

Hypothyroïdie et cognition chez le sujet âgé

Hypothyroidism and cognition in the elderly

DOMINIQUE CHAVANNE¹
THIERRY CONSTANS¹
ANNE PETIT¹
KARL MONDON^{1,2,3}
CAROLINE HOMMET^{1,2,3}

¹ Service de médecine interne gériatrique, CHRU de Tours

² Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de la région Centre, CHRU de Tours

³ UMR Inserm U930, Université François Rabelais, Tours

Résumé. Le rôle des hormones thyroïdiennes sur la cognition a été rapporté de longue date, au travers la description des « démences hypothyroïdiennes ». D'autres arguments issus de travaux chez l'animal s'ajoutent à ces données cliniques pour plaider en faveur du rôle des hormones thyroïdiennes sur le système nerveux central et la cognition. Chez le sujet âgé, des troubles cognitifs touchant en particulier la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives sont rapportés en lien avec une hypothyroïdie, même fruste. L'hypothyroïdie n'est parfois qu'un élément supplémentaire pour dégrader une situation déjà fragile du fait de l'intrication des maladies somatiques, neurologiques, psychiatriques, sociales et des conditions environnementales. Les études transversales ou longitudinales d'intervention sont intéressantes mais souvent hétérogènes et incitent à penser que le lien entre hypothyroïdie et cognition est complexe.

Mots clés : hypothyroïdie, mémoire, fonctions exécutives, démence, vieillissement

Abstract. *The consequences of hypothyroidism on cognition are long known since the description of dementia associated with hypothyroidism. Additional data from experimental studies support the impact of thyroid hormones on the central nervous system and cognition. Cognitive impairment in relation with hypothyroidism (even sub clinical hypothyroidism) in elderly subjects involves memory, attention, and executive functions. Hypothyroidism may be associated with somatic, neurologic, psychiatric, social and environmental data. Cross-sectional and longitudinal studies are frequently heterogeneous but suggest a complex relationship between hypothyroidism and cognition.*

Key words: hypothyroidism, memory, executive functions, dementia, elderly

Le lien entre hypothyroïdie et cognition repose sur deux arguments essentiels. Le premier a trait au fait qu'une hypothyroïdie évoluée altère les fonctions cognitives chez l'adulte [1]. Cette constatation a donné lieu au concept de « démence hypothyroïdienne », considérée comme une cause de démence curable [2]. Outre la démence, des troubles cognitifs en lien avec une hypothyroïdie ont aussi été rapportés. Cependant, si la prévalence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge, le plus souvent il s'agit d'hypothyroïdies frustes. Nous avons analysé les données de la littérature sur hypothyroïdie et cognition, afin d'essayer de dégager un profil neuropsychologique spécifique, mais aussi de mettre en perspective l'intérêt d'une évaluation neuropsychologique dans la décision de traiter les formes frustes d'hypothyroïdie. Notre recherche a été réalisée à partir de la base de données Medline et a recensé les travaux sur le thème cognition et hypothyroïdie, entre juin 2009 et avril 2010. Les mots clés retenus étaient : « thyroid hormones » et « cognition/dementia/Alzheimer Disease » ; « hypothyroidism » et « dementia/cognition/memory » ; « subclinical hypothyroidism » et « dementia/cognition/memory » ; « l-thyroxine » et « dementia/cognition/memory » ; « hypothyroidism » et « hippocampus/brain/cerebral receptors ».

Hypothyroïdie : définition, épidémiologie

L'hypothyroïdie est fréquente chez les personnes âgées. Elle est habituellement définie par un taux de TSH > 4 mU/L. Son incidence augmente avec l'âge avec une prédominance féminine affirmée [3]. Les différentes études montrent une prévalence entre 3 et 20 % chez les plus de 65 ans, incluant les formes frustes [4, 5]. L'étude de cohorte française Paquid, menée chez des personnes âgées de plus de 65 ans vivant à domicile, a relevé 6,2 % d'hypothyroïdies méconnues. L'hypothyroïdie correspond à un déficit fonctionnel de la glande thyroïde, soit par destruction du parenchyme, soit par altération de la synthèse des hormones thyroïdiennes d'origine médicamenteuse (amiodarone essentiellement). Le parenchyme thyroïdien peut être détruit progressivement par des auto-anticorps cytotoxiques (thyroïdite d'Hashimoto qui représente la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie), par une chirurgie thyroïdienne ou un traitement par iode radioactif.

Les cellules folliculaires de la thyroïde produisent et sécrètent essentiellement de la T4 (thyroxine, molécule sur laquelle sont fixés 4 atomes d'iode) et en quantité

minime de la T3 (triiodothyronine : 3 atomes d'iode) (ratio T4/T3 = 14/1). La T3 est synthétisée par les tissus périphériques (foie, reins majoritairement) par désiodation de la T4 sous l'action des 5'désiodases D1 et D2 (isoformes). Elle est biologiquement active sur les cellules cibles par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire spécifique. Cependant l'hormone T4 sérique transportée à travers la barrière hémato-méningée vers les cellules cérébrales est transformée en T3 *in situ* par la 5'désiodase D2. Les récepteurs nucléaires cérébraux TR α et TR β stimulés par T3 induisent l'expression des gènes de synthèse de protéines intervenant dans la plasticité synaptique (neuromoduline/GAP43, neurogranine/RC3 et CAMKII). Les hormones thyroïdiennes agissent aussi sur les activités de nombreuses kinases.

La synthèse et la sécrétion hormonale thyroïdienne sont régulées par la TSH antéhypophysaire (thyroestimuline hypophysaire), elle-même sous le contrôle du TRH hypothalamique (*figure 1*). L'antéhypophyse est en permanence informée du niveau hormonal sérique (rétrocontrôle négatif) et module la sécrétion de TSH (entre 0,4 et 2,5 mUI/L) pour maintenir les hormones thyroïdiennes dans la fourchette des valeurs physiologiques. Tout abaissement de T4 sérique déclenche une augmentation de la sécrétion de TSH afin de stimuler la sécrétion de T4 par la thyroïde.

Lorsque la sécrétion hormonale thyroïdienne devient déficitaire, l'hypophyse surstimule la thyroïde afin de maintenir le niveau sérique de T4 : c'est le premier temps de l'hypothyroïdie appelé hypothyroïdie partielle ou fruste (*subclinical hypothyroidism*) : la TSH est élevée, supérieure à 4 mUI/L mais la T4L est encore normale. Lorsque les cellules thyroïdiennes ne peuvent plus répondre à cette surstimulation, le niveau sérique de T4 s'abaisse, il s'agit de l'état d'hypothyroïdie vraie (TSH élevée associée à T4L

abaissée). La TSH est donc le marqueur le plus sensible pour diagnostiquer une hypothyroïdie. Le dosage de T4L permet d'en quantifier le degré.

