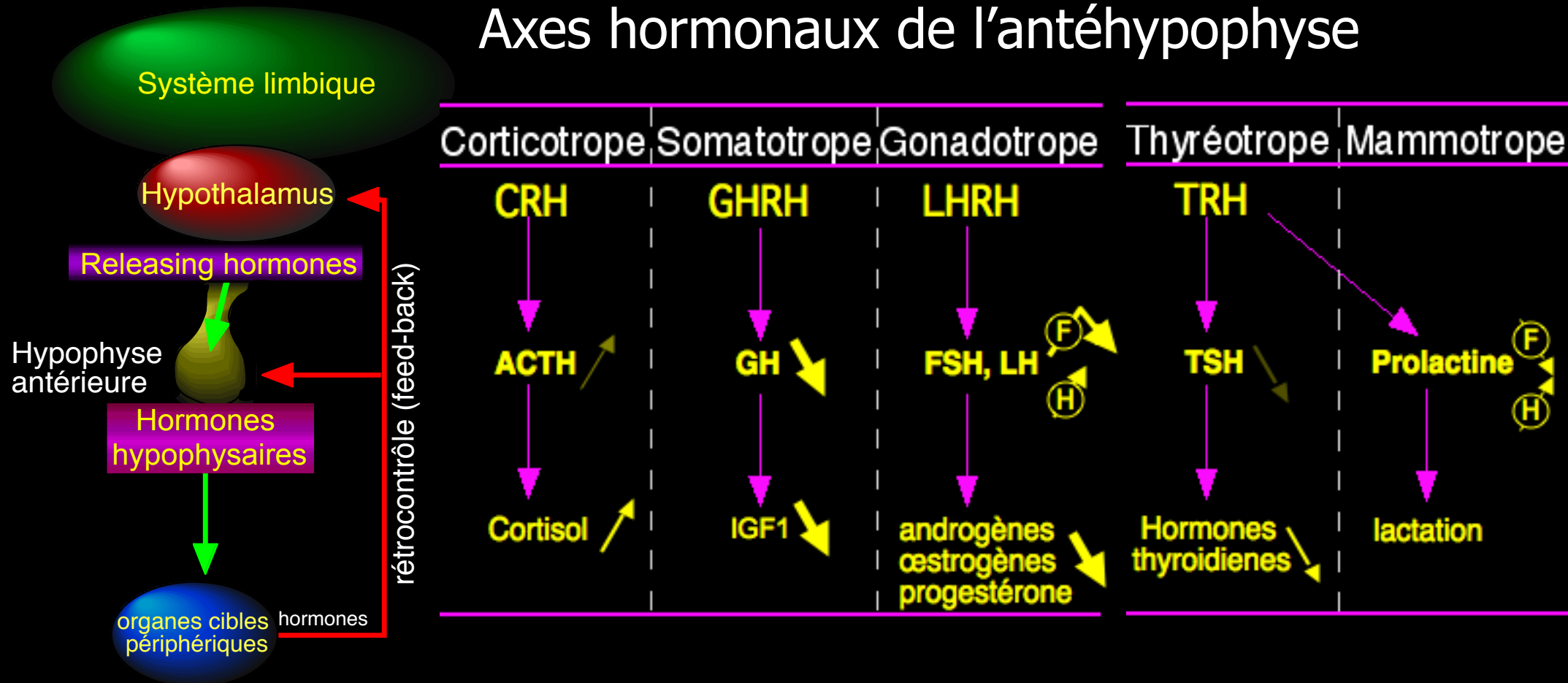


Modifications Hormonales et Vieillessement

Dr Fabrice Duval
Chef du pôle 8/9 de Psychiatrie Adulte
Centre Hospitalier - Rouffach

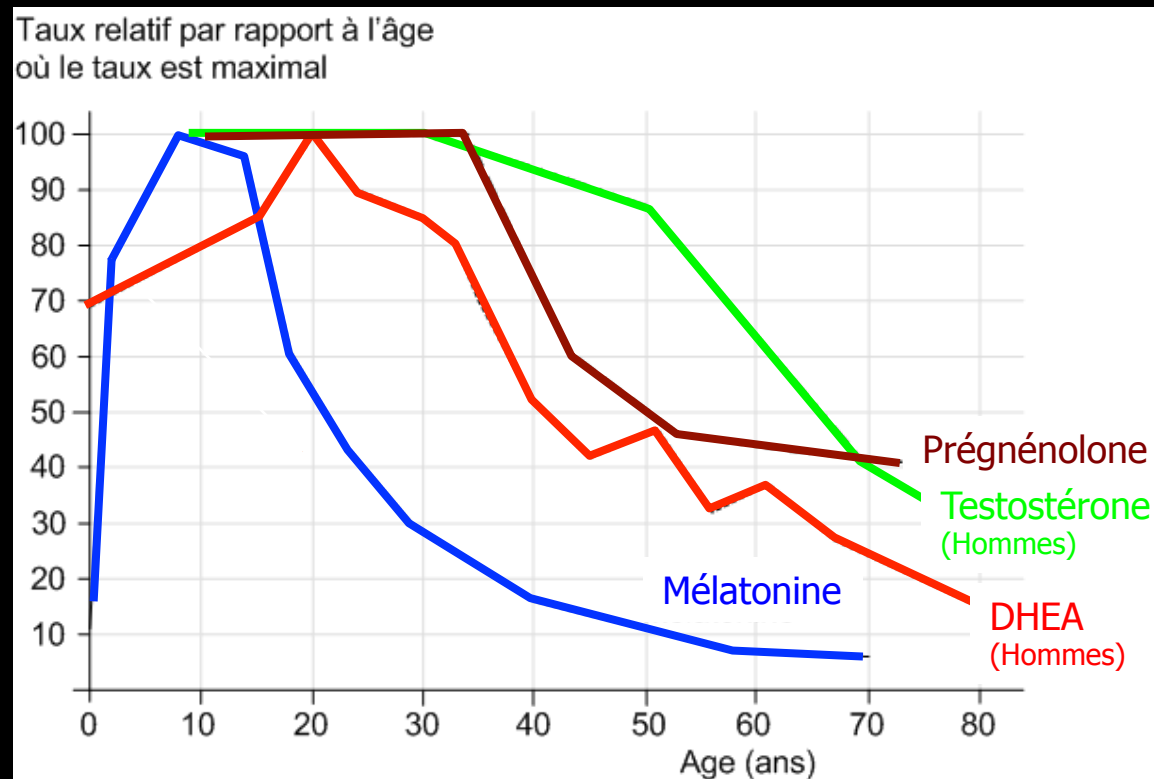
Modifications hormonales et âge

Axes hormonaux de l'antéhypophyse



Taux moyens d'hormones et âge

Wu et al., 2005; Minaker KL, 2011; Samaras et al. , 2013



Hormones de jeunesse...

BOOSTEZ VOS **PERFORMANCES** !

Tous nos conseils
Pour augmenter
Votre **taux de GH**

Vente en ligne
de **DHEA** !



Ma
Wolins
Nous serons
toujours
jeunes
et
beaux



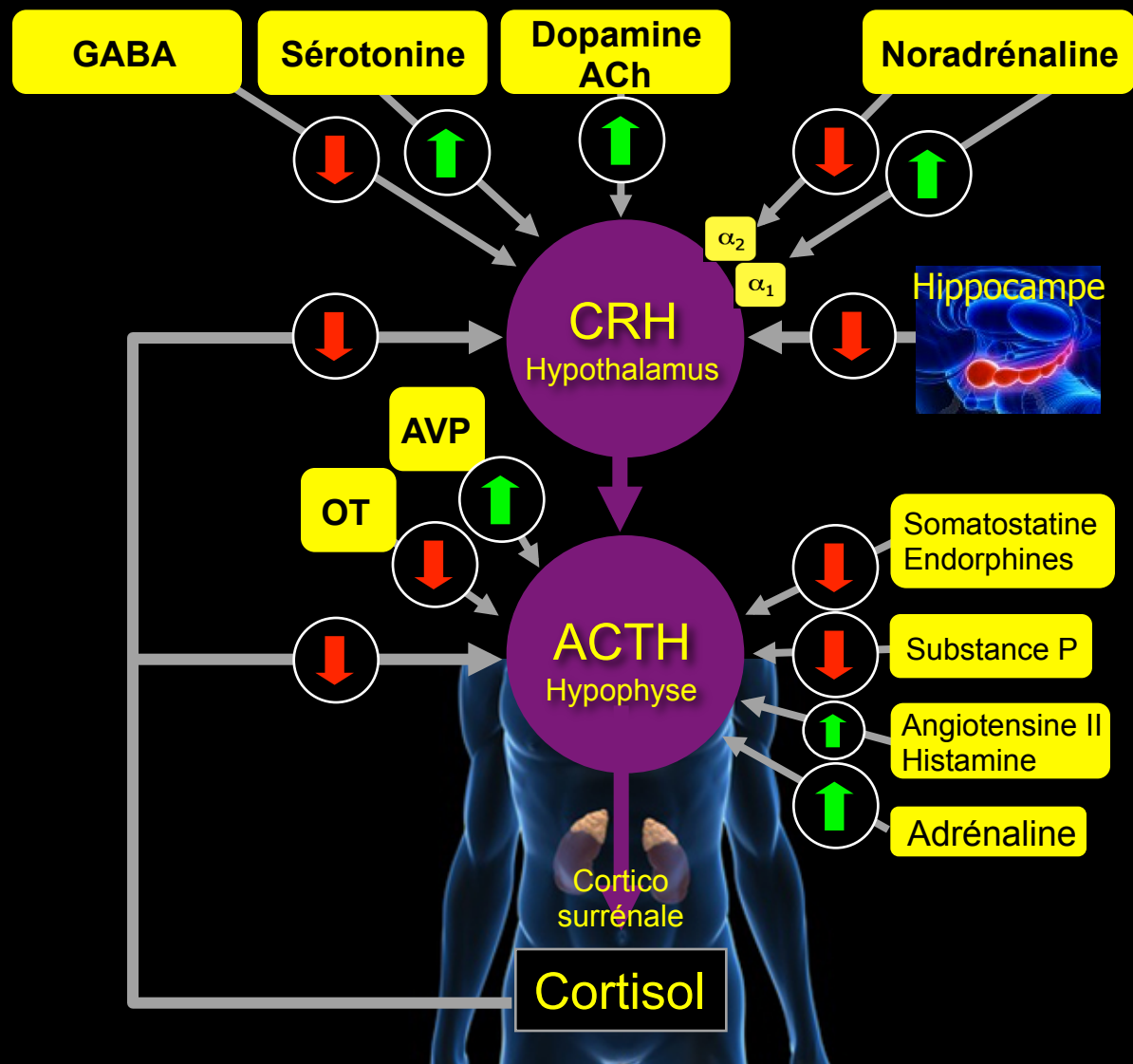
Vente en ligne de
Melatonine !



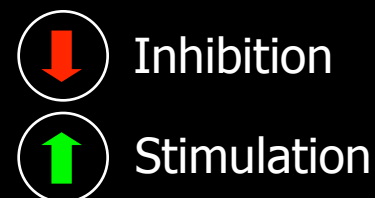
[cliquez ici >>](#)



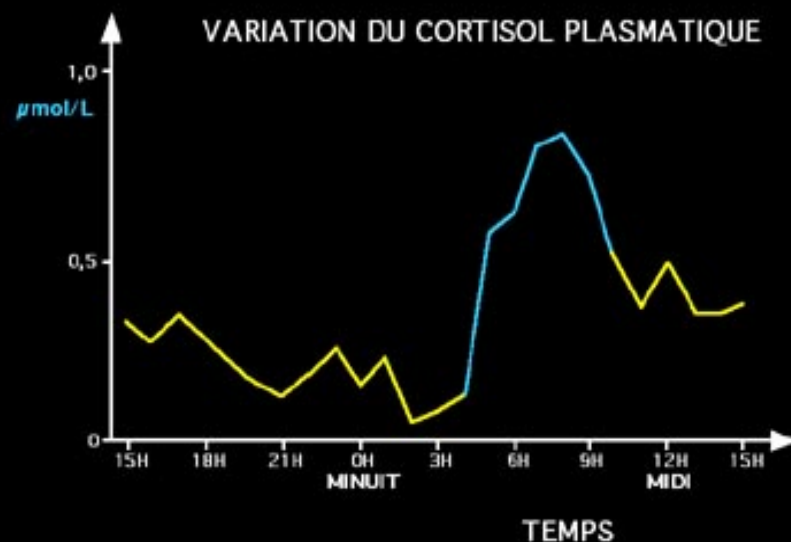
Régulation de l'axe corticotrope



Duval F., *EMC-Psychiatrie*. 37-640-A10, 2016:1-27.

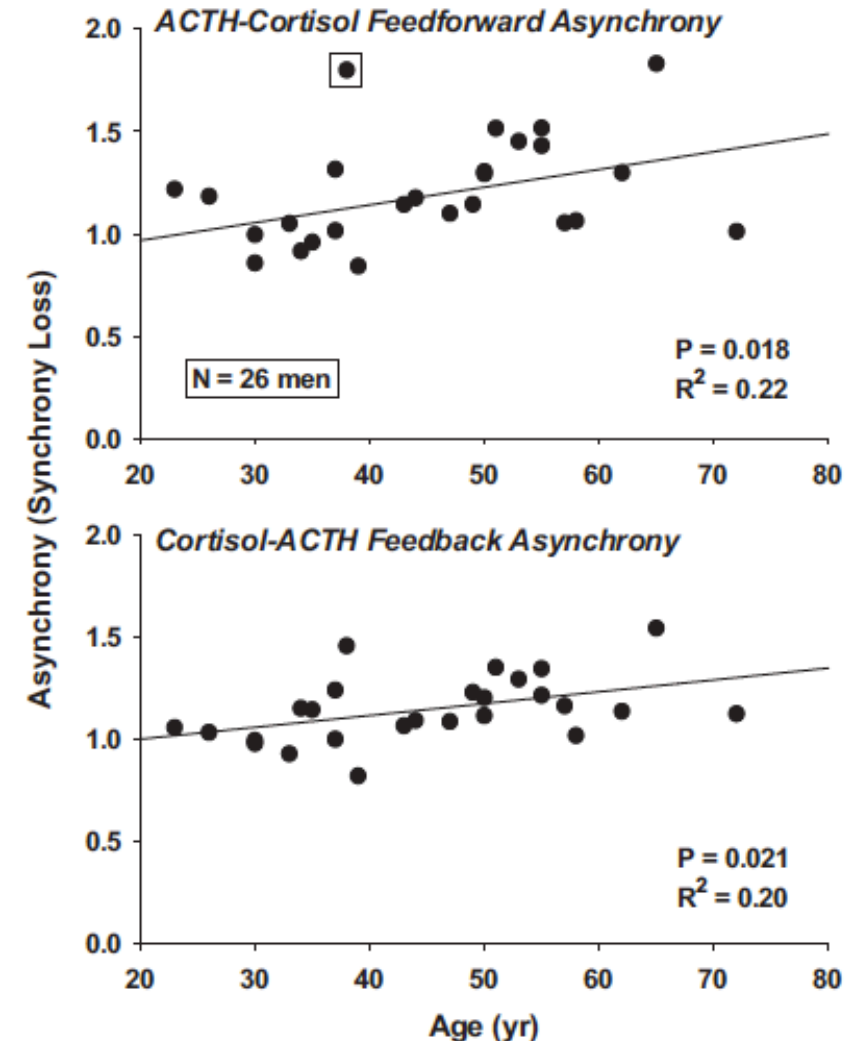
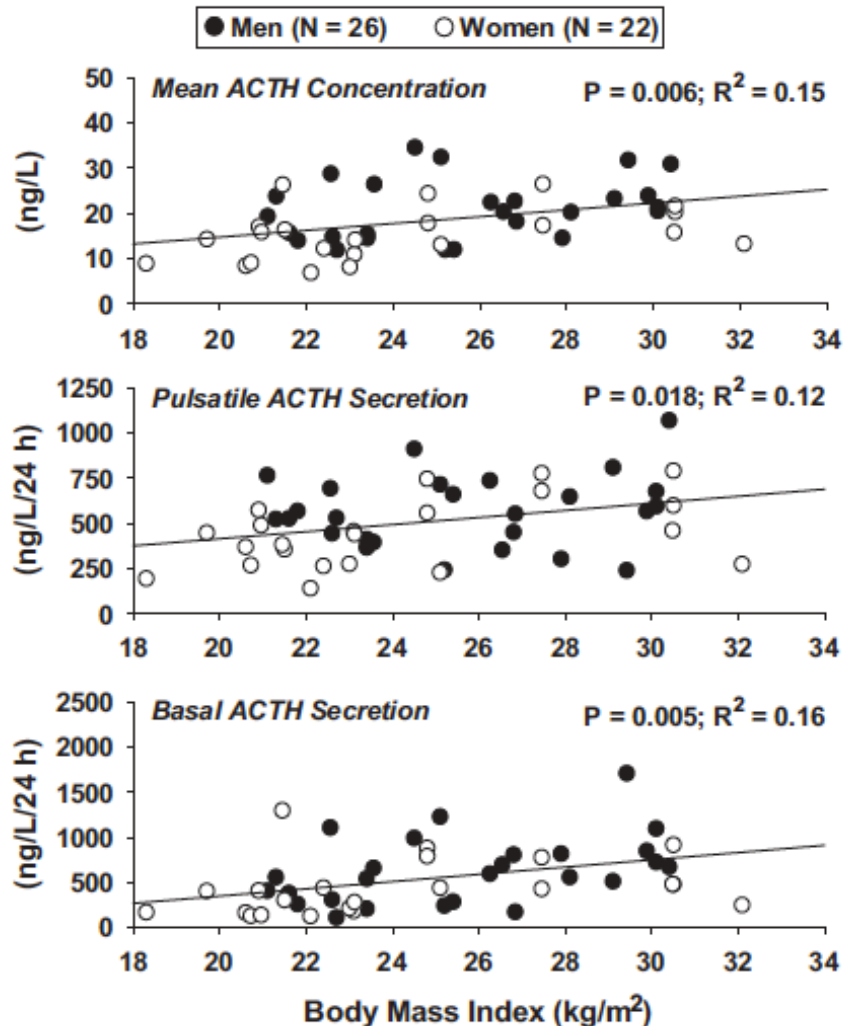


CRH : Corticotropin-releasing hormone
ACTH : Hormone corticotrope
AVP : Arginine-Vasopressine
OT : Ocytocine



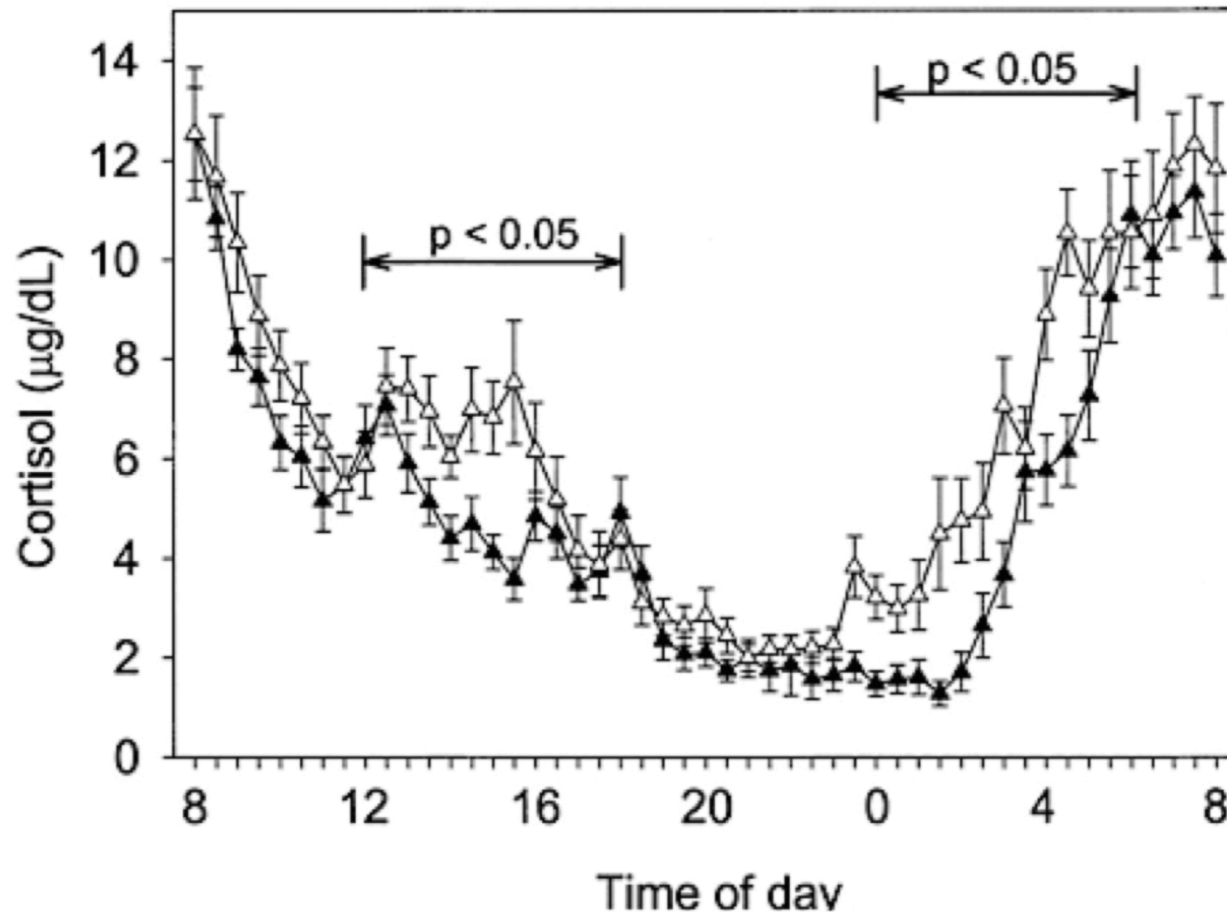
Sécrétion circadienne d'ACTH et âge

Verdhuis et al., *Endocrinol Metab* 2009;94:4045-4052.



