un pont éther oxyde, réaction catalysée par une peroxydase, réalisant la synthèse de L-Thyroxine (LT4) et L-Tri-IodoThyronine (LT3), deux formes lévogyres (figure 3).

d- Sécrétion hormonale.

La Tg mature contient alors MIT, DIT, T4 et T3. Une partie reste stockée dans la lumière, l'autre retourne d'abord dans la cellule, puis certains produits vers la circulation sanguine. Par pinocytose, des gouttelettes de colloïde sont importées dans les cellules, puis fusionnent avec des lysosomes contenant des protéases. Ces dernières agissant sur la Tg libèrent de la T3 et surtout T4 qui seront sécrétées vers les capillaires sinusoides péri folliculaires.

Sous l'action d'une enzyme, l'iodotyrosine déshalogénase, la cellule récupère ou libère vers la circulation, des ions iodures, à partir de résidus MIT et DIT clivés.

4. Physiologie de la sécrétion thyroïdienne (34,50) :

Schématiquement, l'hypothalamus synthétise une hormone, la Thyroxin Releasing Hormon (TRH), qu'il sécrète dans le système porte de l'hypophyse. Celle-ci, stimulée dans sa partie antérieure, élabore et déverse dans la circulation sanguine systémique, une hormone : la Thyroestimuline (TSH), qui a pour action d'inciter la thyroïde à produire et sécréter T4 et T3, par action sur le métabolisme du thyrocyte.

a- Métabolisme des hormones thyroïdiennes :

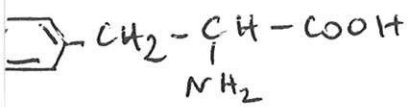
T3 et T4 circulent sous formes libres et liées dans le plasma (essentiellement à la Thyroxin Binding Globulin TBG, en particulier pour la T4). L'activité biologique de ces hormones n'est exercée que par la forme libre de la T3, rendant indispensable la désiodation enzymatique de T4 en T3 dans les tissus périphériques.

L'activité métabolique est essentiellement portée par la T3 au travers d'une interaction avec son récepteur cible nucléaire (voir ci-dessous). Parmi ces actions, le propre rétrocontrôle hypophysaire de l'activité thyroïdienne (réduction accrue de la traduction des sous-unités de la TSH).

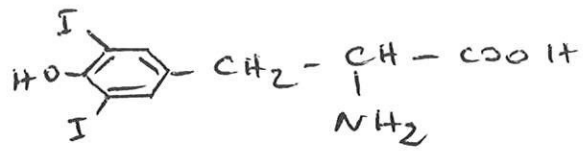
Thyroglobuline



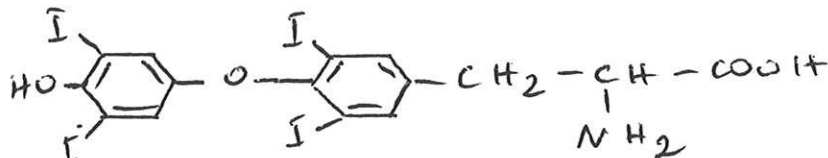
Tyrosyles



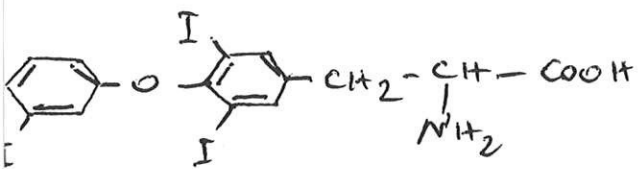
monoiodotyrosine



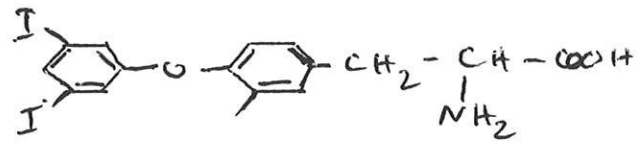
3,5-diodotyrosine



3,5,3',5'-tétraiodo L-thyronine (Thyroxine ou LT_4)



5,3'-triiodo L-thyronine (LT_3)



3,3',5'-triiodo L-thyronine (rT_3)

Hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs

Figure 3 (83)

REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA BIOSYNTHESE
DES HORMONES THYROIDIENNES T3 ET T4

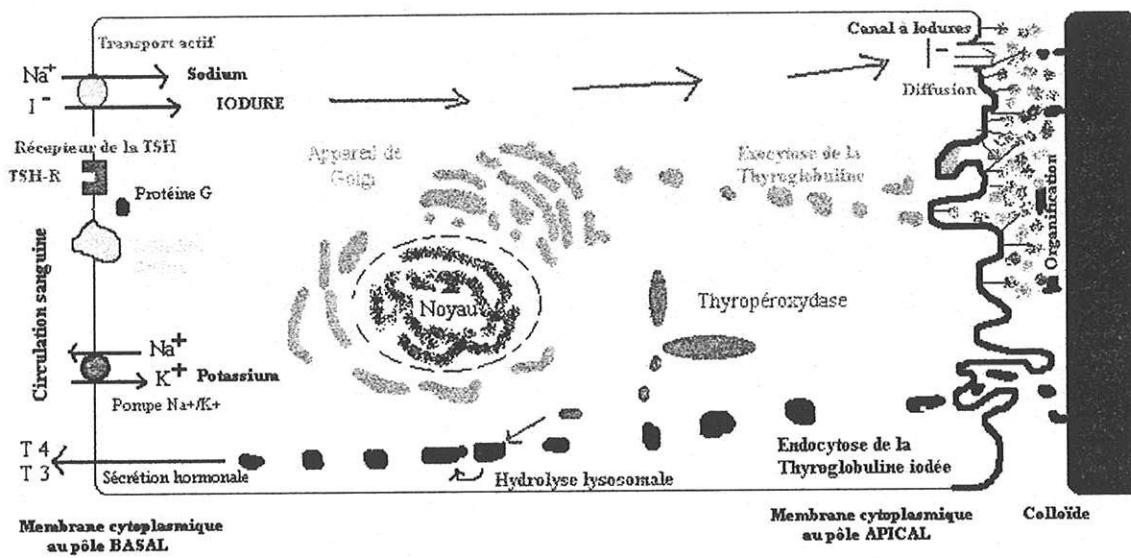


Schéma représentant la biosynthèse des hormones thyroïdiennes dans le thyrocyte.

Figure 4

Soixante pour cent de la T4 produite sont éliminées sous forme glycuronoconjuguée, par voie biliaire. Les iodures réabsorbés au niveau intestinal, restaurent une partie du pool iodé de l'organisme.

T3 et T4 peuvent également être acétylées ou sulfatées. T3 et rT3 (reverse T3) sont progressivement désiodées, en MIT et DIT, inactives.

b- La TSH :

C'est une glycoprotéine (deux sous unités : α et β) dont la biosynthèse s'effectue par les cellules thyrotropes anté-hypophysaires. Déversée dans la circulation systémique, elle reste libre. Sa sécrétion admet des fluctuations nyctémérales, avec un pic nocturne léger de minuit à quatre heures du matin.

Son action métabolique s'exprime par une fixation à la partie externe, hydrophile, d'un récepteur spécifique membranaire (du thyrocyte par exemple), à l'aide de sa sous-unité β , ce qui permettra l'élaboration d'un second messager intracellulaire par activation de protéines G d'une part et de la phospho-lipase C d'autre part.

L'expression du récepteur membranaire est sous la commande d'un gène situé sur le bras long du chromosome 14q31 (le site de liaison de la TSH au récepteur est différent de celui des anticorps anti-récepteurs).

La sécrétion de la TSH par l'antéhypophyse est modulée, par le taux des hormones thyroïdiennes circulantes (rétrocontrôle).

c- Activités cellulaires des hormones thyroïdiennes :

Le mode d'action cellulaire des hormones thyroïdiennes, repose sur un récepteur nucléaire spécifique (surtout sensible à la T3) : RT3. Il appartient à la superfamille des « structures cycliques hydrophobes » qui comprend également : les récepteurs aux stéroïdes (gluco et minéralo corticoïdes, stéroïdes sexuels), le récepteur de la vitamine D3. Sa présence tissulaire est marquée dans certains organes, comme l'hypophyse, le cœur, les reins et le

foie. Son expression dépend des gènes *c-erbA* des chromosomes 17 et 3, de parenté troublante avec le gène *v-erb A*, oncogène responsable de l'érythroblastose aviaire.

RT3 une interagit avec une zone d'éléments de réponse à T3 des acides nucléiques (TRE). Des TRE positives, en présence de T3, stimulant l'expression de certains gènes ; en l'absence de T3, maintient d'une situation de répression. Il existerait des TRE négatifs évoluant, alors en sens inverse.

La T3 influencerait donc, l'expression, la maturation et la traduction de l'ARN messenger.

d- Facteurs régulateurs de la fonction thyroïdienne :

- *Axe hypothalamo-hypophysaire :*

La TRH, libérée par l'hypothalamus, dans le système porte baignant l'hypophyse, agit sur la libération et la synthèse de la TSH, par l'intermédiaire d'un second messenger, au sein des cellules thyroïdiques anté-hypophysaires.

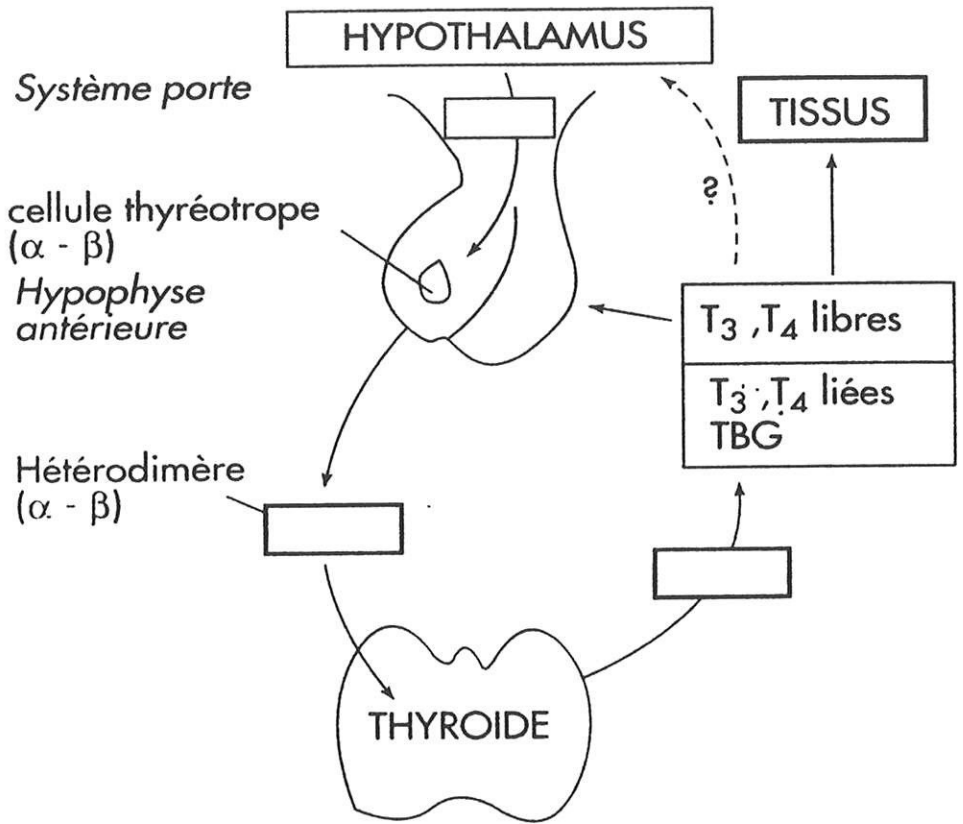
Les effets de cette stimulation peuvent être limités par différents facteurs : hypothalamiques (dopamine, somatostatine) et diverses hormones : œstrogènes (frein du rétrocontrôle et augmentation de la TSH), corticoïdes (diminuent la synthèse de TSH).

- *Rétrocontrôle :*

Le siège de ce phénomène est pituitaire (figure 4), au sein des cellules thyroïdiques. Lorsque l'hormonémie thyroïdienne passe un seuil, la sécrétion de TSH subit des fluctuations en sens inverse.

La T4 principalement, pénétrant dans les cellules thyroïdiques, est transformée en T3 par une 5' désiodase de type II, induisant l'inhibition de l'expression du gène codant pour la synthèse de la TSH et des récepteurs membranaires à la TRH. (NB : 80% de la T3 intracellulaire thyroïdique vient de la transformation locale de T4, le reste diffuse depuis la circulation sanguine).

La baisse des taux circulants de T4 et/ou T3 provoque une augmentation de la sécrétion de TSH. A l'inverse, l'excès conduisant à une réduction de cette sécrétion.



**Axe hypothalamo-hypophysaire
et rétrocontrôle (34)**

(figure 5)

- *L'iode :*

On constate un phénomène d'autorégulation physiologique de la clairance thyroïdienne des ions iodures. La thyroïde s'adapte aux variations de l'iodurémie.

En cas de carence iodée, la capture de l'iode augmente, avec la logistique nécessaire pour cela. En cas de surcharge iodée, la capture baisse. Même si l'on observe au début une augmentation de l'organification et du stock iodé, celle-ci décroît finalement assez rapidement. C'est l'effet connu sous le nom de Wolff-Chaikoff (95). L'activité thyroïdienne se débloque progressivement, par un mécanisme d'échappement, en conservant une euthyroïdie biologique. Plus rarement peuvent se produire une hypo ou une hyperthyroïdie, dites induites par l'iode.

En dehors de cette activité « mécanique », on reconnaît à l'iode, une capacité d'influence sur le système immunitaire. En particulier la biosynthèse des immunoglobulines de type G (IgG), par les lymphocytes de type B pourrait augmenter sous l'influence de l'iode (Quid de la genèse des dysthyroïdies auto-immunes ?). De même l'antigénicité de la thyroglobuline augmente en présence d'iode.

- *Autres facteurs (25) :*

Par une action médiée, en relation avec un récepteur membranaire couplé à la tyrosine kinase, susceptible de générer l'envoi d'un second messenger, des facteurs de croissances cellulaires peuvent agir sur le thyrocyte : Epidermal Growth Factor EGF, Insulin Growth Factor IGF, Fibroblast Growth Factor FGF, Platelet Derived Growth Factor PDGF .

On peut citer également TNF et IL1.

Les HCG ont une parenté structurale et un rôle fonctionnel analogue à la TSH.

Certaines immunoglobulines sont capables de stimuler ou inhiber la sécrétion thyroïdienne dans des circonstances pathologiques : Thyroid Stimulating Immunoglobulin (TSI), TSAb (Thyroid stimulating Antibodies) impliquées dans la maladie pathogénie de la maladie de Basedow, ou TBAb (Thyroid blocking Antibody) .

5. Pathologies de la thyroïde et système immunitaire :

La pathologie thyroïdienne, périphérique, est vaste, son retentissement fonctionnel se traduisant principalement au travers de troubles symptomatiques de la sécrétion hormonale de T3 et T4 (hypo ou hyperthyroïdie) et des signes extra thyroïdiens, avec néanmoins une corrélation pondérée par de nombreux facteurs (facteurs extérieurs : alimentaires, iatrogènes, infectieux ; facteurs personnels : terrain génétique, statut immunitaire et capital iodé ; facteurs psychologiques).

Rappeler partiellement certains de ces aspects pathologiques, permettra de mieux comprendre la problématique suscitée par la lithothérapie.

- **Pathologies dues à l'iode :**

Les ions iodures, au cœur de l'activité thyroïdienne, sont impliqués directement et indirectement dans ses dysfonctions :

Une carence iodée (alimentation pauvre en iode) entraîne directement une goitrigénèse adaptative (*par hypertrophie et une hypersécrétion, sous l'effet d'une élévation induite de la TSH*) voire une hypothyroïdie si elle est intense. Moins intense elle potentialisera d'autres facteurs de dysthyroïdie {iatrogènes : lipiodol, amiodarone, lithium ; immuns (63); tumoraux...}.

En situation d'excès (alimentaire ou iatrogène) on pourra constater des hyperthyroïdies induites ou même des hypothyroïdies (par échappement à l'effet Wolff-Chaikoff)(48).

- **Pathologies dysimmunitaires :**

Sous cette appellation on regroupe la partie la plus fréquente des dysthyroïdies. La pathogénie de ces affections, toujours en cours d'élaboration, reposerait sur une responsabilité multifactorielle : prédisposition génétique, dysfonctions immunologiques, facteurs acquis, facteurs métaboliques et stress divers.

D'après Jacques Orgiazzi
(63)

Principales dysthyroïdies auto immunes.

Thyroïdites auto-immunes :

**D'Hashimoto, myxœdème primitif,
T asymptomatiques, T subaiguës indolores, T du post-partum**

Maladie de Graves Basedow :

Forme typique ou associant : orbitopathie, hashitoxicose, acropachie

Dysthyroïdies néonatales :

M. de Basedow néonatale, hypothyroïdie transitoire ou définitive congénitale

Tableau 1

Les conséquences cliniques, outre les signes associés, extra thyroïdiens, peuvent être le dérèglement de la sécrétion thyroïdienne, par stimulation ou inhibition des différentes étapes de biosynthèse ou même par cytotoxicité.

Résumé de certaines caractéristiques de l'auto-immunité thyroïdienne

(63)

1. Prédisposition génétique :

Il est reconnu que certaines de ces affections sont associées à des groupes HLA préférentiels. Par exemple : Maladie de Basedow et HLA B8 et DR3 (risque relatif multiplié par trois). Hashimoto, thyroïdite du post-partum et HLA DR4 et DR5.

2. Dysfonction immunologique :

S'il existe une activité antithyroïdienne « normale » croissante avec l'âge et prédominante dans le genre féminin, correspondant à un accroissement des lymphocytes B et T auto-réactifs et d'auto-anticorps anti-TPO et Tg, les phénomènes pathologiques semblent s'amplifier, à la faveur d'une baisse du taux des lymphocytes T CD8+ suppresseurs activés (M de Basedow), avec majoration des lymphocytes B CD4+ auxiliaires .

3. Facteurs acquis :

Le patrimoine génétique prédisposant nécessiterait l'intervention d'autres agents, notamment infectieux, par mimétisme antigénique (R-TSH et Y. entérolitica, E. Coli, Mycoplasma ...) ou stimulation de l'activité dysimmunitaire (virus ?)

4. Facteurs métaboliques :

L'apport iodé, à nouveau, semble corrélé à la prévalence des thyroïdites auto-immunes, des anticorps antithyroïdiens et de l'infiltration lymphocytaire thyroïdienne. L'iode augmenterait l'immunogénicité de la Tg (richement iodée), stimulerait la fonction des lymphocytes B, des macrophages et la production d'auto-anticorps.

Le lithium serait impliqué dans l'inhibition de la fonction suppressive des lymphocytes T.

5. Le stress :

A l'origine d'une dépression immunitaire, il favoriserait l'action de cytokines (rôle sur les axes corticotrope, thyrotrope et adrénérrique).

Les acteurs de ces troubles immunitaires sont :

Des substances antigéniques :

Thyropéroxydase (TPO) membranaire apicale et intracellulaire, Thyroglobuline (Tg) intracellulaire, extracellulaire, colloïdale. Récepteur de la TSH (R-TSH). D'autres substances, nombreuses, dont l'antigène colloïdal n°2 (CA2), des antigènes de surface thyroïdiens ou nucléaires.

• Des anticorps correspondants :

Anti-TPO : IgG, principalement, potentiellement capable de blocage enzymatique et de cytotoxicité.

Anti-Tg : IgG, principalement.

Anti-R-TSH : incriminés dans la maladie de Basedow.

Anti-T3 et anti-T4.

Anticorps stimulants (TSAb, TSI) pouvant accroître l'organification, l'hormonosynthèse et la capture de l'iode ou stimulant la croissance tissulaire (Thyroid growth immunoglobulin TGI).

Anticorps inhibiteurs de la liaison TSH-Récepteur (TBIAb).

Et enfin divers autres auto-anticorps, anti-tubuline, anti-calmoduline et des immuns complexes circulants.

• Acteurs cellulaires :

Lymphocytes B synthétisant ces auto-anticorps, ils peuvent être intra-thyroïdiens.

Lymphocytes T auto-réactifs porteurs de récepteurs spécifiques aux auto-antigènes.

Cellules cytotoxiques générales : NK intra-thyroïdiens, macrophages ou cellules spécifiques : lymphocytes T spécifiques d'auto-antigènes thyroïdiens de type CD4+, et/ou à médiation cellulaire dépendante d'auto-anticorps (Anti-TPO par exemple).

• Cytokines :

Intervention probable des interleukines (IL1, IL2, IL4 et 6) mais aussi d'interféron et TN (Tumor Necrosis Factor).

D'après Jacques Orgiazzi
(63)

Tableau 2

Classiquement on peut rapporter les pathologies thyroïdiennes, primitives, à leur expression clinique et biologique : hypo et hyperthyroïdie dont les principales causes sont résumées dans les tableaux suivants.

Hypothyroïdies primitives acquises de l'adulte :	Hyperthyroïdies primitives périphériques de l'adulte :
<p><u><i>Hypothyroïdies fréquentes :</i></u></p> <p><u><i>Thyroidites auto- immunes :</i></u> Myxœdème atrophique Maladie de Hashimoto</p> <p><u><i>Hypothyroïdies iatrogènes :</i></u> Au cours de traitement par antithyroïdiens de synthèse Après radicalisation à l'iode 131 Après thyroïdectomie Induite par l'iode Au décours d'une hyperthyroïdie induite par l'iode</p> <p><u><i>Hypothyroïdies transitoires non iatrogènes :</i></u> Au décours d'une thyroïdite subaiguë Hypothyroïdie du post-partum</p> <p><u><i>Hypothyroïdies rares :</i></u> <i>Iatrogènes :</i> Lithium, cytokines <i>Hypothyroïdie transitoire pré-pubertaire de la jeune fille</i> <i>Maladie infiltrative de la thyroïde</i></p> <p><u><i>De fréquence variable selon les pays :</i></u> <i>Carence endémique en iode</i></p>	<p><u><i>Hyperthyroïdies fréquentes :</i></u> <i>Maladie de Basedow</i> <i>Goitre multinodulaire toxique</i></p> <p><u><i>Hyperthyroïdie plus rares :</i></u> <i>Adénome toxique</i></p> <p><u><i>Hyperthyroïdie associée à une :</i></u> Thyroïdite Subaiguë Thyroïdite indolore Thyroïdite d'Hashimoto Thyrotoxicose factice par prise d'hormones thyroïdiennes</p> <p><u><i>Hyperthyroïdie induite par une surcharge iodée :</i></u> Survenant sur corps thyroïdien apparemment sain Survenant sur corps thyroïdien préalablement pathologique</p>

D'après Aubène Léger in Pathologie thyroïdienne, Diagnostic et traitement ; 6 : 87 et 7 : 122.

Médecine sciences éd. Flammarion Paris 1998

Tableau 3

C. Le lithium

Le lithium est métal alcalin du même groupe que le sodium et le potassium. S'il n'existe pas dans la nature à l'état brut, en revanche on le trouvera combiné, sous forme de sel où il trouvera sa place comme cation monovalent. La majorité de ces sels est représentée par quatre entités : carbonate, sulfate, citrate et enfin chlorure de lithium. La forme la plus souvent utilisée restant le carbonate, pour des raisons galéniques (Téralithe®).

1. Historique :

La découverte du lithium, élément physico-chimique, remonte au 19ème siècle (Arfwedson 1818). Ses débuts en tant que substance d'intérêt thérapeutique dateraient de 1845 (URE.A) où il est proposé dans le traitement de maladies de la diathèse de l'acide urique (dont les troubles de l'humeur imputés à l'acide urique, théorie de la « gouty mania »)(23).

Carbonate et citrate de lithium entrent dans la British pharmacopoeia en 1864.

Dés 1871, Hammond W. A.(32) recommande leur utilisation dans le traitement d'attaque et d'entretien d'épisodes maniaques et de dépressions sévères. La prophylaxie des récurrences dépressives devient une indication également en 1886 (Lange F. R.) (42).

Après des débuts médicaux et populaires fulgurants, le lithium tombe dans l'oubli, n'ayant pu faire la preuve de ses capacités à dissoudre les cristaux d'acide urique. Il emportera avec lui, lentement, la théorie, déjà fondante, de la diathèse de l'acide urique (il figurera jusque dans les années 1970 en GB dans la liste des traitements, en usage libre de la goutte)

Son retour, après un tel quiproquo, s'instaure sur de nouvelles bases, cette fois-ci expérimentales, dues à Cade, qui travaille alors également sur le strontium et le cérium et redécouvre les propriétés prophylactiques et « anti-maniaques » du lithium en 1949. (15)

Il se penche également sur la toxicité engendrée par ce type de traitement en définissant les marges thérapeutiques.

Son travail recevra un accueil favorable au Danemark où Schou et al seront les véritables promoteurs des indications thérapeutiques du lithium, à la suite du début des premiers essais cliniques contre placebo en 1954. Les effets délétères thyroïdiens (hypothyroïdie et goitrigénèse surtout) seront rapidement signalés. (59)

Il est à nouveau employé, comme thymorégulateur, par voie orale (essentiellement carbonate de lithium)(annexe 2) sous surveillance clinique et biologique stricte (23).

