

THM et démences : où en est-on ?

Dr Gabriel ANDRE
vice-président du GEMVI
STRASBOURG

Liens d'intérêts

Consultant, séminaires et/ou conférences pour
Iprad, Mylan, TEVA, Besins,
Effick, Gedeon Richter, Bailleul

THM et Démences

1. Les études
2. La fenêtre d'initiation
3. Les différents THM

Revue systématique et metaanalyse des effets du THM sur les démences et la maladie d'Alzheimer

4 RCT 21065 vs 20997 contrôles 45 études observationnelles 768,866 vs 5,5M contrôles

RCT Métaanalyse (y compris suivi à 18 ans)

THM RR 1,28 (1,12-1,47)
E+P RR 1,64 (1,12-2,24)
E RR 1,19 (0,92-1,54)

Démences seules comptabilisées (effectif)
Maladie d'Alzheimer 52%
Démences vasculaires 9%
Démences mixtes 16%

Etudes observationnelles

Démences RR 0,81 (0,70-0,94) p=0,007
Alzheimer RR 0,78 (0,64-0,94) p=0,013

Revue systématique et metaanalyse des effets du THM sur les démences et la maladie d'Alzheimer

4 RCT 21065 vs 20997 contrôles 45 études observationnelles 768,866 vs 5,5M contrôles

Études Observationnelles

90% initiation du THM avant 60ans

Effet durée du THM Démences

durée > 10ans	RR -18,1%	p<0,001
< 3 ans	RR -10,9%	p=0,9

2 facteurs d'hétérogénéité qui modulent le risque

timing		p<0,001
composition		p<0,001

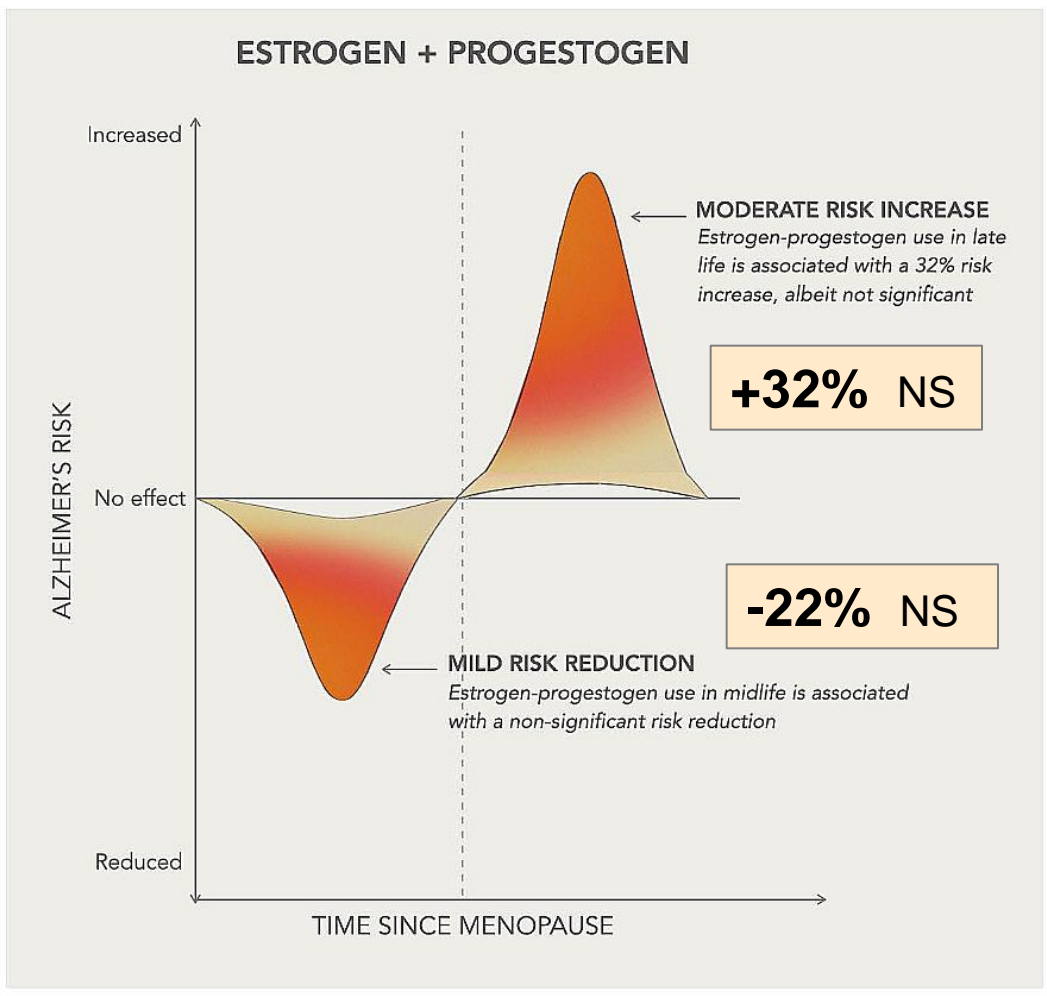
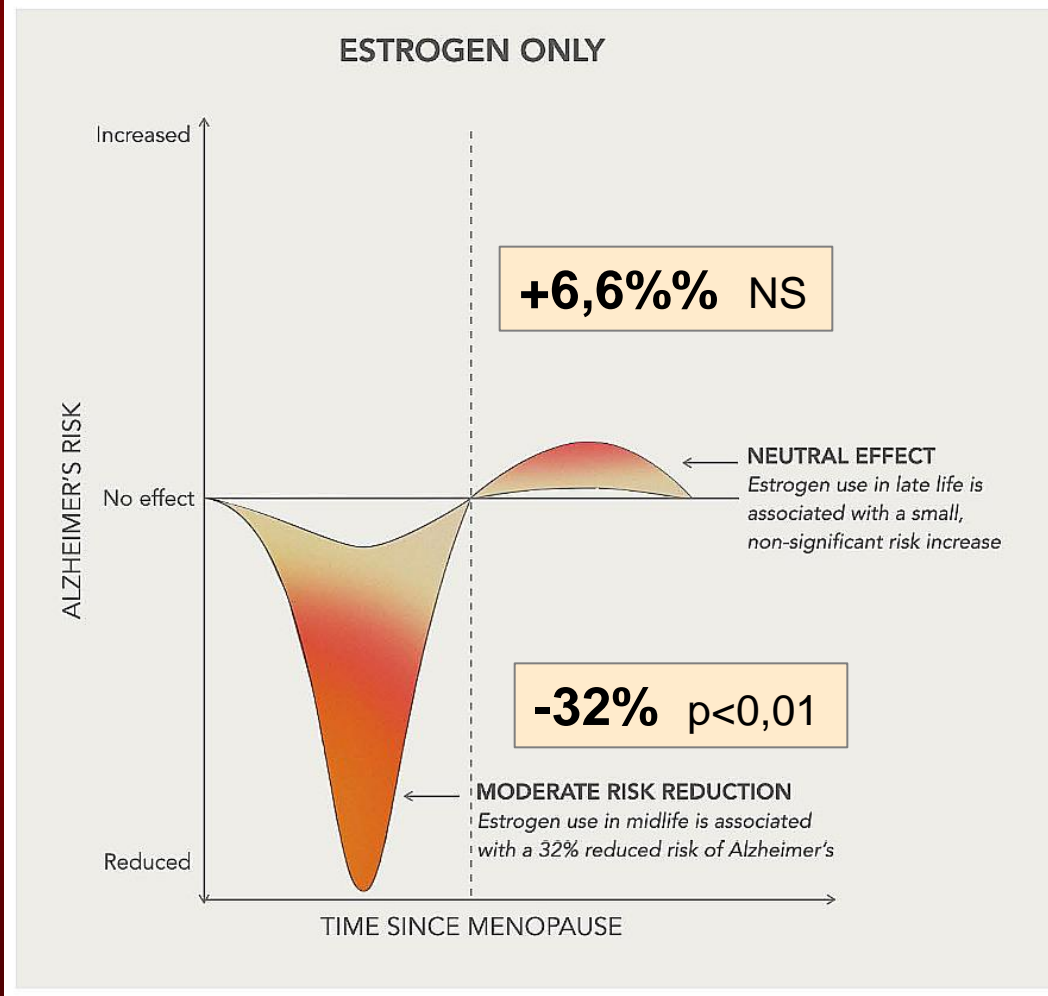
Effet composition du THM	Démences	E seul	-14,5%	p=0,002
		E+P	-9%	p=0,2