Sécrétion circadienne du cortisol et âge

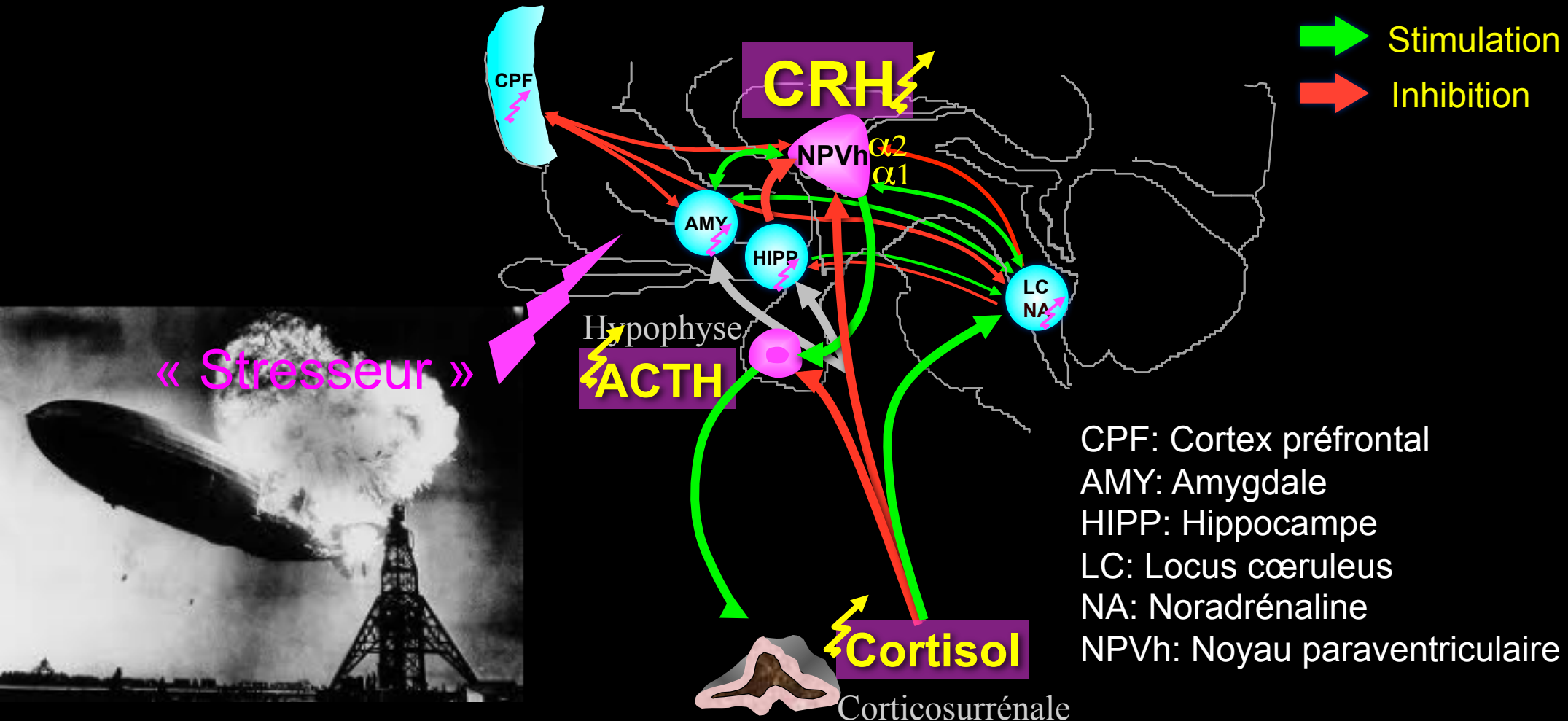
Purnell et al. *JCEM* 2004;89:281-287



	▲	△
No.	18	18
M/F	9/9	5/13
Age (yr)	30 (19–41)	61 (54–70) ¹
BMI (kg/m^2)	31 (19–64)	31 (21–54)

Schéma simplifié de la biologie du stress

Duval et al. *Dialogues Clin Neurosci* 2000;2:299-308

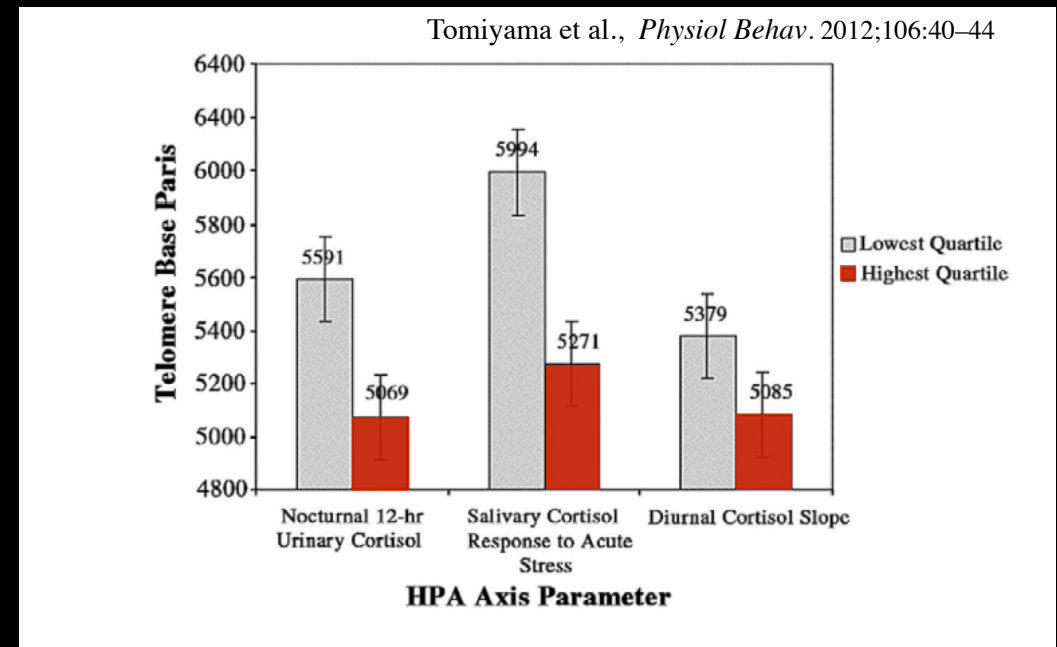
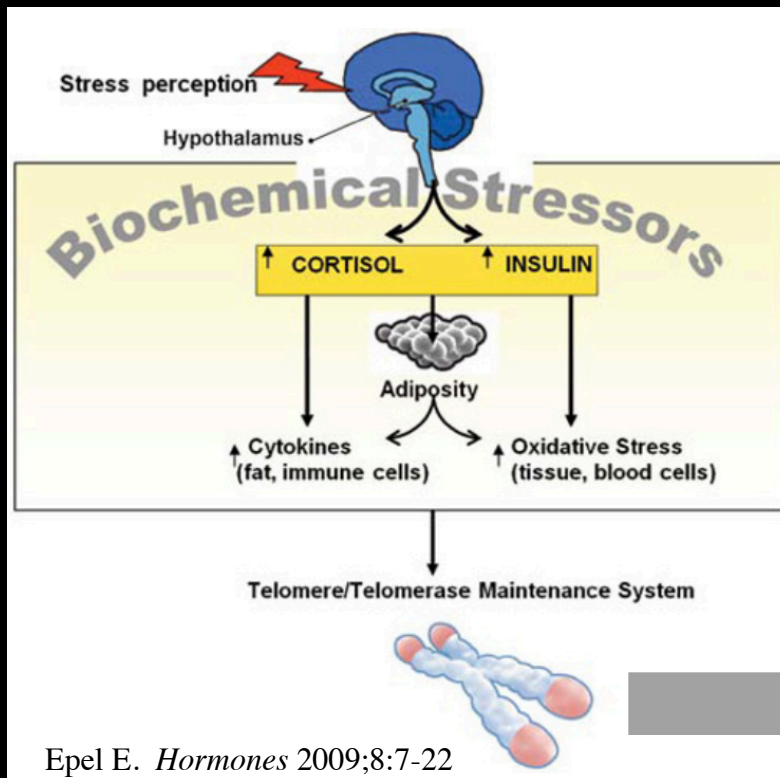


Stress et “vieillissement biologique”

Aguilera G. *Exp Gerontol* 2011;46:90-95

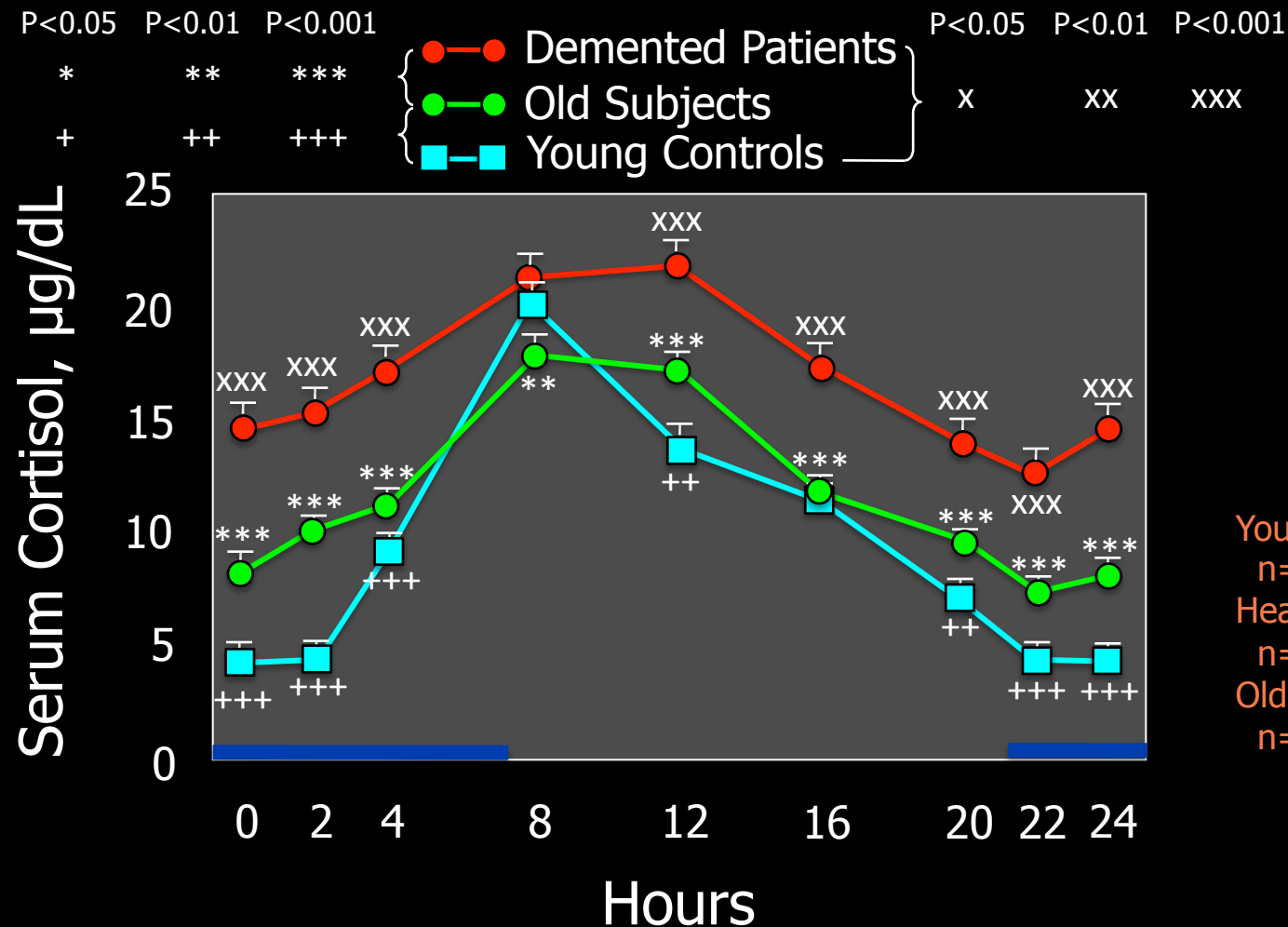
Une hyperactivité chronique de l'axe HPA (stress chronique) prédispose à des altérations :

- psychobiologiques (vulnérabilité à la dépression, déclin cognitif)
- métaboliques (obésité, insulino-résistance), immunologiques (syndrome inflammatoire)



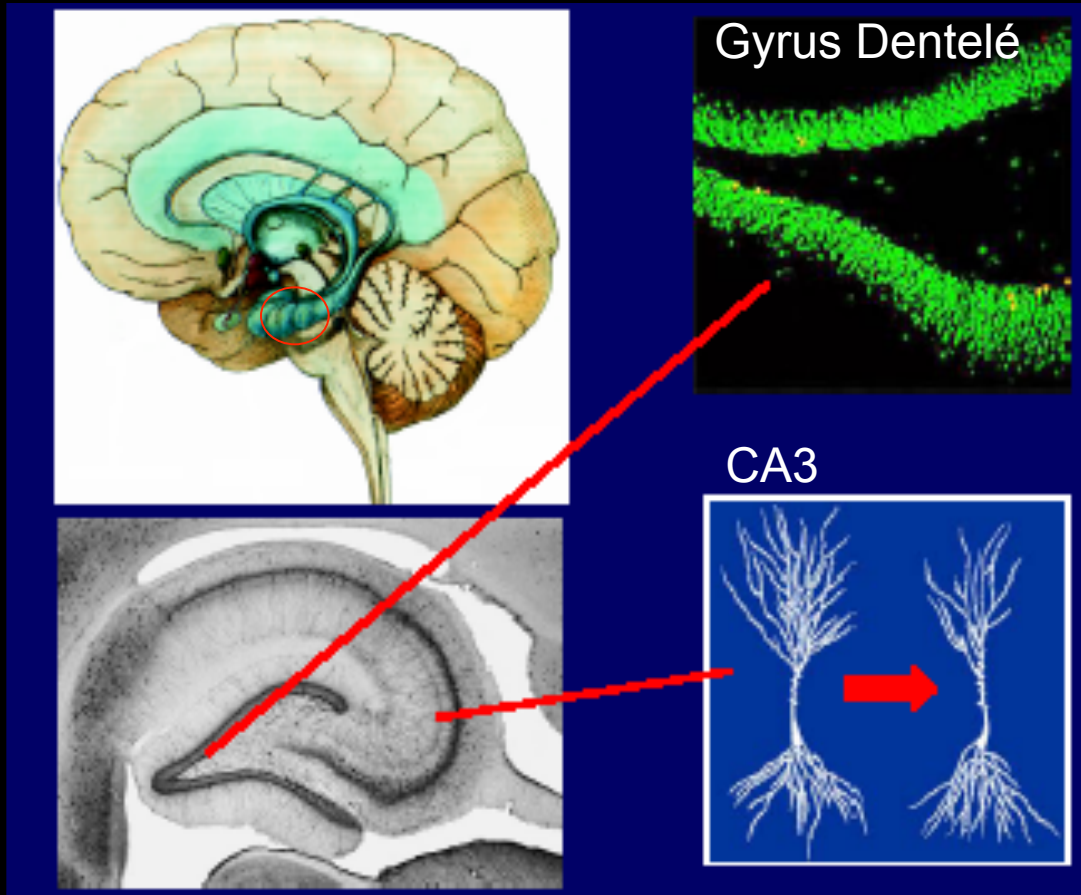
Cortisol plasmatique : âge et cognition

Ferrari et al., *Exp Gerontol.* 2000;35:1239-1250



Young Controls:
 n=22, age: 19-43 yrs
 Healthy Old Subjects
 n= 52, age: 69-90 yrs
 Old Demented Patients
 n= 35, age: 69-90 yrs

Hypercortisolémie et atrophie de l'hippocampe



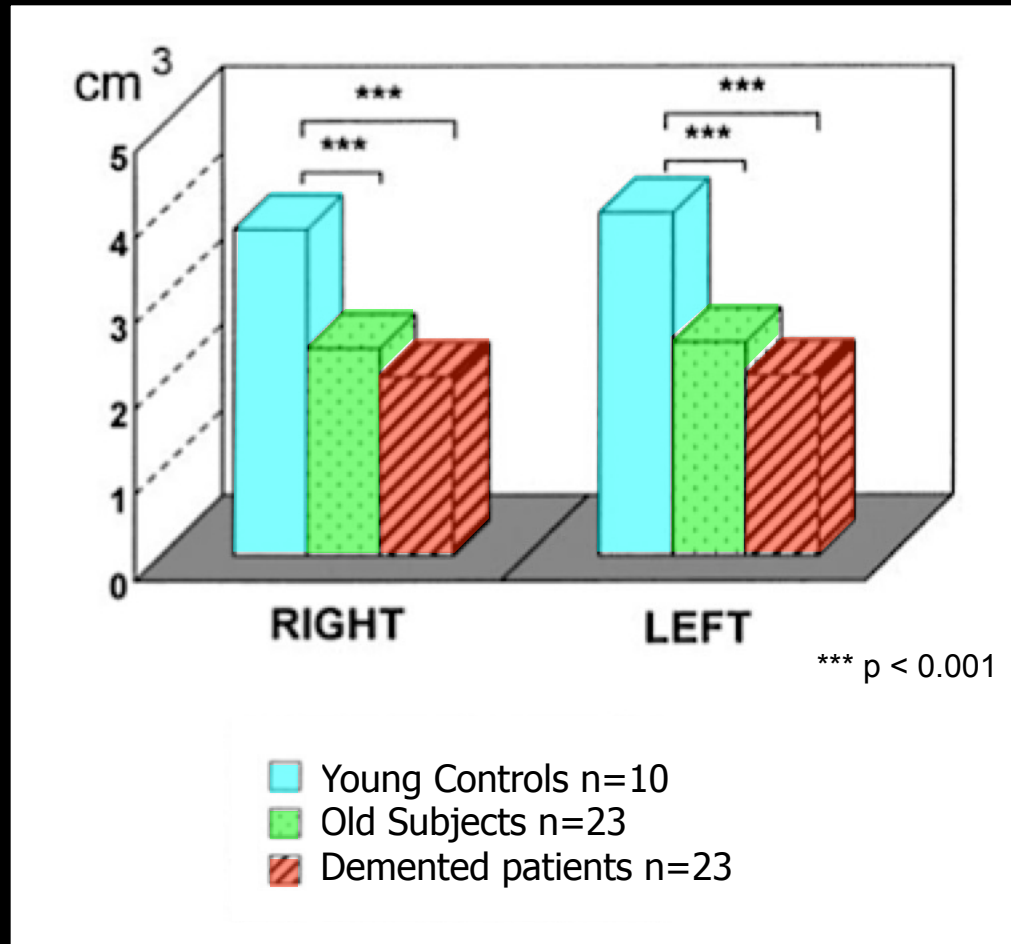
Diminution :