L'hypothyroïdie vraie évoluée se manifeste en clinique par une asthénie, une prise de poids, une bradycardie, une frilosité, une pâleur cireuse, une dépilation, une constipation et un ralentissement psychomoteur, mais ce tableau est maintenant rarement observé. En effet, le diagnostic d'hypothyroïdie est évoqué précocement et confirmé par le dosage de la TSH. L'hypothyroïdie fruste, longtemps considérée comme infraclinique, a cependant des conséquences morbides, en particulier cognitives, susceptibles de participer à la perte d'autonomie de la personne âgée.

Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes sur le fonctionnement cérébral : arguments expérimentaux

Si le rôle des hormones thyroïdiennes dans le développement et la maturation du système nerveux central est établi, la participation des hormones thyroïdiennes au fonctionnement cérébral adulte est restée longtemps discutée et peu étudiée. Plusieurs éléments ont néanmoins appuyé le rôle des hormones thyroïdiennes dans le fonctionnement du cerveau adulte. La présence de récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR α 1) a pu être mise en évidence au niveau du cerveau mature, avec une densité plus importante dans les régions de l'hippocampe et de l'amygdale par rapport au tronc cérébral et au cervelet [6]. De plus, il existe un métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le cerveau mature attesté par la présence de désiodases DII et DIII dont l'expression et l'activité varient en fonction des différentes régions cérébrales. Enfin, les hormones thyroïdiennes sont détectées à des concentrations relativement élevées dans le tissu cortical cérébral avec, contrairement aux autres tissus, des concentrations équimolaires de T3 et de T4 [7].

Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la régulation de certains gènes. Ainsi, la RC3 (neurogranine), protéine qui intervient dans le phénomène de potentialisation à long terme (PLT), modèle physiologique prévalent dans le processus de mémoire chez les vertébrés, est exprimée dans l'hippocampe, le striatum, l'amygdale et le thalamus. Le gène de la neurogranine est le premier gène pour lequel a été mise en évidence une modification de l'expression secondaire à une hypothyroïdie induite chez l'animal adulte. Il a été montré que d'autres gènes étaient régulés par les hormones thyroïdiennes au niveau du cer-

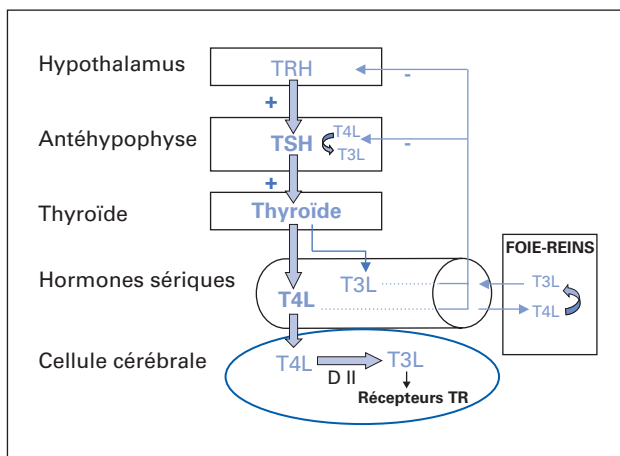


Figure 1. Axe thyroïdienne. Sécrétion des hormones thyroïdiennes.
Figure 1. Thyreotrope axis. Thyroid hormones secretion.

veau adulte, en particulier les gènes des neurotrophines et de leurs récepteurs [8-10]. Toutefois les conséquences cliniques n'en sont pas connues.

Certaines données issues de l'expérimentation animale plaident en faveur du rôle des hormones thyroïdiennes dans les processus mnésiques. Ainsi, des modèles animaux (souris mutées) permettent d'explorer le rôle des différents sous-types de récepteurs des hormones thyroïdiennes dans le fonctionnement cérébral chez les animaux adultes [11]. Les travaux expérimentaux menés chez les animaux thyroïdectomisés, par conséquent hypothyroïdiens, ont mis en évidence un trouble de mémoire en relation avec une atteinte de la potentialisation à long terme (PLT) au niveau de la région CA1 hippocampique [12]. Enfin, l'hypothyroïdie induite chez des rats adultes altère la neurogenèse dans le gyrus denté [13]. Alzoubi *et al.* [14] ont montré que le traitement par L-thyroxine restaurait totalement la PLT chez le rat thyroïdectomisé et normalisait les modifications moléculaires induites par l'hypothyroïdie expérimentale, ce qui suggère que le traitement par T4 peut restaurer les troubles cognitifs induits par l'hypothyroïdie provoquée.

Les hormones thyroïdiennes sont en effet nécessaires au fonctionnement normal du cerveau mature. Les conséquences cérébrales de l'hypothyroïdie sont habituellement attribuées à un défaut d'activation des gènes régulés par les récepteurs nucléaires de la T3. Ainsi, la plupart des effets négatifs de l'hypothyroïdie sur les fonctions cognitives seraient associés à des modifications d'ordre biochimique et biophysique dans l'hippocampe [15].

Hypothyroïdie et démence : quels liens ?

En 1983 Cummings proposait le concept de « démence hypothyroïdienne curable » [16]. Ainsi, la relation possible entre hypothyroïdie et démence a été évaluée dans des études transversales cas-témoins, d'intérêt limité, et surtout des études longitudinales.

Dans une étude transversale cas-témoins, menée dans une population rurale de 194 personnes âgées de plus de 65 ans, Ganguli *et al.* [17] ont évalué l'association entre syndrome démentiel (selon les critères diagnostiques du DSM III), la sévérité de la démence (évaluée par la CDR) et l'élévation du taux de TSH. Un taux de TSH élevé ($> 5,6$ mUI/L), définissant un état d'hypothyroïdie dans cette étude, était associé à un risque augmenté de démence définie ($CDR \geq 1$) (OR = 3,8 ; IC 95% = 1,6-9,1), de démence possible et/ou définie ($CDR \geq 0,5$) (OR = 3,8 ; IC 95% =

1,6-9,2) après ajustement sur les facteurs âge, sexe et niveau d'éducation. Ainsi ce travail avance l'idée d'une probabilité accrue de démence parmi les sujets âgés ayant une TSH élevée. À l'inverse, Cardenas-Ibarra *et al.* [18] n'ont pas trouvé de lien entre TSH et syndrome démentiel dans une population mexicaine âgée de plus de 60 ans. De même, Ceresini *et al.* [19], dans une population italienne âgée de plus de 65 ans, ont décrit une fréquence égale d'hypothyroïdie dans le groupe de sujets déments et le groupe de sujets non déments.