Effet timing du THM	Démences	Tôt	-13,3%	p=0,002
		Tard	+9,5%	p<0,001

Effet composition et timing

Revue systématique et metaanalyse des effets du THM sur les démences et la maladie d'Alzheimer

effet composition et timing



Les études d'observation récentes ne sont pas en faveur d'une prévention de la démence par le THM

Finlande : étude cas-témoins (n= 84,000) le THM est associé à une augmentation de la MA de 9% avec les EG seuls et de 17% avec EG+PG

Risque majoré après 10 ans de THM pour les seules patientes < 60 ans à l'initiation du traitement et pas pour celle qui l'ont débuté > 60 ans !!

UK : étude cas-témoins (n=118,501) Pour E+P pris 5 à 9 ans est associé à une augmentation de 10% du risque de MA et un traitement de plus de 10 ans à une augmentation du risque de 20%,

Avec E seul diminution du risque de démence de 15% pour une prise >10ans
E seuls <1an OR MA 1,11 (1,02-1,22)

Les études d'observation récentes ne sont pas en faveur d'une prévention de la démence par le THM

Danemark : étude cas-contrôle (n=61,475), le THM est associé à 24% d'augmentation des démences toutes causes, et à 22% d'augmentation de la MA.

Le risque augmente avec la durée du traitement. Il est aussi présent chez celle qui ont débuté le traitement avant l'âge de 55 ans (24% d'augmentation du risque)

Le risque est déjà élevé (1,21) et significatif pour une durée de traitement ≤ 1 an !!,

Danemark : 29104 femmes avec une hystérectomie simple

541 Démences à 70 ans (66 et 73) Durée du THM 5,4ans (1,3-8,8)

E2 94% E2oral 81% E2td 19% **HR 1,55 (1,25-1,93)**

Un THM avec E2 seul est associé à un surrisque de démence même chez les femmes traitées en début de ménopause