- volume du Gyrus Dentelé
- nombre de neurones

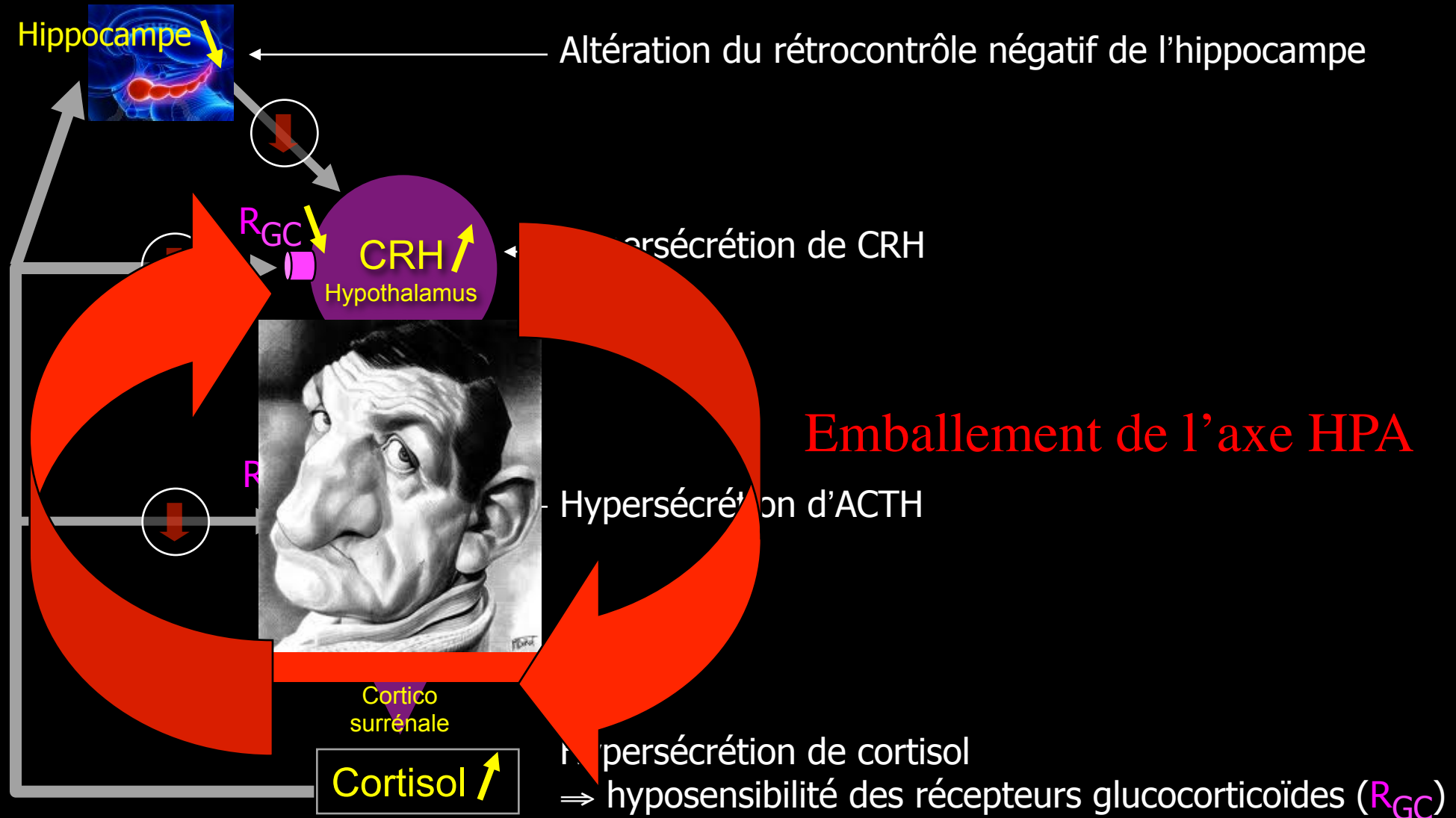
- Atrophie - ou mort - des neurones pyramidaux (CA3)
- diminution du nombre et de la longueur des dendrites apicaux.

Diminution du volume hippocampe et âge

Magri et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11:90-99

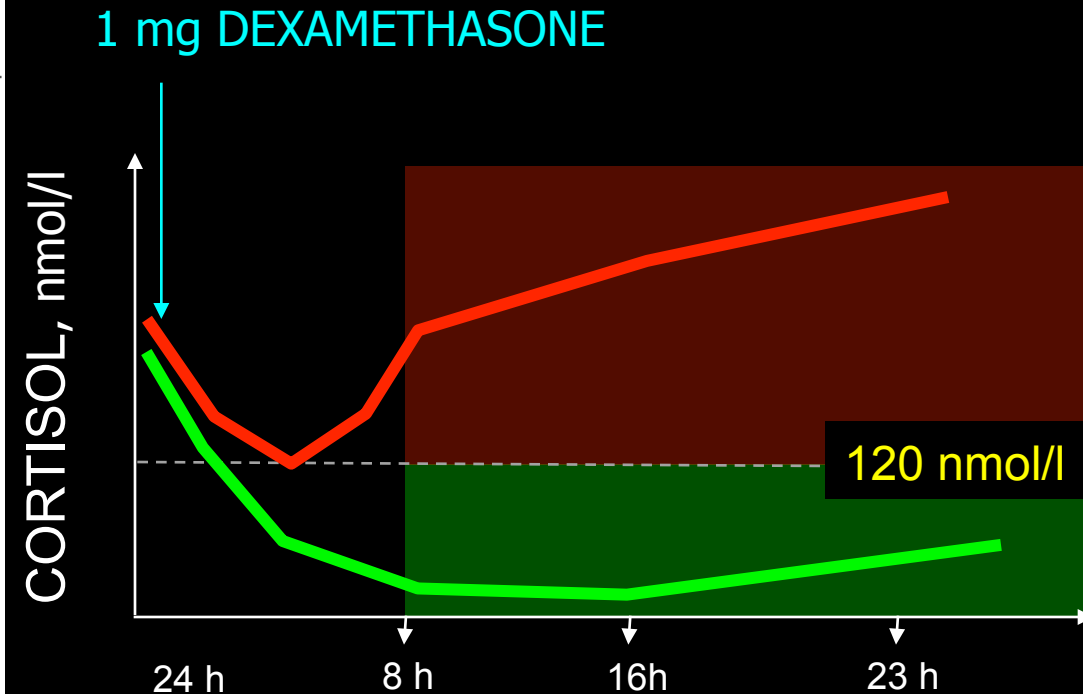
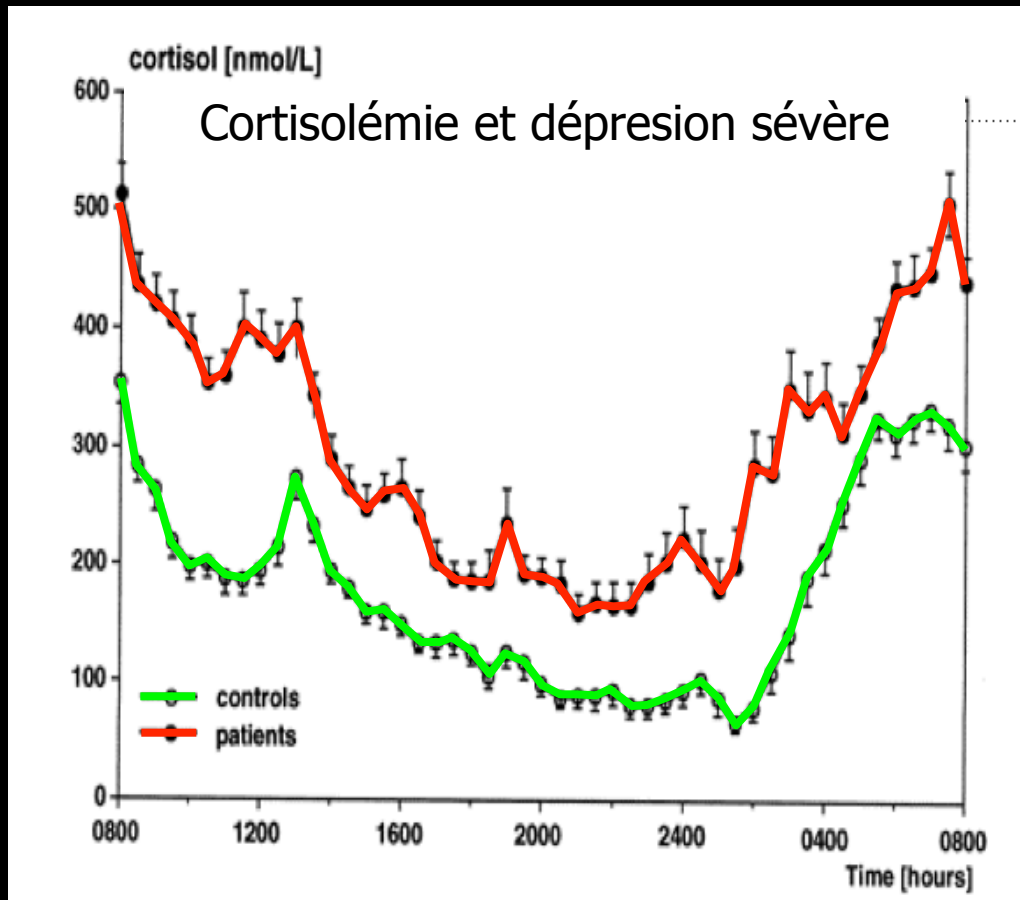


Physiopathologie de l'hypercortisolémie



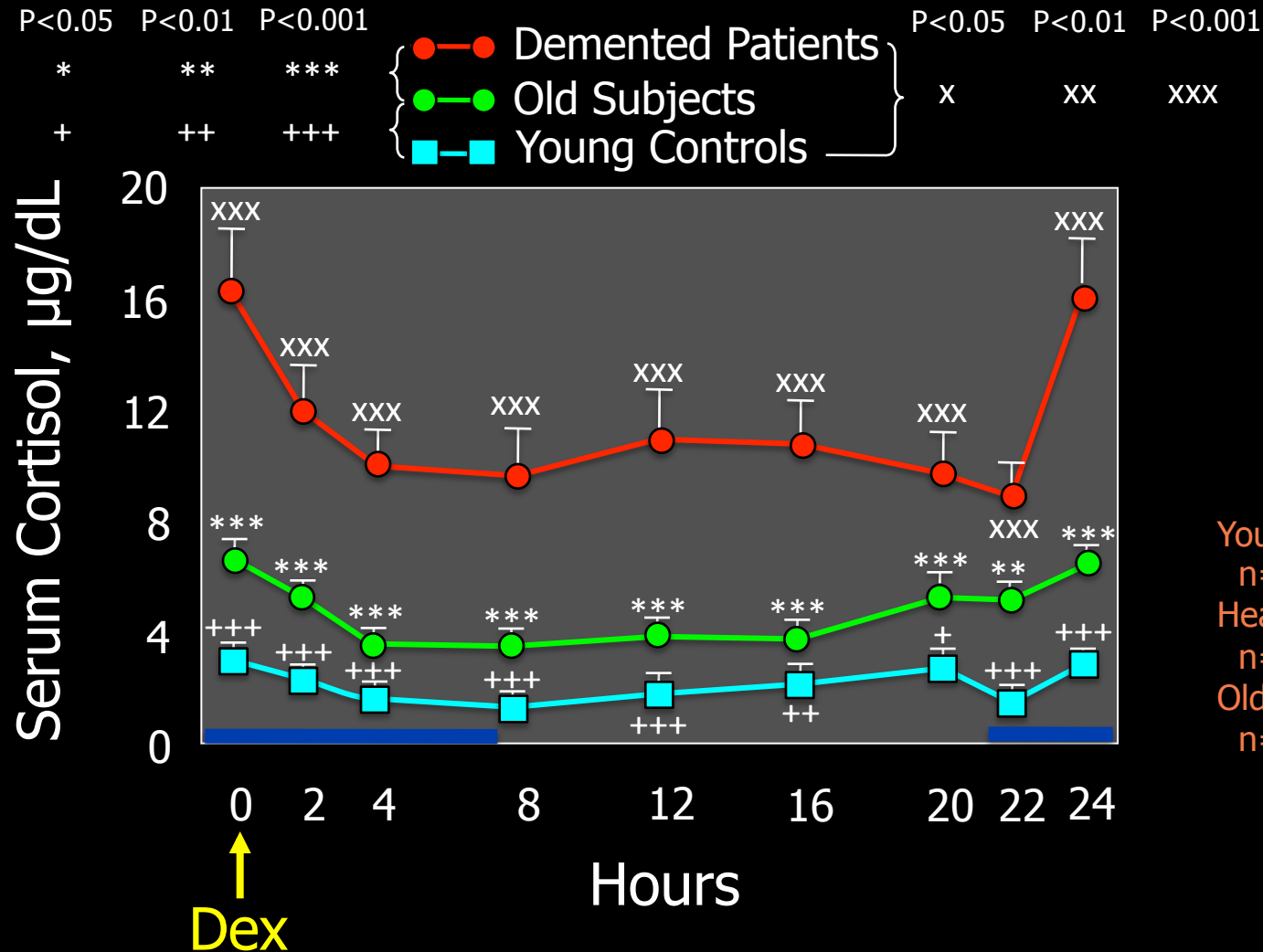
Évaluation de l'activité l'axe corticotrope

Deuschle et al, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 234-238



Test à la dexaméthasone et âge

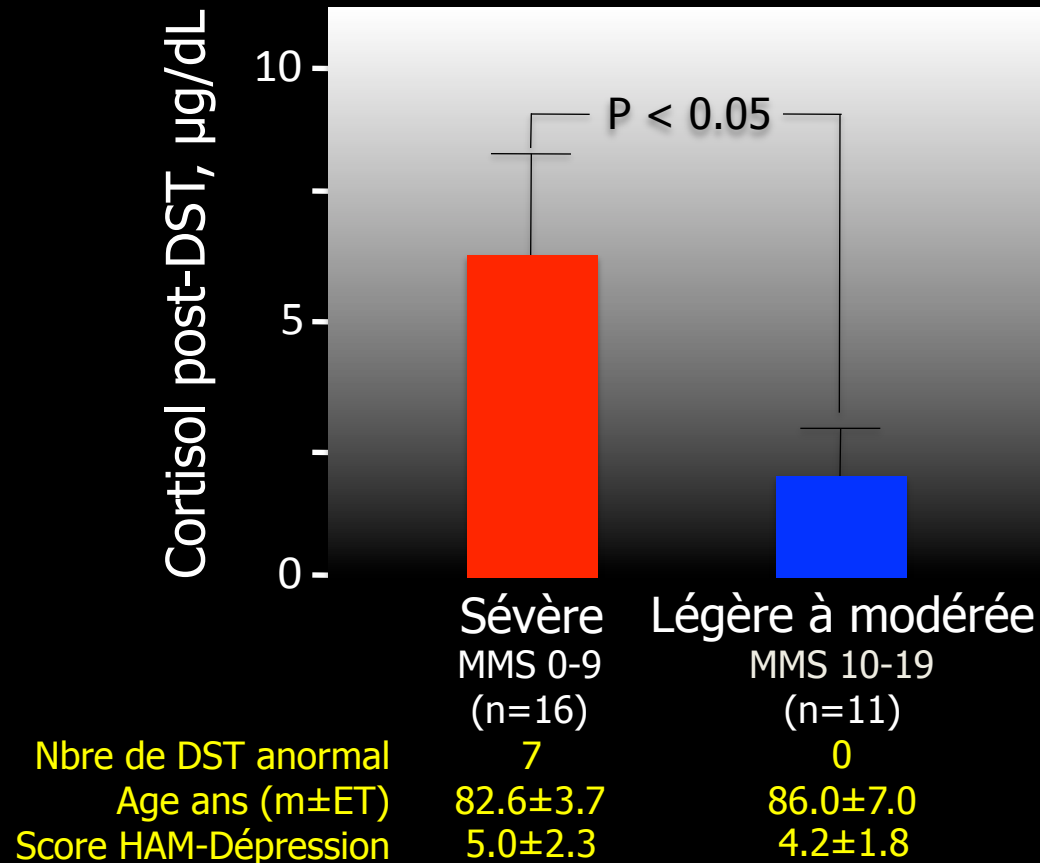
Ferrari et al., *Exp Gerontol.* 2000;35:1239-1250



Young Controls:
 n=22, age: 19-43 yrs
 Healthy Old Subjects
 n= 52, age: 69-90 yrs
 Old Demented Patients
 n= 35, age: 69-90 yrs

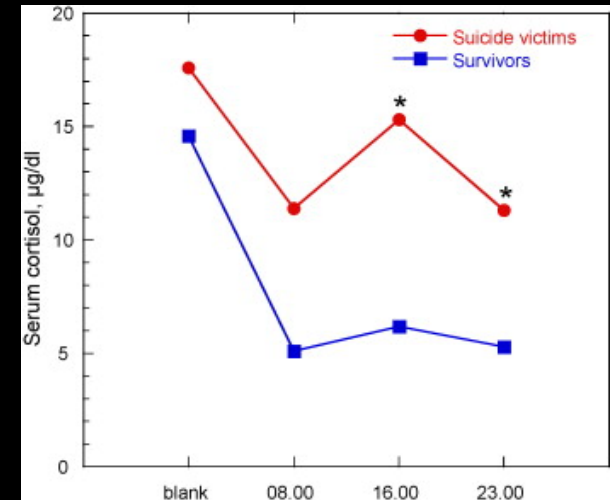
DST et sévérité de la démence

Davous et al., *Biol Psychiatry*. 1988;23:13-24



DST et suicide

- 1) Anomalie plus marquée chez les patients aux **antécédents de tentative de suicide violente** (*Pitchot et al., 1995*)
- 2) Pourrait **prédire la létalité de la tentative de suicide ultérieure** (**le risque de tentative de suicide grave ou fatale serait 14 fois plus élevé** chez les non-supprimeurs que les supprimeurs [*Coryell et Schlessler 2001*]).
- 3) Chez les **patients déprimés âgés (>65 ans)**, en utilisant un critère de non-freination du cortisol plus élevé (**250 nmol/l [9,5 µg/dl] à 16:00h**) le DST serait **prédictif d'une future TDS fatale** (*Jokinen and Nordström, 2008*).

