

THYROÏDE ET TROUBLES DE L'HUMEUR

Dr Danièle LE GUILLOUZIC

Hôpital Paul Guiraud (Villejuif) et hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris)

Le docteur Le Guillouzic est endocrinologue. Elle travaille à mi-temps dans un établissement psychiatrique, l'hôpital Paul Guiraud à Villejuif (où elle traite surtout les problèmes liés au surpoids et au syndrome métabolique chez les patients sous anti-psychotiques) et à mi-temps à l'APHP où elle prend en charge les pathologies thyroïdiennes.

INTRODUCTION :

Le sujet de ce soir concerne les troubles fonctionnels de la thyroïde (nous ne verrons pas les problèmes de nodules, cancer) et leur retentissement sur l'humeur, notamment quand ils surviennent au cours d'une affection psychiatrique préexistante.

Nous étudierons, dans un premier temps, le fonctionnement de la glande thyroïdienne.

Puis, nous verrons que les pathologies psychiatriques, en l'absence de trouble du fonctionnement de la thyroïde, peuvent avoir des répercussions sur le bilan biologique thyroïdien.

Nous aborderons ensuite les manifestations psychiques au cours des dysthyroïdies (hypo ou hyperthyroïdie), en l'absence de pathologie psychiatrique préexistante.

Puis la dysthyroïdie quand elle survient chez un patient ayant déjà une maladie psychiatrique.

Nous évoquerons rapidement les situations particulières du post-partum et de la péri-ménopause.

Enfin, nous parlerons de la maladie bipolaire avec le problème du lithium et de l'auto-immunité thyroïdienne.

I) LE FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE :

L' AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-THYROIDIEN :

La thyroïde est une petite glande située à la face antérieure du cou. Elle a une forme de papillon, Elle est palpable, échographiable.

Elle fait partie des glandes contrôlées par l'hypothalamo-hypophyse (comme la corticosurrénale – également impliquée dans la dépression- les glandes génitales) : l'hypothalamus secrète une hormone

qu'on appelle la TRH qui stimule l'hypophyse qui va sécréter la TSH laquelle stimule la sécrétion hormonale thyroïdienne.

La thyroïde va sécréter, sous l'influence de la TSH, 2 hormones la T4 ou thyroxine (tétraiodothyronine) et la T3 ou tri-iodothyronine qui sont des petits acides aminés qui ne diffèrent l'un de l'autre que par un atome d'iode.

La thyroïde sécrète 100% de la T4 et 20% de la T3, les 80% restant provenant d'une conversion périphérique au niveau du foie et du rein par perte d'un atome d'iode de la T4. Les hormones thyroïdiennes agissent au niveau des tissus cibles en se fixant sur des récepteurs nucléaires.

Ces 2 hormones entrent dans toutes les grandes fonctions de l'organisme. Elles sont indispensables, chez l'embryon, au développement et à la maturation du système nerveux central et interviennent, après la naissance, sur la thermogénèse, le rythme et fonctionnement du cœur, le transit intestinal, l'humeur. Ce sont des hormones indispensables à une vie normale. Quand on est euthyroïdien, on a un cœur qui bat normalement, à 80 pulsations par minute. Quand on est hypothyroïdien, on vit au ralenti (« à 50km/h »), et quand on est en hyperthyroïdie, tout est accéléré (« on vit à 130km/h »).

Les hormones thyroïdiennes, une fois secrétées par la thyroïde, sont capables d'aller freiner en retour la sécrétion de l'hypothalamo-hypophyse. C'est la base des bilans biologiques thyroïdiens. Les progrès ont été considérables en quelques décennies, notamment pour le dosage de la TSH. On parle de TSH « ultrasensible » pour dire qu'on sait maintenant détecter les valeurs très basses (« dosage de 3^{ème} génération » depuis les années 90).

C'est important de connaître ce schéma car, dans la mesure où la plupart des troubles du fonctionnement de la glande sont primitivement thyroïdiens, on aura un retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Si la thyroïde fonctionne trop d'elle-même (pour diverses raisons), cela va freiner la TSH et on aura une TSH basse. Cela veut dire qu'il y a une hyperthyroïdie primitivement thyroïdienne.

Si la thyroïde est atteinte par une pathologie qui fait qu'elle ne peut pas fonctionner correctement, en amont, la TSH s'élève. C'est l'hypothyroïdie.

C'est plus compliqué que cela car sur cet hypothalamo-hypophysaire interviennent aussi des neurotransmetteurs : sérotonine, dopamine, somatostatine (hormone qui inhibe la sécrétion de la plupart des autres glandes) et le cortisol (qui intervient en inhibant la sécrétion de TSH).