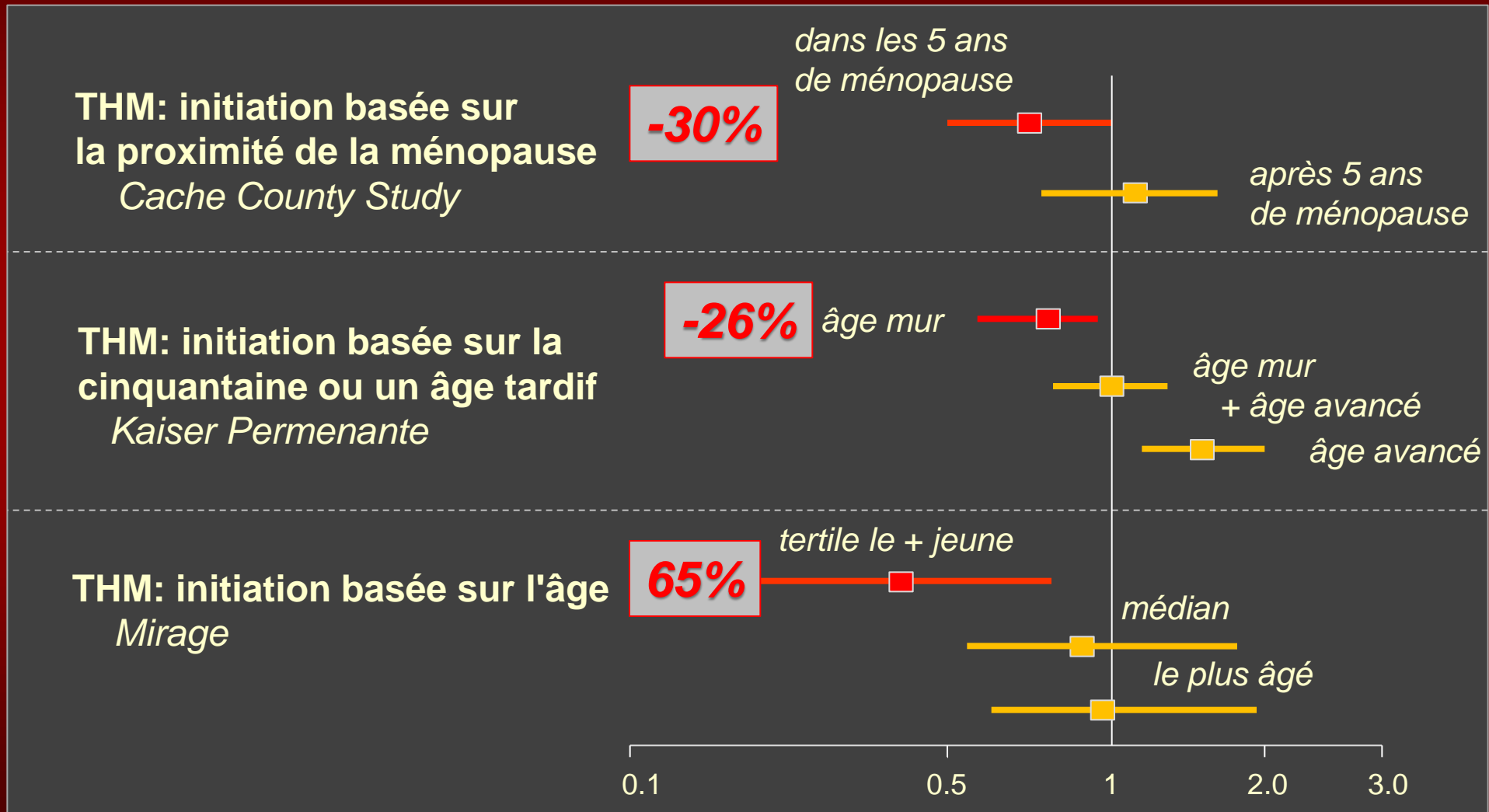
hystérectomie simple **43 ans** (39-47)

âge du début du THM **53 ans** (51-54)

THM et Démences

1. Les études
2. La fenêtre d'initiation
3. Les différents THM

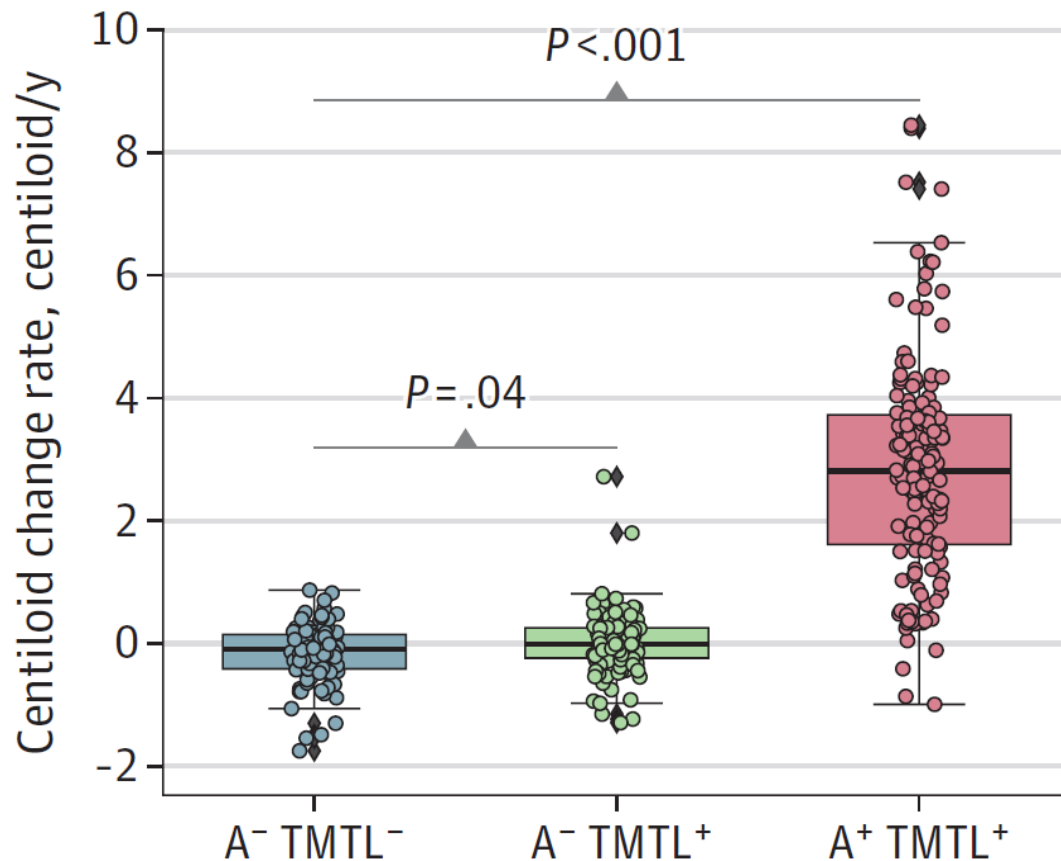
Prévention de la MA par le THM dans les études observationnelles : une fenêtre d'intervention