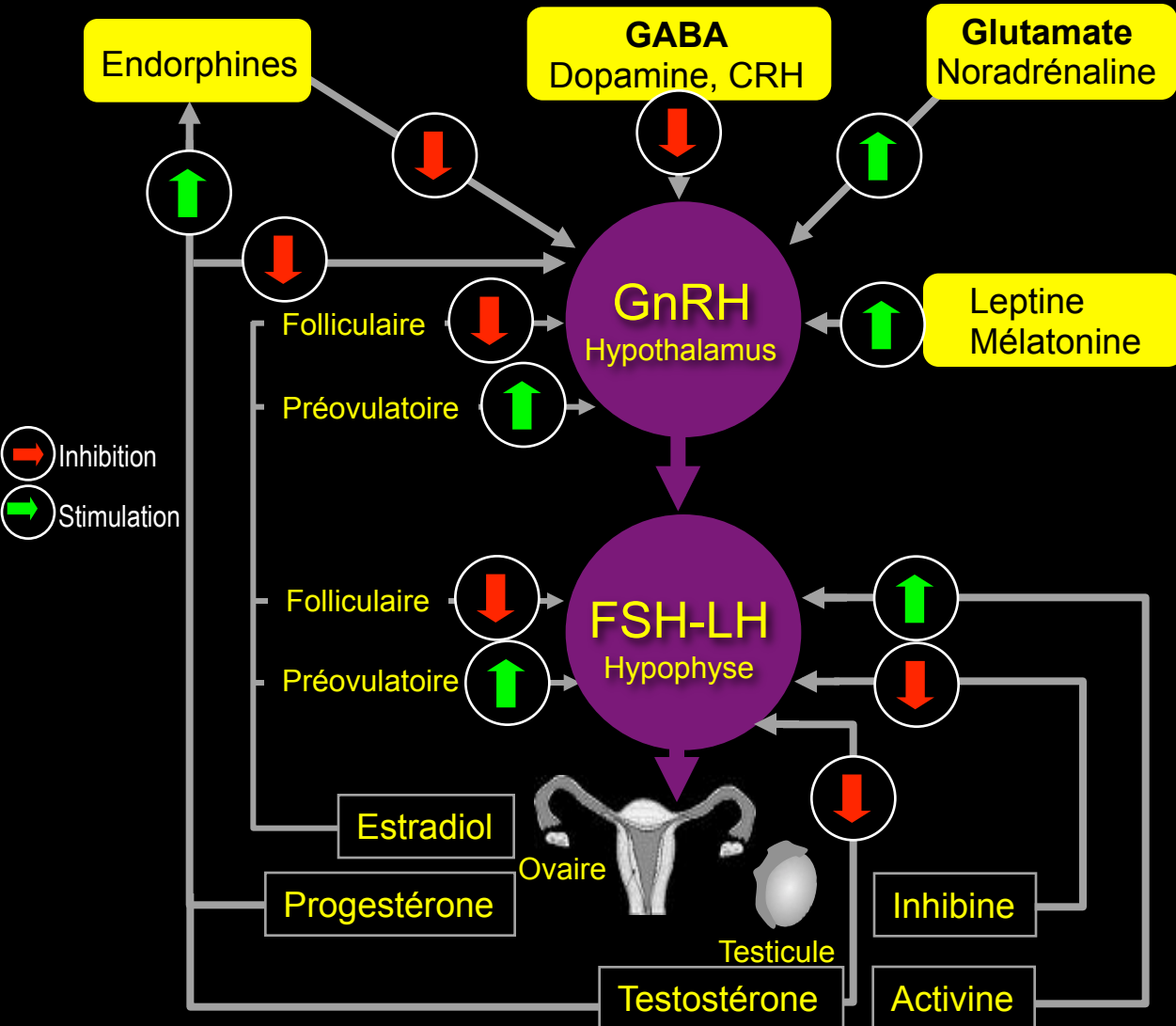


Synthèse : Hyperactivité de l'axe HPA

⇒ *Facteur de risque biologique chez la personne âgée*

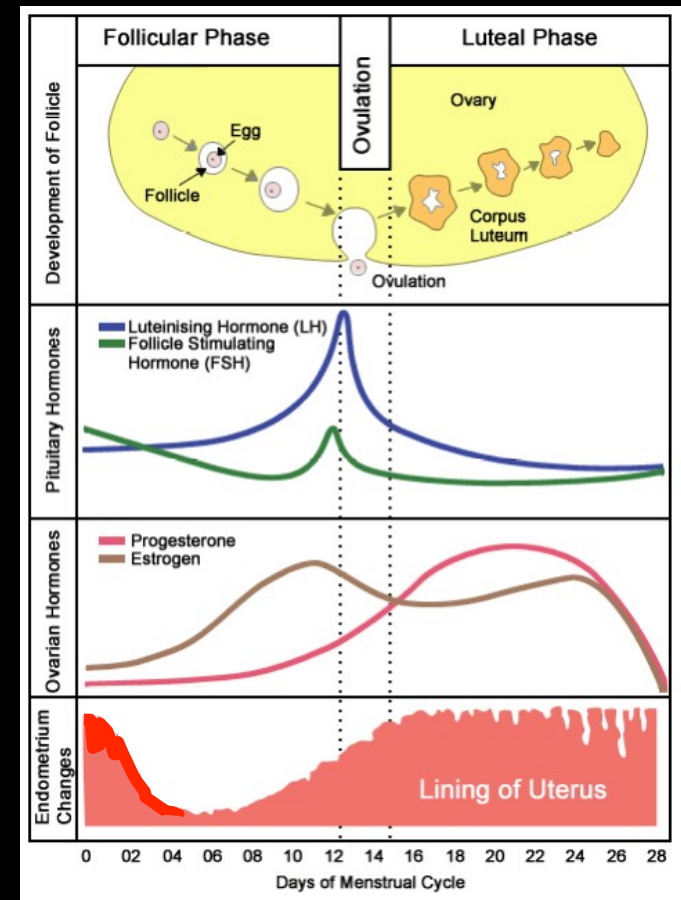
- 1) Vulnérabilité vis à vis de la dépression (sévère)
- 2) Prédicativité de conduite suicidaire (fatale)
- 3) Favorise les processus de sénescence ("vieillissement biologique")
- 4) Favorise le déficit cognitif (atteinte de l'hippocampe)
- 5) Favorise les affections métaboliques (obésité, insulino-résistance)
- 6) Favorise les processus inflammatoires
 - ↗ Cytokines proinflammatoire (IL-6, $\text{TNF}\alpha$, IL-1); ↗ 5-lipoxygénase (leucotriènes)
 - ↘ Cytokines antiinflammatoires

Régulation de l'axe gonadotrope



Duval F., *EMC-Psychiatrie*. 37-640-A10, 2016:1-27.

Gonadolibérine (GnRH/LHRH)
Follicule-stimulating hormone (FSH)
Luteinizing hormone (LH)

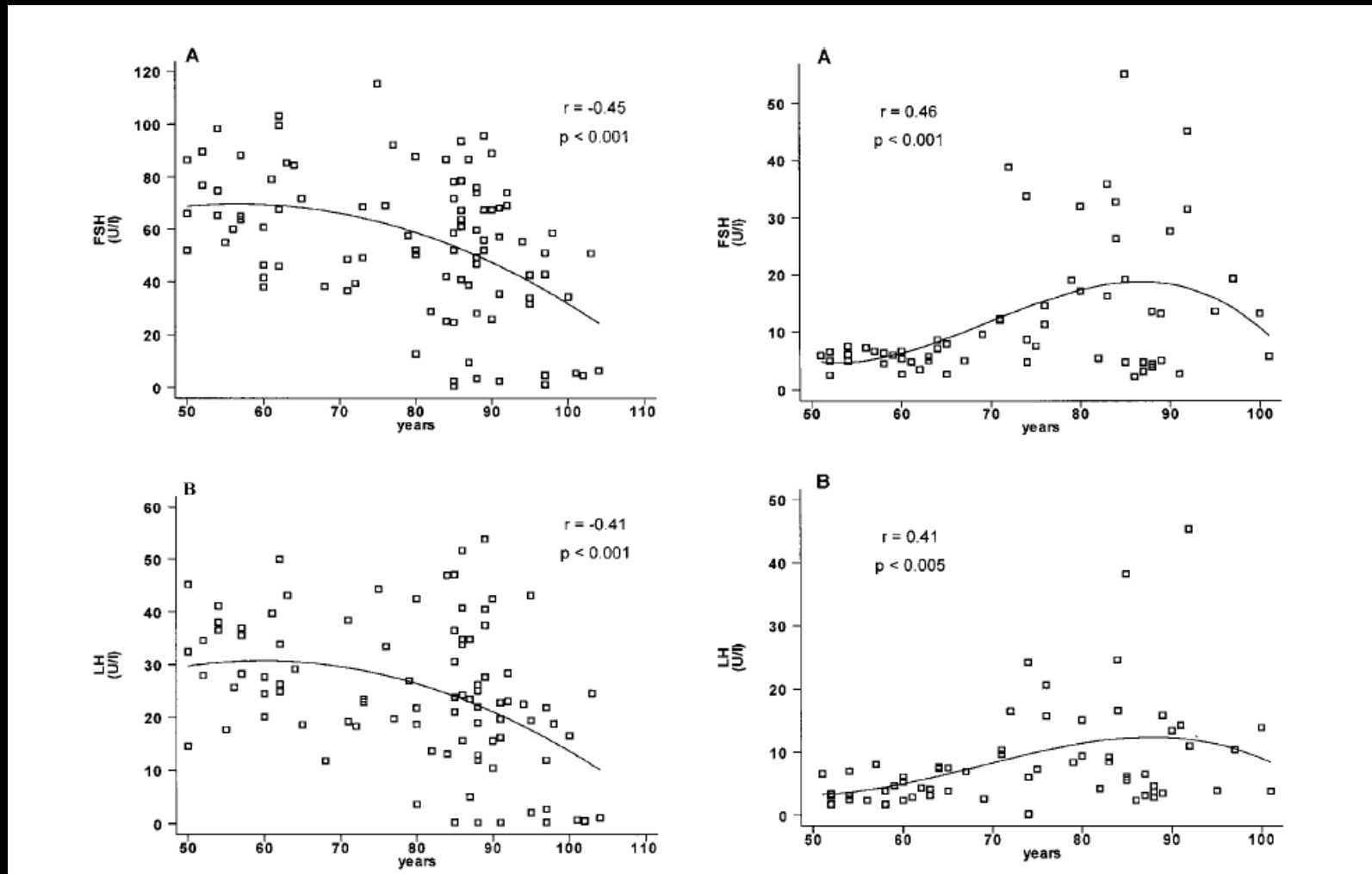


Evolution de la sécrétion de FSH-LH avec l'âge

Vaninetti et al., *Eur J Endocrinol.* 2000;142:144-149

Femmes (n=93; age 50-104 ans)

Hommes (n=61; age 50-102 ans)



Phase à haut risque de dépression...

Soules et al. *Fertil. Steril.* 2001;76:874–878.

47 ans		51 ans		
Transition de la Ménopause		Aménorrhée définitive	Postménopause	
Phase de début		Phase tardive	Phase de début	Phase tardive
Périménopause				
Durée		variable	1 an	4 ans
Cycles menstruels		cycle $\pm$ long > 7j	saut de 2 cycles > 60j	Absence de cycle
Caractéristiques Hormonales		FSH  LH N E2  PRG  PRL N Testo. N	FSH  LH  E2  PRG  PRL N Testo. N	FSH  LH  E2  PRG  PRL  Testo. 

... indépendamment de la notion d'épisodes dépressifs antérieurs.

Risque de dépression et périménopause

ORIGINAL ARTICLE

Risk for New Onset of Depression During the Menopausal Transition

The Harvard Study of Moods and Cycles

Lee S. Cohen, MD; Claudio N. Soares, MD, PhD; Allison F. Vitonis, BA; Michael W. Otto, PhD; Bernard L. Harlow, PhD

Context: Transition to menopause has long been considered a period of increased risk for depressive symptoms. However, it is unclear whether this period is one of increased risk for major depressive disorder, particularly for women who have not had a previous episode of depression.

Objective: To examine the association between the menopausal transition and onset of first lifetime episode of depression among women with no history of mood disturbance.

Design: Longitudinal, prospective cohort study.

Setting: A population-based cross-sectional sample.

Participants: Premenopausal women, 36 to 45 years of age, with no lifetime diagnosis of major depression (N=460), residing in 7 Boston, Mass, metropolitan area communities.

Main Outcome Measure: Incidence of new onset of depression based on structured clinical interviews, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale scores, and an operational construct for depression.

Results: Premenopausal women with no lifetime history of major depression who entered the perimenopause were twice as likely to develop significant depressive symptoms as women who remained premenopausal, after adjustment for age at study enrollment and history of negative life events. The increased risk for depression was somewhat greater in women with self-reported vasomotor symptoms.

Conclusions: The current study suggests that within a similarly aged population of women with no lifetime history of depression, those who enter the menopausal transition earlier have a significant risk for first onset of depression. Further studies are needed to determine more definitively whether other factors, such as the presence of vasomotor symptoms, use of hormone therapy, and the occurrence of adverse life events, independently modify this risk. Physical symptoms associated with the menopausal transition and mood changes seen during this period may affect many women as they age and may lead to a significant burden of illness.

Arch Gen Psychiatry. 2006;63:385-390

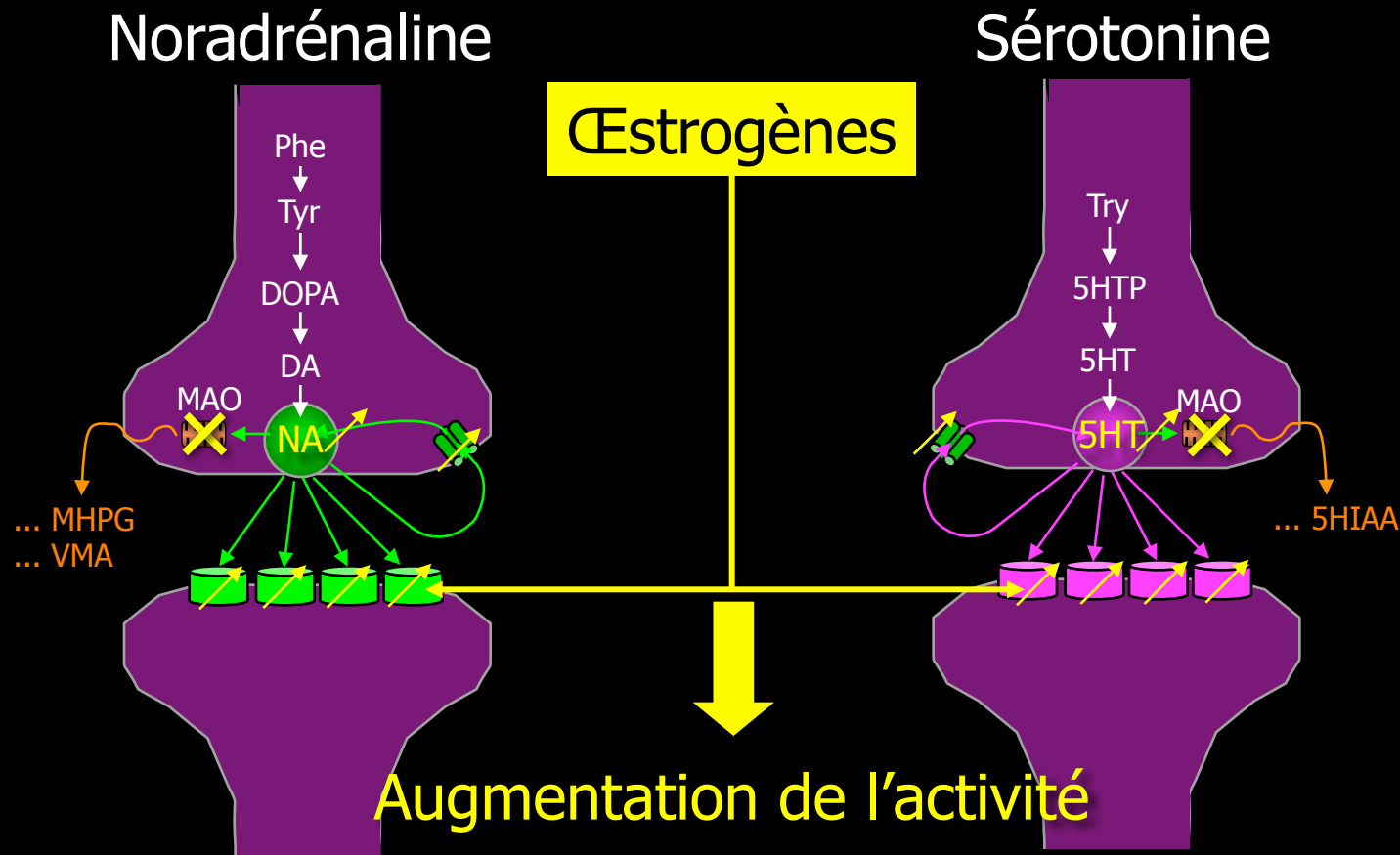
- 460 femmes préménopausées sans histoire de dépression
- suivies pendant 3 ans :
 - 134 restaient en préménopause
 - 326 étaient en périménopause

% Dépression majeure :

- 9.5% en préménopause
- 16.6% en périménopause

⇒ 2 fois plus de risque de dépression

Interactions œstrogènes et monoamines



Stratégies thérapeutiques

◆ Œstrogènes

- profil antidépresseur varie en fonction de la population traitée :
 - bonne réponse en **périménopause**
 - mais **pas** en postménopause
- voie d'administration : E2 **transdermique** > voie orale

◆ Antidépresseurs

- SSRIs efficaces en **périménopause**,
- mais **inconstant** en post-ménopause

⇒ utilisation seule ou en association?

Traitement par estradiol

Efficacy of Estradiol for the Treatment of Depressive Disorders in Perimenopausal Women

A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Cláudio de Novaes Soares, MD, PhD; Osvaldo P. Almeida, MD, PhD; Hadine Joffe, MD; Lee S. Cohen, MD

Arch Gen Psychiatry. 2001;58:529-534

Table 2. Depressive Symptoms (MADRS Scores) and Perimenopausal Symptoms (BKMI Scores) in Women Who Received Estradiol or Placebo for 12 Weeks, and After 4 Weeks of Washout (Week 16): Intent-to-Treat Analysis*

Group	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16 (After Washout)
MADRS Scores					
Estradiol	24.60 ± 6.69	16.04 ± 4.83	12.32 ± 4.71	8.60 ± 5.02†	12.24 ± 5.31‡§
Placebo	21.84 ± 4.43	18.12 ± 5.49	17.44 ± 5.55	16.34 ± 6.29†	19.36 ± 5.12‡
Estradiol vs placebo (independent t test)	P = .02	...	...	P < .01	P < .01
BKMI Scores					
Estradiol	29.56 ± 7.94	17.20 ± 9.07	13.34 ± 7.78	10.60 ± 6.76†	24.25 ± 8.50‡§
Placebo	25.84 ± 9.42	20.48 ± 10.81	19.96 ± 11.40	19.08 ± 9.88†	22.21 ± 10.51
Estradiol vs placebo (independent t test)	P = .14	...	...	P < .01	P = .44

*Data are given as mean ± SD. N = 25 for both groups. MADRS indicates Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BKMI, Blatt-Kupperman Menopausal Index.

†Within-group results (paired t test): baseline vs week 12, P < .05.

‡Within-group results (paired t test): week 12 vs week 16 (postwashout); P < .05.

§Within-group results (paired t test): baseline vs week 16 (postwashout); P < .05.

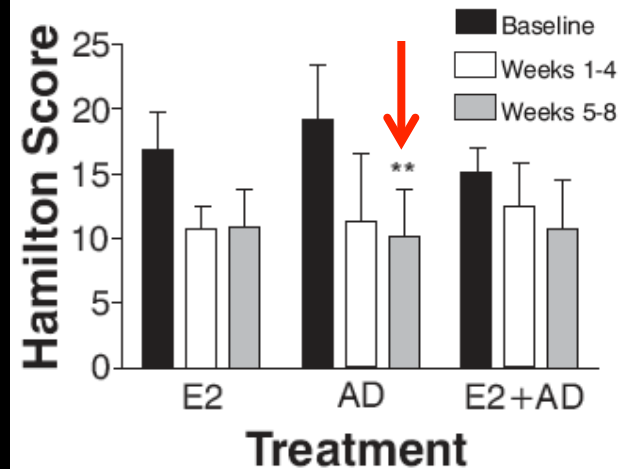
||Within-group results (paired t test): nonsignificant differences.