Les études longitudinales évaluant l'incidence d'un syndrome démentiel chez les sujets hypothyroïdiens sont certainement plus pertinentes mais souvent contradictoires. Ainsi Kalmijn [20], dans une étude prospective (*Rotterdam study*) de 1 843 personnes âgées de plus de 55 ans [moyenne d'âge $68,8 \pm 7,5$ en début d'étude] et suivies pendant 2 ans en moyenne, n'ont pas trouvé de lien entre hypothyroïdie [définie par une TSH > 4 mUI/L] et incidence d'un syndrome démentiel ou d'une maladie d'Alzheimer (MA). Une partie de cette population (489 personnes âgées en moyenne de $73,4 \pm 8,0$ ans à l'inclusion) a été suivie pendant 5,5 années [21]. Soixante-trois sujets ont développé une démence, de type Alzheimer pour 46 d'entre eux. Toutefois, les auteurs n'ont trouvé aucun lien entre le taux de TSH et l'incidence de la MA, ni entre la TSH et l'atrophie temporale sur l'IRM. De même, Volpato *et al.* [22], dans une étude prospective longitudinale de 3 ans réunissant 464 femmes âgées de plus de 65 ans (issues de la cohorte américaine *Women's Health and Aging Study*), euthyroïdiennes, ayant un score au MMSE > 18 en début d'étude et des difficultés dans la motricité ou les activités de vie quotidienne, ont confirmé l'absence de lien entre TSH et évolution du score au MMSE, après ajustement pour l'âge, la race, le niveau d'éducation et d'autres co-variables (pathologies concomitantes et médicaments). Cependant, les femmes ayant les taux les plus bas de T4 étaient celles dont le score au MMSE déclinait le plus dans les sub-tests orientation et mémoire au cours de la période de suivi d'une durée de 3 ans (RR = 2,24 ; IC 95% = 0,83-6,03). Cette étude est sujette à 2 critiques principales : 1) les sujets inclus ne pouvaient être considérés comme normaux compte tenu du score au MMSE et des perturbations de l'autonomie associées ; 2) le profil de démence que développaient 21 % des sujets n'était pas précisé. Tan *et al.* [23] ont étudié, au sein d'une cohorte d'hommes et de femmes issus de la *Framingham study*, âgés de 71 ans en moyenne à l'inclusion, la relation entre le taux de T4L et l'incidence de la MA, durant une période de suivi de 12,7 années en moyenne (1-25 ans). Deux cent neuf sujets (67 % étant des femmes) ont développé une MA. Seules les femmes

avaient deux fois plus de risques de développer une MA lorsque la TSH était $< 0,1$ ou $> 2,1$ mUI/mL.

Ces résultats divergents peuvent résulter de problèmes méthodologiques : populations hétérogènes, pathologie thyroïdienne non précisée, critères de diagnostic de la dysthyroïdie (TSH ou T4), absence de suivi du taux de TSH et type de démence non précisé.

Si la relation entre hypothyroïdie et démence ne fait pas toujours état de résultats univoques, il apparaît utile d'évaluer les troubles cognitifs sans démence. Cette notion de démence n'a pas résisté à la critique méthodologique, l'hypothyroïdie n'étant le plus souvent qu'un facteur aggravant une MA sous-jacente méconnue [24-26] plutôt que cause du trouble des fonctions cognitives. Ainsi, il est intéressant de considérer les troubles cognitifs sans démence chez le sujet âgé hypothyroïdien. Ce lien potentiel mériterait d'être vérifié par une étude interventionnelle.

Hypothyroïdie et troubles cognitifs

La relation entre hypothyroïdie et troubles cognitifs, en dehors de la démence, a été étudiée grâce à des études d'observation ou d'intervention.

Les études d'observation

Elles ont comparé les performances cognitives de sujets hypothyroïdiens à celles de sujets euthyroïdiens. Les études d'intervention ont évalué le rôle d'un traitement par L-thyroxine sur le fonctionnement cognitif, sur la base d'une évaluation cognitive avant et après traitement. Elles sont résumées dans les *tableaux 1 et 2*. Le lien entre hypothyroïdie et cognition a des applications pratiques, la question se posant pour le clinicien de prescrire ou non une thérapie hormonale en cas d'hypothyroïdie fruste. Les recommandations actuelles proposent de traiter si le taux de TSH est supérieur à 10 mUI/L sur deux prélèvements.

Les études observationnelles (*tableau 1*) ont analysé le lien entre le statut thyroïdien et les performances cognitives. Certaines de ces études s'inscrivent dans des études interventionnelles mais ont comparé, à la phase initiale, les performances cognitives des patients hypothyroïdiens à celles de témoins euthyroïdiens appariés [27-33]. Elles ont confirmé qu'une hypothyroïdie vraie ou fruste avait un retentissement sur le fonctionnement cognitif, en particulier dans les domaines de la mémoire, de la vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives. Toutes ces études ont des limites méthodologiques. Les populations étudiées varient, en fonction du degré d'hypothyroïdie conduisant

à comparer des sujets avec une hypothyroïdie vraie et/ou fruste avec des sujets euthyroïdiens, et aussi de l'âge des populations étudiées. En effet, certaines d'entre elles incluent des adultes jeunes et non des sujets âgés.

Les études d'intervention

Elles ont évalué l'impact d'un traitement substitutif sur la cognition, après des périodes variables de traitement allant de 12 mois [31] à 5 ans [34]. Les résultats sont plutôt décevants (*tableau 2*). Les études d'intervention sont tout aussi difficiles à analyser compte tenu de leur hétérogénéité concernant les populations incluses (âge notamment), la définition même de l'hypothyroïdie (TSH seuil bas et souvent sur un seul dosage) ce qui conduit à l'étude d'hypothyroïdies vraies et frustes, l'ancienneté de l'hypothyroïdie (souvent non connue) et son étiologie (auto-immune ou suite à une thyroïdectomie).