2. Pharmacocinétique (79) :

Le lithium est facilement et entièrement absorbé par le tractus gastro-intestinal, sous forme ionique. Son volume de distribution correspond à peu près à celui de l'eau totale de l'organisme, mais il se concentre sensiblement dans les os et la thyroïde. Sa diffusion est ralentie vers le cerveau au niveau de la barrière hémato-encéphalique

Le pic de lithémie est atteint en 4 à 5 heures (et reste soutenue longtemps), si la prise orale, unique, a lieu après un repas, de 2 à 4 heures (avec un plateau plus court) en prise à jeun. La demi-vie d'élimination varie beaucoup d'un individu à un autre. Il faudra en moyenne 48 heures pour éliminer 90% du lithium absorbé et jusqu'à une dizaine de jours pour ne plus en trouver la trace dans l'organisme.

En sa qualité d'ion métallique, il ne sera ni lié aux protéines sériques, ni catabolisé.

Sa voie d'élimination élective est rénale. Il s'y comporte comme le sodium : filtré par le glomérule, réabsorbé contre gradient par le tube proximal (80% de réabsorption). Mais au niveau du tube distal, il ne fait pas l'objet d'une réabsorption, ce, à l'inverse du sodium, du potassium et de l'eau libre...

Un tiers des malades traité par lithium ont ainsi un diabète insipide néphrogénique ne répondant pas à l'hormone antidiurétique (ADH). Cependant dans des conditions standardisées la clairance du lithium est corrélée avec celle de la créatinine.

L'excrétion du lithium subit d'intenses variations interindividuelles (jusqu'à 200%), justifiant une surveillance étroite clinique et biologique (excrétion urinaire et lithémie) des patients traités par ce sel.

3. Eléments de pharmacologie clinique (23, 78, 79, 74) :

Le lithium, par sa diffusibilité, interagit avec de très nombreuses fonctions de l'organisme et ce de manières très diverses. Les moyens mécaniques de ses différentes actions sont assez mal élucidés pour la plupart, même si les effets de la lithothérapie sont abondamment décrits dans la littérature. La base explicative la plus simple serait une compétition avec les autres cations du milieu intérieur et surtout avec le sodium, mais aussi le calcium et le magnésium, provoquant des troubles de la polarisation des membranes cellulaires (d'où certains troubles du rythme, de la repolarisation

myocardiques et de la relaxation musculaire), mais aussi perturbation de la balance électrolytique (augmentation des risques toxiques du lithium par altération du pool sodé). Il existe également une action spécifique de l'ion lithium sur certaines réactions enzymatiques.

Pour le système nerveux : inhibition de l'action de certains neurotransmetteurs et neuromodulateurs par blocage de la genèse de leur second messagers.

On peut citer également l'induction d'un syndrome polyuro-polydipsique par polydipsie primaire et inhibition de l'action de l'ADH sur les tubules distaux et les canaux collecteurs (certains cas d'intoxication répétée pouvant aboutir à une insuffisance rénale définitive).

Le lithium interagirait également avec certains systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme des glucides, avec pour conséquence un effet insulino-mimétique.

Pour mémoire, la lithothérapie serait incriminée dans la survenue de certains psoriasis, éruptions acnéiformes d'aires inhabituelles, tremblements des extrémités...

Le rapport bénéfices thérapeutiques-effets secondaires a fait émerger une valeur seuil de la lithémie (de 0,75 à 1,25 mmol/l) proche de la zone des effets toxiques. (20, 23)

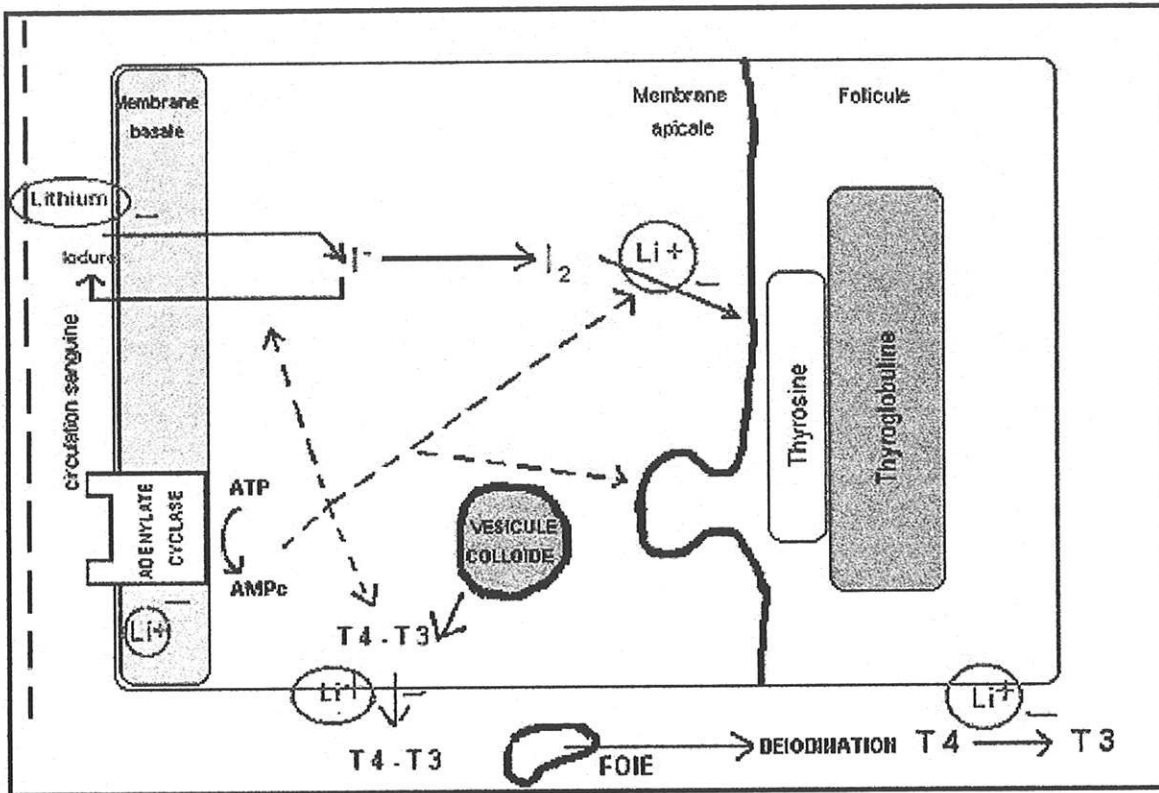
On peut s'attendre dans cette zone à obtenir les meilleurs résultats cliniques psychiatriques. Mais en ce qui concerne les effets secondaires, il paraît plus difficile de proposer un modèle fixe rendant compte des susceptibilités individuelles.

Enfin les effets thyroïdiens du lithium : Goitrigénèse, dysthyroïdies, hyperparathyroïdie, rôle dysimmunitaire, font partie des effets secondaires majeurs et objets d'un chapitre spécial ultérieur.

4. Surdosage (79) :

La plupart des intoxications se développent progressivement au cours de la phase d'augmentation de dose du lithium. Il peut alors se produire un cercle vicieux, induit par un problème temporaire d'altération de la fonction rénale, par fièvre, vomissements, diarrhée, diète saline...(on admet qu'une lithémie au-delà de 1,5 mmol/l est un début d'intoxication)

Les premiers signes d'intoxication aiguë (23) surviennent après une phase de latence, suivie par des signes neurologiques d'intensité variable. Les symptômes digestifs sont plus rares. Ensuite on décrit trois stades de sévérité croissante allant de prodromes mimant



Effets inhibiteurs du lithium sur le métabolisme du thyrocyte (74)
 et la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
 (figure 6)

les effets de début de traitement (stade I), à des signes plus intenses, associant trouble léger de la conscience et de la concentration, tremblements, dysarthrie, exagération des réflexes ostéo-tendineux et augmentation de la créatininémie (stade 2). Au stade 3, coma peu réactif et convulsif avec dégradation intense de la fonction rénale.

5. Thyroïde et lithium :

Les principales activités reconnues du lithium sur la thyroïde sont basées sur l'observation puis la compilation de cas cliniques et de pharmacovigilance, ce depuis les années soixante.

Les publications en ce sens sont nombreuses s'accordant sur la base d'études rétrospectives importantes, pour affirmer la responsabilité d'hypothyroïdies et le rôle goitrigène du lithium.

Plus rarement on observe quelques manifestations d'hyperthyroïdie voire d'exophtalmies isolées survenant au cours ou au décours d'un traitement au lithium.

a- Effets antithyroïdiens

La pathogénie des hypothyroïdies, dégagée de la littérature souligne plusieurs points :

- Des causes directes :

Une phase aiguë : (74)

Un groupe d'actions sur le thyrocyte :

Le lithium se concentre dans la thyroïde (2 à 5 fois les taux sériques) (94, 9), profitant du gradient électrogénique.

Il diminue captation et organification de l'iodure, la sécrétion de T4 et de T3, la conversion périphérique de la T4 en T3 et même l'action de la TSH sur son récepteur (37). Peut-être que la base de cette action, serait une propriété théorique, d'inhibition de l'action de l'adénylate-cyclase effectrice de la TSH, et donc de la synthèse du second messenger intracellulaire : l'AMPc (74, 57).

Une phase chronique :

Augmentation transitoire du taux d'iode intra thyroïdien et colloïdal par inhibition de la sécrétion hormonale, provoquant un cercle vicieux de blocage du métabolisme thyrocytaire (8).

Perturbation du rétrocontrôle :

Elévation de la TSH circulante, en situation d'hormonémie basse avec nouvel état d'équilibre.

A terme peuvent se développer un véritable goitre avec hypothyroïdie. Ces événements surviennent d'autant plus fréquemment chez des femmes plutôt âgées en situation de carence iodée ou ayant des antécédents dysthyroïdiens. Toutefois, si leur fréquence est rare parmi toutes les causes d'hypothyroïdies (85), on estime à 40% de goitrigenèse et de 12 à 23% d'hypothyroïdies attribuées au lithium (34% chez les femmes de plus de 40 ans). Ces taux sont variables dans la littérature, témoignant de la disparité des zones d'endémie dysthyroïdienne.

- Des causes indirectes dysimunitaires :

Selon certaines études, il semblerait que l'incidence d'auto-anticorps, antithyroïdiens serait plus importante chez les patients traités par sels de lithium que dans une population non traitée (43, 85). Le lithium apparaîtrait potentialiser la survenue de thyroïdites auto-immunes chez les patients prédisposés ou démasquer des anomalies sous-jacentes, avec pour conséquence possible une hypothyroïdie quelque fois infra clinique (26).

Pour Wollf (94), sur 210 patients prenant du lithium et présentant des anomalies thyroïdiennes, la moitié serait en hypothyroïdie biologique, un tiers développerait un goitre en euthyroïdie et 9,2% seraient porteurs d'hypothyroïdie clinique et biologique.

Cet effet antithyroïdien reconnu, a été la base de traitements de thyrotoxicoses, pour ses capacités à bloquer la sécrétion de l'hormone thyroïdienne déjà produite (41). Si son efficacité a été démontrée, ce type de traitement ne présente aucun avantage, seul, par rapport aux thiourés. Cependant en permettant d'obtenir, quelque fois, un effet de blocage plus précoce (analogie avec l'action de l'iode, sans les risques d'échappement précoce), indépendant du mécanisme d'action des thiourés, l'administration de sels de lithium peut faire régresser plus rapidement les signes de thyrotoxicose. L'emploi du lithium dans ces circonstances et pour une courte durée peut se faire en toute sécurité si la fonction rénale du patient est normale (2). Il peut potentialiser l'action de l'iode radioactif et réduire la dose théorique nécessaire (action thyroïdienne et tubulaire rénale proximale) (45).

Effets antithyroïdiens comparés de l'iode et du lithium

	Iodures	Lithium
EFFETS CELLULAIRES Et métaboliques	Saturation du cotransporteur	Inhibition du cotransport
	<i>Blocage de l'organification</i> (échappement selon l'iodurémie ou la saturation du cotransporteur) Risque de thyrotoxicose	<i>et du couplage</i> Effet Wolff-Chaikoff (échappement variable) Risque d'hypothyroïdie et plus rarement d'hyperthyroïdie
	Inhibition de la sécrétion hormonale (peu de synthèse hormonale et peu de stimulation de l'adénylate cyclase, TSH dépendante)	Inhibition de toutes les phases de sécrétion
		Inhibition directe de l'adénylate cyclase
Effets systémiques		Inhibition de la conversion périphérique T4-→T3 et de la déiodination
	Inhibition indirecte par la TSH	Elévation transitoire de la TSH, goitrigène
Auto-immunité	Favorise l'antigénicité de la thyroglobuline Activation lymphocytaire B	Perturbation du système immunitaire, potentialisée par le statut iodé. Elévation du taux d'auto-anticorps anti-thyroïdiens
Signes Cliniques	Thyrotoxicose à l'iode	Surtout hypothyroïdies, quelques hyperthyroïdies Goitres +/- dysthyroïdiens

Tableau 4

b- Thyrotoxicose et lithium :

C'est le sujet de ce travail, qui sera illustré dans le chapitre suivant. La littérature livre une centaine d'observations faisant état de thyrotoxicoses survenant au cours ou au décours de traitement par le lithium.

La teneur de ces écrits, permet d'envisager les mécanismes suivants (qui ne sont pas sans faire rappeler l'action des iodures eux-mêmes) :

Des causes directes, impliquant un effet semblable à l'iode-Basedow sur un terrain thyroïdien déjà probablement altéré.

Des causes indirectes par exacerbation ou révélation d'une dysthyroïdie auto-immune ou non sous-jacente.

On comprendra aisément, que démontrer le rôle prépondérant du lithium dans la survenue de thyrotoxicoses, nécessite l'exclusion de très nombreux facteurs, susceptibles d'agir eux aussi dans ce sens. Les paramètres cliniques des observations livrées ne permettant pas d'exclusions exhaustives.

Deuxième partie : Observation médicale

Madame E..., originaire de la Dordogne, est née en 1958. Elle travaille comme assistante sociale dans un centre pour handicapés. Elle consulte son médecin généraliste à la demande de son médecin du travail. Elle consulte ensuite dans le service d'endocrinologie, pour exploration d'un goitre, puis traitement d'une hyperthyroïdie clinique et biologique, de découverte récente. Elle a 37 ans au moment des faits.

A. Antécédents principaux :

1. Personnels :

- médicaux :

Psychose maniaco-dépressive évoluant depuis 12ans (1982) et traitée par Carbonate de Lithium (TERALITHE LP 400 MG®), à la dose de 4 comprimés de 400 mg par jour, de façon continue, depuis 10 ans (1985). Le suivi biologique nous est dit régulier, lithémies, bilans thyroïdiens, mais non accessible. Hospitalisations successives en secteur psychiatrique pour syndromes dépressifs en 1982, 1983, 1984, 1988.

Insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Contraception par stérilet.

Pas d'examens récents ou d'investigations à l'aide de produits iodés.

- Facteurs de risques cardio-vasculaires :

Tabagisme évalué à 19 paquets années.

- Antécédents Chirurgicaux :

Amygdalectomie et adénoïdectomie vers l'âge de trois ans.

Appendicectomie à 11 ans.

Chirurgie variqueuse d'éveinage de la saphène externe droite.

2. Familiaux :

- *Pas de maladies dysimunitaires connues.*
- *Hypertension artérielle maternelle depuis une vingtaine d'années.*
- *Maladie de Parkinson paternelle*
- *Hypothyroïdie chez une tante maternelle*

C. Le traitement en cours comprend :

CARBONATE DE LITHIUM (TERALITHE LP 400 MG ®) : 4 comprimés par jour.

C. Histoire de la maladie :

Madame E, est adressée par le médecin du travail, à son médecin généraliste en début décembre 1995, pour asthénie, nervosisme, tremblements, anxiété, thermophobie, diarrhée et peut-être discret goitre. Ces éléments cliniques, évocateurs d'hyperthyroïdie, sont confrontés et confirmés par un dosage sanguin de Thyroxine libre (T4L) et de Thyrostimuline (TSH) (résultats initiaux : 4/12/95 voir ci dessous). Madame E... est alors adressée dans le service de Médecine interne où elle sera hospitalisée pour bilans pendant quatre jours.

Les signes généraux : asthénie modérée, amaigrissement d'un kilogramme en trois mois (poids à 56,4 kilogrammes). Il faut signaler plusieurs épisodes d'angines les mois précédents l'observation (sans traitement susceptible de contenir de l'iode).

Les signes fonctionnels recueillis, évoluent depuis trois mois. Ils semblent régresser depuis une semaine mais ressentis sur un fonds psychique d'anxiété, de tension et de surexcitation ; bien distinctes toutefois de l'aura annonciatrice de ses poussées dysthymiques.

Tremblements des extrémités, fatigabilité musculaire, tachycardie, diarrhée, polyuropolydipsie, s'associent à : dysphagie, dysphonie (gène dans son activité de choriste), sans dyspnée toutefois ; résumant l'ensemble de la symptomatologie.

A l'examen : tremblement fin, d'attitude, des extrémités, modéré dans son intensité, sans amyotrophie, ni altération des phanères, ni signes oculaires ou cutanés.

A la palpation, la thyroïde est petite, discrètement infiltrée dans son ensemble et dystrophique. Cependant, la région est souple, non soufflante, indolore. Il n'y a pas d'adénopathies satellites.

Au cours de l'hospitalisation, il est noté une polyurie nocturne (minimum trois mictions par nuit, pour une diurèse de 6,5 litres par jour) avec polydipsie, objectivées par une surveillance de la diurèse journalière et la mesure du volume des boissons (7 litres par jour). Par contre, ni sueur, ni faiblesse musculaire ne viennent compléter les rubriques sémiologiques fonctionnelles classiques.

Citons, pour mémoire, une pression artérielle systolique à 120mmHg et 70mmHg pour la diastolique, un pouls à 60 pulsations par minute, régulier.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

D. La biologie sanguine :

BIOLOGIE	DATES	
	4/12/1995	11 et 12/12/1995
Hématologie	Hb :13,2g/100ml Pq :253 000/mm3	Hb :12,3g/100ml GB :8300/mm3 VGM :90 Pq :175000/mm3
T4L $\mu\text{g/l}$ 8,5<N<18,7	17,7	
T3L $\mu\text{g/l}$ 4,2<N<5	5,11	6.9
TSH US $\mu\text{g/l}$ 0,2<N<4	<0.05	0.06
Auto-immunité	Anti TPO nég	AntiTPO nég (<15MUI/ml) TRAK : 4,1MU/ml (0<N<15)
Fonction rénale	Créatinine :103 $\mu\text{mol/l}$ (50<N<100) Clearance :133ml/mn Osmolalité : 286mOsmol/l (278<N<298)	
Lithémie meq/l 0,8<N<1,2	1,10	0,8
Bilan inflammatoire	VS 1 ^{ère} heure : 26mm Hapto, Oroso à taux normaux $\beta 2\mu\text{glob} = 3,3 \text{ mg/l}$ (<0,8N<3)	CRP<5
Bilan métabolique	Protides : 65g/l (62<N<85)	TGO : <35 TGP<40 Calcémie : 2,58 mmol/l (2.10<N<2.70) Calcium ion : 1,41mmol/l (1.5<N<1.33) Phosp : 1,16mmol/l (0,7<N<1,5)

Dosage de la Parathormone (PTH) intacte et de la 1-25-Hydroxy-D3 : résultat différé pour des raisons techniques. (Voir ci-dessous)

E. La biologie urinaire montre :

- . un débit urinaire à 6,5 litres par 24h
- . une protéinurie à 390mg par 24h (N<0.07g/24h)
- .une créatininurie à 1796 μ mol/l

F. Imagerie :

- Echographie thyroïdienne (15/12/95) :

Lobe droit mesurant 47 X 19 mm, hétérogène.

Le tiers moyen est le siège d'une plage hypoéchogène, mal limitée, de 12mm de diamètre.

Le tiers inférieur présente également une plage hypoéchogène mieux limitée, de 10mm de diamètre.

Lobe gauche mesurant 40 X 15mm, hétérogène.

Il se caractérise par une image hypoéchogène de 10mm de diamètre à l'union du tiers moyen et du tiers supérieur et en son tiers inférieur, se singularise une image hypoéchogène de 12mm de diamètre.

L'aspect global suggérant, pour l'échographiste, un aspect compatible avec l'évolution d'une « thyroïdite ».

- Scintigraphie thyroïdienne au Tc 99m (15/12/95) :

Captation ralentie du radio traceur. Répartition très hétérogène, avec hypofixation relative des pôles inférieurs.

G. Diagnostic retenu :

Madame E... sort du service avec un diagnostic d'hyperthyroïdie modérée, non compliquée, sans décompensation psychique, mais syndrome polyuro-polydipsique et hypercalcémique, l'ensemble pouvant être d'origine iatrogène (lithium) ou d'entraînement (hyperthyroïdie).

Les étiologies possibles de l'hyperthyroïdie :

- *Une maladie de Basedow ? (mais clinique pauvre, marqueurs auto-immuns insuffisants).*
- *Une thyroïdite sub-aiguë ? indolore ? ou de Hashimoto ? (biologie peu parlante ou fin d'évolution favorable).*
- *Une hyperthyroïdie iatrogène, induite par le lithium, sur terrain favorable ? (arguments rétrospectifs). Ou factice (mais la captation du radio traceur est ralentie) ?*

En attente des derniers résultats biologiques, notamment de l'évolution des hormones thyroïdiennes et du bilan phosphocalcique. Il est décidé de ne pas modifier le traitement initial et de le rectifier si la cinétique des événements en montrait la nécessité ou précisait l'étiologie.

H. Traitement :

Il consiste en l'arrêt du lithium et secondairement (une semaine d'intervalle), mise sous antithyroïdiens de synthèse (ATS). Le suivi clinique et biologique seront désormais réalisés en ambulatoire.

L'évolution constate au début non seulement la persistance de l'hyperthyroïdie biologique, clinique et même sa majoration initiale alors que les marqueurs de l'auto-immunité restent muets. Quant au syndrome polyuro-polydipsique, il reste aussi intense.

Aux premières consultations espacées d'une semaine, la bonne tolérance clinique rend compte d'une hyperthyroïdie modérée mais constante avec majoration biologique (TSH<0,03 ; T3 à 8,8) . La thyroïde, toujours dystrophique, ne sera jamais douloureuse, ni soufflante.

Dés le 9/01/96, il est décidé un traitement par Carbimazole à la dose de 40 mg par jour pendant 3 semaines puis 30 mg par jour une semaine, en se guidant à l'aide de la biologie et de la clinique (résultats ci dessous). La lithothérapie est suspendue également (16/01/96, après avis spécialisé, puis remplacée par de la Carbamazépine (TEGRETOL LP 400mg ®), avec surveillance clinique et biologique.

I. Evolution :

1. Clinique

Les différentes consultations espacées de quinze jours font état d'un amendement progressif de la symptomatologie, avec normalisation thyroïdienne clinique (09/02/96 soit à un mois de traitement), reprise de poids dans un premier temps, puis régression de la polyuro-polydipsie, en un mois et demi.

Par contre la thyroïde restera plus longtemps dystrophique (presque un an).

Les seuls événements à relever sont :

- *L'apparition d'une anémie normocytaire, normochrome, régénérative, hors contexte inflammatoire. Le bilan martial étant en faveur d'une spoliation sanguine, qui s'avère d'origine gynécologique (on retrouvera un kyste ovarien fonctionnel et des saignements plus abondants sous stérilet et la patiente sera traitée par progestatifs). (LUTHENYL® pendant 4 mois et supplémentée en fer par TARDYFERON® un comprimé par jour pendant trois mois, avec succès).*
- *La survenue d'une thrombopénie sous Carbamazépine, qui se résoudra spontanément.*
- *L'absence de rechute psychique.*

Les différents dosages sanguins de surveillance sont résumés dans le tableau suivant :

DATES	Hématologie	T4 L	T3L	TSH US	Auto-immunité	Calcémie
02/01/96		26	8.8	<0.03		1,41 ion :1,33
05/01/96		32	13			1.46
08/01/96	Hb=12,5g/100ml GB=6970/mm3 Pq=182000/mm3					
09/01/96 DEBUT NEOMERCAZOLE ET ARRET (16/01/96) CARBONATE DE LITHIUM						
15/01/96	Hb=11,6g/100ml GB=7270/mm3 Pq=171000/mm3					
19/01/96	Hb=11,5g/100ml GB=5290/mm3 Pq=128000/mm3 TGO=14 TGP=17	15	4.4	<0.03		ion :1,35
31/01/96	Hb=11,3g/100ml GB=5200/mm3		4,4			
05/02/96	Hb=12,2g/100ml GB=5570 Pq=192000/mm3	7,5		1,3		
09/02/96	Hb=11,5g/100ml GB=6600/mm3 Pq=149000/mm3	7,5				ion :1,21
21/02/96				1,3		
08/03/96	Hb=11,2g/100ml Pq=186000/mm3 Ferritine<1ng/ml		2.4	1,8		
15/03/96 ARRET DU CARBIMAZOLE						
05/04/96	Hb=12,6g/100ml GB=5800/mm3 Pq=186000/mm3 Ferritine 23ng/ml (20<N<40)		3,2	1,3	TRAK<2,5 TPO<10	2,33

PTH intacte sérique : 27pg/l (10<N<55) et 1-25-OH-D3 sérique : 15pg/l (16<N<43)

À 45 jours d'arrêt du lithium et deux mois de traitement par Carbimazole, Madame E est euthyroïdienne cliniquement et biologiquement (08/03/96). Sa thyroïde est plus souple, moins dystrophique.