Patch dermique 100 µg 17βE2 vs placebo

Menopause: Neuroendocrine Changes and Hormone Replacement Therapy

Barbara L. Parry, MD; Charles J. Meliska, PhD; L. Fernando Martinez; Neal Basavaraj; Gina G. Zirpoli, PhD; Diane Sorenson, MPH; Eva L. Maurer; Ana Lopez; Katerina Markova; Anthony Gamst, PhD; Tanya Wolfson, MS; Richard Hauger, MD; Daniel F. Kripke, MD

Hamilton Ratings

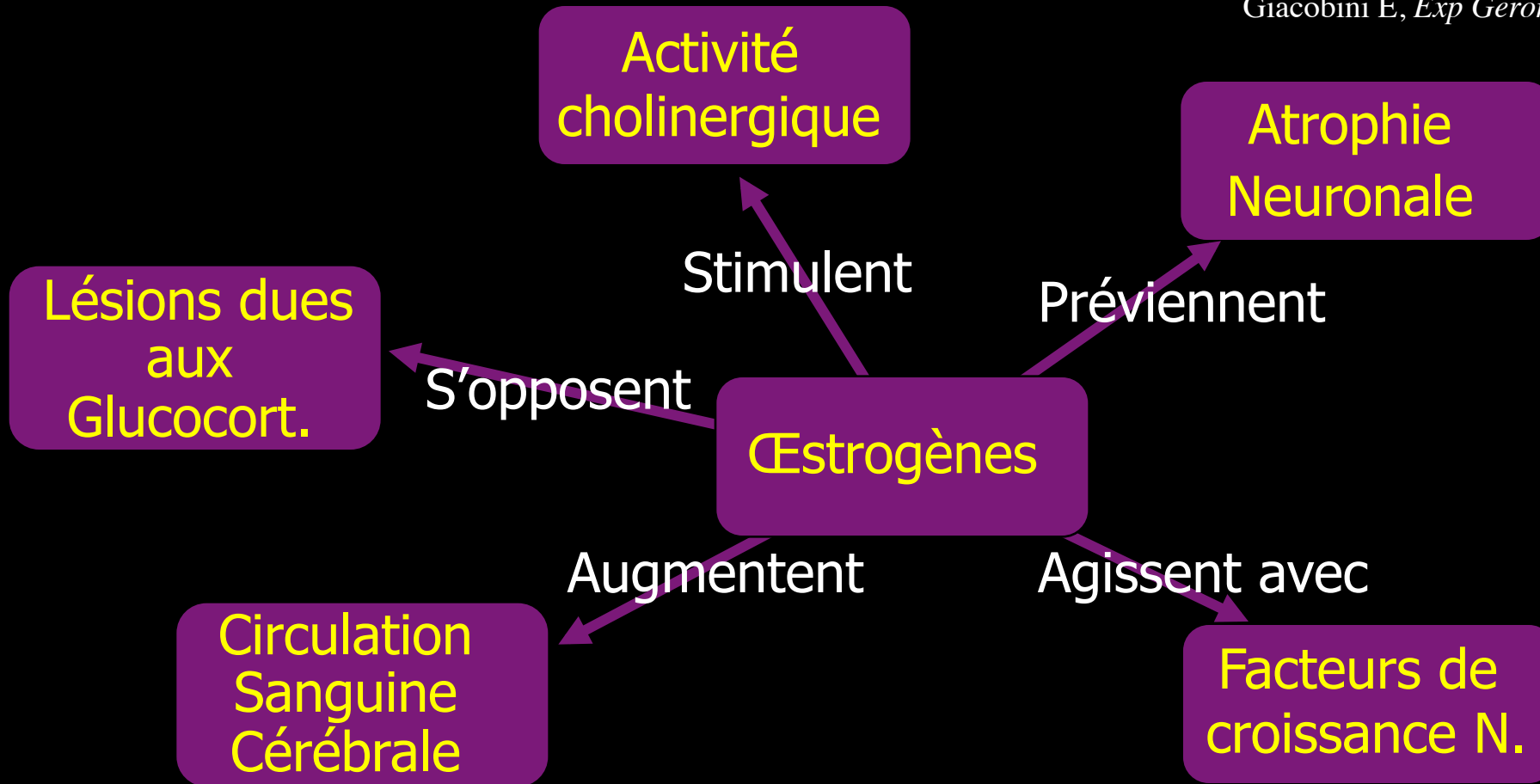


JAMWA. 2004;59:135-145

8 semaines 17βE2 per os, Fluoxétine 10-40 mg/j

Effets des œstrogènes sur le SNC

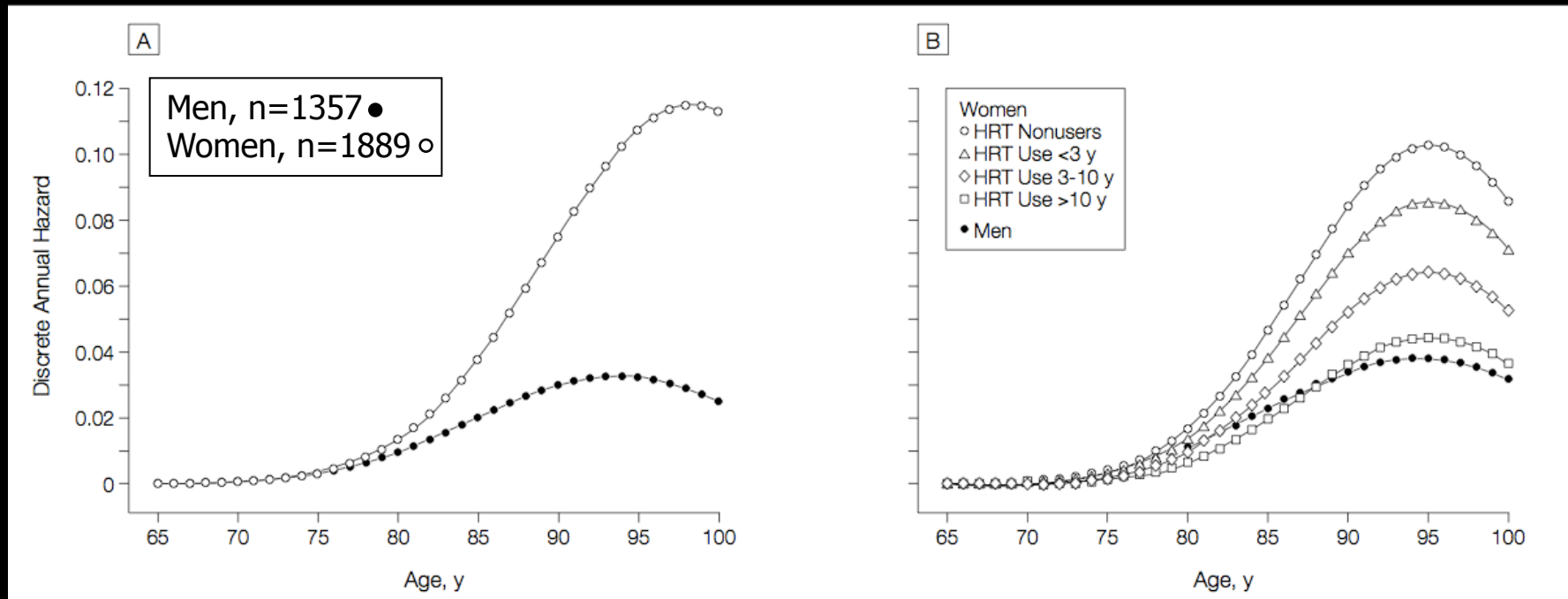
Giacobini E, *Exp Gerontol* 1998;33:865-869



Œstrogènes et maladie d'Alzheimer

Les femmes ménopausées sont deux fois plus à risque de développer la maladie d'Alzheimer (MA) que les hommes, après 70 ans mais pas avant (*Andersen et al., 1999*).

Etude Cache County, Utah (*Zandi et al., 2002*).



Œstrogènes et neuroprotection

Behl C, 2002; Ancelin & Berr, 2003; Marjoribanks et al., 2012

- La majorité des essais thérapeutiques n'a pas établi que le THS (*traitement hormonal substitutif*) améliore une MA déclarée
- Par contre le THS réduirait de 29 à 44% le risque de développer une MA

⇒ polémique : l'étude WHIMS (*Shumaker et al., 1998*)

association CEE (E conjugués) /MPA (*effet antagoniste de PRG*)

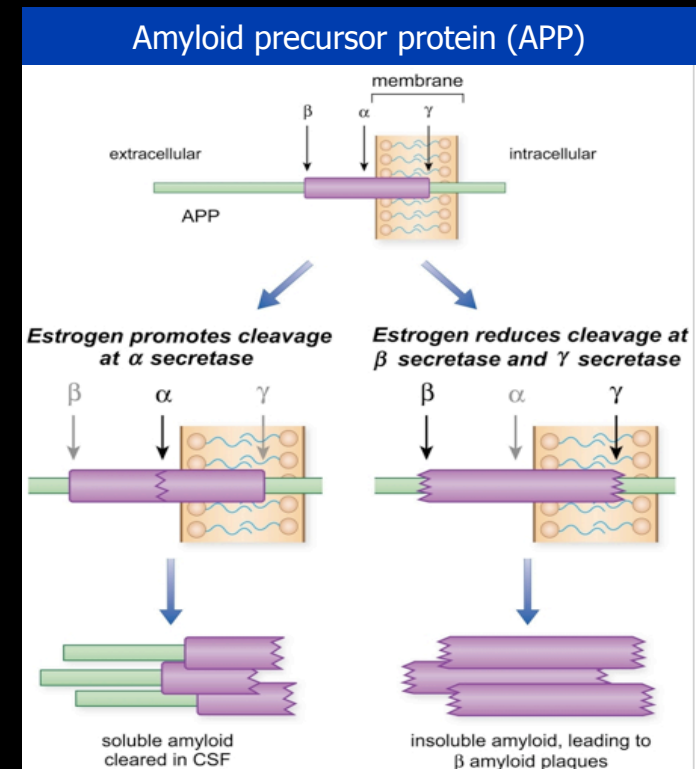
⇒ le THS pourrait être neuroprotecteur et réduire le risque de MA pendant une période critique (péri-ménopause — dans les 5 ans suivant la ménopause [*Shao et al., 2012*]), mais au-delà le THS serait sans effet ?

⇒ Effet des β estradiol (E_2)?

17 β -estradiol et neurocognition

INVESTIGATOR(S)	OUTCOMES	
Caldwell & Watson	Improvement in learning and memory	Benefit
Rauramo et al.	No improvement on tests of memory or reaction time (RT)	No Benefit
Fedor-Freyburgh	Improvement on RT, visual attention, selective attention, & memory	Benefit
Sherwin	Treatment improved verbal memory & abstract verbal reasoning	Benefit
Sherwin & Phillips	Treatment improved verbal memory	Benefit
Phillips & Sherwin	Treatment improved verbal memory	Benefit
Rudolph et al.	Benefited subjective well-being & to a lesser extent conc. & atten	Benefit
Linzmayr et al.	Improved verbal & visual memory & information processing speed	Benefit
Saletu	Treatment benefited sleep and selected cognitive abilities	Benefit
Polo-Kantola et al. & Alhola et al.	No differences between treatment & placebo with 3 mo intervention. Follow-up 6 years later, still no difference	No Benefit
Hogervorst et al.	Trend for improved verbal memory on treatment	Benefit
Wolf et al.	No group differences but correlation between estrogen level & cognitive performance on verbal memory measures	Benefit
Duka et al.	Treatment improved memory & nonverbal reasoning	Benefit
Viscoli et al.	2 nd -ary prevention trial in women with recent history of stroke. Less decline over 3 years on MMSE for cognitively normal women on HT. But no benefit for entire group (when baseline MMSE not considered)	Benefit
Taxel et al.	Men on hormone suppression for prostate CA received E2 or placebo	No Benefit
Dunkin et al.	Only weak support for overall benefit of E2; but data suggest that women with increased lifetime exposure or recent exposure benefited	Benefit
Schiff et al.	12 wks of TX (cross-over design) improved RT, but no other ability	No Benefit
Almeida et al.	20 weeks of 2mg/day tx on cognition, mood and QOL questionnaires	No Benefit
Yaffe et al.	1 and 2 yrs of an "ultra low dose" (0.014 mg/d)	No Benefit
Dumas et al.	After 3 mos tx administered Scopolamine a cholinergic challenge Women on E2 do better on measures of atten, RT & speeded fx	Benefit
Krug et al.	3-day treatment resulting in E2 levels similar to mid-cycle premenopause resulted in improved performance on tests of prefrontal cortex executive function	Benefit

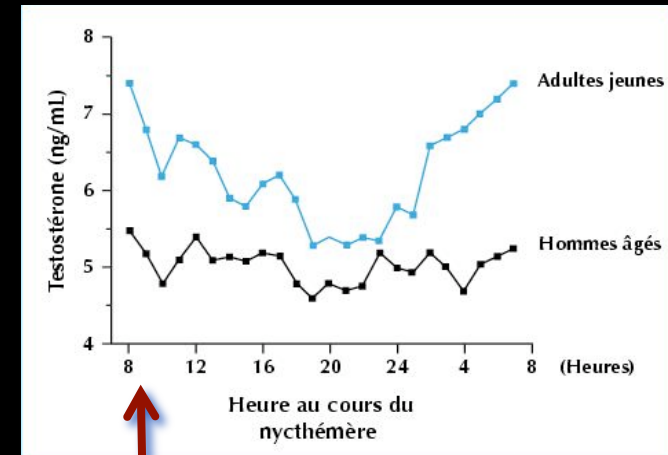
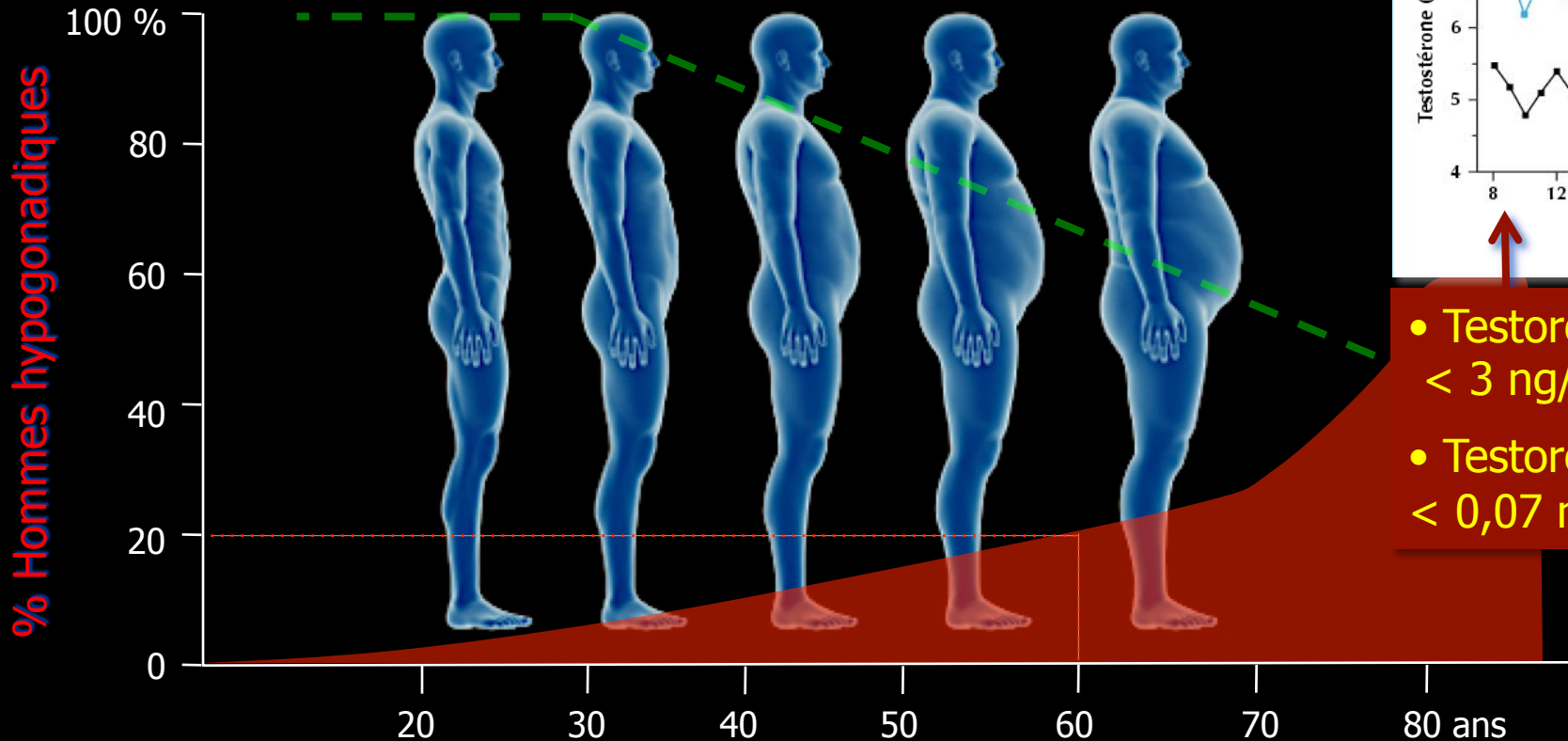
- Administration transdermique de 17 β estradiol (pendant > 3 mois) améliore la cognition de femmes ménopausées avec une MA légère à modérée Wharton et al., *J Alzheimers Dis.* 2011;26:495-505



⇒ diminution de l'accumulation des plaques amyloïdes

Testostérone

Kohler S. *Prim Hosp Care* 2018;18:176-179



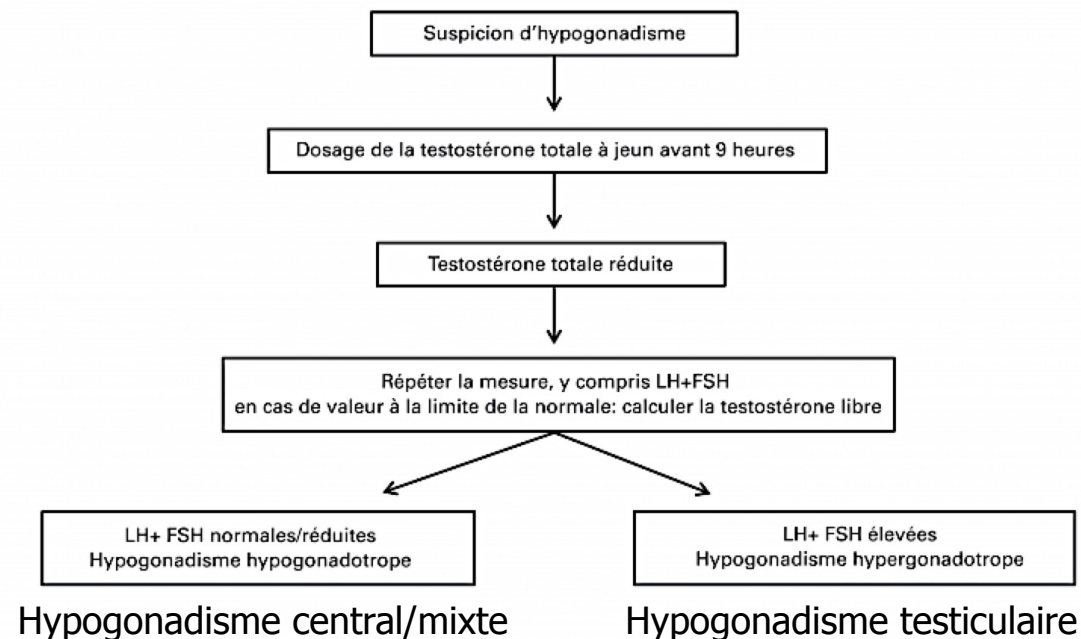
- Testoronomie Totale
< 3 ng/mL $\Leftrightarrow$ 11 nmol/L
- Testoronomie libre
< 0,07 ng/ml $\Leftrightarrow$ 0,25 nmol/L

Signes cliniques du déficit androgénique lié à l'âge et procédure diagnostique

Rossi & Tostain *Prog Urol* 2004;14:809-830

Kohler S. *Prim Hosp Care* 2018;18:176-179

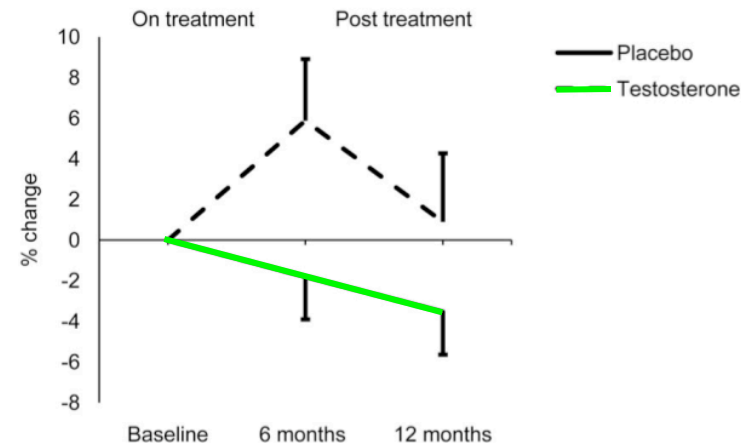
Symptômes	Signes
↓ force musculaire et/ou endurance	↓ progressive de la masse musculaire
↓ performance professionnelle ou athlétique	↑ adiposité viscérale
↓ taille, fractures	↓ BMD (ostéoporose)
↓ pilosité pubienne et axillaire	Fracture vertébrale ou de hanche
↓ fonction physique	↓ pilosité pubienne et axillaire
↓ intérêt sexuel et désir	↓ taille des testicules
↓ force des érections	Gynécomastie
Fatigue, lassitude, manque d'énergie	Humeur dépressive
Irritabilité, humeur dépressive	Anémie normocytaire et normochrome
↓ bien être, joie de vivre	
Troubles du sommeil	
Sueurs, bouffées de chaleur	
Difficultés de concentration	