Les effectifs sont en outre de taille réduite et les durées de traitement variables, parfois courtes (3 à 6 mois), d'où il résulte que les patients ne sont pas tous revenus à l'état euthyroïdien. Ainsi l'amélioration constatée ne permet pas d'affirmer qu'elle est liée à la correction du dysfonctionnement thyroïdien. Les tests neuropsychologiques utilisés dans les différentes études sont nombreux et variés et peu d'études sont contrôlées. De plus, les sujets inclus dans les études ne sont pas représentatifs de la population gériatrique puisqu'ils sont souvent peu âgés (« jeunes âgés ») et en bonne santé. Les données obtenues dans ces populations sont basées sur le postulat que si les fonctions cognitives des sujets jeunes sont altérées par l'hypothyroïdie, les cerveaux âgés fragilisés devraient a fortiori souffrir du déficit hormonal. Toutefois, les données ne sont que partiellement transposables car les sujets âgés posent des problèmes plus larges de polyopathie et de polymédication en particulier. Enfin, l'incidence des démences augmentant avec l'âge, plus le sujet est âgé, plus il est à risque de développer des lésions dégénératives de type dégénérescence neurofibrillaire ou plaques amyloïdes ou encore des lésions vasculaires cérébrales.

Les troubles cognitifs, portant en particulier sur la mémoire de travail, la mémoire épisodique, la fluence verbale et les compétences visuo-spatiales, peuvent être améliorés par la correction de l'hypothyroïdie mais la réversibilité n'est que partielle. Les sujets hypothyroïdiens traités et bien équilibrés, comparés aux témoins euthyroïdiens, conservent souvent des altérations. Il est possible que le cerveau des sujets âgés soit plus sensible aux effets d'une hypothyroïdie que celui des sujets jeunes [27, 28]. La personne âgée est-elle plus sensible à une hypothyroïdie fruste ? Certaines études n'ont pas dosé la T4L et le

Tableau 1. Liens entre TSH ou hypothyroïdie et fonctions cognitives.
Table 1. Relationships between TSH or hypothyroidism and cognitive functions.

Auteur	Type d'étude	Taille population	Age moyen [ans]	Statut thyroïdien	Tests neuropsychologiques	Tests altérés chez les sujets hypothyroïdiens
Hypothyroïdie vraie versus euthyroïdie						
Capet [28]	Prospective ouverte 30 cas 30 témoins	30 sujets 15 < 60 ans 15 > 70 ans	65,8 ± 3,5	Hypo vraie	MMSE, BEC 96, code, fluence verbale, empan, TMT A, Cubes, test d'organisation visuelle de Hooper, apprentissage de paires de mots, barrages	Indices composites : attention, rapidité, mémoire, organisation visuo-spatiale Altération plus importante chez les plus de 70 ans
Burmeister [46]	Observationnelle Sujets thyroïdectomisés : - euthyroïdiens - puis en hypothyroïdie [6 semaines] [avant scintigraphie]	13 cas 3 témoins test-retest	36 ± 9,6	<u>Patients</u> -1 ^{ers} tests TSH 0,56 ± 0,76 -2 nd test TSH 69 ± 3,3 Témoins 1,92 ± 2,3	Mémoire : apprentissage verbal, rappel différé Attention TMT A&B, code, Stroop	Rappel différé
Gussekloo [47]	Prospective Observationnelle Suivi 3,7 ± 1,4 ans	558	85-89 ans	19 hyperthyroïdiens 472 euthyroïdiens 67 hypothyroïdiens	MMSE, ADL, IADL, GDS 15 SI MMS > 18 : attention [Stroop test], vitesse de traitement [code], mémoire [apprentissage mots]	Pas d'association TSH-T4L et fonctions cognitives [attention, rapidité, mémoire] tout au long du suivi
Hypothyroïdie vraie et fruste versus euthyroïdie						
Osterweil [27]	Prospective Patients/témoins	54 cas 30 témoins	68,6 ± 6,4 63,7 ± 18,4	14 hypothyroïdie fruste 38 hypothyroïdie vraie	MMSE, copie cube, apprentissage de paires de mots, fluence verbale catégorielle, span de chiffres endroit et envers, code, TMT A et B, dénomination (BDAE), Potentiels évoqués auditifs (P100 et P 300) et visuels	MMSE, copie cube, apprentissage de mots, fluence verbale, TMT A PEA (P100) Corrélation entre T4 et apprentissage de paires de mots
Del Ser Quijano [29]	Transversale ouverte	15 cas 15 témoins	38,4 ± 9,5 36,4 ± 8,8	6 hypothyroïdie fruste 9 hypothyroïdie vraie	MMS, WAIS, attention, mémoire verbale, figure de Rey, TMT A&B, test de rétention visuelle de Benton, fluence verbale	Attention, mémoire verbale, rappel immédiat, figure de Rey [reproduction], fluence verbale lexicale
Miller [32]	Prospective, continue	Cas 14 Témoins 10	42,8 ± 12,4 41,0 ± 12,0	Hypothyroïdie fruste et vraie	Echelle de mémoire de Wechsler [WMS III], test de mémoire du California, TMT A&B, association de mots [COVA], dénomination orale échelle de dépression [Hamilton]	Rappel libre et indicé au California

Tableau 1. (Suite)
Table 1. (Continued)

Auteur	Type d'étude	Taille population	Age moyen [ans]	Statut thyroïdien	Tests neuropsychologiques	Tests altérés chez les sujets hypothyroïdiens
Correia [33]	Prospective Cas/témoins	Cas 38 17 21 Témoins 19	44 ± 10,9 50 ± 9,2 46,1 ± 9,3	Hypothyroïdie fruste Hypothyroïdie vraie	Mémoire (rappel figure de Rey, Rivermead, apprentissage et rappel de visages), attention sélective, n-Back, Stroop test de lecture, échelle d'anxiété et de dépression	Mémoire déficitaire dans tous les domaines Fonctions exécutives : non atteintes Anxiété, dépression majorée
Cook 2002 [48]	Transversale	15 cas TSH > 4 82 témoins niveau d'étude élevé	74,4 ± 3,9 73,6 ± 3,4	Hypothyroïdie fruste TSH 5,6 ± 1,8 Témoins TSH 2,2 ± 0,8	MMS, 15 mots de Rey, code, n-Back, GDS (dépression)	MMS (autre que rappel), mémoire épisodique (rappel immédiat et différé) après ajustement pour dépression, lésions IRM
Jensovsky [30]	Patients/témoins	20 cas 29 témoins	61,8 ± 6,8 63 ± 9	Hypo fruste	Potentils évoqués auditifs [PEA] Echelle de mémoire de Wechsler	Allongement des latences aux PEA
Roberts [49]	Transversale Recherche d'un lien entre TSH, MMS, dépression, anxiété	168 hyperthyroïdies 127 hypothyroïdies	74 ± 5,8	Hypothyroïdie fruste	MMS, HADS (dépression), échelle mesurant l'efficacité globale / <i>Middlesex Elderly Assessment of Mental State</i>)	Aucun lien entre TSH et fonctions cognitives après ajustement pour comorbidité et médicaments
Jorde [31]	Prospective	69 cas randomisés : 36 33 Témoins 154	61,6 ± 11,5 63 ± 12,4 61,0 ± 12,5	Hypo fruste TSH 5,57 ± 1,68 TSH 1,79 ± 0,69	Span de chiffres endroit et envers, test de rythme de Seashore, TMT A&B, Stroop, code, apprentissage de paires associées (WMS-R), test de mémoire de California, association contrôlée de mots, vitesse de traitement de l'information (CalCAP), WAIS Dépression (échelle de Beck) Questionnaire de santé	Aucune différence significative pour l'ensemble des tests