PET Tau (MTL) et absence ou présence de β A

Étude prospective multicentrique, 965 sujets , âge moy. 73 ans
2 imageries β A et Tau à 2 ans d'intervalle et suivi cognitif

Déclin cognitif à long terme

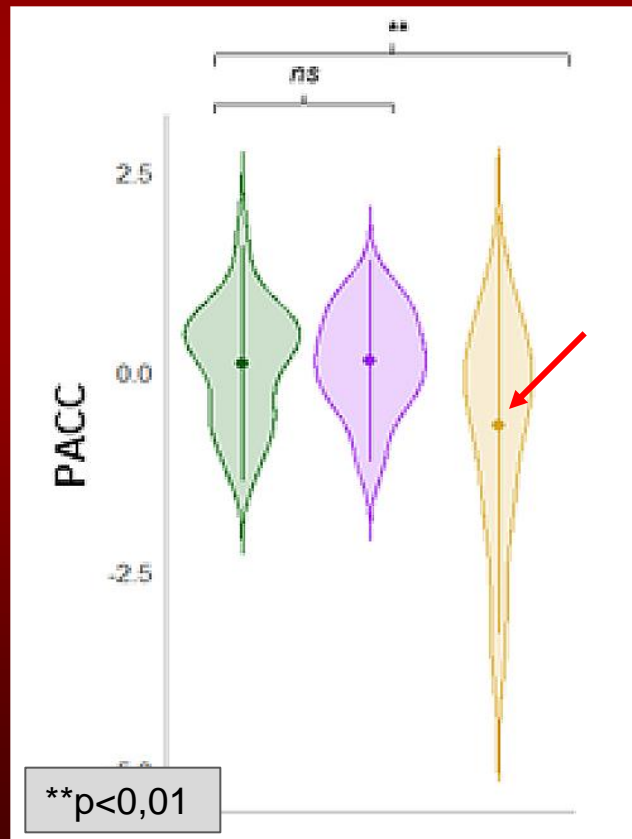
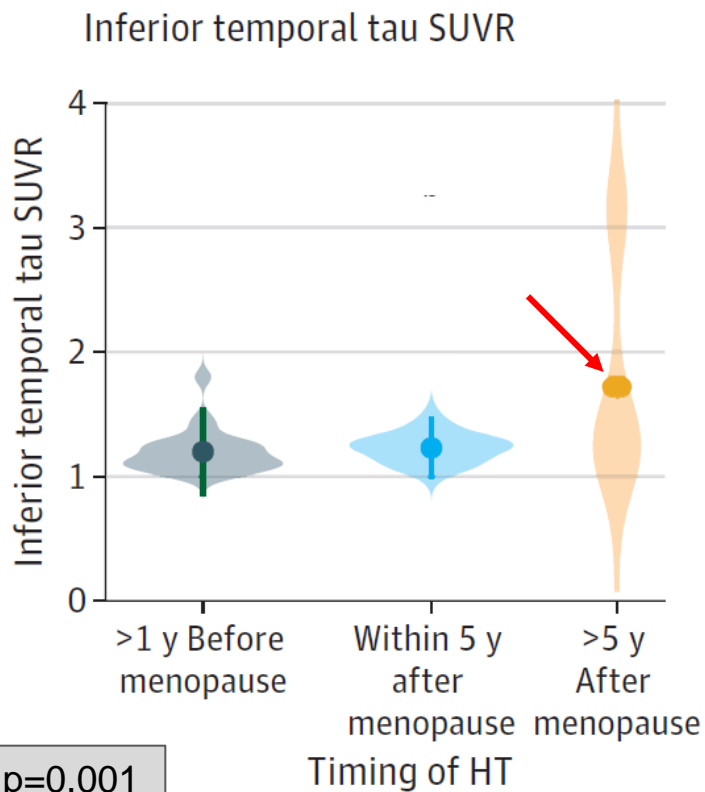