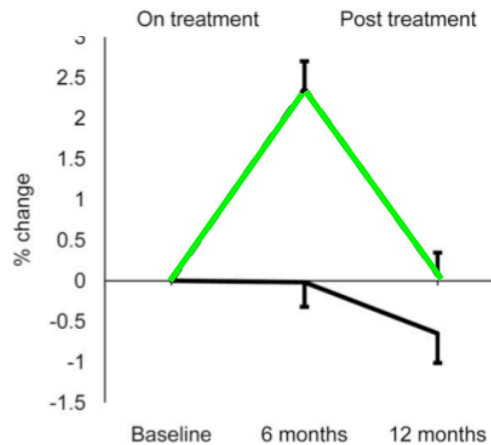
Testostérone

O' Conell et al. *J Clin Endocrinol* 2011;96:454-458

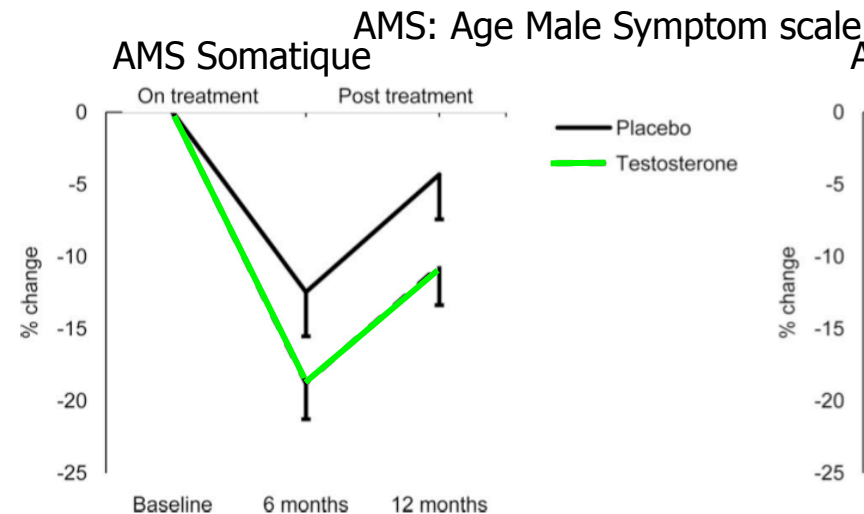
Force musculaire



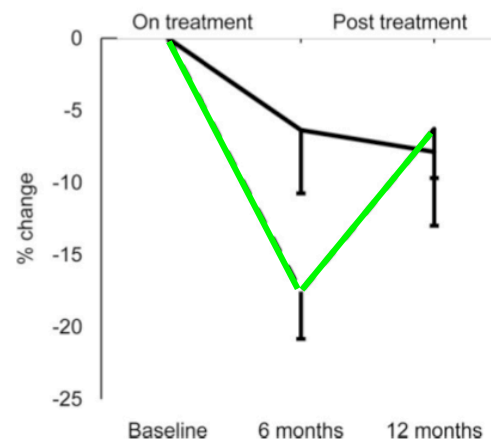
Masse maigre



AMS Somatique



AMS Sexuel



Etude chez 274 hommes insuffisants gonadiques

Dose testostérone : 25-75 mg/j pendant 6 mois

⇒ Les effets ne tiennent pas 6 mois après l'arrêt du traitement

⇒ Bénéfices modestes
⇒ Risques cardiovasculaires (infarctus, HTA...)

Testostérone et cognition

Hogervorst et al. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005;4:531–540

Beauchet O. *Eur J Endocrinol* 2006;155:773-781

Holland et al. *Maturitas* 2011;69:322-337

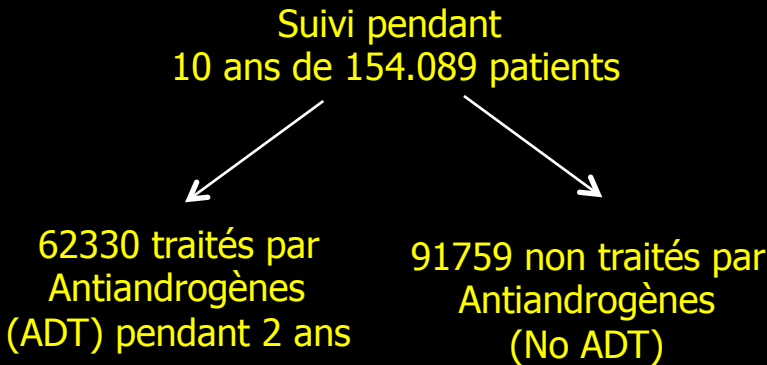
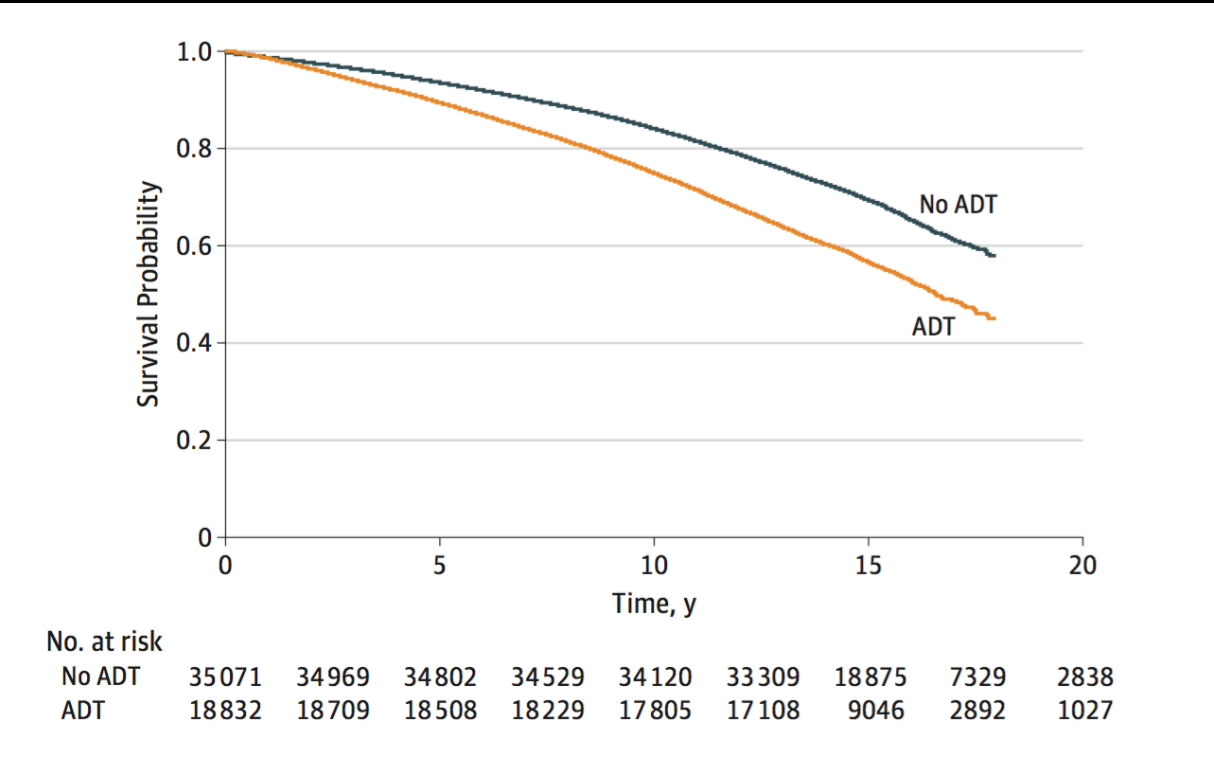
Tan et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019 S1064-7481 (19)30363-X

- Testostérone : neuroprotecteur (upregulation de NGF, anti-NMDA, ↓ β amyloïde)
- Niveaux bas de testostérone => altération cognitive ?
 - pas de relation,
 - relation linéaire,
 - relation curviligne en U : valeurs moyennes <=> cognition optimale
- Traitement substitutif par testostérone => améliore la cognition?
 - Chez H âgés sans atteinte cognitive : améliore mémoire de travail/verbale/spatiale (pas unanimement retrouvée par toutes les études)
 - Chez H âgés avec atteinte cognitive : résultats divergents (petites études)
- Baisse de testostérone et altération cognitive => traitement substitutif par testostérone ?
 - meilleurs résultats si initié avant l'âge de 72 ans (*Hogervorst et al. 2005*)

Anti-testostérone et déclin cognitif

Jayadevappa et al. *JAMA Network Open* 2019;2:e196562

Courbes de survie pour démence

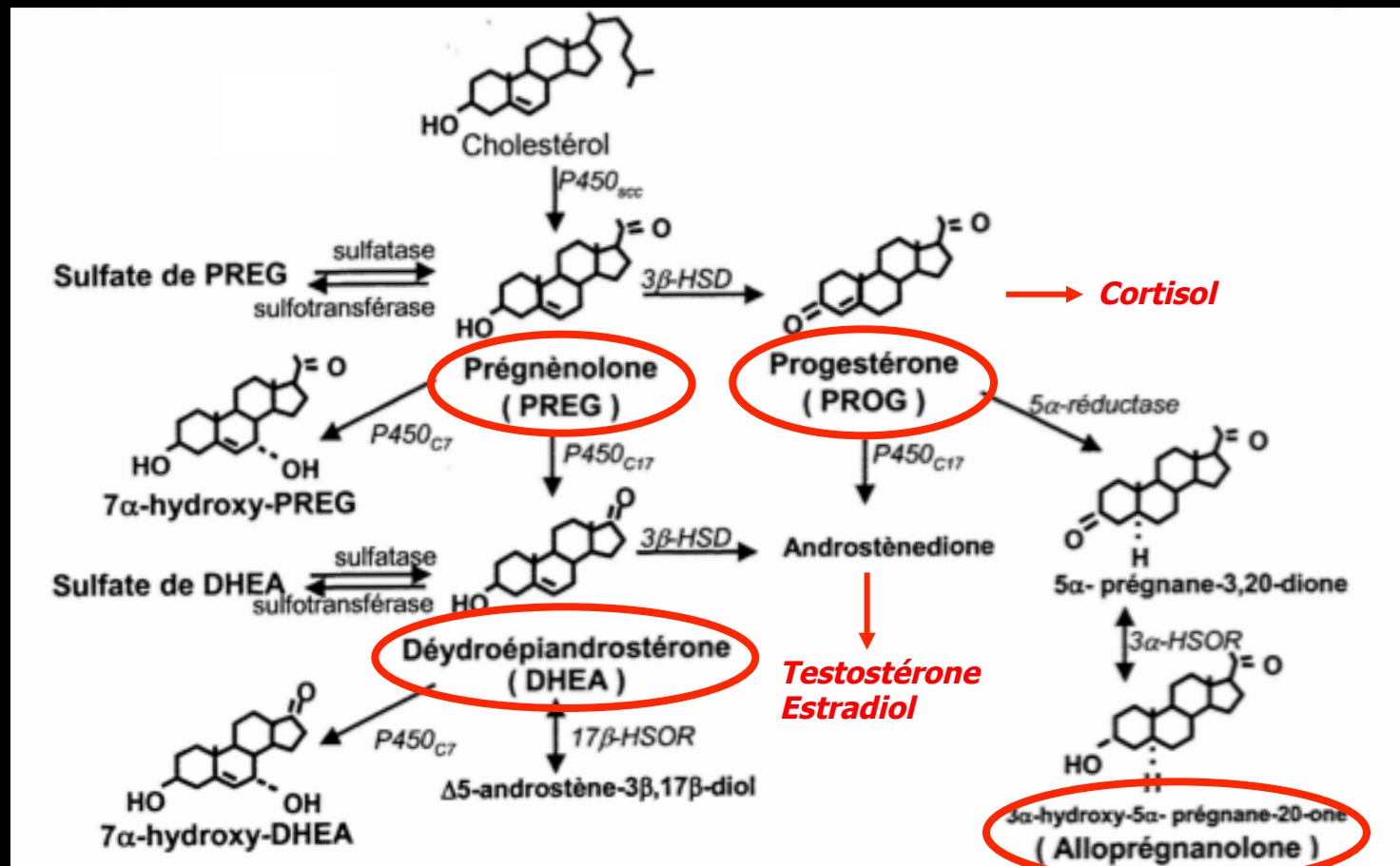


	Alzheimer	Démence
ADT	13.1 %	21.6%
No ADT	9.4%	15.8%
	P<0.001	P<0.001

Neurostéroïdes

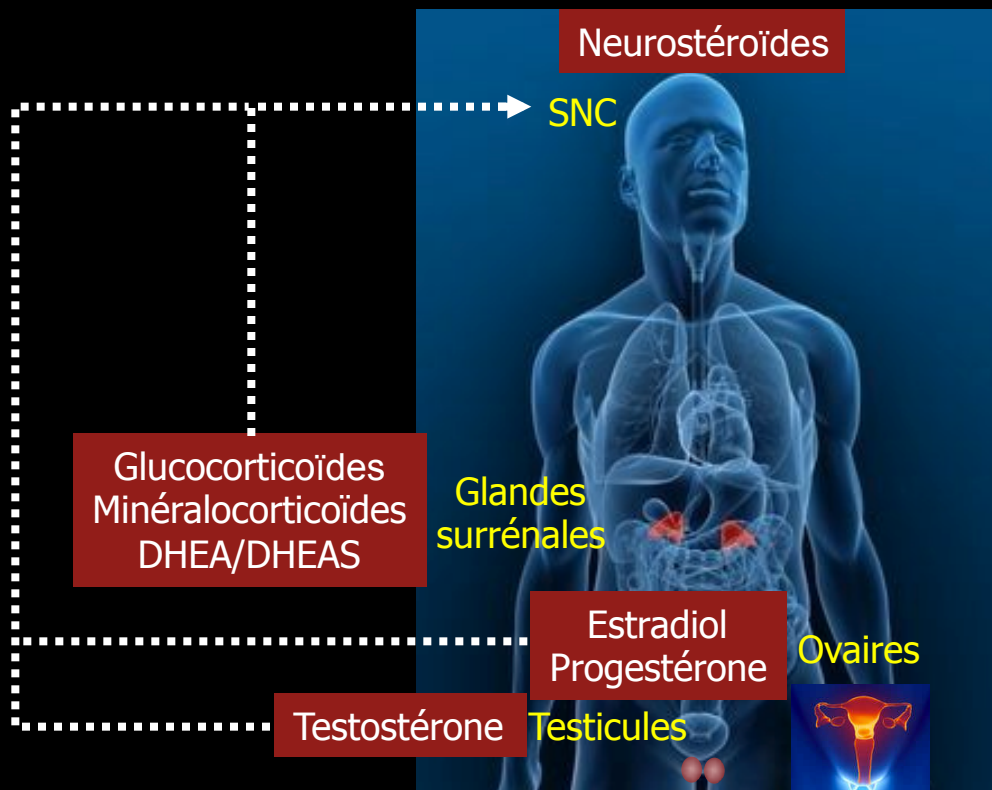
Beaulieu et al., *Nature* 1978;275:593-598

Synthétisés dans les neurones et cellules gliales du SNC et périphérique



Stéroïdes présents dans le système nerveux

1. Glandes stéroïdogènes endocrines => passent la barrière hémato-encéphalique
2. Synthèse locale (système nerveux)



⇒ Les taux circulants des stéroïdes ne reflètent pas nécessairement leurs taux dans le tissu nerveux