LES HORMONES THYROIDIENNES

Ce sont des acides aminés iodés. La T3 ressemble à la T4, elle a simplement un atome d'iode en moins.

La T4 a une demi vie de 8 jours et est exclusivement produite par la thyroïde.

La T3 a une demi vie d'1 jour, est produite pour 20% par la thyroïde et 80% par une conversion périphérique (perte d'un atome d'iode) au niveau du foie et du rein (du système nerveux central aussi).

Le cycle majeur de dégradation de ces hormones est la perte d'atomes d'iode (désiodation).

En l'absence de trouble du fonctionnement de la thyroïde, il existe des situations, certaines maladies psychiatriques en font partie, où cette désiodation ne se fait pas correctement : les états de dénutrition, les maladies chroniques graves extrathyroïdiennes comme l'insuffisance rénale ou hépatique. Les personnes sont euthyroïdiennes mais ont une T3 basse.

Les hormones thyroïdiennes circulent dans le sang sur des protéines de transport : TBG (Thyroxin Binding Globulin), Transthyrétine ou préalbumine et Albumine.

La transthyrétine est intéressante en psychiatrie : elle permet à la T4 de passer la barrière hémato-encéphalique (la barrière du système nerveux central). On a montré que dans certaines dépressions sévères, il y avait une baisse de cette protéine de transport.

II) LE RETENTISSEMENT DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES SUR L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO- THYROIDIEN

En l'absence de trouble du fonctionnement de la thyroïde, certaines pathologies psychiatriques ont un retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien :

Auparavant, on faisait 2 tests pour juger de la sévérité d'une dépression : le test au Dectacyl et le test au TRH car on avait observé que dans les dépressions graves, on pouvait avoir une TSH qui ne s'élevait pas sous TRH (test devenu obsolète avec les dosages ultra-sensibles de la TSH).

En effet, les personnes déprimées peuvent avoir une TSH en dessous de la normale (qui est de 0,3 / 0,4mU/l) : leur TSH, sans être effondrée, est abaissée. C'est important de savoir cela car avec l'amélioration du tableau dépressif, la personne va ramener sa TSH dans des valeurs normales et on pourra écarter l'hypothèse d'une anomalie du fonctionnement de la thyroïde (hyperthyroïdie).

De même, on a observé, chez les personnes déprimées, la disparition du pic nocturne de la TSH alors que normalement, celle-ci monte légèrement au moment de l'endormissement.

On peut également voir une diminution de la protéine de transport et - probablement - de la désiodation au niveau du système nerveux central.

Autre profil particulier observé notamment chez les patients hospitalisés (« in patient ») en psychiatrie : le syndrome de basse T3, qui est normalement l'apanage des états de dénutrition ou des maladies graves extra-thyroïdiennes.

Enfin, on peut voir, lors des états délirants aigus, une T4 libre un peu supérieure à la normale. Ces anomalies du bilan thyroïdien, même si elles sont à surveiller, ne sont pas le signe d'un trouble du fonctionnement de la glande : elles sont réversibles avec la sortie de l'épisode aigu (disparaissent après 15 jours de traitement par anti-psychotique ou anti-dépresseur).

III) LES DYSTHYROIDIES

Que ce soit l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie, il s'agit le plus souvent de dysthyroïdies primaires : la plupart du temps c'est la glande elle-même qui est atteinte et non l'hypothalamus ou l'hypophyse.

La TSH sera donc le paramètre essentiel pour faire le diagnostic. C'est pourquoi, avec les dosages ultra-sensibles, on fait, depuis les années 90, le diagnostic des formes frustes c'est-à-dire infra ou sub cliniques de dysthyroïdie.

Cela veut dire que, dans le bilan thyroïdien, seule la TSH est anormale. Maintenant, les recommandations (les ACBUS : accords de bon usage de soin) préconisent de ne plus faire systématiquement le dosage de la T3. Ceux de la TSH et T4 suffisent.

A côté des médicaments et des pathologies nodulaires toxiques (qui s'accompagnent d'une hypersécrétion), ce sont essentiellement les maladies auto-immunes qui sont responsables de ces troubles du fonctionnement de la thyroïde.

Pour l'hypothyroïdie, ce sont les formes frustes qui sont les plus fréquentes. Elles sont diagnostiquées au stade débutant, chez des femmes de plus en plus jeunes, autour de la trentaine alors que dans les années 70-80, on traitait l'hypothyroïdie (clinique) chez les femmes de 50 ans.