Table 1. (Suite)
Table 1. (Continued)

Auteur	Type d'étude	Taille population	Age moyen [ans]	Statut thyroïdien	Tests neuropsychologiques	Tests altérés chez les sujets hypothyroïdiens
John [50]	Transversale	489	60,5 (40-88)	TSH 0, 3 à 10	Code, attention, jugement d'orientation de lignes, dénomination orale, test de mémoire du California (CVLT) CES-D (depression)	Aucune association entre TSH et fonctions cognitives autant pour les > 60 ans que < 60 ans en analyse multivariée Association pour sexe féminin entre TSH et apprentissage et pour les plus âgés entre TSH et mémoire logique
Park [51]	Transversale	918 cas : 164 hypothyroïdiens 754 euthyroïdiens	76,5 ± 9 76,8 ± 9	Hypothyroïdie fruste TSH 6,79 ± 3,77 Témoins TSH 2,28 ± 0,91	Span, BREF, MMS, fluence catégorielle, dénomination (Boston), praxies constructives, mémoire de listes de mots apprentissage, rappel, reconnaissance, mémoire visuelle, dépression (GDS, SF36)	MMS, mémoire verbale, BREF : scores supérieurs chez sujets en hypothyroïdie Absence de corrélation entre TSH-T4 et tests cognitifs/GDS et SF36
Euthyroïdie						
Wahlin [52]	Transversale	200	83,86 ± 5,21 [75-96]	Euthyroïdie TSH 0,4-5	Mémoire épisodique, fluence verbale, visuo-spatial (cubes), mémoire de travail (span), vitesse de traitement (TMTA&B)	Relation positive entre TSH et altération de la mémoire épisodique indépendamment de l'âge, du niveau d'éducation et de l'humeur dépressive
Van Boxtel [39]	Longitudinale Suivi 3 années	120	47-71	Euthyroïdie	Scores composite : mémoire (apprentissage de mots), flexibilité (tâche de shifting de concepts), attention et sensibilité aux interférences (Stroop)	Association négative entre TSH et mémoire (atténuée quand exclusion patients traités par hormones ; disparaît quand variable troubles de l'humeur introduite)

CalCAP : California computerized assessment package.

Tableau 2. Etudes d'intervention [traitement par L- thyroxine].
Table 2. Intervention studies [treatment by L-thyroxin].

Auteurs	Type d'étude	Nombre patients	Age moyen (ans)	Hypothyroïdie fruste [1] vraie [2]	Durée Traitement	TSH finale (mUI/L)	Tests neuropsychologiques	Domaines améliorés
Hypothyroïdie vraie								
Jaeschke [53]	Contrôlée, randomisée, double aveugle	37 cas 18 traités 19 placebo	68 ± 9,4	(2) TSH > 5,5	6, 8 et 10 mois	4,6	Scores composites : Mémoire : mémoire logique, apprentissage Vitesse psychomotrice : fluence verbale, code, TMT	Mémoire logique Echelles de qualité de vie et symptômes
Capet [28]	Prospective ouverte 30 cas/30 témoins	30 cas 15 < 60 ans 15 > 70 ans	65,8 ± 3,5	(2)	6 mois	17,9 ± 4,2	MMSE, Indices composites : attention (barrages), rapidité (code, TMT A), mémoire (apprentissage de paire, empans), organisation visuo-spatiale (cubes), fluence verbale Scores +70 ans < - 60 ans	Tous les scores composites [sauf fluence verbale] redevenus identiques aux témoins Pas de corrélation TSH, T4L
Hypothyroïdie vraie et fruste								
Osterweil [27]	Prospective Patients/témoins non contrôlée	54	68,6 ± 6,4	14 (1) 38 (2)	5 et 9 mois	4,7 ± 6,1	MMSE, copie cube, apprentissage de paires de mots, fluence verbale catégorielle, span de chiffres endroit et envers, code, TMT A et B, dénomination (BDAE), PEA (P100 et P 300) et PEV	Apprentissage de mots, dénomination, TMTA
Del Ser Quijano [29]	Transversale ouverte	15 cas 15 témoins	38,4 ± 9,5	(1) 6 (2) 9	6,8 +/- 0,8 mois	Non renseigné	MMS, WAIS, attention, mémoire verbale, figure de Rey, TMT A&B, test de rétention visuelle de Benton, fluence verbale	WAIS, rappel immédiat, copie figure de Rey, fluence sémantique Corrélation TSH et T4L-rapidité d'exécution
Miller [32]	Prospective, continue	14 cas 10 témoins	42,8 ± 12,4	(1) et (2)	3 mois	5,2 ± 9,2	Échelle de mémoire de Wechsler (WMS III), test de mémoire du California, TMT A&B, association de mots (COWA), dénomination orale Échelle de dépression (Hamilton)	Rappel libre et indicé en analyse multivariée
Arinzon [54]	Transversale comparant [1] et [2] = lipides	(1) 36 (2) 31	77,7 ± 6,4	(1)	3 mois d'euthyroïdie	3,3 ± 0,7	MMS ADL	MMS ADL

Tableau 2. (Suite)
Table 2. (Continued)