Sécrétion circadienne de DHEAs et âge

Ferrari et al., *Exp Gerontol.* 2000;35:1239-1250

$P < 0.05$ $P < 0.01$ $P < 0.001$

* ** ***

+ ++ +++

{

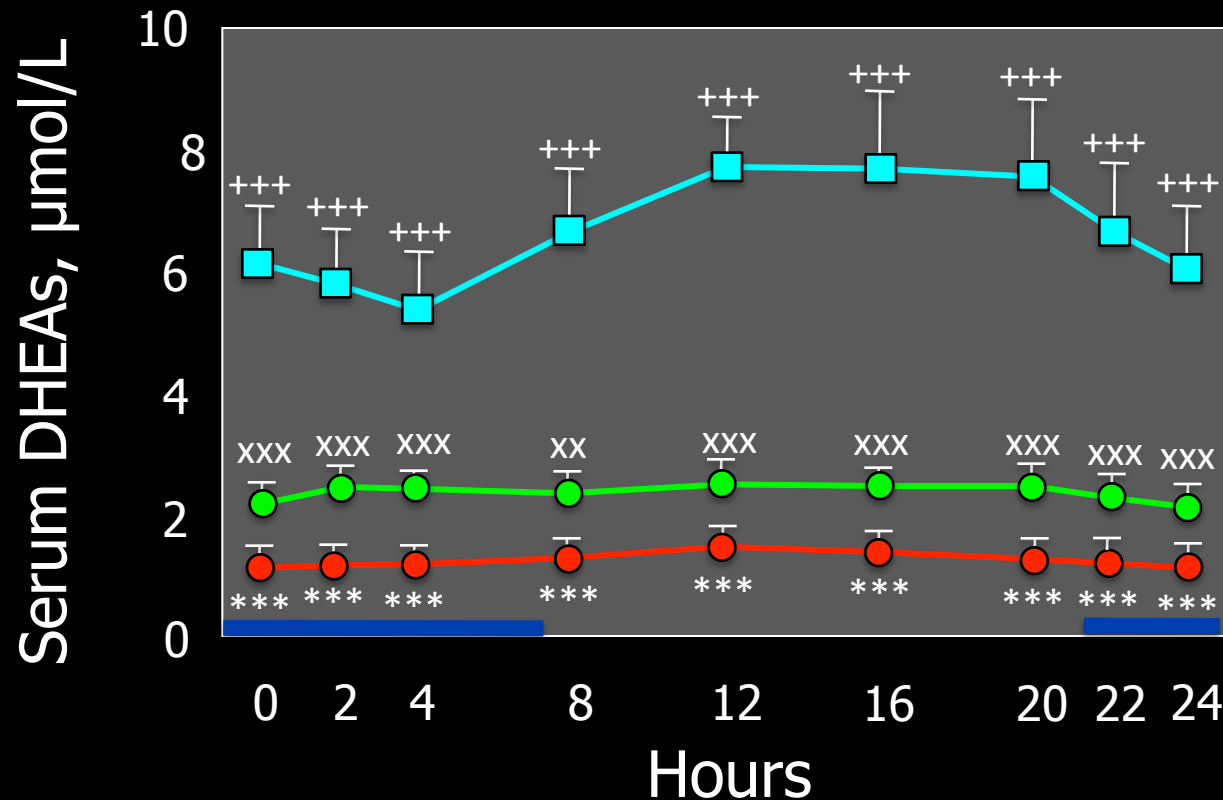
 ● Demented Patients

 ● Old Subjects

 ■ Young Controls

$P < 0.05$ $P < 0.01$ $P < 0.001$

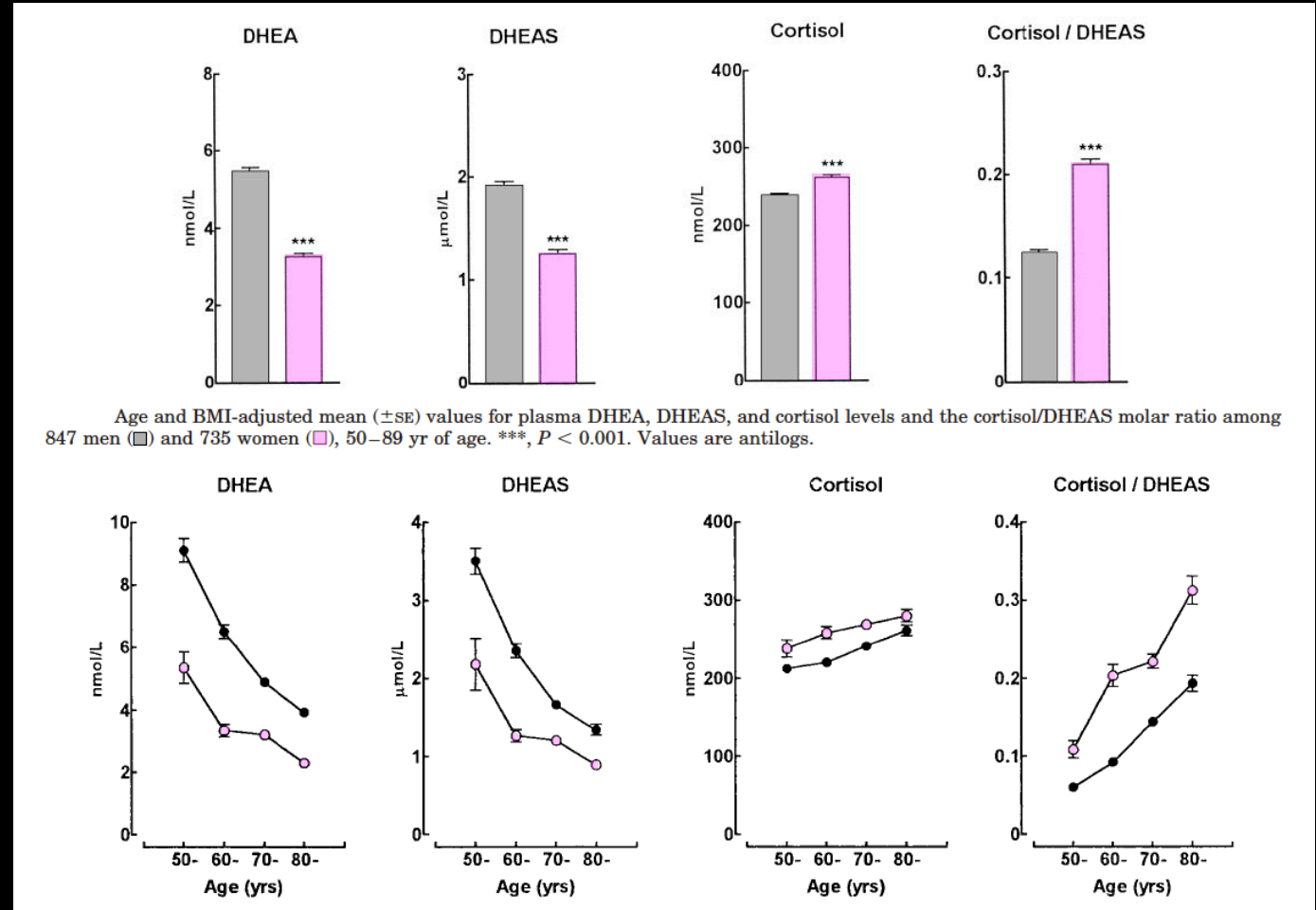
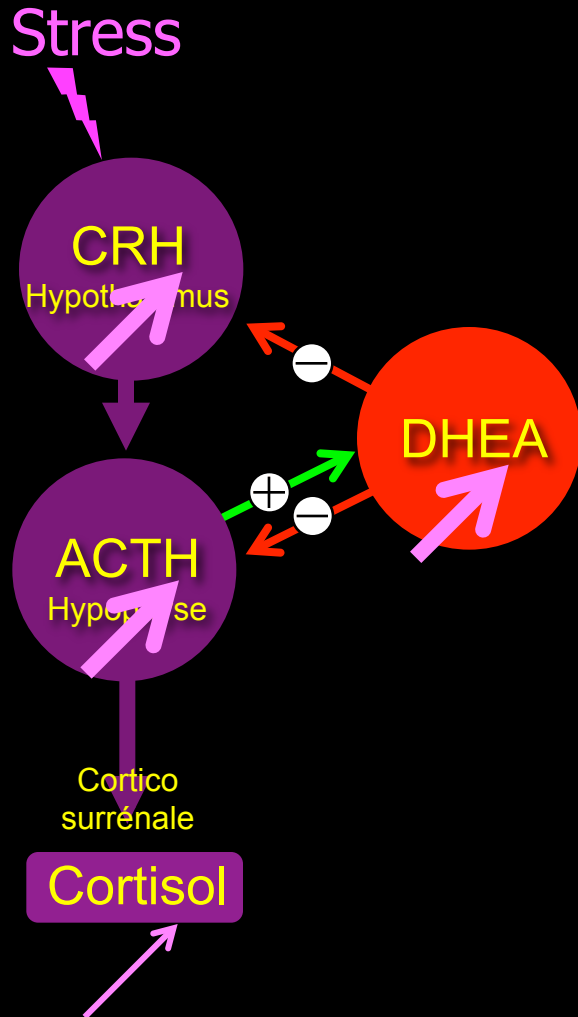
x xx xxx



Young Controls:
 n=22, age: 19-43 yrs
 Healthy Old Subjects
 n= 52, age: 69-90 yrs
 Old Demented Patients
 n= 35, age: 69-90 yrs

Déhydroépiandrostérone (DHEA) & âge

Laughlin et Barrett-Connor. *J Clin Endocr Metab* 2000;85:3568-3568



DHEAS : sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA)

DHEA : cognition et neuroprotection

Maninger et al. *Front Neuroendrinol* 2009;30:65-91

• Neurostéroïde excitateur => amélioration cognitive

• Stimule (→)

- l'activité des récepteurs NMDA et σ_1
- la production de catécholamines
- la production d'acétylcholine
- l'activité kinase de l'Akt
(sérine-thréonine protéine kinase)

⇒ diminue l'apoptose

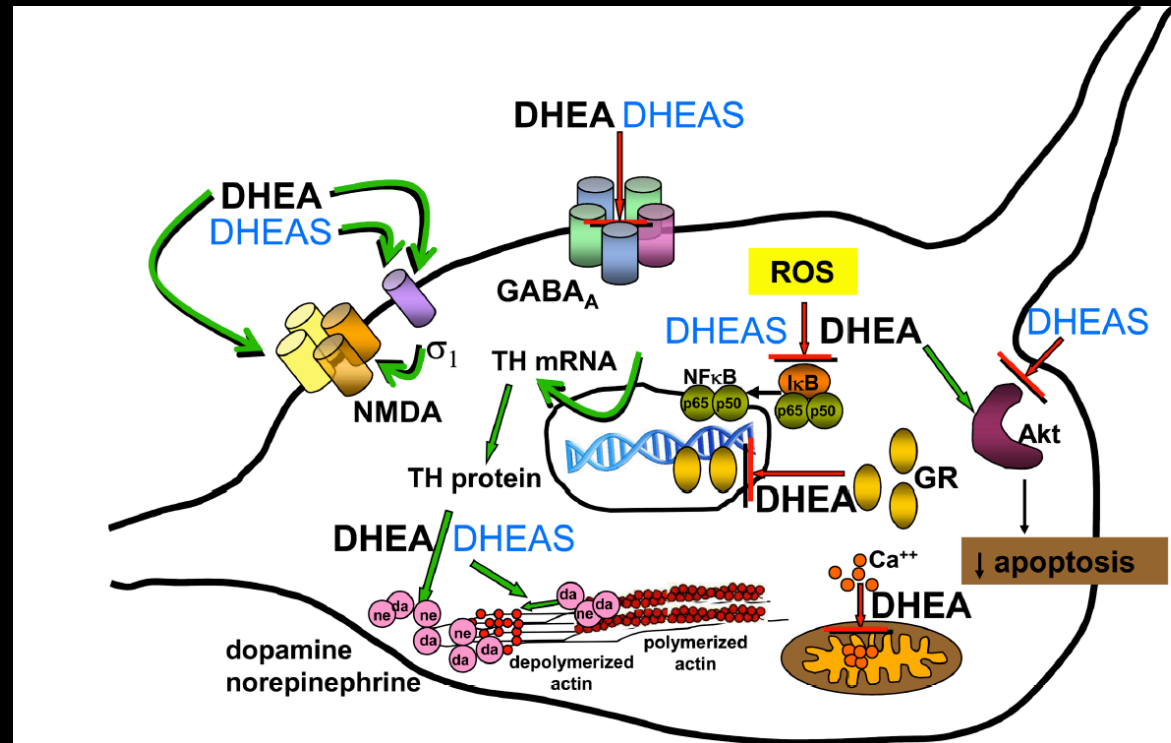
⇒ augmente la neurogénèse

• Inhibe (→)

- l'activité des récepteurs $GABA_A$
- le flux Ca^{++} vers les mitochondries
- la translocation des R GlucoCort.

• Effet neuroprotecteur

- en s'opposant à la toxicité la protéine β amyloïde,
- en diminuant la peroxydation lipidique,
- en diminuant la BACE qui initie la production de la β amyloïde.



Neurostéroïdes : amélioration de la cognition ?

- **Traitement par DHEA (*statut de préhormone*)**

- Chez les sujets sains âgés : pas d'effets bénéfiques sur la cognition (*Grimley et al., 2006*)

- Chez les patients déments :

DHEAs (200 mg/j i.v. pdt 4 semaines) amélioration cognitive chez 4 patients/7 (*Azuma et al., 1999*)

DHEA (50 mg/j pdt 6 mois; n=58) pas d'effet significatif sur cognition vs. placebo (*Wolkowitz et al., 2003*)

- **Traitement par Pregnenolone/Allopregnanolone**

⇒ **Etudes précliniques** amélioration des performances mnésiques (*Petit et al., 2011; Moral et al., 2011*)

Questions :

1- Effets neuroprotecteurs de DHEA/PREG médiés par leur conversion en testostérone puis en estradiol (*H : plutôt E2, F : plutôt androgènes*) ?

2- Efficacité supérieure d'analogues de synthèse - type énantiomères (ex: *ent-PREGs*) - ou de précurseurs neurostéroïdiens dans la prévention/traitement de la maladie d'Alzheimer ?

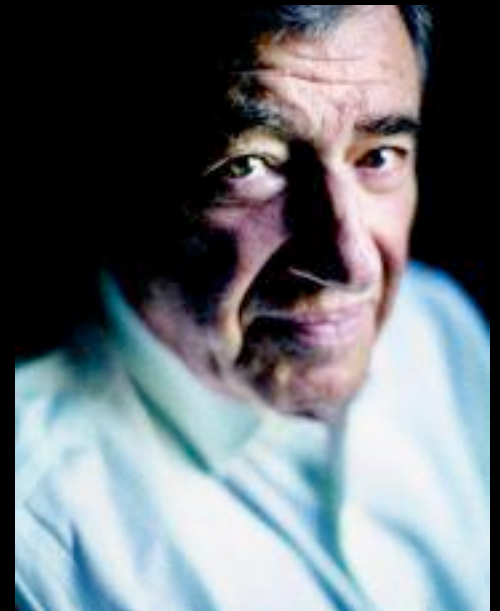
DHEA : Implications pratiques

- Baisse de DHEA plasmatique corrélée à augmentation du risque de :
 - perte de la masse musculaire
 - ostéoporose
 - dépression
 - athérosclérose
 - troubles sexuels

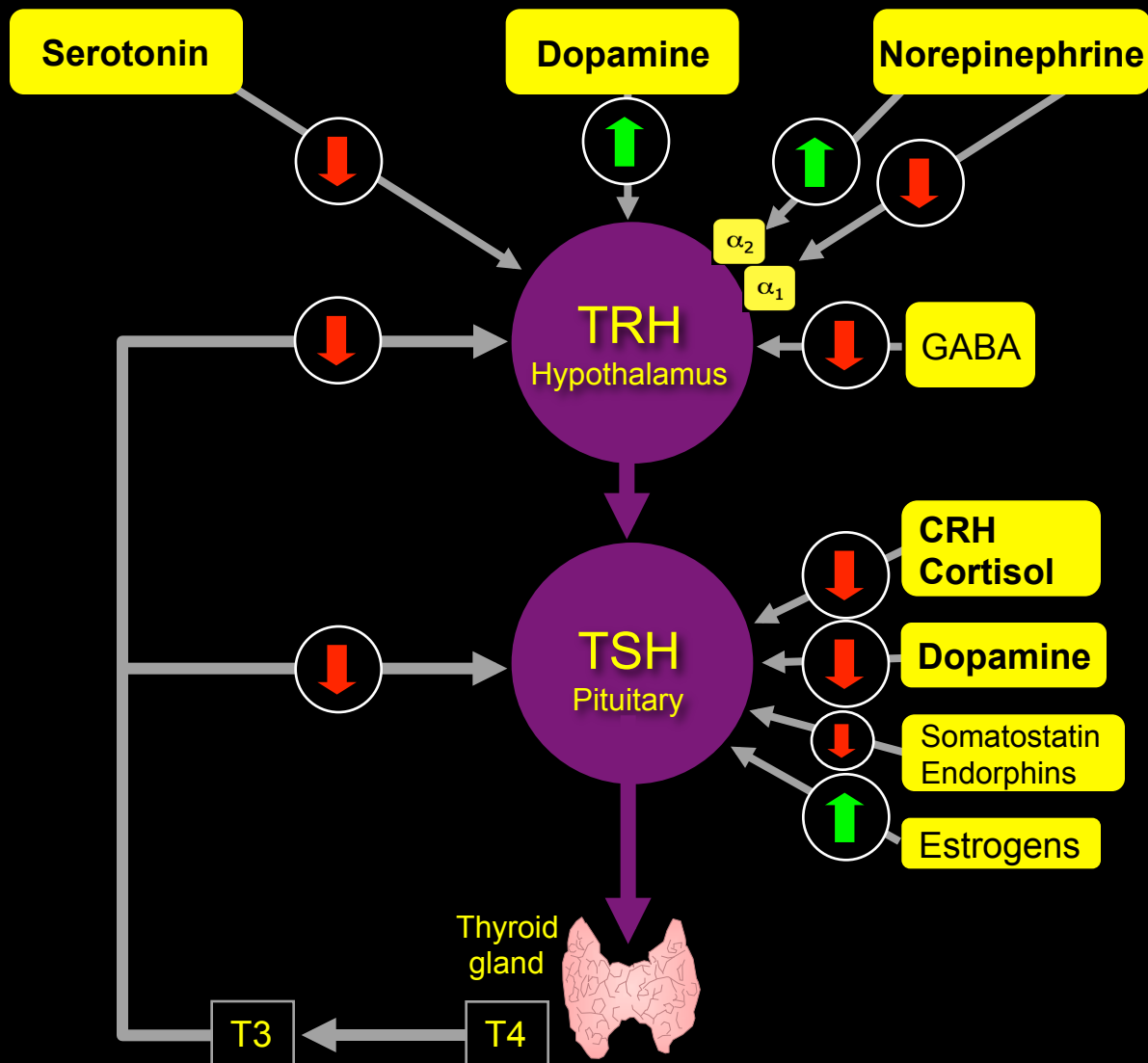
- Administration de DHEA a des effets positifs sur :
 - la force musculaire
 - la densité minérale osseuse
 - les symptômes dépressifs
 - les troubles sexuels
 - les signes de la ménopause

⇒ Néanmoins pas de recul (absence d'études longues et à large échelle)

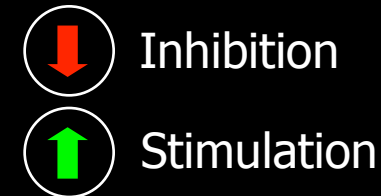
Etienne-Emile Baulieu :
"Si on manque de DHEA,
je ne vois pas pourquoi
on n'en prendrait pas"



Axe hypothalamo-hypophyso thyroïdien (HPT)



Duval F., *EMC-Psychiatrie*. 37-640-A10, 2016:1-27.



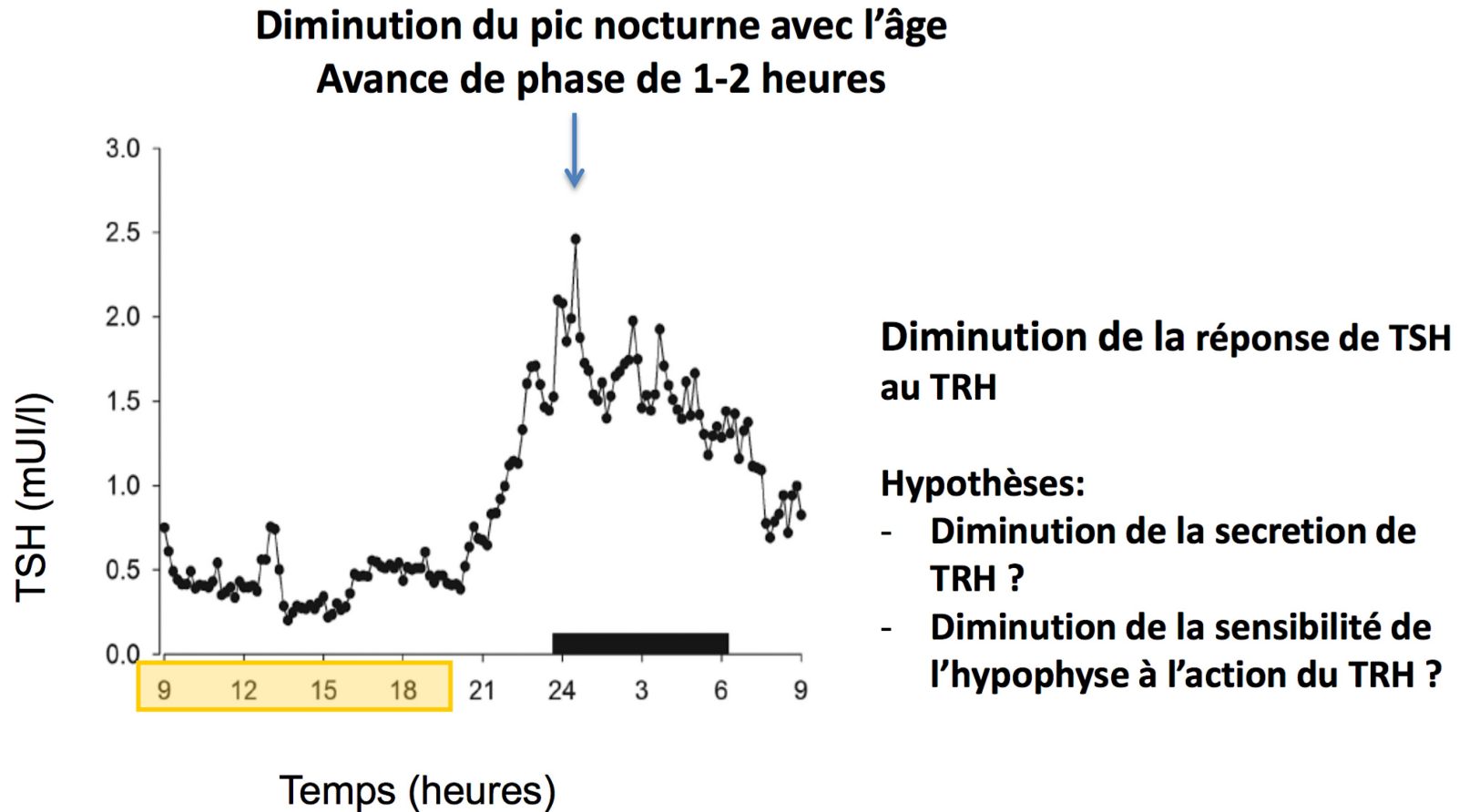
TRH: Thyrotropin releasing hormone
TSH: Thyrotropin
T3: triiodothyronine
T4: thyroxine

Incidence de pathologies thyroïdiennes et âge

Ajish et Jayakumar. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;16:542-547