Si la TSH est le paramètre le plus sensible pour le diagnostic des dysthyroïdies, c'est aussi une hormone qui se réajuste très lentement. Il faut attendre un certain délai (2 à 3 mois voire plus) après la prescription d'hormone thyroïdienne pour que la TSH se normalise. Cela est généralement mal connu des médecins généralistes qui prescrivent les bilans trop tôt.

1- CAUSES DES TROUBLES DU FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE

L'HYPOTHYROIDIE

Elle est causée essentiellement par les maladies auto-immunes parmi lesquelles domine la thyroïdite chronique auto-immune ou maladie de Hashimoto.

Cette affection a une prédominance féminine et une prévalence qui augmente avec l'âge. Elle est caractérisée par une élévation des anticorps anti-thyroperoxydase (ou anti-TPO). La thyroperoxydase est une protéine nécessaire à la formation des hormones thyroïdiennes. Ces anticorps n'ont pas de rôle pathogène. Le goitre n'est pas très gros, ferme à la palpation. En échographie, il est particulier car il ne donne que très peu d'écho alors que les glandes en donnent toujours beaucoup. Il est également d'une grande hétérogénéité.

Autre cause : atrophie du corps thyroïde. C'est une forme de la maladie de Hashimoto.

On peut aussi être hypothyroïdien après ablation de la thyroïde (actuellement, quand on opère, on effectue, le plus souvent, des thyroïdectomies totales), ou encore après un traitement par iode radioactif (pour traiter une hyperthyroïdie).

Enfin, l'hypothyroïdie peut être causée par certains médicaments : iode, surdosage d'anti-thyroïdiens (le néomercazole® par exemple) pour une personne souffrant d'hyperthyroïdie, interféron ou cytokines donnés pour certaines pathologies hématologiques ou hépatiques, et enfin, le lithium.

L'HYPERTHYROIDIE

Il y a 2 causes majeures à l'hyperthyroïdie acquise ou primitivement thyroïdienne :

La maladie de Basedow : C'est une maladie auto-immune dans laquelle des anticorps stimulent la thyroïde (dosage des anticorps anti récepteurs de la thyroïdostimuline ou TRAK). Elle est caractérisée par une prédominance féminine, un goitre modéré. Il peut également y avoir des signes oculaires : une exophtalmie discrète, rétractation de la paupière supérieure, un œdème palpébral, des troubles oculomoteurs.

La thyroïde est hyper fixante en scintigraphie et en échographie donne peu d'échos.

Le goitre nodulaire toxique (goitre = glande thyroïde dont la taille est supérieure à la normale). C'est un goitre qui a vieilli. Les nodules se mettent, spontanément ou à la faveur d'un apport iodé, à trop fonctionner. On peut traiter par iode radioactif (le plus souvent) ou opérer.

2 – LE RETENTISSEMENT PSYCHIQUE DES DYSTHYROIDIES

On les dépiste à un stade fruste et, même à ce stade, elles peuvent s'accompagner, pour toute personne, de troubles psychiques, troubles de l'humeur essentiellement et anxiété (ces troubles peuvent être dilués dans le tableau de l'hypo ou hyper thyroïdie ou présents au premier plan).

En cas d'affection psychiatrique préexistante, toute dysthyroïdie est un facteur de déséquilibre de cette pathologie.

LES MANIFESTATIONS PSYCHIQUES DE L'HYPOTHYROIDIE

Elles relèvent de la sphère anxio-dépressive : jusqu'à 30% des sujets avec hypothyroïdie auraient une dépression. Parmi tous les signes de la dépression, il s'agit essentiellement de la sphère cognitive avec le ralentissement ou aboulie (càd difficulté à démarrer), l'anhédonie (càd l'impossibilité d'être heureux), la perte d'intérêt, le repli sur soi (et dans une moindre mesure les autres symptômes de la dépression que sont la douleur morale, les plaintes somatiques). Ces symptômes cognitifs peuvent exister a minima càd ne se révéler que lorsqu'on interroge le patient ou son entourage ou passer pour banals dans la période de péri-ménopause (fatigue...).

Le retentissement de l'hypothyroïdie sub-clinique a fait l'objet de nombreuses publications. Par exemple, le risque de dépression est multiplié par 4 chez le sujet de plus de 60 ans.

L'hypothyroïdie est-elle un facteur de trouble de l'humeur ?