L'antithyroïdien de synthèse dont la posologie est déjà décurrente depuis 15 jours, sera arrêté le 15/03/96, soit après 2 mois et une semaine de traitement continu.

Le lithium ne sera pas repris et il n'y aura pas de récurrence de la symptomatologie thyroïdienne ni de dégradation biologique. On instaure en novembre 96 une opothérapie à visée freinatrice par L-Thyroxine 25 µg par jour.

Voici les éléments de la surveillance depuis le retour en euthyroïdie :

2. Biologique

DATES	Hématologie	TSH US	DIVERS
14/06/96	Hb=13g/100ml Pq =156000/mm3 Ferritine :21ng/ml		Carbamazépinémie : 3.8µg/ml (4<N<10)
15/07/96	Hb=14,1g/100ml Pq=139000/mm3	0,76	Carbamazépinémie : 5,3µg/ml
22/07/96	Hb=14g/100ml Pq=161000/mm3		
12/08/96	Hb=13g/100ml Pq=137000/mm3		
21/08/96	Pq=153000/mm3		
02/09/96	Pq=151000/mm3		

Les dosages de surveillance de la TSH sous opothérapie depuis Novembre 96 sont effectués régulièrement et les résultats oscillent entre 0,58 à 1,39 mUI/ml (0,2<N<3,2).

3. L'imagerie :

- Echographies thyroïdiennes :

24/10/96

Lobe droit :

52 x16 mm, d'allure hétérogène avec deux plages hypoéchogènes, mal délimité. L'une à la partie antérieure et moyenne, de diamètre 14mm et l'autre en zone postéro-basale, de diamètre 10mm.

Lobe gauche : 38 X 13, d'aspect homogène.

Pas d'adénopathies satellites.

05/07/97 Echographie sub-normale

Depuis ces derniers éléments et jusqu'à cette date, il n'y a pas eu de récurrence de l'hyperthyroïdie ni de récurrences dépressives. La dernière échographie réalisée le 17/05/99, ne retrouve plus l'aspect hétérogène précédent. A cette date la TSH est normale à 0,82mUI/ml, sous opothérapie freinatrice.

Troisième partie : analyse de la littérature

Au cours des trente dernières années de nombreux auteurs ont contribué à un effort de pharmacovigilance concernant le lithium. Ils livrent de très nombreuses observations concernant les interactions survenant entre le lithium et la thyroïde. Le plus souvent il s'agit d'hypothyroïdies associées ou non à des goitres, effets secondaires majeurs, comme vu précédemment. Beaucoup plus rares sont les travaux concernant les circonstances d'association lithium-thyrotoxicose (LIAT des anglophones). Cependant, quarante-quatre publications relatent ces épisodes. Cela correspond à soixante-dix-neuf observations exploitables et quatre autres rejetées (faute de lisibilité pour deux d'entre elles, car écrites en hongrois (39), une autre très partielle et non interprétable (1), enfin la dernière (22 n°6) est compromise par de nombreux examens iodés antérieurs).

Au travers de ces observations nous allons essayer de dégager un profil, virtuel s'il en est, des hyperthyroïdies associées au lithium.

A. Epidémiologie

Les soixante-dix-neuf patients se répartissent en 53 femmes (67 %) et 26 hommes (33%).

Les âges s'étendent de 16 ans (41) à 74 ans (82). Une moyenne s'établit à 48 ans et 9 mois.

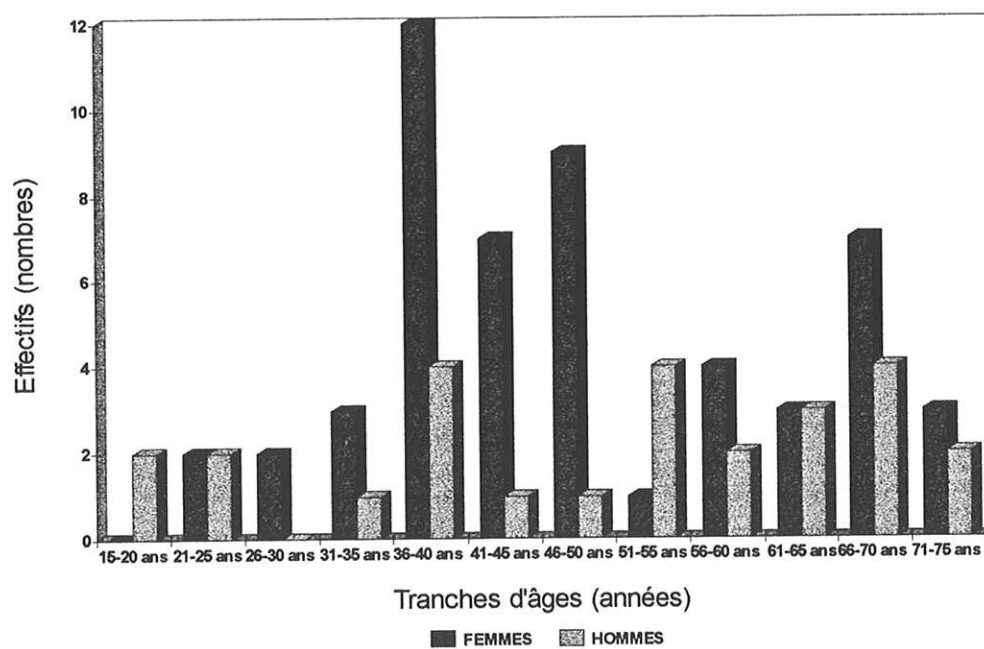
L'écart type est de 15 ans 11 mois. La matérialisation de la distribution (figure 7) fait apparaître une majorité de cas féminins entre 35 et 50 ans, tandis que la répartition des cas masculins s'étale sur toutes les tranches d'âge avec une prédilection entre 55 et 70 ans.

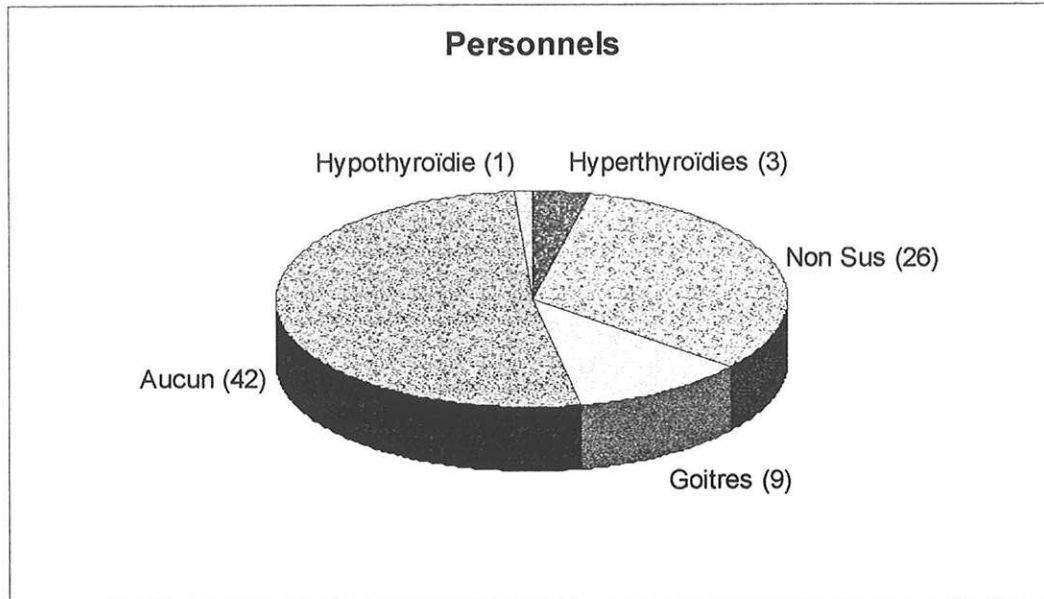
Il est rarement fait mention du lieu d'origine des personnes citées. L'endémicité pour les maladies thyroïdiennes n'est guère citée (13).

Distribution des cas selon l'âge et le sexe

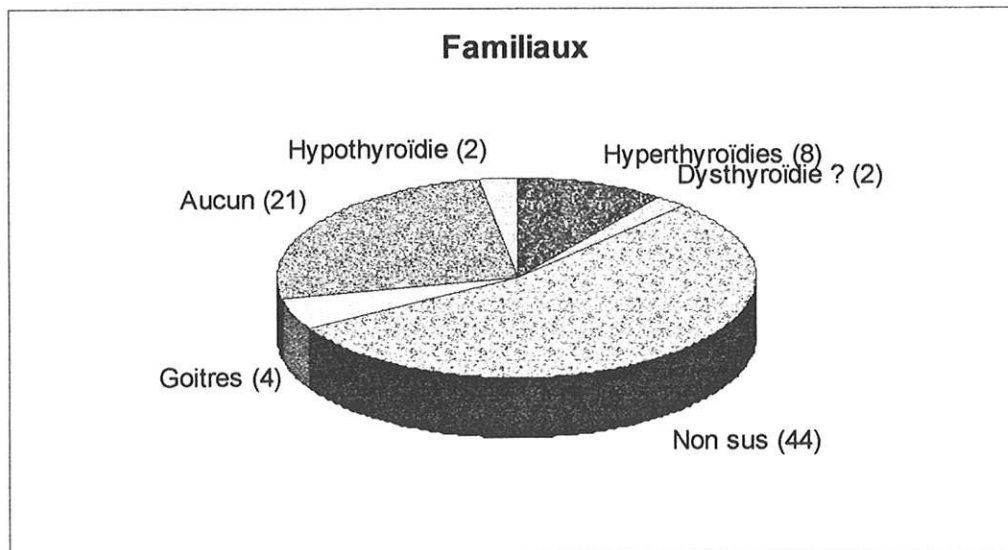
(Figure 7)

AGE	FEMMES	HOMMES
15-20 ans	0	2
21-25 ans	2	2
26-30 ans	2	0
31-35 ans	3	1
36-40 ans	12	4
41-45 ans	7	1
46-50 ans	9	1
51-55 ans	1	4
56-60 ans	4	2
61-65 ans	3	3
66-70 ans	7	4
71-75 ans	3	2
Totaux	53	26



Antécédents dysthyroïdiens (figure 8)

Antécédents	Personnels	Familiaux
Aucun	42	21
Dysthyroïdie sans précision		2
Non sus	26	44
Hyperthyroïdie	3	8
Goitre	9	4
Hypothyroïdie	1	2



B. Antécédents thyroïdiens

1- Personnels

Ils ne sont pas connus pour 25 cas. Pour les autres, 42 cas (53%) n'en ont aucun et les dysthyroïdies représentent 13 cas sur 79 (15%). Leur répartition (figure 8) révèle trois hyperthyroïdies {13 n°1 : un goitre nodulaire toxique et n°2 : une maladie de Basedow ; le troisième cas (58) est également une maladie de Basedow}, 9 goitres {55, 13 (n°4), 19 (n°4), 4 (n° 4, 6, 9), 22 (n°1, 2, 5)} et une hypothyroïdie substituée (52).

2- Familiaux

Les hyperthyroïdies représentent 8 cas {quatre d'étiologie non indiquée : 6, 17, 84 (n°1), 80 (n°9) et quatre maladies de Basedow : 54 (n°1), (30), (88, 36)}. Les hypothyroïdies sont au nombre de deux (77 et notre cas). Enfin, quatre goitres familiaux sont cités {80 (n°4), 19 (n°2), 22 (n°1et 2)}. Soit 14 cas porteurs de maladie thyroïdienne dans leur famille (18%).

A l'opposé 44 observations sont muettes quant aux antécédents familiaux (55,6%) et les 21 dernières observations n'en ont aucun (89,6) (figure 8).

C. Causes, durées et modalités du traitement par le lithium

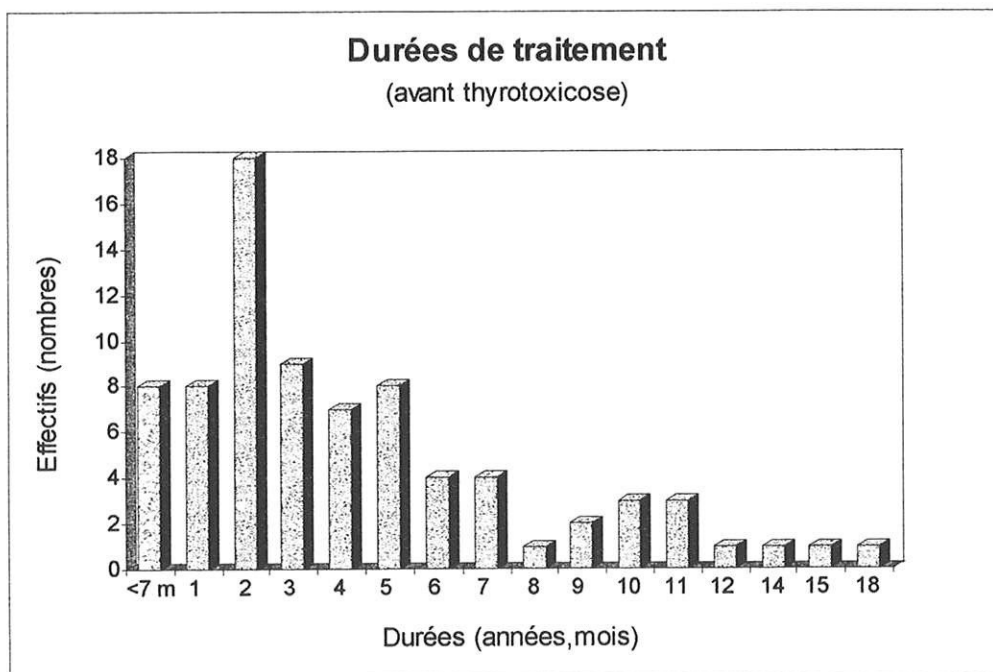
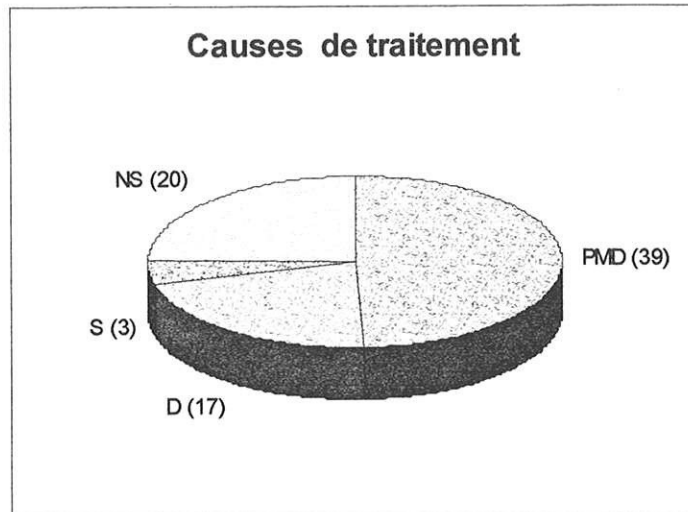
1- Distribution pathologique

La répartition des maladies psychiatriques ayant entraîné une métallothérapie par lithium regroupe 20 cas de diagnostic non précisé et 59 autres correspondant à des troubles dysthymiques sévères. Trente-neuf psychoses maniaco-dépressives (ou psychoses bipolaires), dix-sept dépressions graves (dont deux mélancolies) ou récurrentes (ou psychose uni polaire) et trois schizophrénies {une est caractérisée clairement de dysthymique (30)}, se partagent le reste des 79 cas analysés (figure 9).

2- Forme galénique et modalités d'administration du lithium

Les observations livrent des informations partielles, quant à la nature et la posologie de la métallothérapie. La forme la plus souvent citée, tant dans la littérature francophone qu'anglophone, est le carbonate de lithium (sous forme de comprimés), avec une dose quotidienne (fractionnée) de 500 mg (18) à 2700 mg (67 n°3), pour une moyenne de 1000 mg par jour (sur 47 observations renseignées). Deux patients sont traités par gluconate de lithium, durablement ou en relais {47 (n°2), 22 (n°3)}.

Répartition des causes et durées de traitement par le lithium (Figure 9)

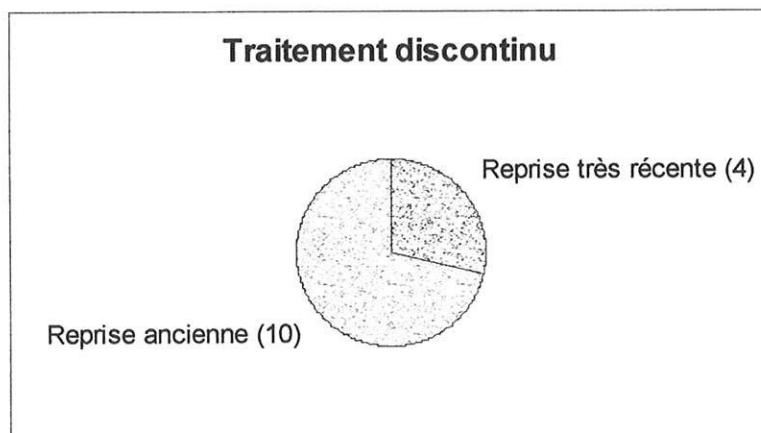
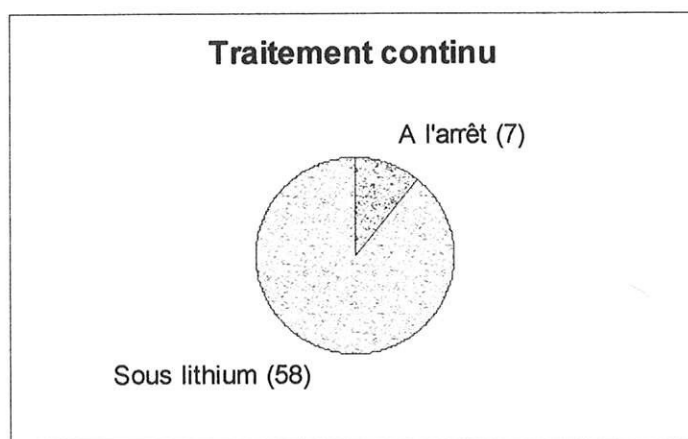
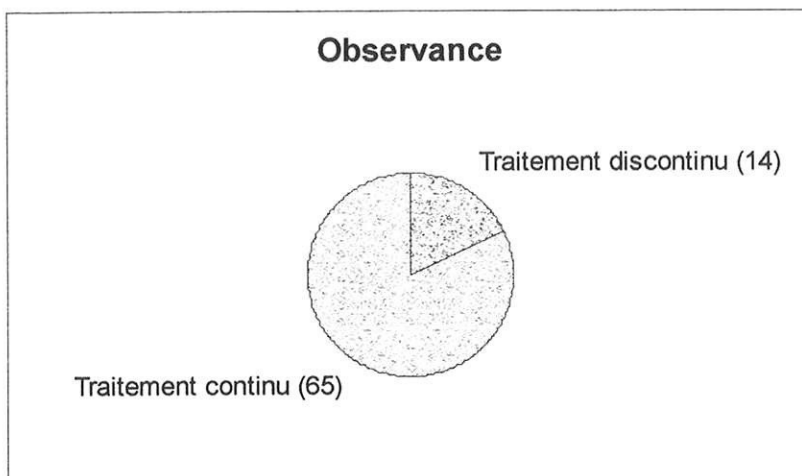


Légende :

- S** : Schizophrénie
- D** : dépression sévères récurrentes ou unipolaire ou mélancolie récurrente
- PMD** : psychose maniaco-dépressive ou bipolaire
- NS** : non signifiée

Dysthyroïdies et lithium

(Figure 10)



Hyperthyroïdies sous lithium : 72 cas

Hyperthyroïdies à l'arrêt récent du lithium : 7 cas

3- Durée de traitement

Si l'on considère toutes les observations cliniques recueillies, en associant celles, majoritaires, où la thyrotoxicose se déclenche sous traitement, ainsi que les sept autres {72 (n°1), 71, 77, 67 (n°1), 90, 19 (n°1), 81}, où l'hyperthyroïdie survient dans les suites de l'arrêt de la lithothérapie (figure 9) :

- La durée moyenne de traitement est de 4 ans et 2 mois environ.
- L'écart type de 3 ans et 7 mois
- La durée minimale (71) est de quelques semaines (durée inférieure à un mois, mais non précisée)
- La durée maximale (22, n°1) atteint 18 ans.

4- Observance thérapeutique

Les modalités du traitement thymorégulateur ne sont pas toujours bien renseignées, mais il apparaît que dans l'ensemble l'observance est bien régulière (suivi biologique oblige ?).

- Soixante-cinq patients prennent leur traitement sans interruption, contre seulement 14 autres qui arrêtent et reprennent le lithium une à plusieurs fois (raisons médicales intercurrentes ou psychologiques).
- Lorsque le traitement est continu, la survenue des manifestations thyroïdiennes, à lieu pour sept cas, à l'arrêt du lithium {72 (n°1), 71, 77, 67 (n°1), 90, 19 (n°1), 81} et pour les cinquante-huit autres, sous lithium (figure 10).
- Si le traitement est discontinu, les signes cliniques n'apparaissent que pour quatre cas {84, 70, 47 (n°1)} sur quatorze lors d'une reprise très récente (figure 4).

5- Traitements associés

Le lithium n'est que rarement en situation de monothérapie, cependant à la consultation de cette rubrique, au travers des cas étudiés, rien ne permet d'apporter des précisions suffisantes pour en faire mention. Bien sur les neuroleptiques, les antidépresseurs et les anxiolytiques apparaissent fréquemment, mais ni leur durée d'utilisation, ni leur posologie, ni même parfois leur dénomination internationale ne sont suffisamment mentionnés.

Peut-on, dans ces circonstances, affirmer l'absence de traitement à visée thyroïdienne directe ou indirecte ? Seul un patient est traité par L-Thyroxine (52) pour une hypothyroïdie antérieure.

D. Symptomatologie clinique thyroïdienne

Le but initial de ce chapitre était de dégager les signes cliniques de thyrotoxicose les plus fréquemment observés chez ces patients traités par lithium. La symptomatologie thyroïdienne est vaste en hyperthyroïdie. Les signes de thyrotoxicoses principaux (généraux, cardio-vasculaires, neuromusculaires, psychiques, digestifs, la thermophobie, les tremblements de repos des extrémités supérieures...) sont ici, aléatoirement notés ou pas du tout (certains auteurs écrivent « thyrotoxicose », sans en dégager ni les signes positifs testés ni les signes absents). Les signes propres au développement des maladies responsable des états de thyrotoxicose sont rarement cités (signes généraux par exemple ou biologie). Dans ce cortège se mêlent parfois des signes extra thyroïdiens : effets secondaires du lithium ou des thérapeutiques associées ? Parfois les auteurs ne s'intéressent même, qu'aux aspects biologiques, voir anatomo-pathologiques ; il n'est alors fait mention d'aucun signe clinique.

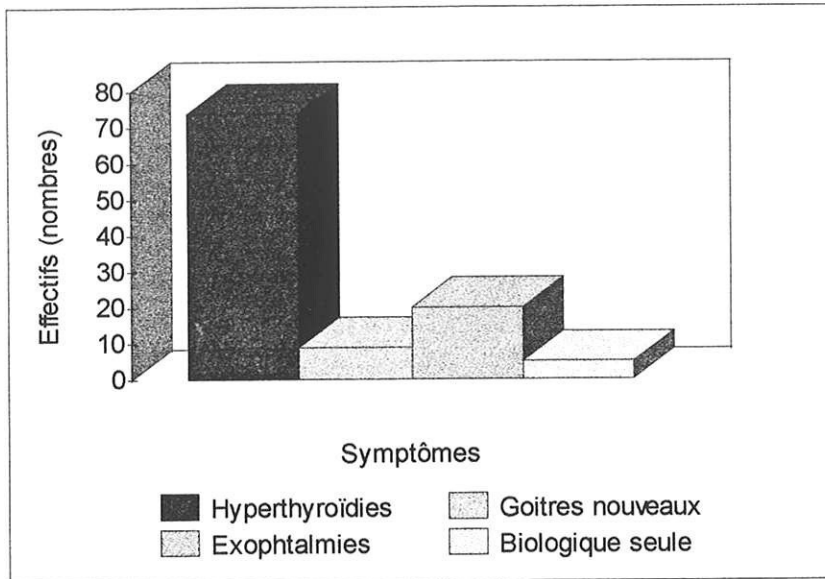
Cependant, des signes objectifs sont cités régulièrement, qui ne sont qu'associés la plupart du temps aux thyrotoxicoses (figure 11 et 12).

Soixante-quinze patients sont en hyperthyroïdie clinique (signes de thyrotoxicose exprimés). Quatre patients {96 (n°2), 12 (n°3), 19 (n°2 et 3)} n'ont de signes que biologiques (mais peuvent avoir développé un goitre). Ils sont à considérer avec intérêt, car leur histoire clinique peut corroborer un mécanisme d'action du lithium.