Auteurs	Type d'étude	Nombre patients	Age moyen (ans)	Hypothyroïdie fruste [1] vraie [2]	Durée Traitement	TSH finale (mUI/L)	Tests neuropsychologiques	Domaines améliorés
Correia [33]	Prospective Cas/témoins ouverte	(1) 17 (2) 21	44 ± 10,9 50 ± 9,2	(1) (2)	3 et 6 mois	Non connue	Rappel de la figure de Rey, test de mémoire de Rivermead, apprentissage et rappel de visages, attention sélective, n-Back, Stroop, test de lecture, tests de mémoire Echelle d'anxiété et de dépression	Corrigés pour (1) Partiellement pour (2) Corrélation TSH-mémoire Pas de corrélation cognition et anxiété-dépression
Hypothyroïdie fruste								
Nyström [55]	Contrôlée Cross-over	17	58	(1) TSH 7,7 +/- 3,76 mois x 2		1,9 ± 1,8	Test de mémoire (Bingley) Temps de réaction	Echelle de bien-être Oui pour 22 % patients
Monzani [56]	Transversale Ouverte Sans groupe placebo	14 cas 50 témoins	38,7 ± 9	(1)	6 mois	1,3 ± 0,2	Échelle Clinique de mémoire de Wechsler (WMS)	Mémoires logique et visuelle, quotient mémoire Troubles obsessionnels Plaines somatiques Corrélations = non
Baldini [57]	Transversale consécutives ouverte	19 (1) 17 témoins euthyroïdie	52,9 ± 9,1	(1)	3 mois d'euthyroïdie	2,2 +/- 1,5	Echelle clinique de mémoire de Wechsler Perception visuo spatiale Temps de réaction visuel et auditif Echelle de dépression (Hamilton) Echelle d'anxiété [(Hamilton)]	Subtests : mémoire logique, span de chiffres, mémoire visuelle, quotient mémoire total
Jensovsky [30]	Patients/témoins Traitement vs placebo Non randomisé Non contrôlé	31 patients 20 Tt vs 10 placebo 29 témoins	61,8 ± 6,8	(1)	6 mois	Normale	Echelle clinique de mémoire de Wechsler PEA (tones)	PEA : réduction de la latence de l'onde P3 Mémoire verbale et mémoire visuelle
Bono [58]	Patients non contrôlée	36	51,9 ± 13,5	(1)	6 mois	Normale 28/36	MMSE, span verbal endroit et envers, span visuel endroit et envers, 15 mots de Rey, TMT A&B, matrices progressives de Raven, copie figure, fluence verbale Echelles de dépression et anxiété [Hamilton]	Fluence verbale Echelle de dépression [Hamilton] Corrélation TSH-humeur

Tableau 2. (Suite)
Table 2. (Continued)

Auteurs	Type d'étude	Nombre patients	Age moyen (ans)	Hypothyroïdie fruste [1] vraie [2]	Durée Traitement	TSH finale (mUI/L)	Tests neuropsychologiques	Domaines améliorés
Jorde [31]	Prospective, randomisée placebo, double aveugle	69 cas 36 Tt* 33 placebo** 154 témoins	*61,6 ± 11,5 **63 ± 12,4	(1) TSH < 10	12 mois	1,52 ± 1,51	Span de chiffres endroit et envers, test de rythme de Seashore, TMT A&B, Stroop, code, apprentissage de paires associées (WMS-R), test de mémoire de California, association contrôlée de mots, vitesse de traitement (CalCAP), échelle d'intelligence (WAIS) Dépression (échelle de Beck) Questionnaire de santé	Aucune différence significative
Samuels [59]	Randomisée, double aveugle, cross-over	19	20-75	Euthyroïdie et (1)	Chaque bras = 12 semaines	Euthyroïdie : 2,19 ± 0,35 Hypo : 17,37 ± 3,04	Echelle de Wechsler mémoire révisée ; mémoire de travail : n-back, span envers de chiffres ; apprentissage moteur (poursuite de cibles en mouvement)	Mémoire de travail meilleure en situation d'euthyroïdie Corrélation 14-mémoire de travail
Hypothyroïdie traitée équilibrée								
Wekking [34]	Rétrospective Hypothyroïdies traitées équilibrées	141	48,8 ± 9,8	Euthyroïdie	5 années en moyenne	1,4	Attention, vitesse de traitement (code), PASAT, mémoire épisodique, bien être altérés malgré traitement test de mémoire du Rivermead	Rapidité, attention, mémoire épisodique, bien être altérés malgré traitement Pas de corrélation
Walsh [60]	Traitement ajusté pour TSH < 2,2 Randomisée, double aveugle, cross-over En intention de traiter	56	53,3 ± 8,8	Hypothyroïdiens traités TSH 0,1-4,8 Modification des doses de 25 ou 50 µg de L Thyroxine	Chaque bras = 8 semaines	2,8 ± 0,4 1,0 ± 0,2 0,3 ± 0,1	Code, TMT A&B, Echelles de Qualité de vie et symptômes, préférence thérapeutique	Aucune modification des tests
Samuels [59]	Transversale Comparaison hypo traitées/ euthyroïdiens	34/20	35,3 ± 1,3	Hypothyroïdiens traités équilibrés/TSH témoins		2,55 ± 0,19 Témoins 1,85 ± 0,25	Mémoire (WMS R), n-back, span envers, copie figure apprentissage moteur, dépression (SF36), qualité de vie	Hypo/témoins : atteinte de la mémoire de travail, des apprentissages moteurs et visuo construction et qualité de vie Pas de corrélation TSH-troubles cognitifs

niveau d'hypothyroïdie n'est donc pas précisé. La question suivante demeure : le traitement hormonal restaure-t-il complètement les altérations des fonctions de mémorisation et d'apprentissage provoquées par l'hypothyroïdie ? Même si certaines études trouvent un lien entre hypothyroïdie et cognition, l'impact des symptômes dépressifs n'a pas toujours été évalué. La relation entre hypothyroïdie et dépression fait encore l'objet de controverses. Elle est rapportée par certains auteurs [35-37] et non pas par d'autres [38]. Or il est banal de constater qu'un syndrome dépressif peut être responsable ou participer à la genèse de troubles cognitifs [39].

Les apports récents de l'imagerie cérébrale dans l'étude des relations entre hypothyroïdie et cognition

L'hypothyroïdie s'accompagne, en imagerie fonctionnelle cérébrale par TEMP (tomographie par émission monophotonique) ou TEP (tomographie par émission de positons), d'une diminution réversible du débit sanguin cérébral régional et du métabolisme du glucose [7, 40].

Constant *et al.* [41] dans une étude en TEP menée chez 10 patients (d'âge moyen de 44 ans) thyroïdectomisés, euthyroïdiens puis hypothyroïdiens (hypothyroïdie sévère de courte durée, 4-5 semaines) ont rapporté une diminution globale du débit sanguin régional et du métabolisme du glucose en situation d'hypothyroïdie.