Une étude prospective comparant 3 cohortes de sujets hospitalisés soit pour ostéoarthrite, soit pour goitre avec fonctionnement normal soit pour hypothyroïdie a mis en évidence que le fait d'avoir une hypothyroïdie donnait un risque accru d'être hospitalisé ultérieurement pour trouble de l'humeur, et ce plus pour la femme que pour l'homme.

L'hypothyroïdie survenant chez une personne dépressive (uni ou bipolaire) :

On s'est demandé s'il y avait plus d'hypothyroïdiens chez les personnes déprimées qu'en population générale.

En fait, la plupart des dépressifs sont euthyroïdiens mais on a trouvé des différences selon le contexte càd selon que la personne déprimée est ou n'est pas hospitalisée : il y a chez les sujets hospitalisés pour dépression, plus d'hypothyroïdie subclinique (6 à 17%) que dans la population générale.

Chez les dépressifs suivis en ambulatoire, il n'apparaît pas de différence (3 à 5%).

Il n'apparaît pas de différence non plus chez les sujets dépressifs, suivis en ambulatoire, dans la réponse aux antidépresseurs qu'ils soient hypo ou euthyroidiens.

On a proposé de donner des hormones thyroïdiennes dans 2 situations : pour rendre répondeur aux antidépresseurs un non répondeur (après 2 ou 3 semaines de traitement) ou pour accélérer la réponse aux antidépresseurs. Or les études sur ce sujet sont critiquables : elles ont, d'une part, été faites avec les « anciens » antidépresseurs : les tricycliques et non ceux de la dernière génération càd les IRS et n'ont, d'autre part, porté que sur un petit nombre de patients dont on ne précise pas le statut thyroïdien. Il n'y a donc pas de consensus en psychiatrie sur ce traitement adjuvant.

Dernier point intéressant : le contexte auto-immun rencontré dans les dépressions réfractaires :

D'après une étude, 52% des sujets souffrant de dépression réfractaire avaient une hypothyroïdie infra clinique.

LES MANIFESTATIONS PSYCHIQUES DE L'HYPERTHYROIDIE

Elles sont plus variées qu'en matière d'hypothyroïdie :

Les signes de la sphère anxio-dépressive sont fréquents, avec les attaques de panique, l'anxiété, l'irritabilité mais aussi tous les troubles liés à l'hyper-fonctionnement de la glande : changements d'humeur, troubles du sommeil, troubles de la concentration. On peut également rencontrer de l'hypomanie voire des tableaux de psychose.

Il est important de savoir que les signes d'anxiété et de dépression peuvent persister alors que le sujet est redevenu euthyroïdien. Il faut en tenir compte car cela peut nécessiter un traitement adapté.

D'autres études ont montré un comportement associable, quelque cas d'homicides en cas de bouffées délirantes (maladie de Basedow), apathie ou confusion chez le sujet âgé ou encore troubles du comportement avec agressivité chez l'adolescent.

Plus rarement, on a pu voir des psychoses (dysthymiques) contemporaines d'hyperthyroïdies (causées par une maladie de Basedow, un goitre multinodulaire toxique...). Une étude a montré une prédominance féminine pour ces cas de psychose (accès maniaque, schizophrénie ou autre) et parfois des antécédents psychiatriques, essentiellement des psychoses puerpérales.

L'évolution a été favorable dans plus de la moitié des cas sous antithyroïdiens de synthèse et psychotropes.

Sur un terrain psychiatrique connu, l'hyperthyroïdie est un facteur de déséquilibre de la première pathologie : possibilité de rechute délirante, de décompensation d'une maladie uni ou bipolaire.

C'est également un facteur de risque de révélation de troubles thymiques chez un sujet prédisposé (terrain familial ou troubles du post-partum).

LE POST-PARTUM ET LA PERI-MENOPAUSE

Le post-partum comme la péri-ménopause, sont des périodes de la vie des femmes où les dépressions sont fréquentes : de 10 à 15% de dépressions dans le premier cas (on peut également rencontrer des psychoses puerpérales) et 20% dans le deuxième. Ces phases de dépression peuvent s'accompagner d'un trouble du fonctionnement de la thyroïde associé au trouble thymique :

Thyroïdite du post-partum :

A distinguer des thyroïdites virales (hyperthyroïdie caractérisée par des douleurs au niveau du cou) et des thyroïdites auto-immunes sporadiques.

Schématiquement, une hyperthyroïdie survient 3 mois après l'accouchement, suivie d'une hypothyroïdie à 6 mois puis d'un retour à la normale. Pendant cette période d'hyper ou hypothyroïdie, la femme n'est pas bien. On ne la traite pas avec des anti-thyroïdiens (on ne donne que des bêtabloquants pour calmer les palpitations et la fatigue).