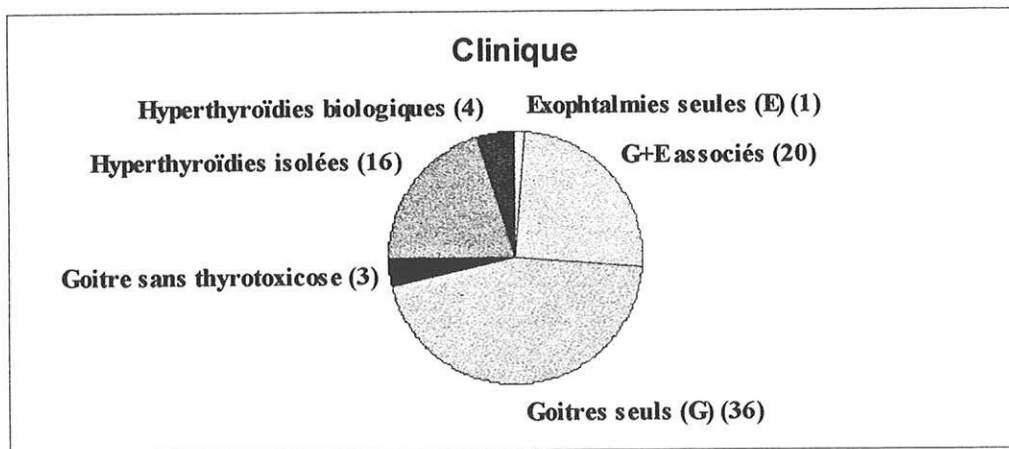
Les goitres nouvellement apparus représentent 50 cas 79. Ils sont isolés dans 36 observations et associés dans 20 autres. Une exophtalmie, apparaît seule dans un cas (54 n°3).

Quinze cas ne présentent qu'une hyperthyroïdie (clinique ou biologique seule). Les hyperparathyroïdies représentent 2 cas sur 79 (53, 70). Notre cas clinique exprime un syndrome polyuropolydipsique.

Répartition de la symptomatologie clinique sous lithium
(Figure 11)

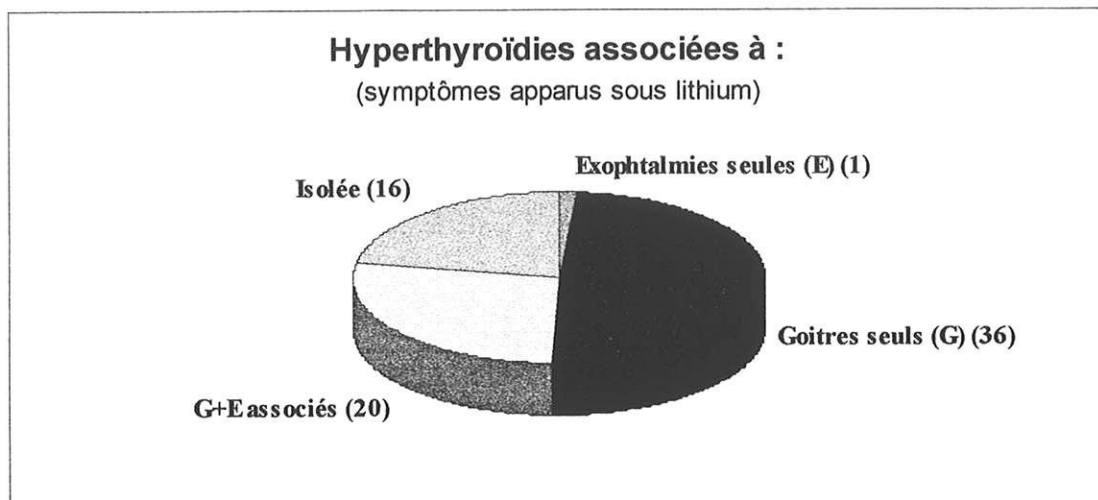


Symptômes	Effectifs
Hyperthyroïdies	75
Goitrigénèse	50
Exophtalmies	20
Biologique seule	4



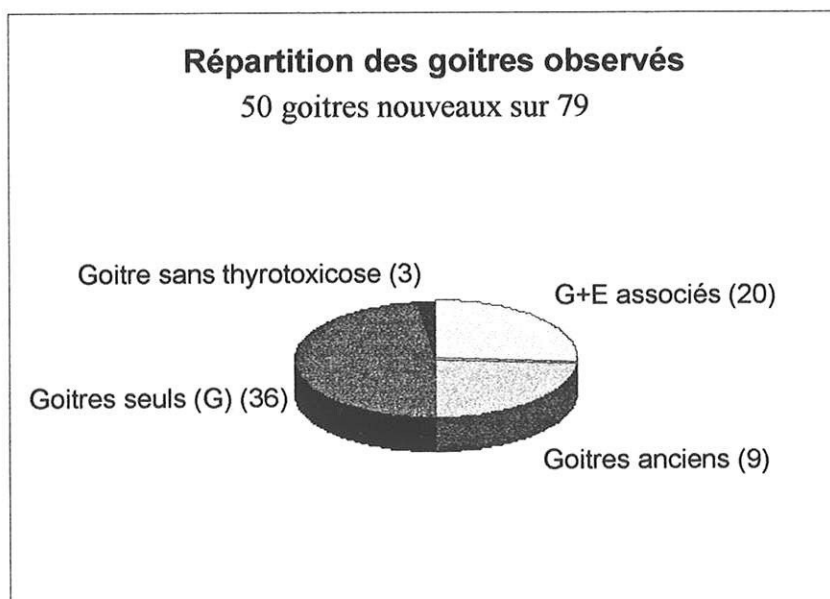
Distribution des symptômes associés à l'hyperthyroïdie sous lithium

(figure 12)



Symptômes	Hyperthyroïdies
Exophtalmies seules (E)	1
Goitres seuls (G)	36
G+E associés	20
Isolée	16

Distribution des goitres observés au diagnostic de l'hyperthyroïdie



E. Examens complémentaires (figures 13 et 14)

1. Biologie

- Dosages hormonaux

La confirmation du diagnostic d'hyperthyroïdie par la biologie repose actuellement sur le dosage de la thyroïdostimuline (TSH ultra sensible) et de la thyroxine libre (T4L), plus rarement celui de la triiodothyronine (T3L). Il n'en a pas toujours été ainsi, puisqu'il faut attendre les années 80 pour voir ces dosages se standardiser et se généraliser.

Les observations livrées suivent cette évolution. La confirmation était apportée d'une part à l'occasion de tests statiques de la T4, de la T3 et d'autre part à l'issue de tests dynamiques visant l'axe hypothalamo-hypophysaire et le rétrocontrôle thyroïdien (notamment test de freination par l'ingestion de T3, ou test de Werner), mais également de tests de saturation de la thyroglobuline (TBG). Des courbes de fixation de l'iode marqué renseignaient également sur l'état du métabolisme hormonal thyroïdien.

A partir de 1979, on affirme le diagnostic sur l'effondrement des taux de TSH circulants souvent associés à une élévation de la T4 L.

- Auto-immunité antithyroïdienne

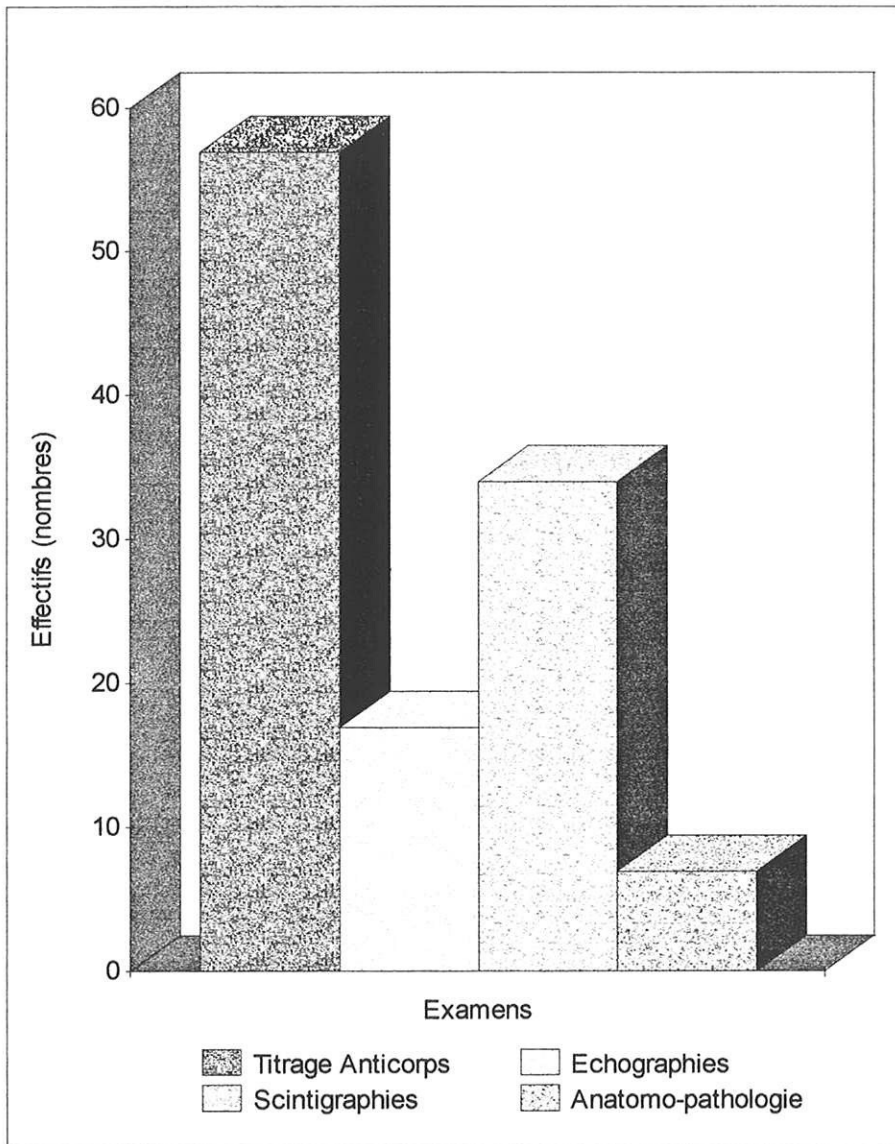
La recherche de marqueurs biologiques de l'auto immunité antithyroïdienne est contemporaine du début des observations cliniques. On recherche au début les LATS (Long acting thyroid stimulator). Puis les dosages s'affinent, pour retenir, en pratique quotidienne, la recherche des anticorps anti-microsomes ou anti-thyroperoxydase (anti-TPO), des anticorps anti-récepteurs (TRAK), des anti-thyroglobulines (anti-TG).

Cinquante-sept patients ont bénéficié de dosages (figure 14), pour les autres il n'y a pas de renseignement (figure 6 bis). Seuls 33 de ces patients ont une immunité révélée par les tests classiques.

La distribution des résultats est assez hétérogène, avec une prévalence d'anti-TPO seuls ou associés, puis d'anti-TG et enfin d'antirécepteurs de la TSH (figure 14). La cinétique du développement des signes auto-immuns n'est pas précisée ici.

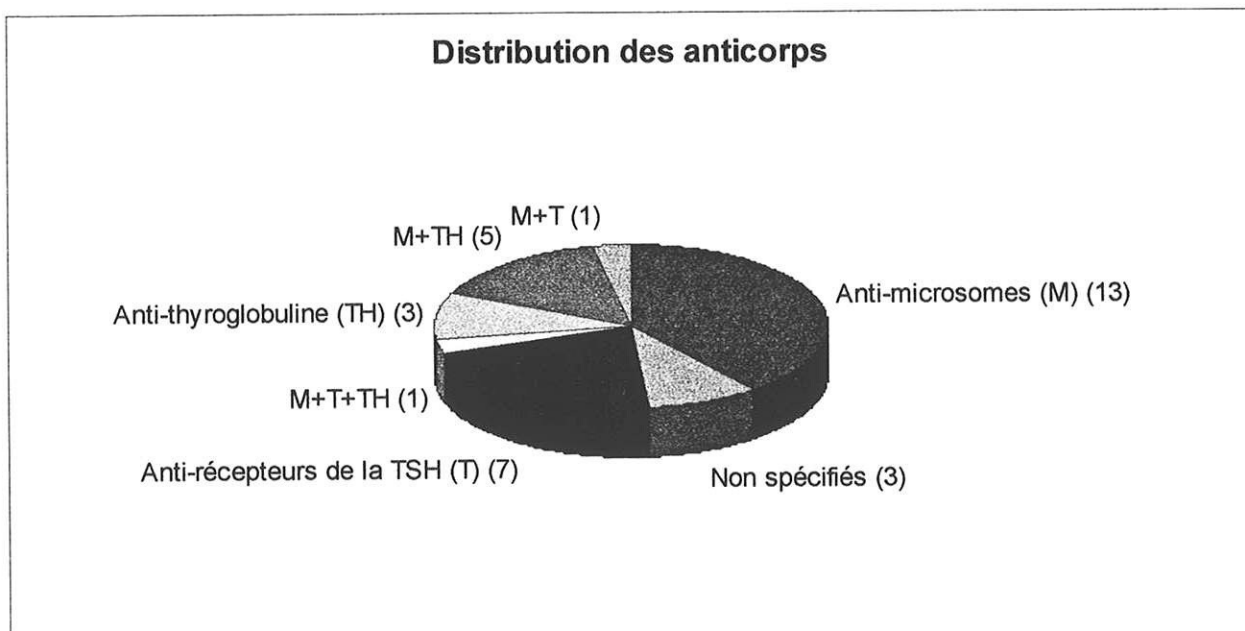
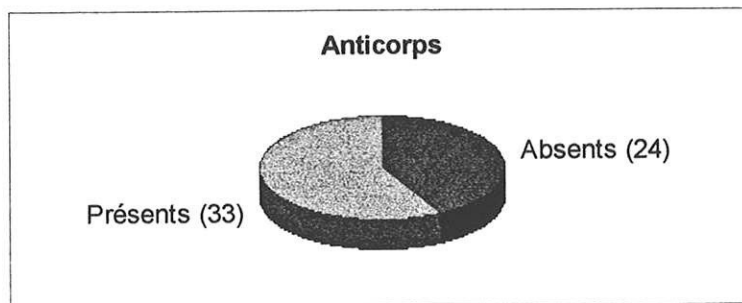
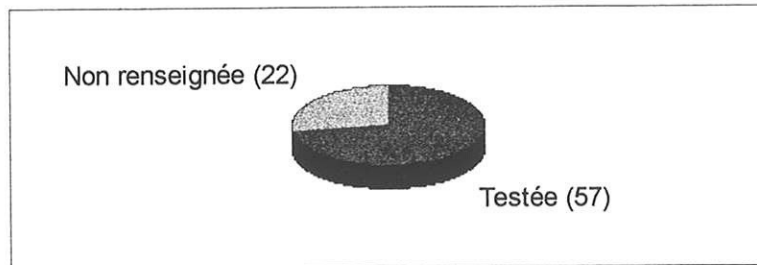
Examens paracliniques réalisés

(figure 13)
(hors hormonologie et tests dynamiques)



Titrage : 57 ; Scintigraphies : 34 ; Echographies : 17 ; Anatomopathologie : 7.

Auto immunité anti-thyroïdienne sous lithium
(Figure 14)



Ces résultats associent les hyperthyroïdies sous ou après arrêt du lithium.

- Typage HLA

La recherche de certains marqueurs génétiques du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 et 2 ne s'effectue pas en première intention. Certains auteurs en font cependant mention devant des situations diagnostiques difficile (36)(73).

- Anatomopathologie

L'analyse cytopathologique de pièces opératoires ou de ponctions écho guidées à l'aiguille est pratiquée pour 7 patients {55, 66, 30, 27, 19 (n°4), 7, 76}. Il s'agit de 5 thyroïdites de diagnostic étiologique ambigu {66, 27, 19 (n°4), 7, 22}, une maladie de Basedow, un goitre nodulaire toxique.

2. Imagerie (figure 13)

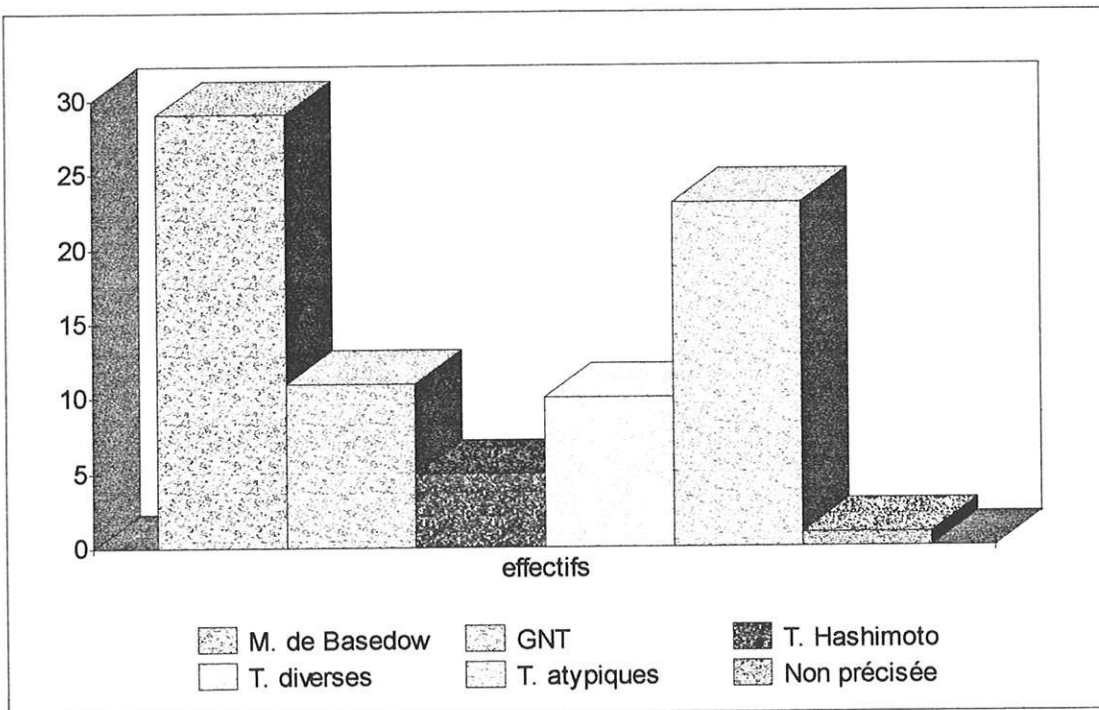
- Echographies

La première est citée en 1979 (71). Dix-sept patients sont examinés de cette façon, essentiellement après 1991, permettant d'affiner la connaissance de la structure thyroïdienne et de visualiser des formations nodulaires infra cliniques en orientant vers le diagnostic étiologique.

- Scintigraphies

Elles sont réalisées dès 1974 (24), 34 patients en bénéficient, mettant à jour des goitres hétéro nodulaires des nodules toxiques et quelques cas d'hyperfixation homogène. Si les premières scintigraphies sont réalisées à l'iode 131, l'évolution amènera progressivement l'emploi de technétium 99 métastable (Tc99m).

Distribution diagnostique globale
(figure 15)



M. de Basedow : Maladies de Graves-Basedow. **GNT** : Goitres multihétéro nodulaires ou adénomes toxiques. **T.** : Thyroïdites.

F. Diagnostic étiologique

En dehors de situations diagnostiques stéréotypées, par une argumentation clinique, para clinique ou des données concernant l'évolution de la symptomatologie, force nous est de retenir les propositions des auteurs (figure 15). Ceux-ci semblent avoir été embarrassés et ne concluent pas dans 24 observations (30%), dont les 4 hyperthyroïdies biologiques.

La maladie de Graves-Basedow atteint 29 personnes (37%, dont 2 cas avant traitement par le lithium), les goitres multi hétéro nodulaires et les adénomes toxiques sont représentées par 11 cas (14%), 5 thyroïdites d'Hashimoto (6%) sont mises à jour, 10 thyroïdites diverses (13%) sont signalées (2 subaiguës, 2 lymphocytaires, 6 silencieuses).

Dans la suite de ce travail, les diagnostics retenus sont répartis selon les modalités de poursuite du traitement par le lithium (arrêt ou poursuite) (figures 16, 17, 18,19, 20, 21).

G. Traitements

Les aspects thérapeutiques dépendent de l'étiologie des hyperthyroïdies. Artificiellement ces modalités sont regroupées hors diagnostic (figure 16).

Le lithium est suspendu dans 18 observations, maintenu dans 36 autres, arrêté avant survenue de l'hyperthyroïdie pour les 7 patients déjà signalés. Les auteurs de 18 cas cliniques ne signalent pas leur conduite en la matière.

1. Groupe des hyperthyroïdies apparues au décours de l'arrêt du lithium (figure 17)

Il semble y avoir autant de solutions thérapeutiques que de patients, mais pas de corrélation en ce sens en ce qui concerne le diagnostic étiologique. On retrouve :

- . Trois maladies de Basedow, dont 2 traitées par antithyroïdien de synthèse (ATS) seul puis l'une à l'iode radioactif, l'autre par plusieurs cures d'ATS. La troisième est radicalisée à l'iode radioactif d'emblée (on ne précise pas la mise sous ATS ou non).
- . Deux thyroïdites d'Hashimoto l'une non traitée, l'autre associant iode radioactif et carbimazole (72 n°1).

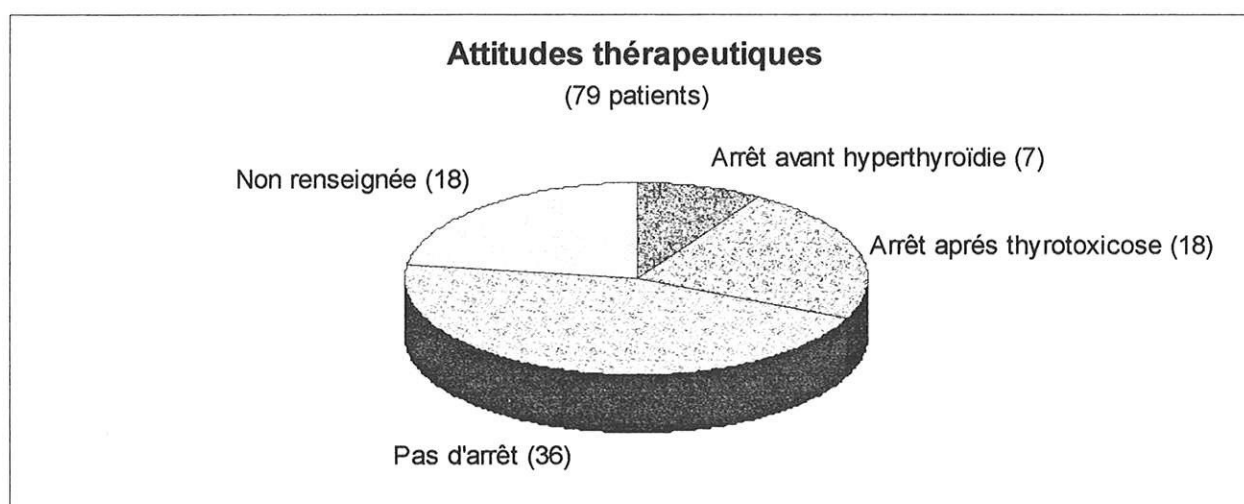
. Une thyroïdite dite subaiguë (anatomo-pathologie) ayant pour seul traitement la reprise du lithium (71) car chaque arrêt de celui-ci semblait provoquer le retour de l'hyperthyroïdie.

. Une hyperthyroïdie biologique non traitée (81).