Zhu *et al.* [42] ont étudié en IRMf, à l'aide d'un paradigme de mémoire de travail (*n-back*) les profils d'activation de 9 sujets avec une hypothyroïdie vraie, de 11 sujets avec une hypothyroïdie fruste, de 11 sujets euthyroïdiens et de 11 sujets hyperthyroïdiens. Les sujets présentant une hypothyroïdie fruste ont été traités pendant 6 mois et évalués à nouveau selon la même tâche. Les sujets ayant une hypothyroïdie vraie ou fruste avaient des performances comportementales moins bonnes que les sujets hyperthyroïdiens et euthyroïdiens. L'analyse de groupe a montré que tous les sujets activaient un réseau commun frontopariétal (gyrus frontal inférieur et moyen bilatéral, cortex préfrontal dorsolatéral, aires prémotrices, gyrus cingulaire antérieur et aires pariétales bilatérales) durant la tâche de *n-back*. Toutefois, les profils étaient différents dans chacun des groupes, en fonction de la charge en mémoire de travail. Ainsi, chez les sujets avec une hypothyroïdie fruste, l'effet de la charge en mémoire de travail se limitait à une activation des régions pariétales (cortex prémoteur et aires pariétales) et n'impliquait pas les régions frontales

à l'inverse des sujets euthyroïdiens. Par contre, chez ces mêmes sujets, la supplémentation en L-thyroxine a conduit à un profil similaire à celui des autres groupes, accompagné d'une amélioration des performances comportementales dans la tâche de *n-back*. D'autres auteurs ont confirmé les modifications du métabolisme du glucose après traitement hormonal. Ainsi Bauer *et al.* [43], utilisant la TEP au ¹⁸FDG (fluorodésoxyglucose) chez 13 patients hypothyroïdiens non traités (âgés de 18 à 55 ans) et 10 témoins, ont rapporté une diminution de l'activité cérébrale régionale dans plusieurs zones : amygdales, hippocampes, cortex cingulaire antérieur, cortex périgénual gauche et cortex cingulaire postérieur droit, d'autant plus marquée que l'hypothyroïdie (évaluée par le niveau de TSH) était plus sévère. Après 3 mois de traitement par L-thyroxine, les sujets ont été contrôlés. Le traitement a conduit à une augmentation de l'activité dans le cortex cingulaire antérieur périgénual gauche. L'augmentation de l'activité cingulaire était associée à une diminution des symptômes somatiques et dépressifs. À l'inverse, d'autres études [44], chez des sujets qui avaient une diminution du débit sanguin régional dans le lobe pariétal inférieur et dans le lobe occipital après thyroïdectomie, n'ont pas confirmé une quelconque modification des profils d'activation, après traitement substitutif et retour à un état d'euthyroïdie. De même Krausz *et al.* [45], dans une étude en TEMP comparant les profils de sujets hypothyroïdiens et témoins, n'ont pas retrouvé de modification du débit sanguin cérébral après retour à un état d'euthyroïdie.

Ces études en imagerie fonctionnelle sont intéressantes. En effet, elles sont complémentaires des travaux neuropsychologiques pour documenter l'impact d'une hypothyroïdie sur la cognition. Les modifications du débit sanguin cérébral après traitement hormonal sont un argument supplémentaire pour penser qu'un traitement hormonal peut améliorer le profil cognitif. Toutefois, là encore, l'âge des sujets inclus, la sévérité de l'hypothyroïdie, la taille réduite des effectifs et les conditions d'examen différentes (au repos ou durant une tâche d'activation) sont autant de facteurs limitatifs.

Conclusion

Le lien entre hypothyroïdie et cognition est complexe. Les données issues des modèles animaux et les travaux cliniques menés en utilisant les outils de la neuropsychologie ou l'imagerie cérébrale, conduisent à penser que les hormones thyroïdiennes ont un rôle à jouer dans les processus cognitifs. Le retentissement cognitif d'une hypothyroïdie vraie ou même fruste est plausible et d'autant plus vraisemblable que le sujet est âgé. Dans ce cas, l'hypothyroïdie

Points clés

- L'hypothyroïdie sévère est une cause rare de « démence curable ».
- Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans les processus cognitifs.
- L'hypothyroïdie peut s'accompagner de troubles cognitifs touchant en particulier l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire.
- Les études actuelles d'intervention ne sont pas suffisantes pour établir un lien formel entre le déficit en hormones thyroïdiennes et les troubles cognitifs.

Références

1. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 1413-8.
2. Sellal F, Becker H. Potentially reversible dementia. *Presse Med* 2007 ; 36 : 289-98.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol [Oxf]* 1995 ; 43 : 55-68.
4. Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I, Carle A. Hypothyroidism in the elderly : pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005 ; 22 : 23-38.
5. Morganti S, Ceda GP, Sacconi M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, *et al.* Thyroid disease in the elderly : sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest* 2005 ; 28 : 101-4.
6. Ruel J, Faure R, Dussault JH. Regional distribution of nuclear T3 receptors in rat brain and evidence for preferential localization in neurons. *J Endocrinol Invest* 1985 ; 8 : 343-8.
7. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol* 2007 ; 32 : 49-65.
8. Alvarez-Dolado M, Iglesias T, Rodriguez-Pena A, Bernal J, Munoz A. Expression of neurotrophins and the trk family of neurotrophin receptors in normal and hypothyroid rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1994 ; 27 : 249-57.
9. Calza L, Giardino L, Aloe L. NGF content and expression in the rat pituitary gland and regulation by thyroid hormone. *Brain Res Mol Brain Res* 1997 ; 51 : 60-8.
10. Giordano T, Pan JB, Casuto D, Watanabe S, Arneric SP. Thyroid hormone regulation of NGF, NT-3 and BDNF RNA in the adult rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1992 ; 16 : 239-45.
11. Guadano-Ferraz A, Benavides-Piccione R, Venero C, Lancha C, Vennstrom B, Sandi C, *et al.* Lack of thyroid hormone receptor alpha1 is associated with selective alterations in behavior and hippocampal circuits. *Mol Psychiatry* 2003 ; 8 : 30-8.
12. Gerges NZ, Alkadhi KA. Hypothyroidism impairs late LTP in CA1 region but not in dentate gyrus of the intact rat hippocampus : MAPK involvement. *Hippocampus* 2004 ; 14 : 40-5.
13. Ambrogini P, Cuppini R, Ferri P, Mancini C, Ciaroni S, Voci A, *et al.* Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of adult rat. *Neuroendocrinology* 2005 ; 81 : 244-53.

n'est parfois qu'un élément supplémentaire pour dégrader une situation déjà fragile du fait de l'intrication des maladies somatiques, neurologiques, psychiatriques, sociales et des conditions environnementales. Il est très improbable que l'hypothyroïdie soit responsable à elle seule d'un état démentiel, surtout au stade où on la découvre habituellement de nos jours. En revanche, une situation pratique doit retenir notre attention : la nécessité de réévaluer un patient, après retour en euthyroïdie prolongée, quand ses troubles cognitifs ont été attribués initialement à l'hypothyroïdie.