Déclin cognitif accéléré
avec **A+T+** vs **A-T+**

Association de l'âge à la ménopause et du THM avec β amyloïde et Tau évalués au PET scan

Étude cas-contrôle de 193 femmes et 99 hommes sans déficit cognitif, âgés de 67 ans (49-80)
52 β A anormal, 106 ApoE4, 98 THM (passé ou en cours) Wisconsin 2006-2021
Examiner l'association sexe, âge à la ménopause, THM et Tau régional pour β A donné

Une initiation tardive (>5ans) \uparrow Tau PET et \downarrow la cognition



THM et cognition: la fenêtre d'intervention doit-elle être revisitée?

Étude prospective de la Mayo Clinic, 2458 femmes âgées de 74,2 ans,
enrôlée entre 2004 et 2019

Initiation dans la première année de ménopause

Réduction du déclin cognitif global, visuospatial,
des fonctions exécutives et d'attention

Initiation après 5 ans

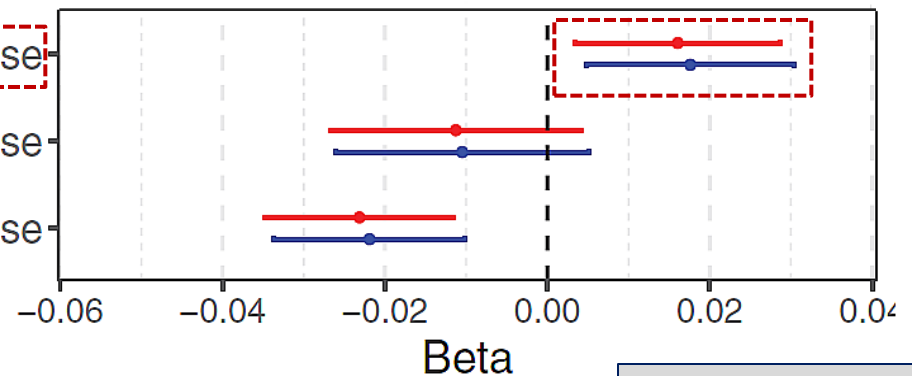
Accélération du déclin cognitif global et de tous les domaines évalués