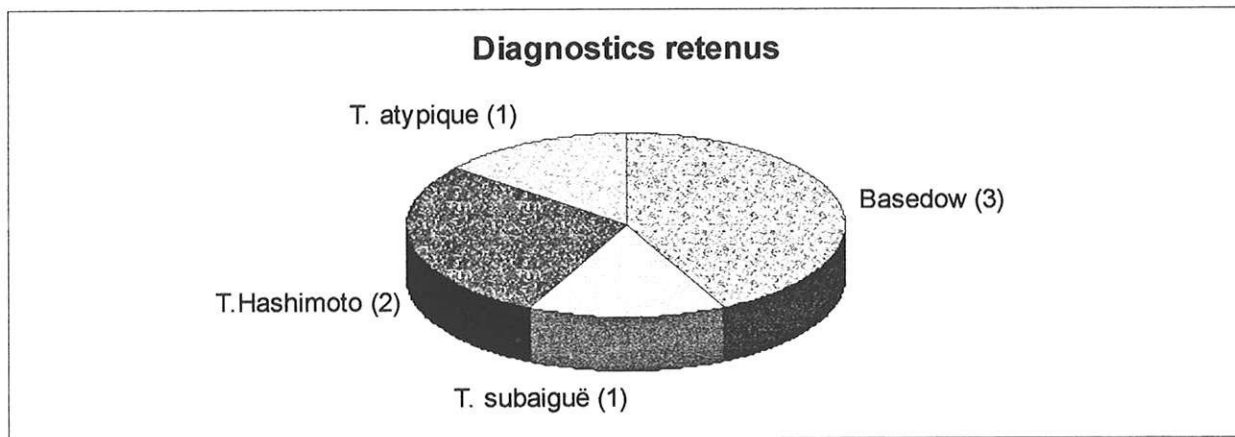
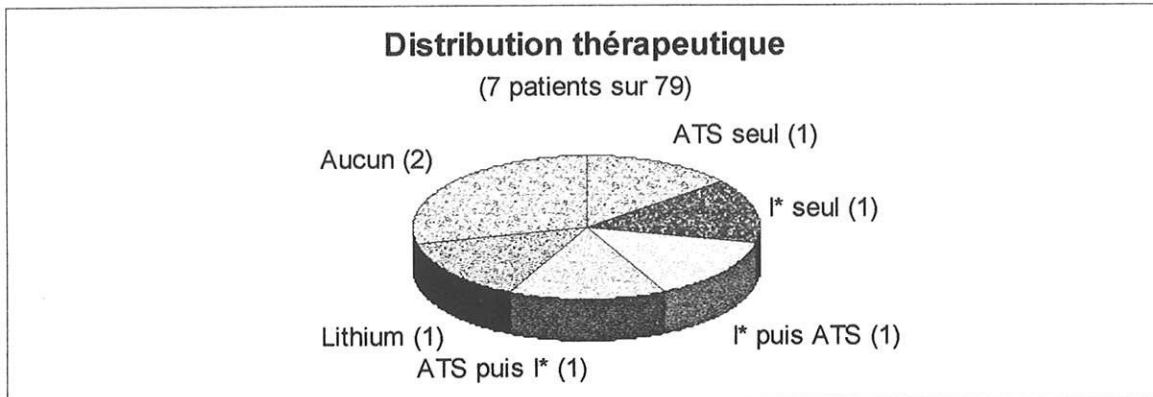
Dans tous ces cas l'évolution est favorable. La lithothérapie est reprise dans trois cas sur sept sans récurrence dysthyroïdienne mentionnée {72, 71, 67 (n°1)}.

Traitement : arrête-t-on le lithium ?

(figure16)

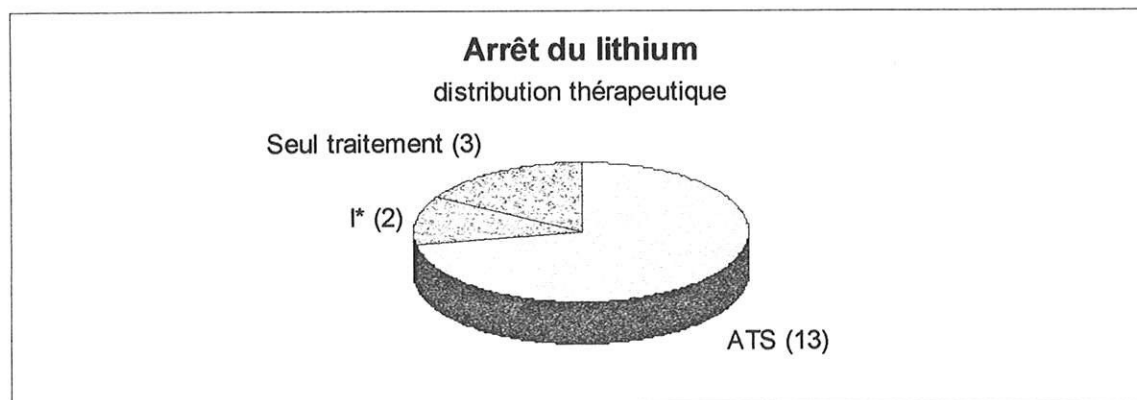


Lorsque l'hyperthyroïdie survient au décours de l'arrêt du lithium :
(figure 17)



ATS : Antithyroïdien de synthèse. I* : iode radioactif. Basedow : Maladie de Graves-Basedow. T. : **thyroïdite(s)**.

Hyperthyroïdies survenues sous lithium :
(figure 18)



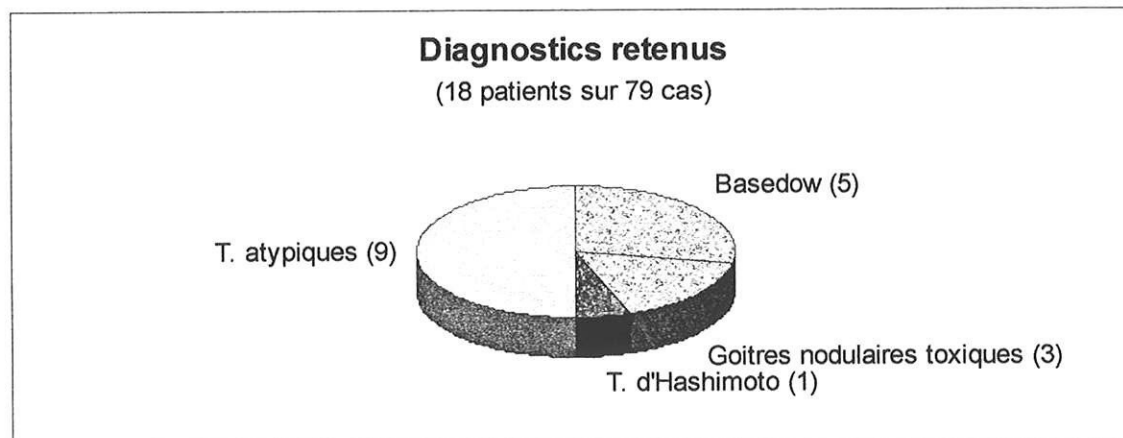
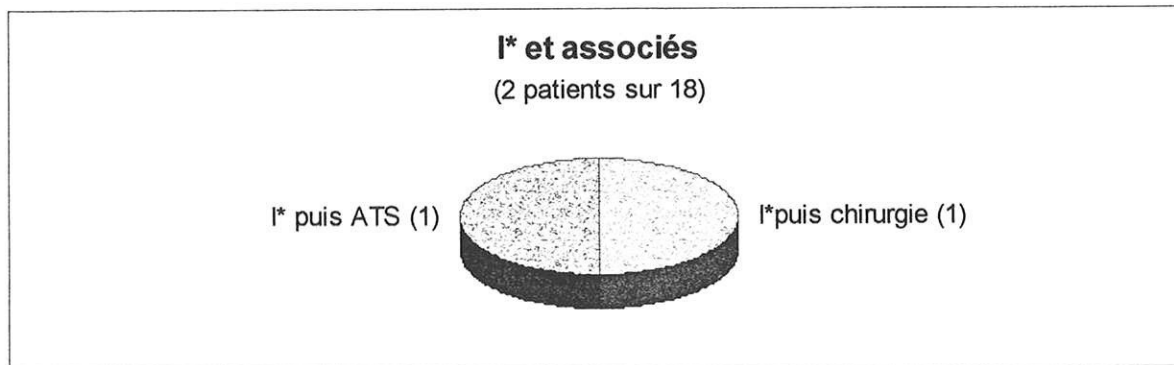
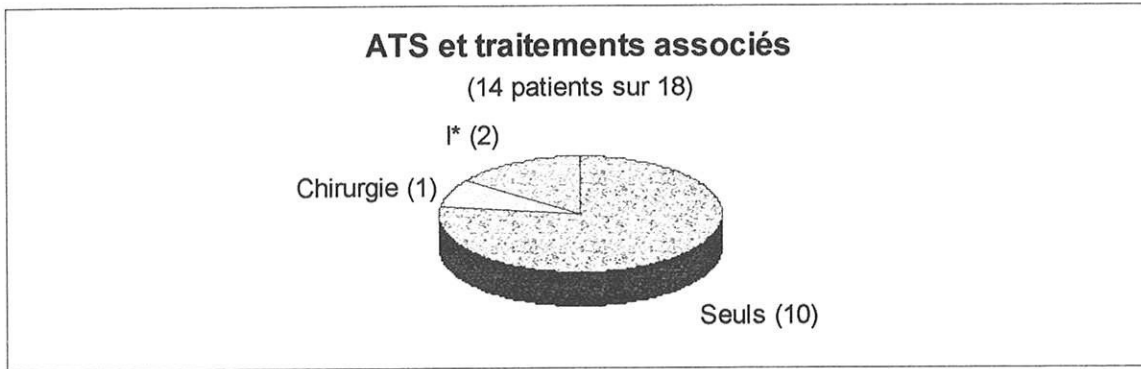
2. Groupe des hyperthyroïdies survenues sous lithium ou à la reprise de celui-ci (figure 18)

a- Arrêt du lithium (figure 19)

La décision d'arrêt du lithium est prise dans 18 observations (figure 11). La répartition nosologique attribue 5 maladies de Basedow, trois goîtres toxiques, une Hashimoto et 9 thyroïdites atypiques.

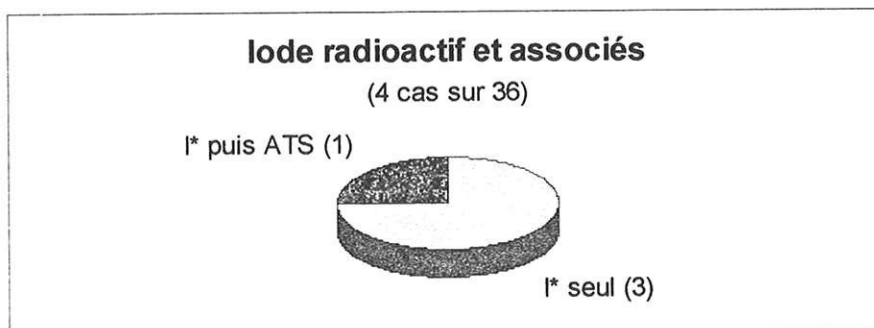
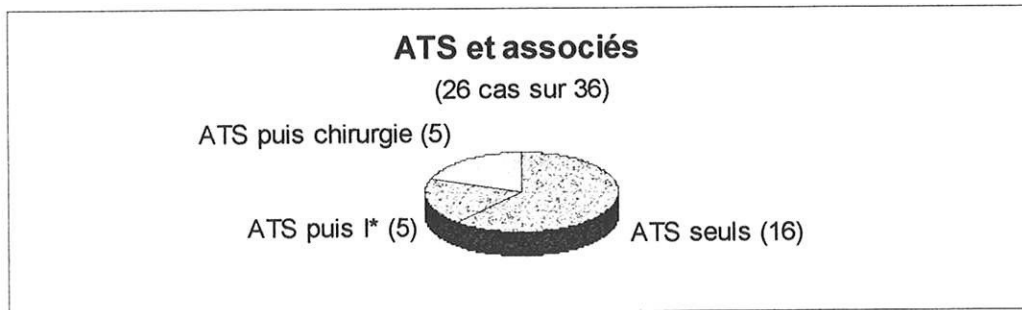
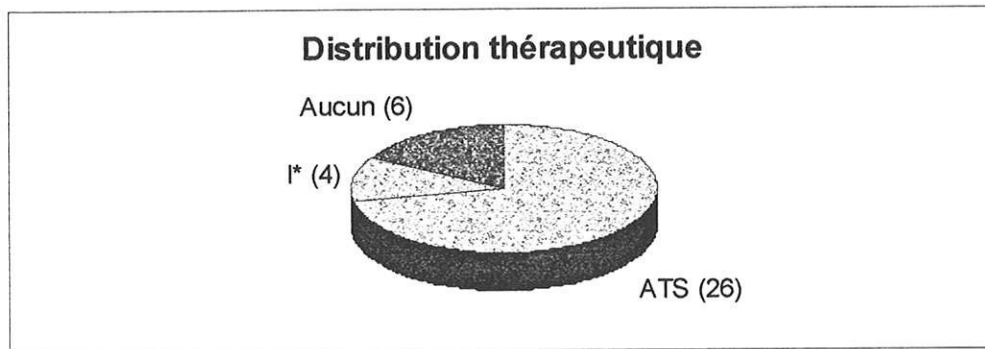
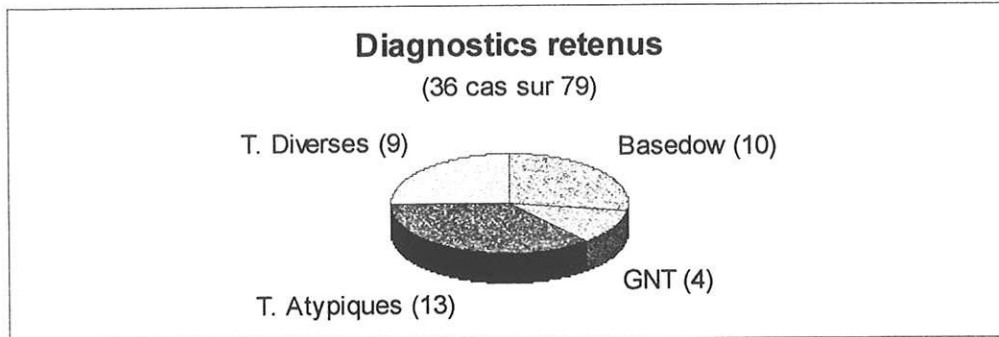
- Elle constitue le seul traitement pour trois patients {70, 89, 47 (n°2)}. L'évolution sera favorable pour deux d'entre eux (70, 89) avec normalisation clinique et biologique {dont une exophtalmie (70)}, sans diagnostic étiologique précis. La troisième observation concerne une femme qui normalisera son état thyroïdien avant de voir rechuter son hyperthyroïdie et de se suicider.
- Le traitement par ATS (carbimazole à dose décroissante) avec arrêt du lithium concerne la majorité des patients de ce groupe (13 sur 18). Il reste la seule mesure thérapeutique antithyroïdienne pour 10 personnes (un seul patient, nécessitera deux cures de carbimazole). Le recours à un traitement complémentaire est nécessaire *seulement dans 3 cas*. Sont employés : l'iode radioactif {96 (n°2), 12}, pour deux goîtres l'un multi hétéro nodulaire, l'autre un adénome toxique. La radicalisation chirurgicale est un recours pour un patient (30), victime d'une maladie de Basedow, confirmée par l'analyse anatomo-pathologique de la thyroïdectomie subtotale. Ces treize patients évoluent favorablement, avec reprise du lithium. Pour certains d'entre eux, après une phase d'hypothyroïdie, une substitution par de la L-thyroxine s'avèrera nécessaire.
- L'iode radioactif est choisi en premier traitement lors de l'arrêt du lithium (figure 19) pour deux patients {55, 54 (n°3)}. Il ne sera pas suffisant seul. Exérèse chirurgicale d'un goitre nodulaire toxique (55) et plusieurs cures d'ATS pour une maladie de Basedow (54 n°3) seront les traitements complémentaires de ces cas résistants. Le dernier patient nécessitera une opothérapie substitutive.

Groupe d'arrêt du lithium au diagnostic d'hyperthyroïdie (18 cas).
(figure 19)



ATS : Antithyroïdien de synthèse. **I*** : iode radioactif. **Basedow** :Maladie de Graves-Basedow. **T.** :
thyroïdite(s).

*Groupe poursuivant le lithium lors du traitement de l'hyperthyroïdie
(36 cas).
(figure 20)*



b- Poursuite du traitement par lithium (figure 20)

Trente-six patients continuent la métallothérapie, en engageant le traitement de leur thyrotoxicose (figure 9), souvent pour des raisons d'instabilité psychique. L'alternative thérapeutique s'envisage avec souvent réticence, chez les patients équilibrés. La distribution pathologique sépare l'effectif étudié en 10 maladies de Basedow, 4 goitres nodulaires toxiques, 9 thyroïdites diverses et 13 cas de diagnostic étiologique non établi (regroupés sous le nom de thyroïdites atypiques).

- Sur 36 patients, six ne nécessiteront pas de traitement antithyroïdien spécifique. Il s'agit toujours de personnes développant une thyroïdite {96 (n°1), 67 (n°3), 19 (n°2, 3, 4), 4 (n°9)}. L'évolution spontanée amènera une amélioration clinique lente.
- Pour seize autres, les ATS {essentiellement du carbimazole, mais aussi du méthylthiouracile (24), du benzylthiouracile (82)(18), du méthimazol (66)} suffiront à l'amélioration clinique et biologique. Deux cures seront nécessaires pour deux patients, suspects de surcharge iodée, à la suite d'examens complémentaires, postérieurs au diagnostic de thyrotoxicose (82)(18). L'évolution et la récurrence à long terme sont rarement connus, mais il n'y a pas de rechute pour ceux qui les mentionnent. Les ATS constituent le traitement de première intention de 26 patients de ce groupe de 36.
- L'évolution guidera vers un traitement complémentaire 10 patients de ces 26 patients sous ATS en premier traitement. Il s'agira d'une part de radicalisation à l'iode radioactif pour la moitié d'entre eux {84 (n°2), 36, 35, 12 (n°6 et 10)}, et d'autre part chirurgicale pour l'autre moitié {84 (n°1), 27, 22 (1 et 4), 76}. Dans ces patients 3 maladie de Basedow, un goitre multi nodulaire toxique. Un auteur signale pour un cas la nécessité d'un troisième traitement, par ATS, après radicalisation iodée (36).
- L'iode radioactif est choisi d'emblée pour quatre patients, avec succès complet pour trois d'entre eux {54 (n°1), 52, 67 (n°2)}. Les diagnostics étiologiques retenus sont : un goitre hétéro nodulaire, une maladie de Basedow et une thyroïdite atypique.

Le quatrième patient justifiera d'une administration complémentaire de carbimazole {54 (n°2)} pour maladie de Basedow.

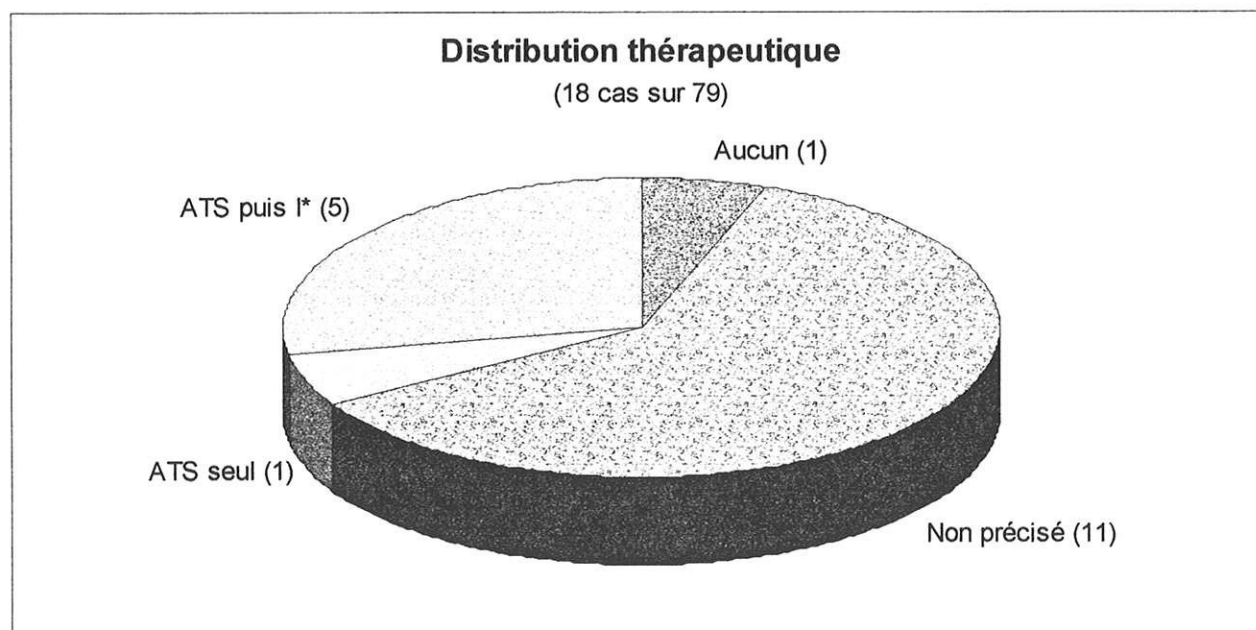
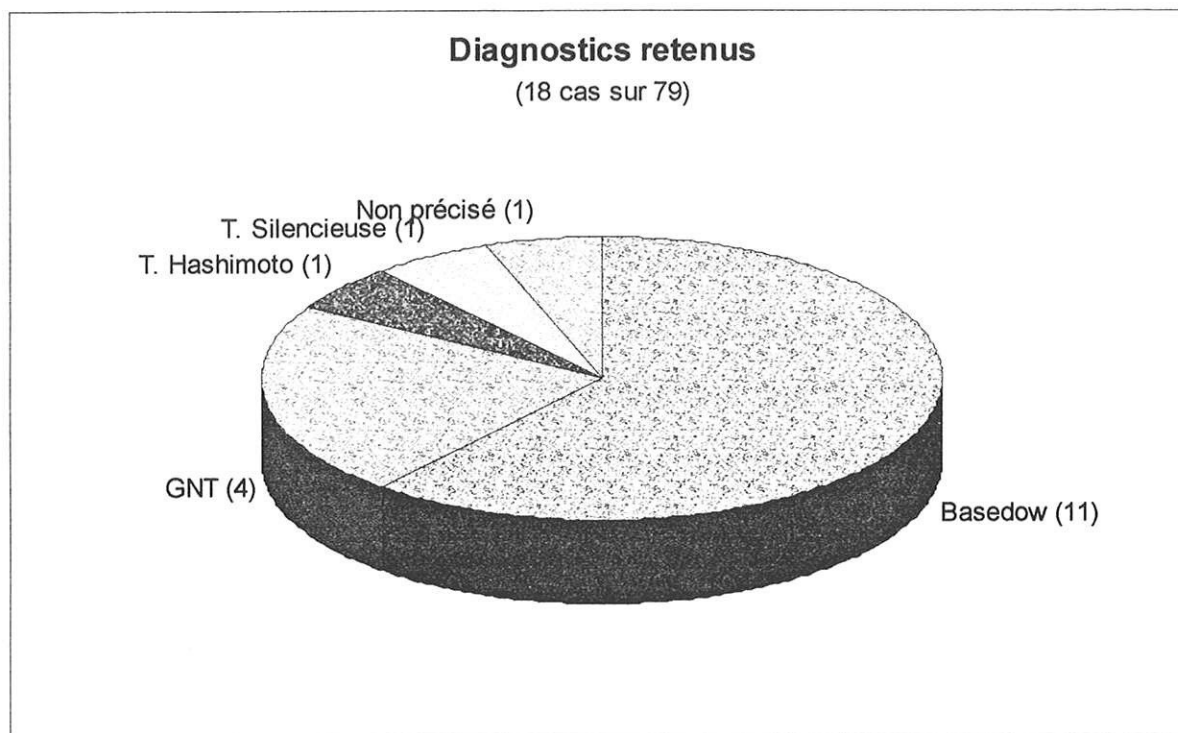
3. Groupe dont l'attitude thérapeutique vis à vis du lithium n'est pas exprimée (figure 21)

Dans cette catégorie de 18 patients, 11 révèlent une maladie de Basedow, 4 un goitre (multi hétéro ou unique) nodulaire, 2 développent une thyroïdite (une d'Hashimoto, l'autre silencieuse) et le dernier cas n'est pas suffisamment établi pour permettre de porter un diagnostic.

La prescription d'ATS concerne 6 patients en première intention {2 goitres nodulaires : 13 (n°1 et 4) ; 2 maladies de Basedow : 13 (n°2) et 58 ; 2 thyroïdites : 13 (n°3) et 88}. Un traitement complémentaire par iode radio actif se justifie dans deux situations (88, 58). Un troisième subira de nombreuses autres cures d'ATS (24) pour maladie de Basedow. Pour 11 observations, la nature de la correction médicamenteuse proposée n'est pas évoquée.

Un seul patient, victime d'une thyroïdite silencieuse, ne nécessitera aucun traitement anti thyroïdien (67). L'évolution sera favorable.

Groupe dont l'arrêt du lithium au cours du traitement n'est pas précisé (18 cas).
(figure 21)



ATS : Antithyroïdien de synthèse. I* : iode radioactif. Basedow : Maladie de Graves-Basedow. T. : thyroïdite(s).

Quatrième partie : Discussion

Sans tirer de conclusions hâtives à la suite de l'analyse de la littérature, il convient de se situer par rapport aux données générales concernant les pathologies thyroïdiennes, psychiatriques et leurs interactions avec le lithium.

A. Epidémiologie

Madame E... entre dans le cadre usuel des pathologies thyroïdiennes. Son âge, 37 ans, et son genre féminin, s'intègrent dans la zone statistique de l'étude où la fréquence de survenue des hyperthyroïdies semble la plus importante (mais en deçà de la moyenne observée : 49 ans). On retrouve des éléments similaires dans les études rétrospectives concernant les dysthyroïdies. Madame E ... est originaire de la Dordogne. Est-ce une zone d'endémie dysthyroïdienne ?

La prépondérance féminine des hyperthyroïdies observées sous lithium (seulement deux femmes pour un homme) semble moins importante qu'attendue (73) à l'occasion de ce type de dysfonctionnement thyroïdien. Cette constatation reflète la littérature des études rétrospectives sur ce sujet (73) (4) où l'on retrouve deux femmes pour un homme et un âge moyen de 50 ans (au-dessus de l'âge moyen de survenue des hyperthyroïdies hors lithium (87). Ce décalage pourrait s'expliquer pour certains (80) (90) par les propriétés antithyroïdiennes du lithium.