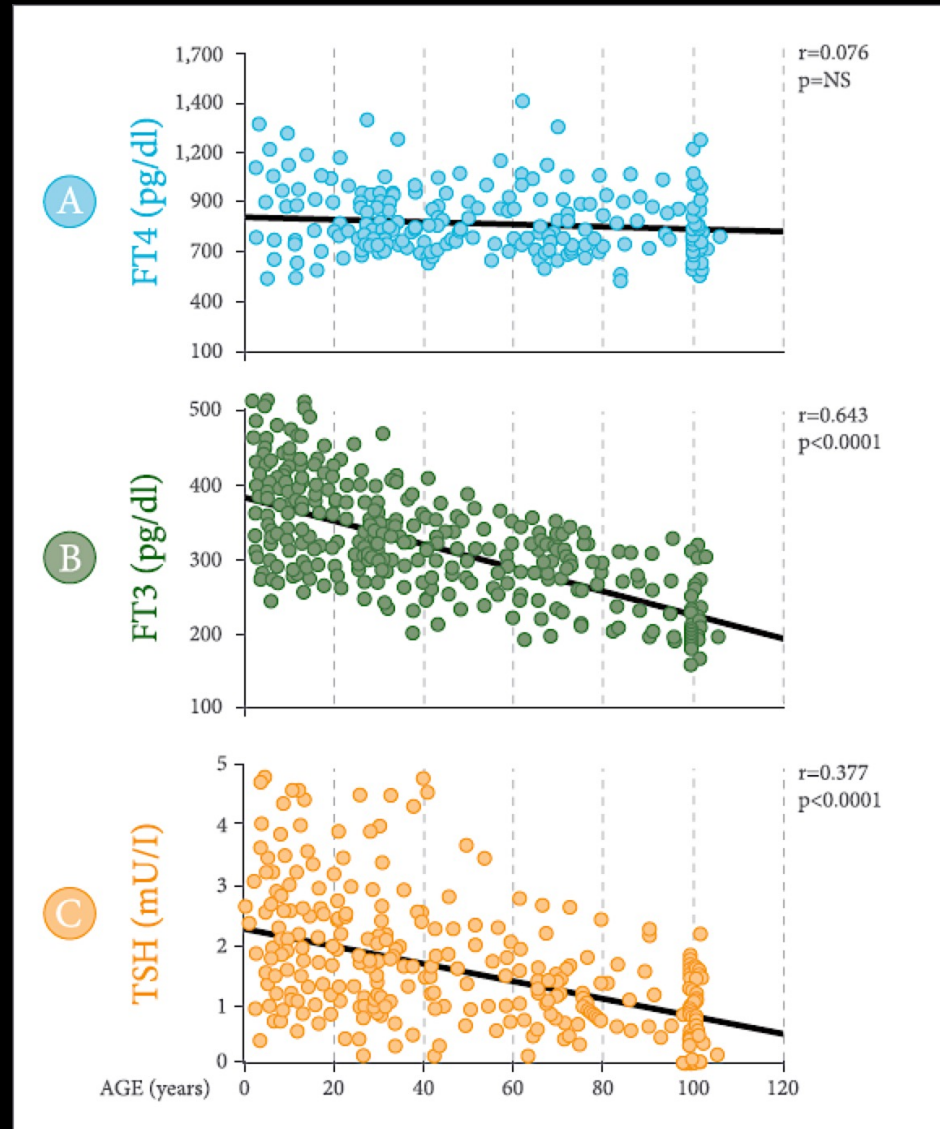
- ◆ La captation d'iode ↓ avec âge mais la clearance de T4 est ↓ (↓ activité de 5'déiodinase) => compensation
- ◆ Avec l'âge : fibrose et atrophie de la glande thyroïde
2-5% hypothyroïdie (âge > 60 ans);
Hypothyroïdie subclinique : 7-14% (T_4 N, ↑ TSH)
- ◆ Hyperthyroïdie 0,5-3% (âge > 60 ans);
Hyperthyroïdie subclinique : 1-5% ($T_{4/3}$ ↑, ↓ TSH)

Rythme circadien de TSH et âge



Effets de l'âge sur la sécrétion basale des HT

Rq : Hors dysthyroïdies

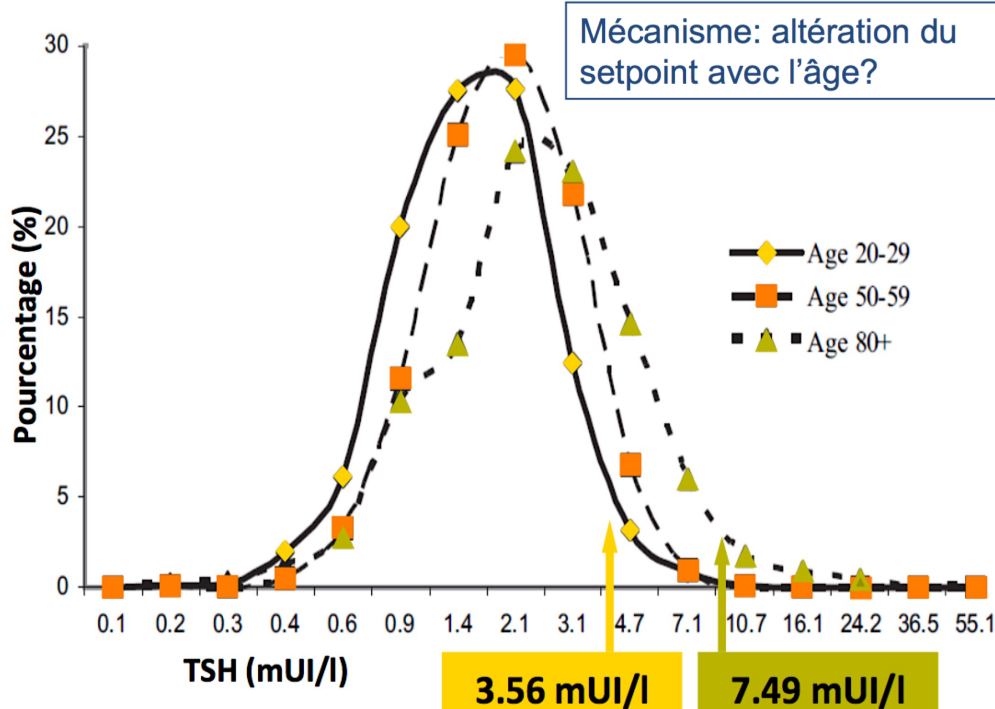


Mariotti et al., 1993;
Jankowska H, 1993;
Verheecke P, 1997;
Schwartz et al., 2008.

Hypothyroïdie ⇔ intervalles de référence spécifiques par tranches d'âge?

J Veldhuis *Nat Rev Endocrinol.* 2013

Population de référence NHANES III; N=13344



Surks et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2007

L'hypothyroïdie fruste est définie par un taux de TSH > 4 mUI/L, confirmé par un deuxième dosage à 1 mois sans anomalie de la concentration de la T4L

- Sous population à prévalence élevée : les sujets de plus de 60 ans ou ayant des antécédents thyroïdiens ou de traitements à risque (amiodarone, lithium, interféron)
- Facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'hypothyroïdie avérée :
 - TSH initiale haute (> 10 mUI/L)
 - Anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO)
 - Age > 60 ans
 - Antécédents thyroïdiens, traitement (amiodarone, lithium, interféron)

• Si la TSH est < 8 mU/L, il n'y a pas d'indication de traitement substitutif mais une surveillance tous les 6 mois est recommandée

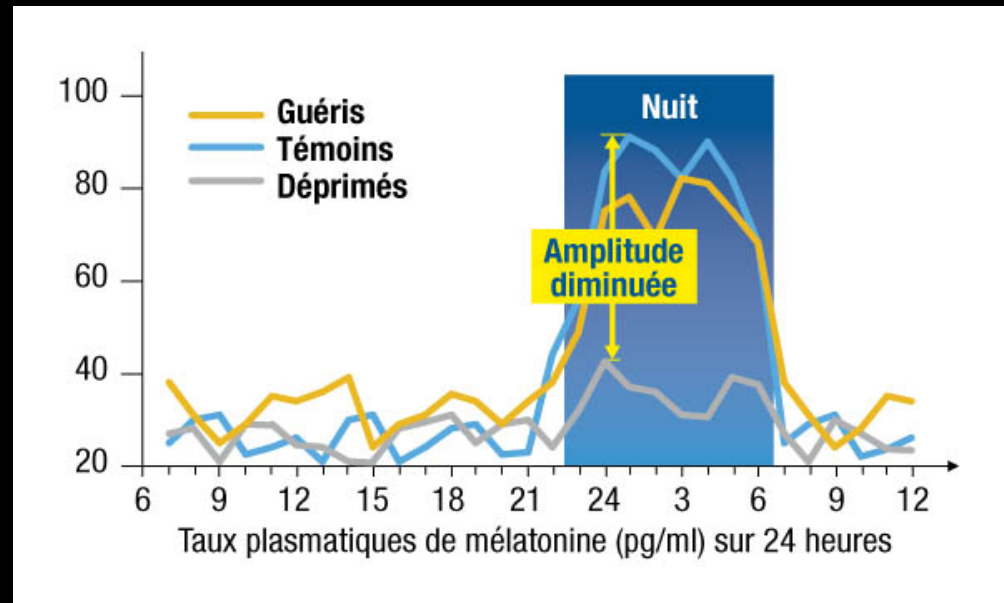
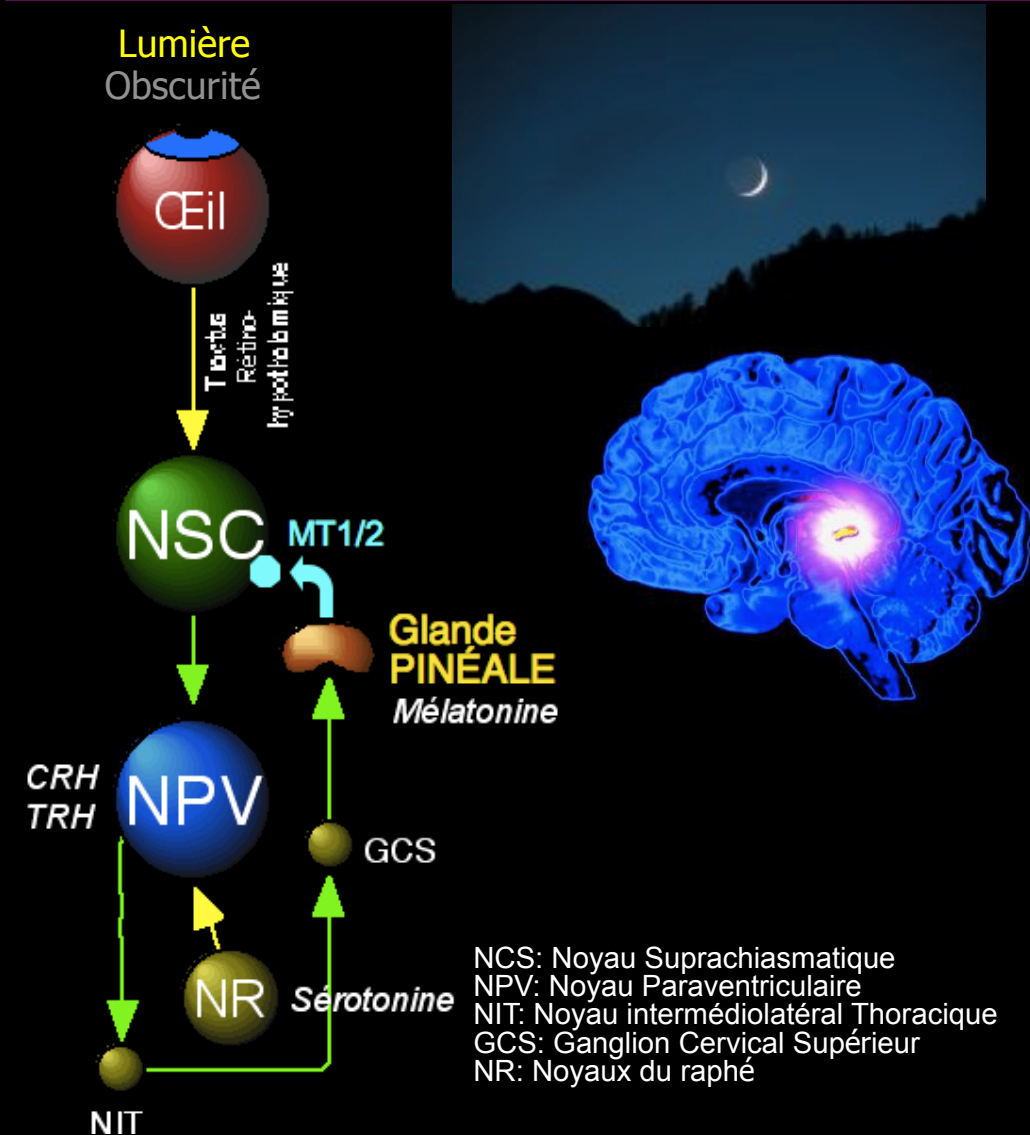
• Si la TSH est durablement > 8-10 mU/L, qu'elle a tendance à augmenter, que les Ac antiTPO sont positifs, l'opothérapie peut être envisagé avec une cible thérapeutique aux environs de 4 mU/L, en évitant tout risque de surdosage.

Mélatonine

Marqueur de la rythmicité circadienne

⇒ chez les déprimés il a été trouvé une baisse inconstante de l'amplitude sécrétoire

(Souêtre et al 1987, Srinivasan et al 2006, Parry et al 2007)

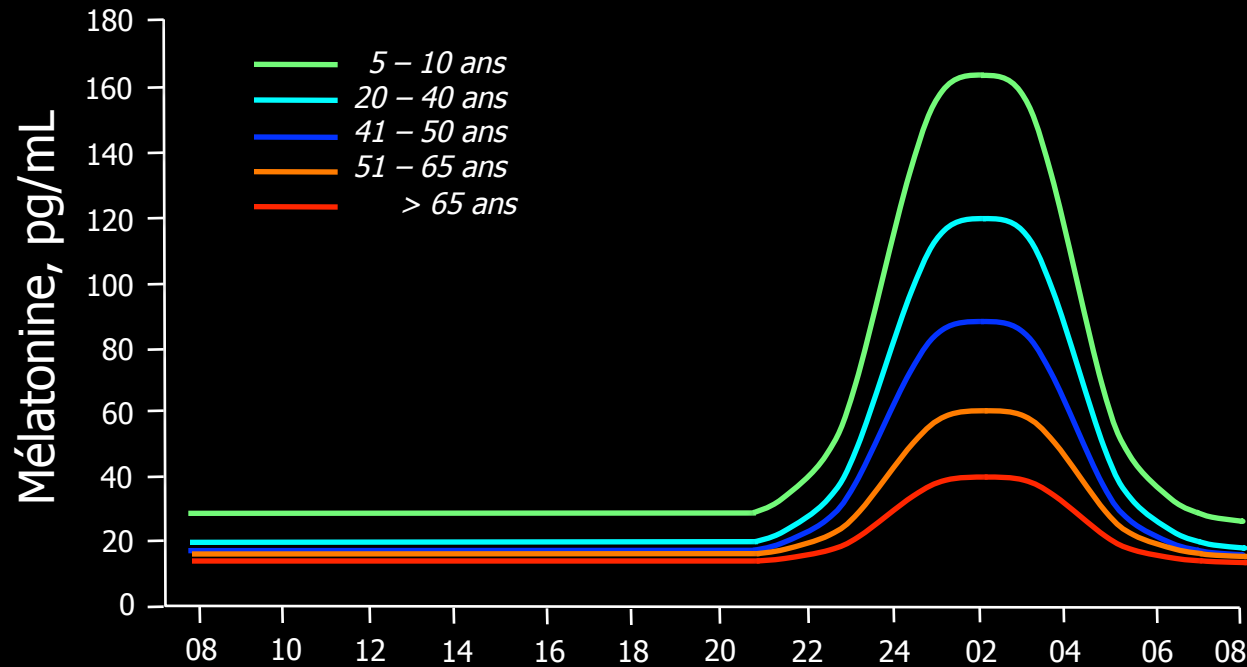


⇒ chez le sujet âgé (sain) la sécrétion est diminuée

(Touitou, 2008)

Mélatonine et âge

Arendt J, 1995; Brown et al., 1997; Karasek M, 2004



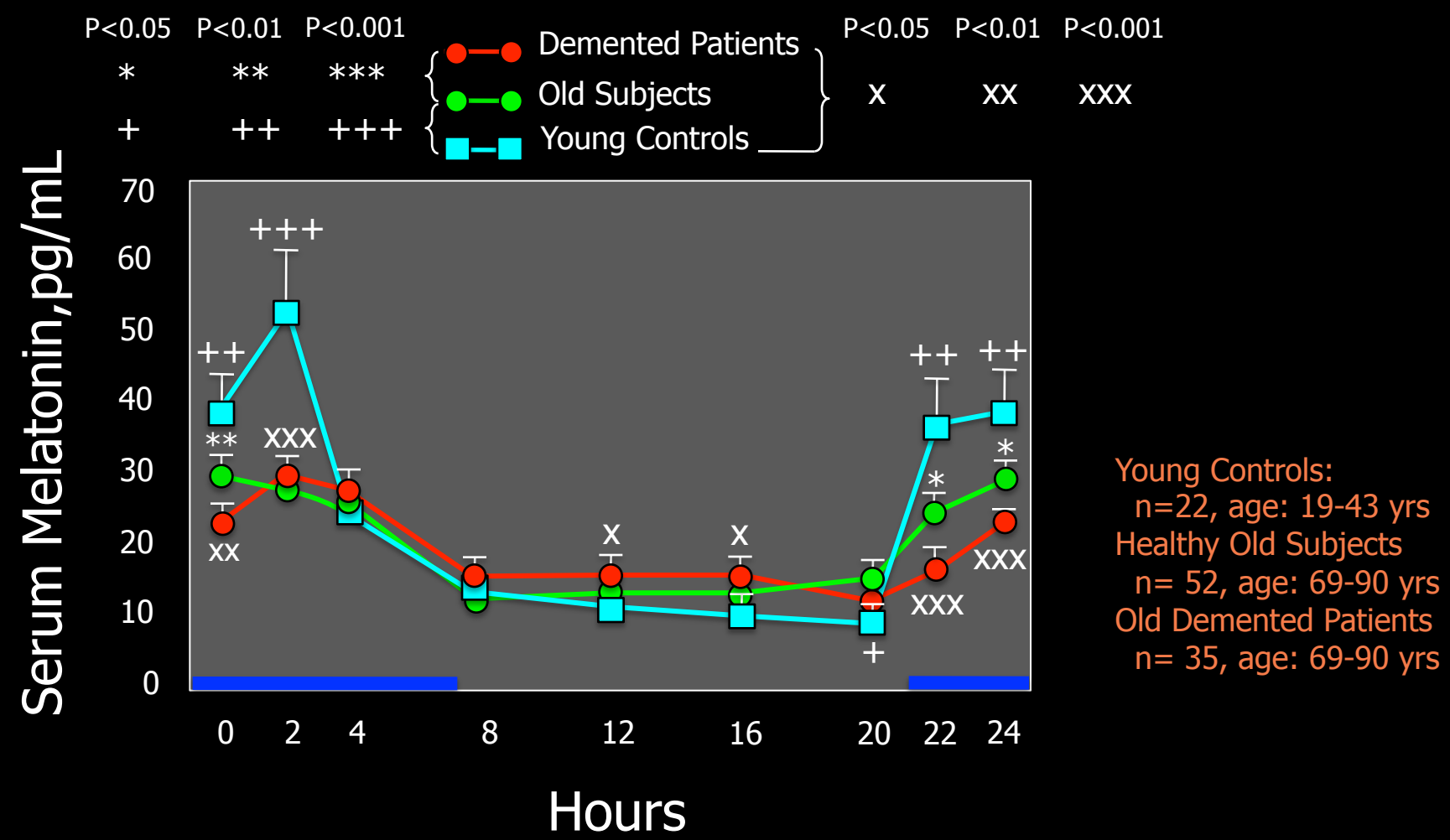
- Calcification de la pinéale
- Hyposensibilité des R β -NA
- Diminution activité 5HT-NAT



↘ action antiradicalaire

Sécrétion circadienne de mélatonine et âge

Ferrari et al., *Exp Gerontol.* 2000;35:1239-1250



Synthèse : modifications hormonales/âge

⇒ *Facteur de risque biologique chez la personne âgée*

- 1) Impliqué dans les processus dépressifs
- 2) Vulnérabilité vis à vis de conduite suicidaire
- 3) Favorise les processus de sénescence
- 4) Favorise le déficit cognitif

	HPA-Cort.	HPG-E2, Testo	N.stéroïdes	HPT-TSH,HT	Mélatonine
1) Impliqué dans les processus dépressifs	X	X	X	X	X
2) Vulnérabilité vis à vis de conduite suicidaire	X			X	
3) Favorise les processus de sénescence	X	X	X		X
4) Favorise le déficit cognitif	X	X	X	X	X

⇒ *Intérêt des thérapies substitutives (Q° : durée?)*

C'EST FINI... MERCI POUR VOTRE ATTENTION !



DES QUESTIONS ?