Au moment de la péri-ménopause, on peut également voir des dépressions et hypothyroïdies. On sait que la prévalence des anticorps anti-thyroperoxydase augmente avec l'âge de la femme. Plus le temps passe, plus les femmes ayant des anticorps élevés ont un risque de développer une hypothyroïdie (hypothyroïdie fruste le plus souvent).

Des études ont montré qu'en l'absence de trouble du fonctionnement de la thyroïde, le fait d'avoir des anticorps anti-TPO élevés était un facteur de vulnérabilité dépressive. C'est pourquoi il a été conseillé de doser ces anticorps assez tôt dans la vie des femmes (au moment du premier enfant) pour effectuer un suivi, si nécessaire.

LE LITHIUM

Il est utilisé comme régulateur de l'humeur depuis plusieurs dizaines d'années

Il a une action anti-thyroïdienne. Il empêche la libération des hormones thyroïdiennes. Il a même pu être proposé comme traitement dans certaines hyperthyroïdies.

On peut voir sous Lithium des goitres avec sécrétion hormonale normale et des hypothyroïdies.

L'hypothyroïdie est souvent modérée, à prédominance féminine et ne contre-indique pas la poursuite du traitement par lithium. Elle doit simplement être compensée.

Le lithium, in fine, ne paraît pas immuno-inducteur mais favorise par son action anti-thyroïdienne la survenue d'une hypothyroïdie d'autant plus que l'on aura des anticorps anti-TPO élevés et que l'on est en présence d'une femme de plus de 50 ans.

Le bilan initial, avant instauration du traitement par Lithium doit comporter non seulement le dosage de la TSH mais aussi celui des anticorps anti-TPO et une échographie de la thyroïde. C'est important de dépister les anomalies échographiques car elles précèdent peut-être l'augmentation de ces anticorps.

La surveillance sous lithium comporte le dosage de la TSH à 6 mois puis une fois par an et, en présence d'anomalies échographiques, une nouvelle échographie à 6 mois, puis tous les 2/3 ans.

(Les anticorps seront à re-contrôler, quand il n'étaient pas élevés et ce chez le femme de 50 ans).

LA MALADIE BIPOLAIRE ET L'AUTO-IMMUNITE THYROIDIENNE

Plusieurs études ont montré une fréquence accrue de thyroïdites auto-immunes (anticorps anti-TPO élevés) indépendamment d'un traitement par le lithium et d'un trouble du fonctionnement de la thyroïde chez les sujets bipolaires (même chose pour les psychoses à cycle rapide).

L'une d'elles a montré que les sujets bipolaires avaient une prévalence plus grande de thyroïdite auto-immune par rapport à la population générale sans que l'on retrouve chez eux ni la prédominance féminine, ni l'élévation avec l'âge. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les sujets selon qu'ils aient eu du lithium, soient actuellement sous lithium ou n'en n'aient jamais eu.

D'après cette étude, une personne qui est bipolaire, qui a des anticorps anti-TPO élevés et qui a ou a eu du lithium, a un risque non négligeable de développer une hypothyroïdie. A l'inverse, un bipolaire sans traitement par lithium sans élévation des anticorps anti-TPO n'a pas de risque particulier. Celui qui n'a qu'un de ces 2 paramètres présente un risque intermédiaire.

Il y a donc des arguments pour montrer qu'il y a très probablement, au cours des affections bipolaires, un contexte thyroïdien auto-immun qui n'est pas négligeable et qu'il faut rechercher avant et pendant un traitement par le lithium.

En conclusion, on peut dire que des profils thyroïdiens particuliers peuvent être rencontrés au cours des affections psychiatriques : une TSH basse dans certaines dépressions, une élévation modérée de la T4 au cours de certaines pathologies psychiatriques aiguës, parfois une T3 basse.

Un trouble du fonctionnement de la thyroïde, même fruste, peut s'accompagner de trouble de l'humeur et déséquilibrer une pathologie psychiatrique préexistante.

La pathologie thyroïdienne auto-immune domine : il faut penser à doser la TSH mais aussi les anticorps anti-thyroperoxydase lors d'un trouble bipolaire avant et pendant un traitement par lithium mais aussi lors d'une dépression résistante aux antidépresseurs ou d'une dépression du post-partum ou de la péri-ménopause.

Nous tenons à remercier le Dr Danièle Le Guillouzic pour sa relecture attentive.