Quant au sex ratio de l'étude, il n'est pas respecté non plus (3 femmes pour 1 homme) pour les PMD (sex ratio attendu à 1), de même pour les formes monopolaires.

Les rares études rétro et prospectives portant sur les thyrotoxicoses sous lithium ne s'attachent à préciser la prévalence relative aux zones d'endémie {sauf pour Barclay : (4)}, mais la multiplicité des éléments en jeu et des configurations loco-régionales doivent émettre l'impact de tel renseignement ?

B. Antécédents dysthyroïdiens

Mme E... ne possède pas d'antécédent dysthyroïdien autre que familial et éloigné. Il n'en va pas de même pour la majorité des observations de l'étude en ce qui concerne les antécédents personnels (79%), mais 60% des patients n'ont aucun antécédent familial (si l'on considère comme crédibles et complètes les données en la matière). Les antécédents dysimmunitaires ne sont pas connus non plus.

Ces éléments se retrouvent dans la littérature (13) (36). Peut-être n'est-ce qu'un facteur de prédisposition. D'autres cofacteurs sont souvent indispensables à la déclaration de maladies dont les dispositions génétiques ne sont que le tremplin.

C. Traitement en cours

1. Le lithium

Il est prescrit dans un cadre nosologique étroit en tant que thymorégulateur. Pour madame E..., des récurrences dépressives sévères et quelques épisodes maniaques l'ont incluse progressivement dans la classification des psychoses bipolaires. De fait, sous 1600 mg de lithium (sous forme retard), elle était plus équilibrée moralement. La survenue de cette hyperthyroïdie a mis fin à une dizaine d'années de traitement continu, avec suivi régulier (les bilans biologiques ne sont pas accessibles).

Cet historique ne la place pas dans le profil moyen de l'étude (1000 mg par jour et 4 ans de durée moyenne de traitement). Cependant, elle fait partie de la majorité des patients qui développent une hyperthyroïdie sous traitement (82%) continu (89%) par lithium.

Les durées de traitement observées sont très variables, allant de quelques semaines (71) à plusieurs dizaines d'années (22). L'écart type reflète mal cette disparité. L'examen de la tendance générale (figure des durées) semble en faveur de délais courts (effectif majeur dans les 5 premières années et surtout à 2 ans de traitement). Sans tirer de conclusions quant au rôle du lithium, cette constatation doit attirer l'attention du clinicien sur l'importance de la surveillance, à la fois précoce et tardive, des paramètres cliniques et surtout biologiques thyroïdiens.

Les modalités de traitements sont mal interprétables :

- Lorsque la posologie d'administration est connue, lithémie ou traitements associés ne sont pas souvent cités. Les auteurs anglo-saxons mentionnent des taux sanguins de lithium paradoxalement assez bas {par exemple : 0.30 meq/l, 67 (n°1)}, en regard de la sévérité de la pathologie psychiatrique traitée.
- Certains patients, dont le traitement est discontinu voient l'apparition des signes de thyrotoxicose à la reprise du traitement (84, 70, 47, 19) ; trois de ces patients sur 4 guérissent spontanément au seul arrêt du lithium. D'autres, au début d'une décroissance de leur lithothérapie (par exemple Stérin : 10), manifestent une hyperactivité thyroïdienne.

Peut-on rapprocher ces éléments d'une action similaire de l'iode sur le pool iodé intra-thyroïdien et ses échappements éventuels (49), par déstabilisation des mécanismes d'autorégulation (49) ?

Doit-on estimer que l'arrêt et/ou la reprise de l'activité immuno-modulatrice, fait ressurgir une pathologie dysimmunitaire sous jacente (90) ?

Peut-être que les deux situations peuvent s'associer, comme pour les hyperthyroïdies où l'amiodarone semble combiner surcharge iodée et stimulation dysimmunitaire (49).

2. Traitements associés

Mme E... ne prend aucun traitement psychiatrique complémentaire, ni d'autres traitements, susceptibles d'avoir une action sur la fonction thyroïdienne. Son bilan iodé n'a pas été réalisé mais les résultats de la scintigraphie ne sont pas en faveur d'une surcharge iodée.

La littérature fait rarement mention de l'intégrité de données sur ce thème.

Cependant :

- La recherche d'intoxication iodée (voir chapitre concernant la biologie), en particulier n'est citée que dans 7 cas sur 79 (82, 66, 18, 68, 90, 81 et notre cas). On note une iodurie discrètement élevée, avec iodémie normale (68), avec absence d'intoxication iodée iatrogène évidente. Quelques patients majorent leurs signes d'hyperthyroïdie, à

la suite d'examens nécessitant l'administration de produits de contraste iodés (24, 17, 18).

- L'administration de médicaments en général et à visée psychiatrique en particulier, même sans être délétère sur le plan thyroïdien, peut avoir des conséquences indirectes sur le renforcement de la lithémie, de sa toxicité systémique.

D. Expression clinique

Les signes de thyrotoxicose, s'ils sont au premier plan dans le cas de Mme E..., n'en sont pas pour autant florides. Elle présente singulièrement un syndrome polyuropolydipsique. Cliniquement, elle porte un petit goitre ferme, sans exophtalmie.

Le syndrome de thyrotoxicose vraie est rarement complet dans la littérature (83), il est quelquefois difficile à interpréter, car intégré dans l'idée d'une reprise possible des signes psychiatriques traités (on ne sait pas toujours s'ils ont fait l'objet d'une recherche spécifique). Le diagnostic d'hyperthyroïdie est d'ailleurs porté dans un nombre limité de cas uniquement sur les résultats biologiques (96, 67, 19, 81).

Paradoxalement, sous lithium, le diagnostic n'est pas retardé, probablement en raison d'un suivi attentif et régulier de la part des thérapeutes.

Des symptômes généraux évoqués, l'amaigrissement est le plus constant, associé ou non avec une asthénie modérée. Dominent les signes fonctionnels suivants : tachycardie sinusale, tremblements, thermophobie.

Les résultats de l'examen clinique varient selon le diagnostic final retenu. On doit souligner l'intensité de la goitrogenèse {(50 nouveaux cas sur 79 ou 63%, ce qui bien au-delà des 40% attendus sous lithium (85)}, et le nombre d'exophtalmies (21 sur 79 cas étudiés ou 26%). Deux goitres sont dits soufflants {84 (n°2) et 22 (n°2)}. Il faut également citer quatre observations intéressantes où une hypothyroïdie clinique (confirmée par la biologie) précède l'installation d'une hyperthyroïdie {52, 73, 19 (n°1), 22 (n°5)}. Dans ces 4 situations il existe un contexte dysimmunitaire certain, un seul de ces cas semble très évocateur de maladie de Basedow (73).

Deux cas d'hyperparathyroïdie {13 (n°4), 70}, avec adénomectomie chirurgicale pour le premier sont cités.

Ces chiffres reproduisent déjà des effets attendus, goitrigènes du lithium (94), associés usuellement à une hypothyroïdie, mais de façon caricaturalement exagérée. Par contre, la présence d'exophtalmies (20 cas dont 13 probablement basedowiennes) associées ou non à une maladie de Graves-Basedow évoque le rôle dysimmunitaire possible du lithium. On relate même, dans la littérature la présence d'exophtalmies vraies sous lithium, sans thyrotoxicose associée (73).

E. Examens complémentaires

1. Biologiques

a- Hormonologie

Les dosages sanguins de Mme E... confirment l'hyperthyroïdie, qui apparaît compensée, avec une T4L à la limite des taux supérieurs, une T3L croissante dans les premières semaines et une TSH US supprimée (indosable) initialement. Ce sont des critères diagnostics suffisants.

Ici, clinique et biologie se rejoignent avec un équilibre qui contraste l'image donnée par les résultats comparés des 79 cas. Il semble globalement y avoir un décalage entre les manifestations cliniques observées (plutôt atténuées), et une élévation relative (plutôt importante) de l'hormonémie périphérique (22) (88). Peut-être doit-on considérer qu'il s'agit d'une conséquence de l'inhibition par le lithium, de la conversion périphérique de la T4 en T3, et donc une inhibition de l'action des hormones thyroïdiennes sur leurs effecteurs cellulaires (74).

b- Auto-immunité

La présence d'auto-anticorps dans le cas de Mme E..., plaiderait en faveur d'un diagnostic de thyroïdite auto-immune s'il s'agissait d'anti-TPO ou d'anti-TG. Elle serait alors incluse dans la majorité des patients de l'étude possédant des signes biologiques d'auto-immunité antithyroïdienne (42%). Cependant, les anticorps retrouvés dans son cas sont des TRAK,

leur taux est ni significatif, ni représentatif de thyroïdites classiques {rars cas de thyroïdites subaiguës avec TRAK augmentés transitoirement, dans un contexte inflammatoire (46)} et encore moins de la maladie de Basedow.

Dans l'analyse des observations, la distribution des résultats fait état d'une domination du sous-groupe possédant uniquement des anti-TPO (anticorps le plus fréquemment retrouvé, toutes pathologies thyroïdiennes dysimmunitaires confondues, mais aussi chez les sujets sains).

Avec 39% des 33 cas présentant des signes auto-immuns, les anti-TPO précèdent les TRAK seuls (21%), présents essentiellement en cas de Basedow, en particulier ceux avec exophtalmie.

Suit l'association anti-TPO et anti-TG (15%), très banale mais présente dans au moins une thyroïdite de Hashimoto sur deux (75)(annexe 3), puis les anti-TG seuls (11%), et un cas de triple association anti-TG, anti-TPO et TRAK (52).

α- L'action dysimmunitaire antithyroïdienne du lithium

- *Le lithium est potentiellement capable d'induire une thyroïdite en se conjuguant avec un anticorps anti-thyroïdien (40) et (33).*
- *L'exacerbation de phénomènes dysimmunitaires anti-thyroïdiens est rapportée par des études multiples concernant des patients sous lithium au long cours : Myers (62) en 1985 (133 patients), Boccheta (11) en 1992 (116 patients), Wilson (92) en 1991 (120 patients), Lazarus (43) en 1981 (73 patients) et Calabrèse (16) au cours d'une étude prospective sur 16 patients en 1985. Les principales modifications notables sous traitement sont :*
 - *L'apparition plus fréquente d'auto-anticorps antithyroïdiens, chez des patients jusque là indemnes d'une part et principalement chez ceux porteurs d'antécédents dysthyroïdiens d'autre part.*
 - *La modification (modulation) des taux d'anticorps chez ceux déjà porteurs d'auto-immunité antithyroïdienne.*
 - *L'auto-anticorps le plus souvent mis en jeu est l'anti-TPO.*
 - *Une plus grande fréquence de manifestation de thyroïdites auto-immunes et de Basedow sous lithium en particulier pour les sujets potentiellement exposés.*

- *L'absence de différence d'évolutivité entre dysthyroïdies auto-immunes sans et avec lithothérapie.*
- *Les modalités de l'action du lithium selon Myers (62) passeraient par les lymphocytes. Wilson constate (92), sous lithium, une diminution du nombre de lymphocytes T cytotoxiques circulants, avec une moindre capacité de réponse à une stimulation antigénique. Conjointement, l'activité des lymphocytes B se renforcerait avec une amplification de la production d'IgG et d'IgM lors de stimulations antigéniques(91).*
- *Selon Mustelin (61) en 1986, l'action cellulaire impliquée serait le blocage du métabolisme lymphocytaire de l'inositol et donc de la voie du second messenger dépendante du phosphatidyl inositol membranaire (10).*
- *Cette action ne peut se développer seule (33), s'il n'existe pas de terrain de prédisposition.*
- *Récemment, il a été mis en évidence un surcroît d'antigènes de surface CD 30 solubles correspondant à une population lymphocytaire T4+ helpers dans les maladies de Basedow et Hashimoto. Ce surcroît semble évoluer avec un effondrement de la TSH et l'augmentation des taux sériques de TRAK (60) au cours de la maladie de Basedow.*

Le lithium pourrait ainsi inhiber l'action des lymphocytes T supprimeurs (28) et majorer celle des lymphocytes B pour transformer un potentiel dysimmunitaire en authentique maladie auto-immune thyroïdienne.

Dans l'étude, l'expression d'auto-anticorps antithyroïdiens rejoint les pourcentages observés dans les grandes séries publiées, portant sur des patients sous lithium (24% pour Lazarus (43) en 1981, 20% pour Wilson (92) en 1991), à l'exception d'une seule qui atteint 46% des sujets sous lithium (44).

Leroy (51) suggère trois hypothèses d'actions dysimmunitaire du lithium sur la glande thyroïde : une action sur le système immunitaire (il existe des patients développant des anticorps en euthyroïdie), une inhibition de la synthèse de l'AMPc (74) (car il constate des hypothyroïdies sans anticorps) et une action mixte sur l'AMPc et le système immunitaire.

β-Troubles affectifs et auto-immunité antithyroïdienne

D'autre part, certains auteurs signalent un taux d'anticorps antithyroïdiens modérément mais significativement plus élevé chez les patients atteints troubles de l'humeur, en particuliers maniaco-dépressifs à pole dépressif majoritaire (16%) (31).

La présence de ces anticorps semble prédictive d'une médiocre sensibilité aux antidépresseurs classiques(69).

Oomen (65) en 1996 expose l'intérêt de surveiller les anticorps antithyroïdiens (anti-TPO) de sujets atteints de PMD, leur présence pronostiquant la possibilité de cycles bipolaires plus fréquents.

Il constate également une association étrange d'hyperthyroïdie subclinique {TSH basse isolée (<0.4mUI/ml) 4% des cas} et la présence de troubles affectifs. Cette étude concernait des patients hors lithium, pour lesquels les taux d'anticorps antithyroïdiens retrouvés étaient de 0,26% de TRAK et 10% d'anti-TPO.

c- Groupe HLA

Ce n'est pas un examen de pratique quotidienne il a été demandé dans deux observations (29 et 34 où la recherche est positive), on recherche la présence de molécules du système HLA de groupe DR3 (fréquemment associé à une maladie de Basedow ou de Hashimoto), DR5 (Hashimoto forme goitreuse) et DQw7 (Hashimoto).

d- Autres dosages

Mme E... n'a ni signes inflammatoires ni signes infectieux biologiques. Le dosage de sa calcémie ionisée montre une discrète élévation, en rapport avec son hyperthyroïdie (bilan phosphocalcique et dosage de la PTH intacte, normaux ; éliminant l'évolution d'une hyperparathyroïdie vraie).

On prouve un véritable syndrome polyuropolydipsique, diabète insipide par polydipsie primaire imputable au lithium ou peut-être seulement majorée par le lithium, comme en témoigne l'évolution spontanée dès l'arrêt de la métallothérapie.

Dans l'étude, on signale deux hyperparathyroïdie vraies.

La présence d'une hypercalcémie se retrouve fréquemment lors d'hyperthyroïdies (51% des cas après correction pour l'albuminémie), en particulier dans la maladie de Basedow (64).

La polydipsie est un symptôme associé à l'hyperthyroïdie dans 64% des hyperthyroïdies basedowiennes et 32% des GNT.

e- Iodémie, iodurie

Dans un cas une surcharge iodée est signalée (68). L'iodurie y est augmentée, ce qui n'est pas classique lors d'une hyperthyroïdie simple (49).

2. Imagerie

L'échographie et la scintigraphie de Mme E... sont compatibles avec l'évolution d'une thyroïdite. Mais surtout, elles éliminent formellement d'autres diagnostics étiologiques sur une symptomatologie pauvre. Car ici, on ne visualise pas de nodules ni chauds ni froids, pas d'hyperfixation homogène comme dans la maladie de Basedow, pas de scintigraphie blanche ou de thyroïde invisible comme dans les surcharges iodées. La surveillance doit rester vigilante en raison d'associations (rares, mais possibles) entre ces goitres hétérogènes et le développement de pathologies néoplasiques.

F. Evolutions et traitements

Après une majoration transitoire des signes d'hyperthyroïdie biologique. L'arrêt du lithium et la mise sous carbimazole amendent rapidement le tableau de thyrotoxicose. Avec elle disparaissent progressivement polyuropolydipsie et hypercalcémie.

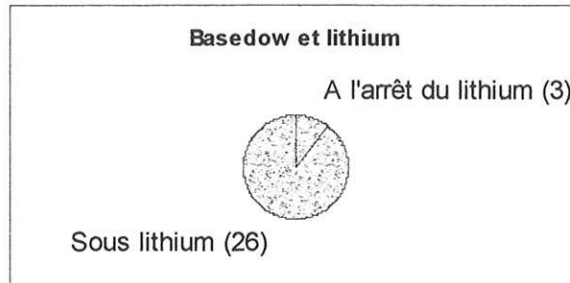
Le suivi clinique, biologique et échographique à trois ans assure l'absence de récurrence ou d'hypothyroïdie secondaire.

G. Analyse diagnostique

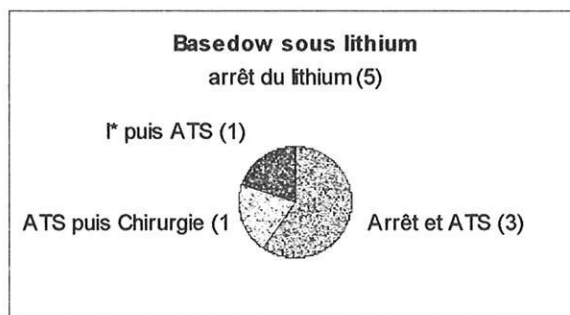
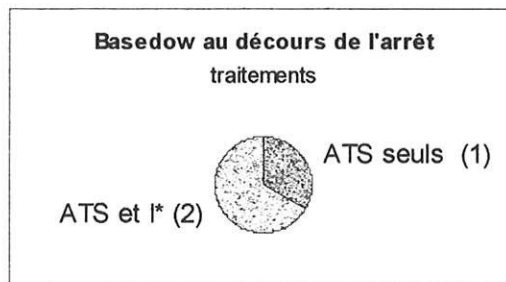
Sur 79 cas la distribution diagnostique conduit à 37% de maladies de Basedow, 14% de goitres uni ou multinodulaires, 6% d'Hashimoto, 13% de thyroïdites lymphocytaires autres (silencieuse et subaiguës) et environ 29% de thyrotoxicoses d'étiologie inconnue.

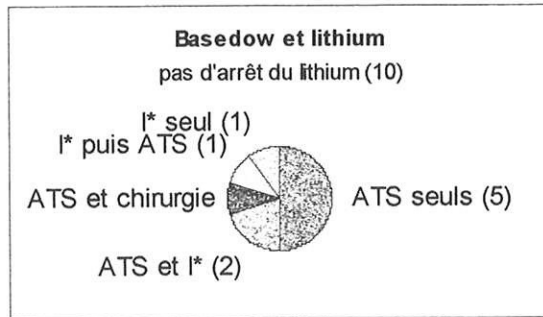
1. Vingt-neuf maladies de Basedow :

Elles surviennent chez 7 hommes pour 22 femmes, plutôt sous lithium.

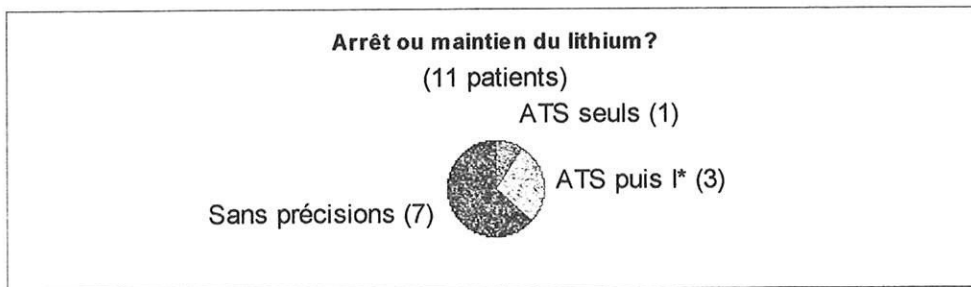


Le traitement conventionnel par ATS en première intention suffit souvent à circonvenir la thyrotoxicose quand le lithium est arrêté. Il faut avoir plus souvent recours à un traitement complémentaire lorsque le lithium est maintenu.

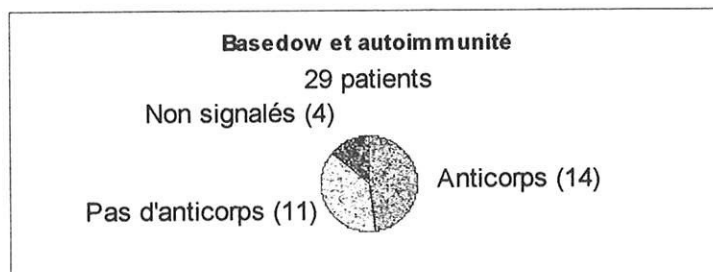




11 observations ne mentionnent pas leur décision de maintien ou d'arrêt du lithium :

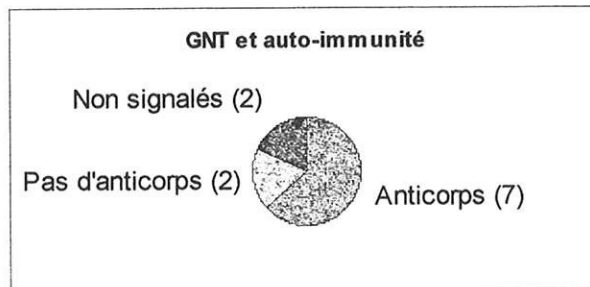
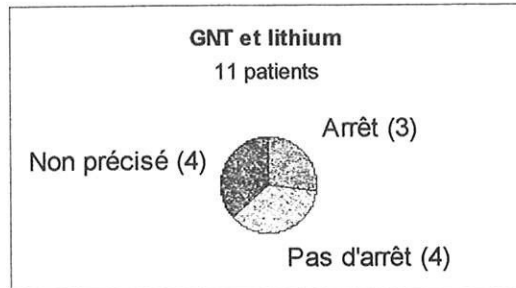


L'auto-immunité antithyroïdienne est relativement peu marquée (en raison de l'ancienneté des observations ?).

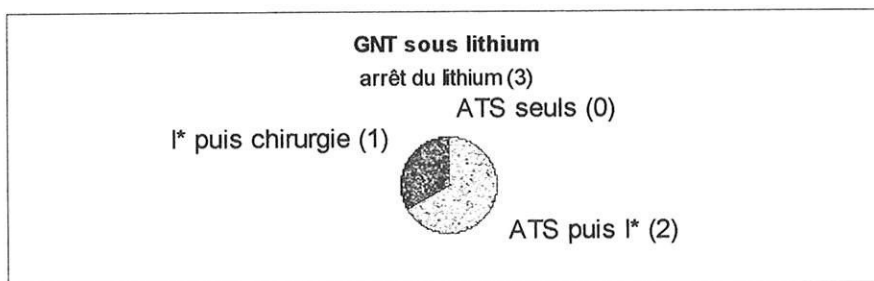


2. Onze goitres uni ou multinodulaires toxiques

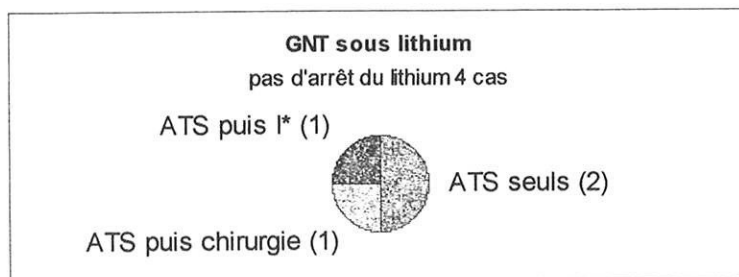
Il s'agit de 8 femmes et 3 hommes d'âge moyen 55 ans.



Ces patients sont tous sous lithium lorsque la thyrotoxicose survient. La présence de signes auto-immuns (63%) est inhabituelle. Ils arrêtent le lithium dans un cas sur deux. Quatre observations ne livrent pas leur position sur l'arrêt ou le maintien du lithium.



Quelle que soit la décision d'arrêt ou de maintien du lithium, le traitement par ATS est rarement suffisant seul (2 cas sur 7). La faveur du traitement complémentaire est donnée à l'iode, sûrement en raison de l'âge des patients.

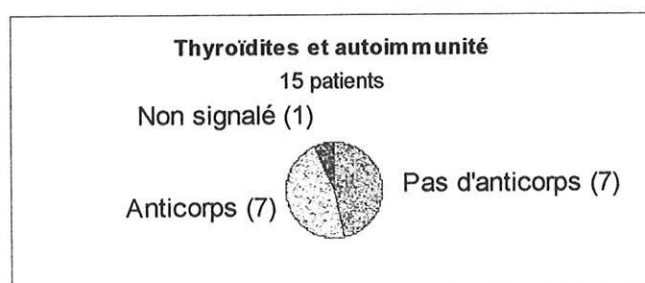
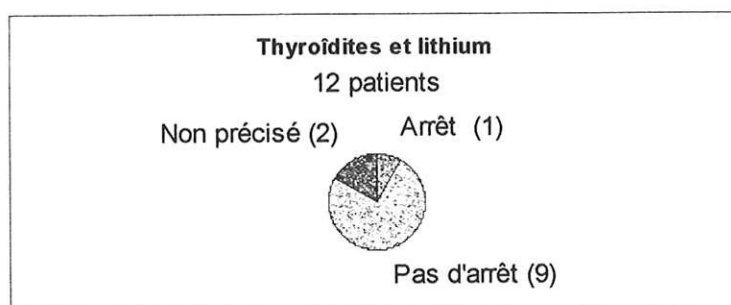


L'évolution est favorable, une opothérapie substitutive est parfois requise après traitement à l'iode radioactif.