Conflits d'intérêts : aucun.

14. Alzoubi KH, Gerges NZ, Alkadhi K. Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of LTP of hippocampal CA1 : electrophysiological and molecular studies. *Exp Neurol* 2005 ; 195 : 330-41.
15. Rivas M, Naranjo JR. Thyroid hormones, learning and memory. *Genes Brain Behav* 2007 ; 6 (Suppl. 1) : 40-4.
16. Cummings JL. Treatable dementias. *Adv Neurol* 1983 ; 38 : 165-83.
17. Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH : a community-based study. *Biol Psychiatry* 1996 ; 40 : 714-25.
18. Cardenas-Ibarra L, Solano-Velazquez JA, Salinas-Martinez R, Aspera-Ledezma TD, Sifuentes-Martinez M, *et al.* Cross-sectional observations of thyroid function in geriatric Mexican outpatients with and without dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2008 ; 46 : 173-80.
19. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S, Usberti E, *et al.* Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people : results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2009 ; 57 : 89-93.
20. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol [Oxf]* 2000 ; 53 : 733-7.
21. de Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, de Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A, *et al.* Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2569-73.
22. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002 ; 58 : 1055-61.
23. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP, *et al.* Thyroid function and the risk of Alzheimer disease : the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 1514-20.
24. Larson EB, Reifler BV, Featherstone HJ, English DR. Dementia in elderly outpatients : a prospective study. *Ann Intern Med* 1984 ; 100 : 417-23.
25. Clarfield AM. The reversible dementias : do they reverse ? *Ann Intern Med* 1988 ; 109 : 476-86.
26. Clarnette RM, Patterson CJ. Hypothyroidism : does treatment cure dementia ? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994 ; 7 : 23-7.
27. Osterweil D, Syndulko K, Cohen SN, Pettler-Jennings PD, Hershman JM, Cummings JL, *et al.* Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc* 1992 ; 40 : 325-35.
28. Capet C, Jégo A, Denis P, Noël D, Clerc I, Cornier AC, *et al.* Is cognitive change related to hypothyroidism reversible with replacement therapy ? *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 672-8.

29. del Ser Quijano T, Delgado C, Martinez Espinosa S, Vazquez C. Cognitive deficiency in mild hypothyroidism. *Neurologia* 2000 ; 15 : 193-8.
30. Jenvovsky J, Ruzicka E, Spackova N, Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul* 2002 ; 36 : 115-22.
31. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jensen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 145-53.
32. Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC, van Herle K, Rasgon N, van Herle A, et al. Memory improvement with treatment of hypothyroidism. *Int J Neurosci* 2006 ; 116 : 895-906.
33. Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, et al. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 3789-97.
34. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005 ; 153 : 747-53.
35. Haggerty JJ Jr., Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism : a modifiable risk factor for depression ? *Am J Psychiatry* 1993 ; 150 : 508-10.
36. Manciet G, Dartigues JF, Decamps A, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Latapie MJ, et al. The PAQUID survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the south-west of France. *Age Ageing* 1995 ; 24 : 235-41.
37. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007 ; 44 : 21-8.
38. Engum A, Bjoro T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function—a clinical fact or an artefact ? *Acta Psychiatr Scand* 2002 ; 106 : 27-34.
39. van Boxtel MP, Menheere PP, Bekers O, Hogervorst E, Jolles J. Thyroid function, depressed mood, and cognitive performance in older individuals : the Maastricht Aging Study. *Psychoneuroendocrinology* 2004 ; 29 : 891-8.
40. Lass P, Slawek J, Derejko M, Rubello D. Neurological and psychiatric disorders in thyroid dysfunctions. The role of nuclear medicine : SPECT and PET imaging. *Minerva Endocrinol* 2008 ; 33 : 75-84.
41. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism : a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 3864-70.
42. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, et al. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006 ; 129 : 2923-30.
43. Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van Herle K, et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism : a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 2922-9.
44. Nagamachi S, Jinnouchi S, Nishii R, Ishida Y, Fujita S, Futami S, et al. Cerebral blood flow abnormalities induced by transient hypothyroidism after thyroidectomy—analysis by tc-99m-HMPAO and SPM96. *Ann Nucl Med* 2004 ; 18 : 469-77.
45. Krausz Y, Freedman N, Lester H, Newman JP, Barkai G, Bocher M, et al. Regional cerebral blood flow in patients with mild hypothyroidism. *J Nucl Med* 2004 ; 45 : 1712-5.
46. Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, Toczek T, DeKosky ST, Nebes RD. Hypothyroidism and cognition : preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid* 2001 ; 11 : 1177-85.
47. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004 ; 292 : 2591-9.
48. Cook S, Nebes R, Halligan E, Burmeister L, Saxton J, Ganguli M, et al. Memory impairment in elderly individuals with a mildly elevated serum TSH : the role of processing resources, depression and cerebrovascular disease. *Aging Neuropsychol Cogn* 2002 ; 9 : 175-183.
49. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction ? *Ann Intern Med* 2006 ; 145 : 573-81.
50. St John JA, Henderson VW, Gatto NM, McCleary CA, Spencer CA, Hodis HN, et al. Mildly elevated TSH and cognition in middle-aged and older adults. *Thyroid* 2009 ; 19 : 111-7.
51. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, Choi SH, Park JH, Lee SB, et al. Subclinical hypothyroidism [SCH] is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life [QoL] in elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr* 2010 ; 50 : e68-73.
52. Wahlin A, Wahlin TB, Small BJ, Backman L. Influences of thyroid stimulating hormone on cognitive functioning in very old age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998 ; 53 : P234-9.
53. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism ? *J Gen Intern Med* 1996 ; 11 : 744-9.
54. Arinzon Z, Zuta A, Peisakh A, Feldman J, Berner Y. Evaluation response and effectiveness of thyroid hormone replacement treatment on lipid profile and function in elderly patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Gerontol Geriatr* 2007 ; 44 : 13-9.
55. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol [Oxf]* 1988 ; 29 : 63-75.
56. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism : neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993 ; 71 : 367-71.
57. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, et al. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997 ; 21 : 925-35.
58. Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G, Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand* 2004 ; 110 : 59-66.
59. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid* 2007 ; 17 : 249-58.
60. Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life : results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2624-30.