3. Les « thyroïdites » représentent quinze cas

Il s'agit de patients plutôt jeunes. Le diagnostic de thyroïdite est porté soit par l'auteur, soit a posteriori, sur des considérations explicites cliniques, biologiques et de l'évolution (aidée par l'anatomo-pathologie parfois).

Trois cas surviennent à l'arrêt du lithium, les douze autres sous lithium.



Les signes auto-immuns ne sont que modérément présents contrairement aux prévisions (annexe1)(75).

Lorsque la décision d'arrêt du lithium est prise, la prise d'ATS seuls suffit à circonvenir la thyrotoxicose. La poursuite du lithium n'empêche pas trois patients de guérir sans

traitement, mais les autres patients devront recourir aux seuls ATS. Une observation ne donne aucune position vis à vis maintien ou non du lithium, le patient stabilise son état spontanément. Pour un autre patient dont chaque arrêt du lithium s'est soldé par une thyrotoxicose, la reprise du traitement suffit à retrouver une euthyroïdie (71).

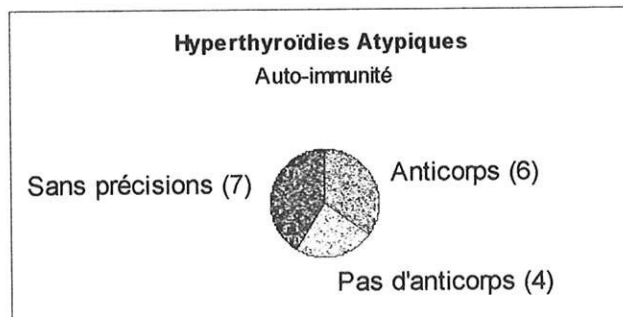
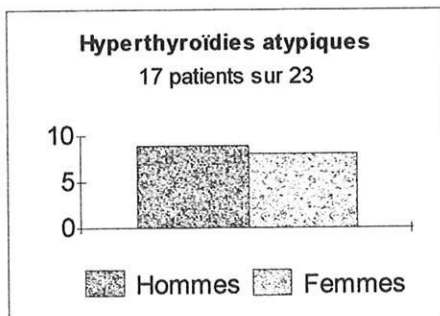
L'évolution à très long terme est rarement signalée. Les rechutes à court ou moyen terme sont ici englobées dans le groupe des traitements complémentaires par ATS, iode radioactif ou chirurgie.

4. Vingt-trois thyrotoxicoses d'étiologie inconnue

Quatre d'entre elles sont purement biologiques {96 (n°2), 19 (n°2 et n°3), 81}. Deux ont des anticorps antithyroïdiens positifs {19 (n°2 et n°3)} et évolueront vers une hypothyroïdie transitoire avant d'évoluer favorablement sous lithium. Les deux autres hyperthyroïdies, sans auto-immunité évidente, guériront sous lithium également.

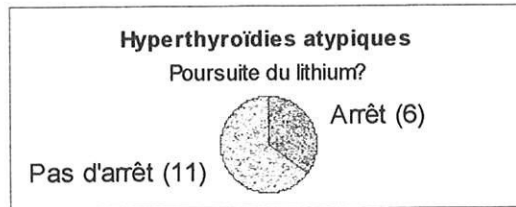
Deux patients développeront une exophtalmie. L'absence de traitement pour l'un (70) et l'association corticothérapie-ATS pour l'autre patient (anti-TPO positif)(28), donneront la même issue satisfaisante, sans récurrence avec régression de l'exophtalmie.

Voici les caractéristiques et l'évolution des 17 autres cas :

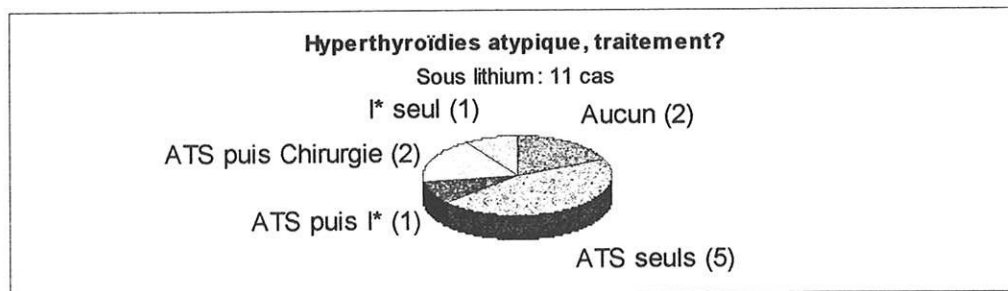


Il s'agit d'autant d'hommes (9) que de femmes (8), leur âge moyen est de 42 ans (extrêmes 17 et 74 ans). Des signes d'auto-immunité (anticorps très variables) sont présents dans 6 cas (35%), non précisés pour 7 observations, absents pour les 4 autres.

L'arrêt du lithium est une mesure thérapeutique qui concerne 6 cas. Elle sera suffisante pour deux d'entre eux (89,47), l'un sans anticorps antithyroïdiens. Le recours aux ATS est prescrit d'emblée pour les 4 autres avec un retour en euthyroïdie sans nécessité d'un traitement complémentaire.



Lorsque le lithium est maintenu (11 patients), 2 patients guérissent spontanément {67 (n°3), 19 (n°4)}, pour les autres les seul ATS n'obtiendront seuls que 5 guérisons. La chirurgie subtotale (2 cas) et la radicalisation à l'iode radioactif seront un second recours pour un retour en hypothyroïdie définitive dans 2 cas. Le recours à un traitement de première intention, différent, n'est noté que dans un cas (67 n°2), où l'iode radioactif est prescrit d'emblée.



Les renseignements sur la présence d'auto-immunité antithyroïdienne étant très disparates, il n'est pas possible de critiquer la corrélation entre second traitement en activité auto-immune.

H. Diagnostic étiologique

De l'enquête clinique et biologique appuyée sur les examens complémentaires ressortent les points suivants :

- Mme E... n'a d'antécédents thyroïdiens que familial et éloigné.
- Elle développe une hyperthyroïdie clinique et biologique avec hypercalcémie mineure d'entraînement et polyuropolydipsie d'origine mixte (lithium et hyperthyroïdie).
- Elle survient sous traitement continu et ancien par lithium.

- Il y a un contexte infectieux récent, des plaintes thyroïdiennes, pas d'adénopathies satellites.
- Les signes d'auto-immunité ne sont pas significatifs.
- Scintigraphie et échographie ne semblent évoquer ni une maladie de Basedow ni l'autonomisation de nodules.
- L'évolution est très rapidement favorable. Il y a une bonne réponse aux ATS et à l'arrêt du lithium sans rechute ultérieure. Aucune opothérapie substitutive ne sera nécessaire à long terme.

Elle a probablement développé une hyperthyroïdie induite ou facilitée par le lithium sur un tableau atypique évocateur de thyroïdite subaiguë mais discutable sur le plan évolutif.

I. Synthèse

1. Etre en hyperthyroïdie sous lithium

Après l'analyse des 79 cas d'hyperthyroïdies signalés par la littérature, le profil moyen s'il existe, du patient développant une hyperthyroïdie sous lithium présente les caractéristiques suivantes :

- Sexe féminin (sex ratio à 2)
- Environ 49 ans.
- Possède des antécédents dysthyroïdiens personnels (79%) et familiaux (40%).
- Traitement par carbonate de lithium continu (82%), depuis 4 ans, à la dose de 1000 mg par jour.
- Psychose maniaco-dépressive.
- Les signes de thyrotoxicose sont modérés et associés à un goitre (63%) et une exophtalmie parfois.
- Les signes biologiques plutôt intenses, sont en décalage avec la clinique.
- La présence d'une activité dysimmunitaire antithyroïdienne est présente (58% des sujets testés), indiquée par les anti-TPO seuls (39%), les TRAK seuls (21%) et plus rarement l'association anti-TPO et anti-TG (15%).

- Le diagnostic étiologique porté évoquera :
 - une maladie de Graves-Basedow (37%).
 - un goitre avec nodule toxique ou un goitre multihétéronodulaire (14%).
 - une thyroïdite subaiguë ou silencieuse (13%).
 - une thyroïdite de Hashimoto (6%).
 - hyperthyroïdie atypique (29%).
- Le traitement mis en œuvre correspond aux schémas classiques pour chaque étiologie. Son efficacité est comparable. Il faut signaler un moindre recours à un traitement complémentaire, si l'on arrête le lithium au diagnostic d'hyperthyroïdie évocatrice de maladie de Basedow.
- Dans une situation où le diagnostic d'hyperthyroïdie est porté sur un syndrome fruste et une biologie positive l'arrêt du lithium paraît une mesure nécessaire mais pas toujours suffisante.
- L'évolution est globalement satisfaisante. La guérison spontanée est rare, apanage des formes frustes ou biologiques pures selon l'étude. D'autres solutions thérapeutiques ont-elles été proposées ?

2. L'imputabilité du lithium

Tous les patients ont été traités par carbonate de lithium. La majorité d'entre eux a développé une hyperthyroïdie sous traitement. L'arrêt du traitement par lithium ne permet pas seul le retour en euthyroïdie. La population des patients en hyperthyroïdie sous lithium ressemble à la population des patients en hyperthyroïdie sans lithium. Les diagnostics retenus se distribuent selon des critères nosologiques semblables. Les traitements et leur réussite diffèrent peu de ce qui est attendu classiquement dans les mêmes conditions.

Tout ceci est approximativement vrai. Tout cela ne permet pas de dire que le lithium ne joue aucun rôle dans la genèse ou l'installation des maladies observées.

Beaucoup de paramètres ne sont pas connus ou incomplètement livrés dans les observations étudiées, tant sur le plan des antécédents que sur la symptomatologie clinique ou les examens complémentaires (dont l'auto-immunité). Quelque fois l'histoire de la maladie n'est pas relatée. Les diagnostics retenus les sont souvent par défaut. L'évolution à long terme et le traitement détaillé mériteraient des précisions.

Il n'existe que quelques éléments amenant une nuance au tableau classique des hyperthyroïdies. Discret mouvement constitué de glissement épidémiologique (sex ratio atténué, âge moyen plus important), de sensibilité aux antécédents dysthyroïdiens, de discordance entre la biologie (intense) et la clinique (fruste), de répartition nosologique émoussée et de réponse thérapeutique un peu trop favorable (Basedow), la nuance introduite par le lithium est une insinuation. Elle nécessitera des études prospectives complètes pour s'établir plus solidement, sur des bases physiopathologiques (déjà bien étayées) et surtout cliniques.

Si l'hypothèse des hyperthyroïdies induites par le lithium est permise dans un cadre nosologique propre, il faut peut-être considérer qu'elles se répartissent en trois catégories dictées par la physiopathologie :

- Des hyperthyroïdies induites mécaniquement par d'échappement à l'effet de blocage du métabolisme de l'iode (iode-Basedow) et ses dépassements (74).

Premièrement en phase d'administration aiguë, le lithium se concentre dans la thyroïde inhibant toutes les phases du métabolisme de l'iode (9)(74). Deuxièmement en administration chronique, il entraîne le développement d'un goitre avide et rétenteur d'iode (diminution de l'excrétion de l'iode hormonal et non hormonal) (8) avec mécanisme d'échappement. Troisièmement, ces effets sont potentialisés par l'iode (73). Une telle inflation du pool iodé intra thyroïdien et un dépassement du mécanisme d'échappement (74) (52), ne seraient pas sans conséquences sur un terrain favorable de patients porteurs de pathologie thyroïdienne sous-jacente ou quiescente ou en état de surcharge iodée.

L'illustration en est donnée par les hyperthyroïdies atypiques évoluant spontanément à l'arrêt du lithium sans hypothyroïdie secondaire. L'archétype de ce principe est relaté par REUS (71), mais ici trouvent également leur place les hyperthyroïdies biologiques transitoires. Le mécanisme d'action des ATS pourrait les rendre ici inutiles.

- Des hyperthyroïdies induites par déstabilisation de l'immunité antithyroïdienne (74). De rares observations font montre d'états dysimmunitaires fugaces régressant à l'arrêt du lithium et de thyroïdites d'évolution trop favorable.

Les études prospectives faites en ce sens indiquent nettement les effets immunomodulateurs du lithium, expliquant son rôle dans l'aggravation ou l'induction d'une pathologie auto-immune, chez des sujets prédisposés subissant un traitement au long cours.

Les ATS et l'arrêt du lithium seraient des mesures efficaces dans cette situation.

- Des hyperthyroïdies d'induction mixte, auto-immun et mécanique à l'exemple de l'action de l'amiodarone.

La maladie déclenchée serait alors d'évolution plus favorable à l'arrêt du lithium. La place des maladies de Basedow et d'Hashimoto retrouvés dans l'étude, peut ici se justifier. Les ATS et l'arrêt du lithium ne seraient pas toujours suffisant dans ces circonstances.

Le rôle des antécédents paraît déterminant dans le déclenchement proprement dit, le lithium pourrait n'être qu'un agent catalyseur.

Conclusion

Nous avons tenté après plusieurs auteurs (52)(73)(22), de tracer le portrait schématique d'un patient en hyperthyroïdie sous lithium, sur des arguments rétrospectifs cliniques et para cliniques livrés par la littérature. Il s'avère que l'image obtenue est plutôt représentative d'une patiente subissant une hyperthyroïdie sans lien apparent avec une iatrogénie imputable au carbonate de lithium (73).

La majorité des patients étudiés (68%) souffre d'une maladie thyroïdienne authentique et identifiable. Pour ces patients, l'affection est souvent associée à un terrain auto-immun (51%). La suspension du traitement par carbonate de lithium ne dispense pas de mesures thérapeutiques classiques par antithyroïdiens de synthèse et de traitements complémentaires. Cependant, il nous semble que la réponse clinique est plus spontanément favorable qu'attendue.

L'autre partie des patients étudiés développe un syndrome de thyrotoxicose fruste avec des examens para cliniques peu contributifs. Le diagnostic étiologique est rarement posé. Quelque fois, l'hyperthyroïdie n'est que biologique et transitoire (le terrain auto-immun ne représente que 35% de ces malades). C'est dans ces circonstances que la guérison spontanée survient le plus souvent. Les effets de l'arrêt du traitement par carbonate de lithium (et de l'influence de paramètres auto-immuns) ne sont pas suffisamment documentés pour être interprétables.

Toutes ces données marquent une nuance dans le paysage habituel des hyperthyroïdies, introduisant l'idée d'une induction par le lithium (comme le ferait peut-être une surcharge iodée). Dans cet optique, la reprise de la métallothérapie reste possible une fois les symptômes et les causes traitées.

Cette idée, si elle s'avère exacte, repose sur des hypothèses physiopathologiques, expérimentales et cliniques tangibles concernant l'action du lithium sur la thyroïde et sur le système immunitaire (comme nous l'avons exposé plus haut). Elle nécessiterait certainement des études larges, prospectives car il s'agit probablement de situations de fréquence sous-estimée. On s'attacherait à préciser alors sur une fiche de pharmacovigilance outre les descriptions cliniques usuelles, les paramètres dysthyroïdiens, en particulier les antécédents personnels et familiaux, la présence de signes dysimmunitaire et la recherche de surcharge iodée.

Annexe 1 : Quelques médicaments usuels contenant de l'iode

D'après A. Léger (63)

Abboticine granulés	Covatine	Luthéran 5 mg	Rupton
Akinéton	Cyclospasmol	Lysophon	Séglor gélules
Alcool Iodé	Cynomel	Migwell	Silomat comprimés
Alfatil poudre	Dalacine gélules	Mucitux	Sinéquan
Azedavit	Dantrium	Natisédine	Spasfon comprimés
Bétadine	Dellova	Noctran	Tardyféron
Betnésol comprimés	Dénoral	Optalidon	Théralène comprimés
Bétivine	Digitaline comprimés	Oracéfal gélules	Thiomucase
Bronpax (pâtes à la thyrotricine)	Dimégan gélules	Parkinane retard	Thyroxine
Brufen	Dioparine	Pervincamine	Tialidon
Cardiocalm	Dynuthel	Phospholine	Tranxène
Cataridol	Emoform arôme menthe	Iodide collyre	Triacana
Célestamine	Euthyral	Plasmarine	Urarthron
Célocurine	Hiconcil gélules	Plurifactor	Valerbé gélule bleue
Codéthyline Houdé	Hydréa	Pneumogéine	Vésadol
Colchicine Houdé	Lévothyrox	Praxilène 100 mg	Vivamyne
Cordarone	Lipiodol	Rexorubia	Vulcase
Corditrine	Lofénalac	Rifadine	Zarontin
Coumadine 2 mg	Lugol	Rinurel	

Annexe 2 : Médicaments actuels contenant du lithium comme
principe actif.

Granions de lithium (citrate)

Lithium Microsol (bromure)

Neurolithium (gluconate)

Oligogranul lithium (gluconate)

Oligosol lithium (gluconate)

Oligostim lithium (gluconate)

Téralithe (carbonate)

Téralithe LP (carbonate)

Actiphos

Antigoutteux Rezall (benzoate, salicylate)

Salibra (dihydrogénophosphonate)

**Sont indiqués en caractères gras les médicaments à teneur importante en lithium, indiqués
en psychiatrie**

Annexe 3 : Distribution des anticorps antithyroïdiens

	Thyroïdite de Hashimoto	Atrophie thyroïdienne	Maladie de Basedow	Adénome toxique	Sujets sains
Anti-TPO	100%	60-90%	70%	10%	0,5 à 20%
Anti-TG	50%	30%	30%	5%	0,5 à 10%
TRAK	0%	5%	80%	0%	0%

Anti-TPO : antithyroperoxydase. **Anti-TG** : anti-thyroglobuline.

TRAK : anti-récepteurs à la TSH.

Annexe 4 : Publications où le lithium est associé à une hyperthyroïdie.

Publications et références	Date	Ages	Sexe
1. MANZCP L.M.F. (55)	1974	45	F
2. DRY J. (24)	1974	69	H
3. ROSSER R. (72)	1976	64,21	F,M
4. CUBITT T. (21)	1976	59	F
5. BAFAQUEEH H.H. (6)	1976	50	H
6. BROWNLIE B.E.W. (13)	1976	69,32,52,49	2 F,M,F
7. MAC GREGOR G.A. (53)	1977	39	F
8. MERRY J. (56)	1977	54	H
9. CHAUDHRI M.A. (17)	1977	35	H
10. STÉRIN D. (82)	1978	74	H
11. TODD J. (84)	1978	36,48	2 F
12. PALLISGAARD G. (66)	1978	49	F
13. REUS V.I (71)	1979	22	F
14. SCHOENBERG M.(77)	1979	36	F
15. CHEZIERE Y. (18)	1979	74	H
16. MANCIET G. (54)	1979	48,66,44	F,F,F
17. GISSELMAN A. (30)	1980	26	F
18. VALENTA L.J. (88)	1981	50	F
19. FAUERHOLDT L. (27)	1981	63	H
20. RABIN P.L. (70)	1981	62	H
21. JAUBERT D. (36)	1982	67	H
22. SIROTA D.K. (80)	1992	43,41,47,58,46,40,70,65,38	5 F,H,F,H,F
23. AMIDSEN A. (1)	1982	NR	NR
24. KONRADY A. (39)	1982	NR,NR	NR,NR
25. MOLIMARD F. (58)	1985	72	F
26. VOGEL P. (89)	1986	39	H
27. Mc DERMOTT M. T. (52)	1986	57	F
28. THOMPSON C.J. (83)	1986	47	F
29. ARLOT S. (3)	1987	53	F
30. YASSA R. (96)	1988	68,61	2F
31. HUMPHREYS M.S. (35)	1988	55	H
32. LEPORT M.-T. (47)	1989	23,57,42	2 H,F
33. POUTRAIN J. (68)	1991	70	H
34. SADOUL J.-L. (73)	1993	68	H
35. PERSAD E. (67)	1993	55,39,35,39	H, 3F
36. BROGMUS K.E. (12)	1993	64	F
37. CHOW C.-C. (19)	1993	39,40,37,22	4 F
38. BARCLAY M.L. (4)	1994	36,44,17,72,69,72,41,56,40,39	F, 2 H, 4 F,H,F,H
39. WEBER E.(90)	1995	59	F
40. BECCERA-FERNANDEZ A.(7)	1995	48	F
41. STRATAKIS C.A. (81)	1996	16	H
42. DELORME J.-P. (22)	1997	67,38,67,43,35,NR	5 F,NR
43. SHIMUZU M. (76)	1997	29	F
44. VIDAL E. A paraître	1997	37	F
Total		79 cas	25 H et 54F

Index bibliographique

- 1. AMIDSEN A., ANDERSON C.J.** Lithium treatment and thyroid function. A survey of 237 patients in long term lithium treatment.
Pharmacopsychiatria, 1982, 15, 145-155.

- 2. AKIRA OWADA, KIMIO TOMITA, KAZUTOMO UJIIE, TAKASHI AKIBA, FUMIAKI MARUMO** Decrease lithium clearance in patients with hyperthyroidism.
Néphron, 1993, 64, 37-41.

- 3. ARLOT S., MADEC A.M., MESMACQUE A., DEBUSSCHE X., LALAU J.D., QUICHAUD J.** : Hyperthyroïdie et traitement par le lithium.
La revue de Médecine interne, 1987, 8,303-304.

- 4. BARCLAY M.L., BROWNLIE B.E.W., TURNER J.G., WELLS J.E.**
Lithium associated thyrotoxicosis : a report 14 cases, with statistical analysis of incidence.
Clinical Endocrinology, 1994, 40, 759-764.

- 5. BARNET-BROUSSET F** Rappels sur le métabolisme de l'iode chez l'homme.
Cinquième symposium du club thyroïde. E. T. A. Munich 1997.
Terre-Neuve 11/97, 5-10.

- 6. BAFAQUEEH H.H., MYERS D.H.** Lithium and thyrotoxicosis.
The Lancet, June 26th , 1976,1409.

- 7. BECCERA-FERNANDEZ A.** Auto-immune thyrotoxicosis during lithium therapy in a patient with manic depressive illness.
The American Journal of Medicine, November 1995, 59, 575.

- 8. BERENS S.C., BERNSTEIN R.S., ROBBIN J., WOLFF J.** Antithyroid effects of lithium. The Journal of Clinical Investigation, 1970, 49, 1357-1367.

9. **BERENS S.C., WOLFF J., MURPHY D.L.** Lithium concentration by the thyroid. *Endocrinology*, 1970, 87, 1085-1087.
10. **BERRIDGE M.J., DOWNES P., HANLEY M.R.** Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and in salivary glands. *Biochemical Journal*, 1982, 206, 587-595.
11. **BOCCHETA A., BERNARDI F., BURRAI C., PEDDITZI M., LOVISELLI A., VELLUZI F., MARTINO E., DEL ZOMPO M.** The course of thyroid abnormalities during lithium treatment : a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr. Scand.* , 1992, 86, 38-41.
12. **BROGMUS K.E., WINIARSKI B.** Lithium und hyperthyreose. *Psychiat. Prax.* , 1993, 20, 74-77.
13. **BROWNLIE B.E.W., CHAMBERS S.T., SADLER W.A., DONALD R.A.** Lithium associated thyroid disease. A report of 14 cases of hypothyroidism and four cases of thyrotoxicosis. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 1976, 6, 223-229.
14. **BROWNLIE B.E.W. WELLS J.E.** The epidemiology of thyrotoxicosis in New Zealand : incidence and geographical distribution in North Canterbury. *Clinical Endocrinology*, 1990, 33, 249-259.
15. **CADE J.F.J.** Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *British Medical Journal of Australia*, 36, 349-352.
16. **CALABRESE J.R., GULLEDGE A.D., HAHN K., SKWERER R., KOTZ M., SCHUMACHER O.P., GUPTA M.K., KRUPP N., GOLD P.W.** Autoimmune thyroiditis in manic-depressive patients treated with lithium. *American Journal of Psychiatry*, 1985, 142,11, 1318-1321.
17. **CHAUDHRI M.A., BEBBINGTON P.E.** Lithium therapy and ophtalmic Graves' disease. *British Journal of Psychiatry*, 1977, 130, 420.

18. CHEZIERE Y. Traitement par le carbonate de lithium et thyrotoxicose. À propos d'un cas, revue de la littérature.

Thèse pour l'obtention du Doctorat d'Etat en médecine, Paris 1979.

19. CHOW C.-C., LEE S., SHEK C.-C., WING Y.-K., AHUJA A., COCKRAM C.S. Lithium-associated transient thyrotoxicosis in 4 chinese women with auto-immune thyroiditis.

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 1993, 27, 246-253.

20. COOKSON J. Lithium : balancing risks and benefits.

British Journal of Psychiatry, 1997, 171, 120-124.

21. CUBITT T. Lithium and thyrotoxicosis.

The Lancet, June 5th, 1976, 1247-1248.

22. DELORME J.-P. Hyperthyroïdies au décours d'un traitement par lithium : à propos de six cas, revue de la littérature.

Thèse pour le Doctorat d'Etat en Médecine, Clermont-Ferrand I, 1997.

23. Sir DOLLERY C. Lithium. In : Therapeutic drugs.

London-Melbourne-New York-Tokyo-Madrid, Churchill Livingstone, 1991, L47-L52.

24. DRY J., ARON-ROSA D., PRADALIER A. A propos de l'apparition d'une exophthalmie au cours d'un traitement par le carbonate de lithium. Hyperthyroïdie biologique.

Thérapie, 1974, 29, 701-708.

25. DUMONT J. E., RASPE E. Autres modulateurs de l'activité thyroïdienne. In : LA THYROÏDE : De la physiologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique. Sous la direction de :

J. LECLERE, J. ORGGIAZI, B. ROUSSET, J.-L. SCHLIENGER, J.-L. WEMEAU,

Partie 1, Chapitre 4, (16), 86-99. Paris, Expansion scientifique française, 1992.

26. EMERSON C.H., DYSON W.L., UTIGER R. Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving lithium carbonate.

J. Clin. Endoc. & Met. 1973, 36, 338-346.

27. FAUERHOLDT L., VENDSBORG P. Thyroïd gland morphology after lithium treatment. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A, 1981, 89, 339-341.

28. FERNANDEZ L.A. FOX R.A. Perturbation of the human immune system by lithium. Clinical and experimental immunology, 1980, 41, 527-532.

29. FLAMENT J. B., DELATTRE J. F. Embryologie et anatomie. In : LA THYROÏDE : De la physiologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique.

Sous la direction de :

J. LECLERE, J. ORGGIAZI, B. ROUSSET, J.-L. SCHLIENGER, J.-L. WEMEAU,
Partie 1, Chapitre 1, (1), 3-9. Paris, Expansion scientifique française, 1992.

30. GISSELMAN A., ORTEGA A., MARIN A., JUGLARET M. Survenue d'une hyperthyroïdie chez une psychotique traitée par le carbonate de lithium.

La Nouvelle Presse Médicale, 2 février 1980, 9, (6), 379.

31. HAGGERTY J.J., SILVA S.G., MARQUARDT M., MASON G.A., CHANG H.Y., EVANS D.L., GOLDEN R.N., PEDERSEN C. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. Depression and anxiety, 1997, 5, 91-96.

32. HAMMOND W.A. A treatise on diseases of the nervous system.

D.Appleton and Co, New York, Trubner and Co, London, 1871, 358-362.

33. HASSMAN R.A., LAZARUS J.H., DIEGUEZ C., WEETMAN A.P., HALL R., MCGREGOR A.M. The influence of lithium chlorid on experimental autoimmune thyroid disease. Clinical & Experimental Immunology, 1985, 61, 49-57.

34. **HENNEN G.** Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. In : Biochimie humaine : introduction biochimique à la médecine interne.
Paris, Bruxelles, De Boek Université, 1996,18, 642-653.
35. **HUMPHREYS M.S., WADDELL J.L.** Lithium, psoriasis, abnormal glucose tolerance, and thyroid dysfunction. *British Journal of Psychiatry*, 152, 437-438.
36. **JAUBERT D., CHAGNON A., CAMILLERI G., MARTIN J., HERNE N.**
Hyperthyroïdie au lithium (une nouvelle observation).
Médecine du sud-est, 1982, Avril, 18, (8), 5918-5920.
37. **JEFFERSON J.E.** Lithium carbonate-induced hypothyroidism. Its many faces.
J.A.M.A., 1979, 242, 271-272.
38. **KACHE W., LEONARDT H., PLATZER W.** Glande thyroïde. In : Anatomie : atlas commenté d'anatomie humaine pour étudiants et praticiens. Volume 2, viscères. Edition française, Paris, Flammarion Médecine sciences, 1979, 154-156.
39. **KONRADY A. , FENYES G.** Hyperthyroidism as a result of long term lithium therapy.
Orv. Hetil., 1982, 123, 677-678.
40. **KONTOZOGLOU T., MAMBO N.** The histopathologic features of lithium-associated thyroiditis. *Human Pathology*, 1983, 14, (8), 737-739.
41. **KRISTENSEN O., ANDERSON H.H., PALISGAARD G.** Lithium carbonate in the treatment of thyrotoxicosis. *The Lancet*, 1976, 1, 603-605.
42. **LANGE C.** Periodische Depressionszustände und ihre Pathogenesis auf den Boden der harnsauren Diathese.
Autorisierte deutsche Ausgabe nach der zweiten Auflage der Originals von Dr Hans Kurella. Verlag von Leopold Voss, Hamburg und Leipzig, 1896.

- 43. LAZARUS J.H., JOHN R., BENNIE E.H., CHARLMERS R.J., CROCKETT G.** Lithium therapy and thyroid function : a long term study. *Psychosocial medicine*, 1981, 11, 85-92.
- 44. LAZARUS J.H., MCGREGOR A.M., LUDGATE M., DARKE C., CREAGH F.M., KINGSWOOD C. J.** Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune status in manic depressive patients : a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 1986, 11, 155-160.
- 45. LAZARUS J.H., MADDISON G.M., RICHARDS A.R., OWEN G.M.** Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *The Lancet*, 1974, 11, 1160-1163.
- 46. LECLERE J.** Thyroïdites subaiguës. In : *LA THYROÏDE : De la physiologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique.* Sous la direction de : J. LECLERE, J. ORGGIAZI, B. ROUSSET, J.-L. SCHLIENGER, J.-L. WEMEAU, Partie 5, Chapitre 2, (54), 331-335. Paris, Expansion scientifique française, 1992.
- 47. LEPORT née KELLER M.-T. :** Hyperthyroïdie et traitements par le lithium. Thèse pour l'obtention du Doctorat d'Etat en Médecine, Dijon 1989, n°33.
- 48. LEGER A.** Carence iodée et surcharge iodée. In : *Pathologie thyroïdienne. Diagnostic et traitement*, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1998, (12), 201-208.
- 49. LEGER A.** Hyperthyroïdie et surcharge iodée. In : *LA THYROÏDE : De la physiologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique.* Sous la direction de : J. LECLERE, J. ORGGIAZI, B. ROUSSET, J.-L. SCHLIENGER, J.-L. WEMEAU, Partie 5, Chapitre 3, (63), 376-379. Paris, Expansion scientifique française, 1992.
- 50. LEGER A.** Physiologie. In : *Pathologie thyroïdienne. Diagnostic et traitement.* Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1998, 9-15.

51. LEROY M-C. VILLENEUVE A. LAJEUNESSE C. Lithium, thyroid function and antithyroid antibodies. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 1988, 12, 483-490.

52. McDERMOTT M. T., BURMAN K. D., HOFELDT F.D., KIDD G.S.

Lithium associated thyrotoxicosis.

The American Journal of Medicine, 1986, June, 80, 1245-1248.

53. MAC GREGOR G.A. Hyperthyroidism and a parathyroid adenoma complicating lithium treatment.

The Lancet, November 26th, 1977, 1129-1128.

54. MANCIET G., BALESTIC J.-P., MAURIAC L., KERN A.-M., IZZEDINE M., ROGER P., RIVIERE J., MAIRE J.-P.

Les hyperthyroïdies au cours des traitements par les sels de lithium.

Bordeaux Médical, 1979, 12, (20), 1307-1312.

55. MANZCP L.M.F. Thyrotoxicosis developing lithium treatment : case report.

New Zealand Medical Journal, 1974, 79, 782.

56. MERRY J. Lithium and thyrotoxicosis.

British Medical Journal, September 17th, 1977, 765.

57. MISUZU MORI, KOJI TAJIMA, YASUO ODA, IKUKO MATSUI, KAZUHIKO MASHITA, SEICHIRO TARUI

Inhibitory effects of lithium on the release of thyroid hormones from Thyrotropin-stimulated Mouse thyroids in a perfusion system.

Endocrinology, 1989, 124 (3), 1365-1369.

58. MOLIMARD F. Hyperthyroïdies sous lithium. Une observation et revue de la littérature.

Thèse pour l'obtention du Doctorat d'Etat en Médecine, Paris XIV, 1985, n°A113.

59. MONCRIEFF J. Lithium : evidence reconsidered.

British Journal of Psychiatry, 1997,171, 113-119.

60. MOTOSHI OKUMURA, YOH HIDAKA, SHOKO KURODA, KEIKO TAKEOKA, HISATO TADA, NOBUYUKI AMINO Increased serum concentration of soluble CD 30 in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997, 1757-1760.

61. MUSTELIN T., PÖSÖ H., IVANAINEN A., ANDERSSON L.C. Myo-inositol reverses lithium-induced inhibition of phosphoinositide turnover and ornithine decarboxylase induction during early lymphocyte activation.

European Journal of Immunology, 1986, 16, 859-861.

62. MYERS D.H. CARTER R.A. BURNS B.H. ARMOND A. HUSSAIN S.B. CHENGAPA V.K. A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of antithyroid antibodies. Psychological Medicine, 1985, 15, 55-61.

63. ORGIAZZI J. Auto-immunité thyroïdienne humaine in : LA THYROÏDE : De la physiologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique.

Sous la direction de :

J. LECLERE, J. ORGGIAZI, B. ROUSSET, J.-L. SCHLIENGER, J.-L. WEMEAU,
Partie 2, Chapitre 2, (31), 180-187. Paris, Expansion scientifique française, 1992.

64. ORGIAZZI J., MORNEX R. Signes et symptômes de la thyrotoxicose. In : LA THYROÏDE : De la physiologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique. Sous la direction de :

J. LECLERE, J. ORGGIAZI, B. ROUSSET, J.-L. SCHLIENGER, J.-L. WEMEAU,
Partie 5, Chapitre 3, (58), 346-350. Paris, Expansion scientifique française, 1992.

65. OOMEN H.A.P.C., SCHIPPERIJN A.J.M., DREXHAGE H.A., The prevalence of affective disorder and in particular of rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. Clinical Endocrinology, 1996, 45, 215-223.

66. PALLISGAARD G., FREDERIKSEN P.K. Thyrotoxicosis in a patient treated with lithium carbonate for mental disease. *Acta. Med. Scand.* , 1978, 204, 141-143.

67. PERSAD E., FORBATH N., MERKSEY H. Hyperthyroidism after treatment with lithium. *Can. J. Psychiatry*, November 1993, 38, 599-602.

68. POUTRAIN J., LEVESQUES H., GANCEL A., OZENNE G., VUILLERMET P., NOBLET C., MOORE N., COURTOIS H.

Hyperthyroïdie sous traitement par le lithium. *Thérapie*, 1991, 46, 339.

69. PRANGE A.J., HAGGERTY J.J., BROWNE J.L., RICE J.D. Marginal hypothyroidism in mental illness : preliminary assessments of prevalence and significance. In : **BUNNEY W.E., HIPPIUS H., LAAKMANN G., SCMAUSS M.** *Neuropsychopharmacology*, vol. 1, Berlin-Heidelberg :Springer-Verlag, 1990, 353-361.

70. RABIN P.L., EVANS D.C. Exophtalmos and elevated thyroxine levels in association with lithium therapy. *J. Clin. Psychiatry*, 1981, October, 42, 398-400.

71. REUS V.I., GOLD P., POST R. Lithium-induced thyrotoxicosis. *American Journal of Psychiatry*, 1979, May, 136, 724-725.

72. ROSSER R. Thyrotoxicosis and lithium. *British Journal of Psychiatry*, 1976, 128, 61-66.

73. SADOUL J.-L., KEZACHIAN B., FREYCHET P. Thérapeutique par lithium et hyperthyroïdie : pathologie causée ou facilitée par le lithium ? Revue de la littérature à propos d'un cas où l'hyperthyroïdie à été précédée d'une hypothyroïdie transitoire. *Annales d'Endocrinologie*, Masson éd. Paris 1993, 54, 353-358.

74. SALATA R., KLEIN I. Effect of the lithium on the endocrin system : A review. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 1987,110 ,130-136.

75. SCHLIENGER J.L. Les anticorps antithyroïdiens circulants. In : SOS THYROÏDE. Toute la vérité sur une glande peu ordinaire. Chapitre 5, 114-117. Paris, Editions Frison-Roche, 1998.

76. SHIMUZU M., HIROKA W.A.M., MANABE T., SHIMOZUMA K., SONOO H., HARADA T.

Lithium associated auto-immune thyroiditis. *J. Clin. Path.*, 1997, 50, 172-174.

77. SCHOENBERG M., TS'O O.T., MEISEL A.N. Graves' disease manifesting after maintenance lithium.

The Journal of Nervous and Mental Disease, 1979, 167, (9), 575-577.

78. SCHOU M. Le lithium. Guide pratique pour les médecins et les patients.

Paris, Presses Universitaires de France, 1984.

79. SCHOU M. Lithium in Meyer's Side effects of drugs, 13th edition,

Elsevier science B.V., M.N.G. Dukes editor, 1996, 81-87.

80. SIROTA D.K., COBIN R. H., FUTTERWEIT W., SEGAL R.L., JACOBS D.R., MERKER E. Hyperthyroidism in patient treated with lithium : report of nine cases.

The Mount Sinaï Journal of Medicine, 1992, January, 59, 79-81.

81. STRATAKIS C.A., CHROUSOS G.P. Transient elevation of serum thyroid hormone levels following lithium discontinuation.

European Journal of Pediatrics, 1996, 155, 939-941.

82. STÉRIN D., KRIVITZKY A., LEVY-KLOTZ B., DELZANT G.

Survenue d'une thyrotoxicose chez un homme traité par carbonate de lithium.

La Nouvelle Presse Médicale, 17 juin 1978, 7, n°24, 2171.

83. STEVENS A., LOWE J. La thyroïde in : *Histologie humaine* Collection De Boek Université, Paris-Bruxelles, De Boek et Larcier, 1997, 258-252.

83. THOMPSON C.J., BAYLIS P.H., Asymptomatic Graves' disease during lithium therapy.

Postgraduate Medical Journal, 1986, 62, 295-296.

84. TODD J., JERRAM T.C. Thyrotoxicosis during lithium treatment.

The British Journal of Clinical Practice, 1978, 32, 201-203.

85. TRANSBØLD I., CHRISTIANSEN C., BAASTRUP P.C. Endocrin effects of lithium. Hypothyroidism, its prevalence in a long term treated patients.

Acta Endocrinologica, 1978,87, 759-767.

86. TUCHMAN-DUPLESSIS H., HAEGEL P. Organogenèse in : Travaux pratiques et Enseignements Dirigés. Paris, Masson, 1970, 2, 30-31.

87. TURNBRIDGE W.M.G., EVERED D.C., HALL R., APPLETON D., BREWIS M., CLARK F. The spectrum of thyroid disease in a community : the whickham survey.

Clin. Endocrinol. 1977, 7, 481-493.

88. VALENTA L.J., ELIAS A.N., WEBER D.J. Hyperthyroidism and Propyltiouracil-induced agranulocytosis during chronic lithium carbonate therapy.

American Journal of Psychiatry, 1981, 138,1605-1607.

89. VOGEL P. Lithium and the thyroid.

Journal of Psychosocial Nursing, 1986, 24, 9-14.

90. WEBER E., COCHE E. Hyperthyroïdie après arrêt du lithium : coïncidence ou non.

La revue de Médecine interne, 1995, 16, 437-439.

91. WEETMAN A.P., MCGREGOR A.M., LAZARUS J.H., REES SMITH B., HALLR. The enhancement of immunoglobulin synthesis by human lymphocytes with lithium. Clinical Immunology and immunopathology, 1982, 22, 400-407.

92. WILSON R., McKILLOP J.H., CROCKETT G.T., PEARSON C., JENKINS C., BURNS F., BURNETT A.K., THOMSON J.A. The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease. *Clinical Endocrinology*, 1991, 34, 357-361.

93. WOLFF J. Iodure. Le système de transport actif in : *LA THYROÏDE : De la physiologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique.* Sous la direction de :

J. LECLERE, J. ORGGIAZI, B. ROUSSET, J.-L. SCHLIENGER, J.-L. WEMEAU,
Partie 1, Chapitre 2, (4), 17-24. Paris, Expansion scientifique française, 1992.

94. WOLFF J. Lithium interaction with the thyroïd gland in : *Lithium controversies and unresolved issues*, *Excerpta medica*,

Princeton N.J., Cooper T.B., Gershon S., Kunen S., Schou M. eds, 1979, 552-554.

95. WOLFF J., CHAIKOFF I. L. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulation of thyroid function. *J. Biol. Chem.* , 1948, 174, 555-564.

96. YASSA R., SAUNDERS A., NASTASE C., CAMILLE Y. Lithium-induced disorders : A prevalence study. *J. Clin. Psychiatry*, 1988 January, 49, 14-16.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Principales dysthyroïdies auto-immunes. **Page 28**

Tableau 2 : Les acteurs de ces troubles dysimmunitaires sont : **Page 29**

Tableau 3 : Hypothyroïdies et hyperthyroïdies primitives acquises de l'adulte. **Page 30**

Tableau 4 : Effets antithyroïdiens comparés de l'iode et du lithium. **Page 37**

Figure 1 : Dispositions embryologiques. **Page 12**

Figure 2 : Histologie thyroïdienne. **Page 14**

Figure 3 : Hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs. **Page 20**

Figure 4 : Schéma représentant la biosynthèse des hormones thyroïdiennes dans le thyrocyte. **Page 21**

Figure 5 : Axe hypothalamo-hypophysaire et rétrocontrôle. **Page 24**

Figure 6 : Effets inhibiteurs du lithium sur le métabolisme du thyrocyte et la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. **Page 34**

Figure 7 : Distribution des cas selon l'âge et le sexe. **Page 50**

Figure 8 : Antécédents dysthyroïdiens. **Page 51**

Figure 9 : Répartition des causes et durées de traitement par le lithiu. **Page 53**

Figure 10 : Dysthyroïdies et lithium. **Page 54**

Figure 11 : Répartition de la symptomatologie clinique sous lithium. **Page 57**

Figure 12 : Distribution des symptômes associés à l'hyperthyroïdie sous lithium. **Page 58**

Figure 13 : Examens para cliniques réalisés. **Page 60**

Figure 14 : Auto-immunité antithyroïdienne sous lithium. **Page 61**

Figure 15 : Distribution diagnostique globale. **Page 63**

Figure 16 : Traitement : arrête-t-on le lithium ? **Page 65**

Figure 17 : Lorsque l'hyperthyroïdie survient au décours de l'arrêt du lithium. **Page 66**

Figure 18 : Hyperthyroïdies survenues sous lithium. **Page 66**

Figure 19 : Groupe d'arrêt du lithium au diagnostic de l'hyperthyroïdie. **Page 68**

Figure 20 : Groupe poursuivant le lithium lors du traitement de l'hyperthyroïdie. **Page 69**

Figure 21 : Groupe dont l'arrêt du lithium au cours du traitement n'est pas précisé. **Page 72**

Table des matières

Introduction Page 10

PREMIERE PARTIE : Rappels fondamentaux

A. La thyroïde, disposition anatomique Page 11

1. Embryologie

2. Anatomie

3. Histologie

a- Cellules folliculaires

b- Cellules C

B. Métabolisme de l'iode et biosynthèse des hormones thyroïdiennes Page 16

1. Les apports iodés

2. Métabolisme de l'iode

3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

a- Capture des iodures par le thyrocyte

b- Transfert intracellulaire

c- Organification et couplage

d- Sécrétion hormonale

4. Physiologie de la sécrétion thyroïdienne Page 19

a- Métabolisme des hormones thyroïdiennes

b- La TSH

c- Activité cellulaire des hormones thyroïdiennes

d- Facteurs régulateurs de la fonction thyroïdienne

- *Axe hypothalamo-hypophysaire*
- *Rétrocontrôle*
- *L'iode*
- *Autres facteurs*

5. Pathologies de la thyroïde et système immunitaire

- Pathologies dues à l'iode
- Pathologies dysimmunitaires

C. Le lithium

Page 31

1. Historique

2. Pharmacocinétique

3. Eléments de pharmacologie clinique

4. Surdosage

5. Thyroïde et lithium

a- Effets antithyroïdiens

- Causes directes

Une phase aiguë

Une phase chronique

- Des cause indirectes dysimmunitaires

b- Thyrotoxicoses et lithium

DEUXIEME PARTIE : Observation médicale

A. Antécédents principaux	Page 37
1. Personnels :	
• <i>Médicaux</i>	
• <i>Facteurs de risques cardio-vasculaires</i>	
• <i>Chirurgicaux</i>	
2. Familiaux :	
B. Le traitement en cours comprend	Page 40
C. Histoire de la maladie	
D. Biologie sanguine	Page 42
E. Biologie urinaire	
F. Imagerie	Page 43
G. Diagnostic retenu	
H. Traitement	Page 45
I. Evolution	
1. Clinique	
2. Biologique	
3. L'imagerie	

TROISIEME PARTIE : analyse de la littérature

A. Epidémiologie	Page 49
B. Antécédents thyroïdiens	Page 52
1. Personnels	
2. Familiaux	
C. Causes, durées et modalités du traitement par le lithium	Page 52
1. Distribution pathologique	
2. Forme galénique et modalités d'administration du lithium	
3. Durées de traitement	
4. Observance thérapeutique	
5. Traitements associés	
D. Symptomatologie clinique thyroïdienne	Page 56
E. Examens complémentaires	Page 59
1. Biologie	
• Dosages hormonaux	
• Auto-immunité antithyroïdienne	
• Typage HLA	
• Anatomopathologie	
2. Imagerie	Page 62
• Echographies	
• Scintigraphies	

F. Diagnostic étiologique Page 64

G. Traitements Page 66

1. Groupe des hyperthyroïdies apparues à l'arrêt du lithium
2. Groupe des hyperthyroïdies survenues sous lithium ou à la reprise de celui-ci
 - a- Arrêt du lithium
 - b- Poursuite du traitement par le lithium
3. Groupe dont l'attitude thérapeutique vis à vis du lithium n'est pas exprimée

QUATRIEME PARTIE

A. Epidémiologie Page 73

B. Antécédents dysthyroïdiens Page 74

C. Traitement en cours Page 74

1. Le lithium

2. Traitements associés

D. Expression clinique Page 76

E. Examens complémentaires Page 77

1. Biologie

a- Hormonologie

b- Auto-immunité

α - L'action dysimmunitaire antithyroïdienne du lithium

β - Troubles affectifs et auto-immunité antithyroïdienne

- c- Groupe HLA
- d- Autres dosages
- e- Iodémie, iodurie

2. Imagerie

F. Evolutions et traitements Page 81

G. Analyse diagnostique Page 81

1. *Vingt-neuf maladies de Basedow*
2. *Onze goitres uni ou multinodulaires*
3. *Les thyroïdites représentent quinze cas*
4. *Vingt-trois thyrotoxicoses d'étiologie inconnue*

H. Diagnostic étiologique Page 87

I. Synthèse Page 88

1. Etre en hyperthyroïdie sous lithium
2. L'imputabilité du lithium

Conclusion Page 92

Annexe 1 : Quelques médicaments usuels contenant de l'iode. Page 93

Annexe 2 : Médicaments comportant du lithium comme principe actif. Page 94

Annexe 3 : Distribution des anticorps antithyroïdiens. Page 95

Annexe 4 : Publications mentionnant l'association lithium et hyperthyroïdie. Page 96

Index bibliographique	Page 97
Liste des tableaux et figures	Page 109
Table des matières	Page 110

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 165.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RÉSUMÉ

Nous exposons le cas d'une patiente maniaco-dépressive de 37 ans originaire de la Dordogne ayant pour seul antécédent dysthyroïdien une tante hypothyroïdienne. Elle développe une hyperthyroïdie sous traitement par carbonate de lithium (400mg 4 fois par jour depuis dix ans) au décours d'affections ORL répétées. Au syndrome de thyrotoxicose modéré s'ajoute un petit goitre ferme indolore et une polyuropolydipsie authentifiée. Les taux sanguins de TSH ultrasensible de T3L et T4L confirment l'impression clinique d'hyperthyroïdie. Echographie et scintigraphie au Tc99m montrent un aspect hétérogène en faveur d'une thyroïdite. L'arrêt du lithium est décidé (remplacement par carbamazépine) conjointement avec la mise sous carbimazole à doses dégressives. Ces prescriptions permettront une évolution favorable en deux mois, sans récurrence ultérieure.

Nous discutons de ce cas, confronté à la littérature (78 observations), afin de dégager des éléments d'explication du rôle du lithium dans le développement de ces maladies thyroïdiennes. Facilitation ou induction d'une prédisposition sous jacente ? La plupart des cas relatés ont développé une maladie thyroïdienne authentique, avec mécanisme auto-immun. Mais des éléments tangibles physiopathologiques et expérimentaux suggèrent un rôle du lithium dans leur déclenchement. Il pourrait s'agir d'un échappement à l'effet Wolff-Chaikoff (par analogie à l'iode Basedow) ou d'un mécanisme auto-immun (activité immunomodulatrice).

Mots clefs :

Hyperthyroïdie

Lithium

Auto-Immune, maladie