Score d'attention

Initiation of MHT use: Before or <1 year after menopause

Initiation of MHT use: 1–5 years after menopause

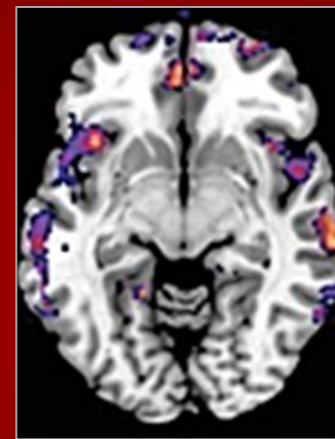
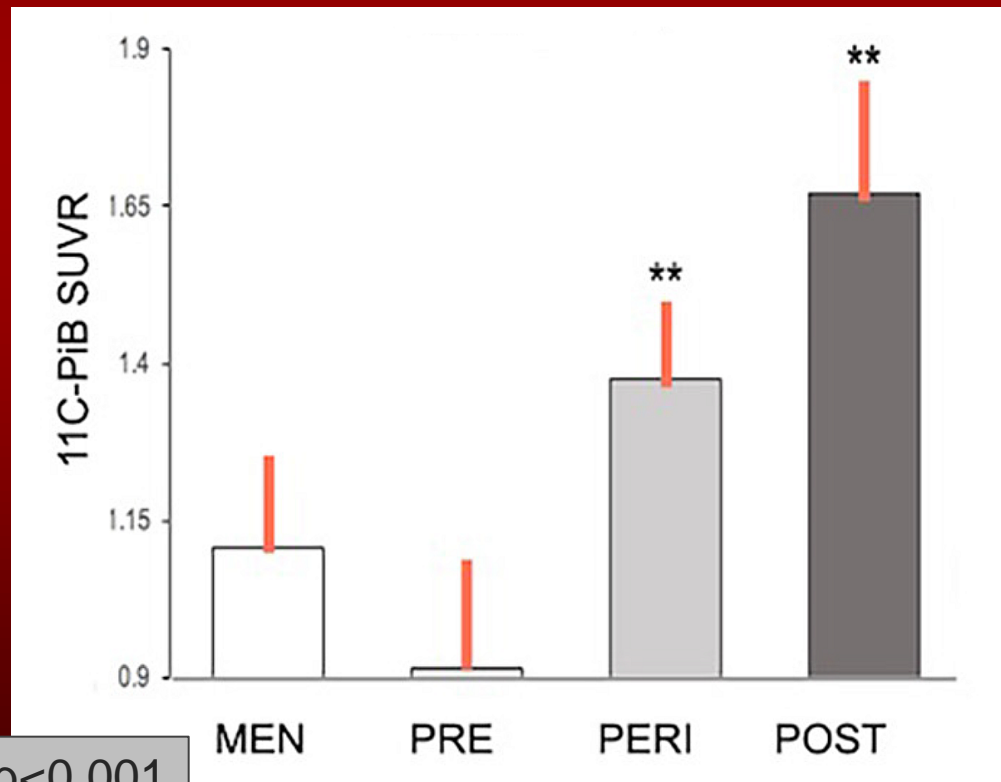
Initiation of MHT use: >5 years after menopause



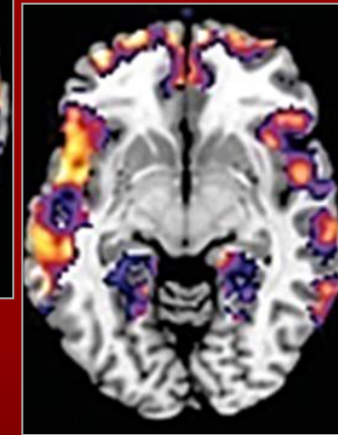
Ajustements Multiples

Les dépôts de protéine β A dans les régions clé de la maladie d'Alzheimer sont fonction du statut ménopausique

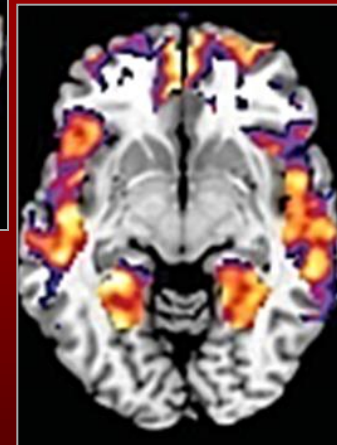
Évaluation de 42 femmes (40-60ans) cognitivement normales et de 18 hommes



PRE



PERI



POST

** $p < 0,001$

La transition ménopausique favorise l'apparition d'un phénotype Alzheimer-like

« La diminution du métabolisme du Glucose observée en péri-ménopause chez les femmes ayant un SVM induit un **hypo métabolisme** avec

- ↓ du débit sanguin cérébral
- ↓ des sub. grises et blanches
- ↑ des dépôts de protéine β Amyloïde

qui ↑ le risque de maladie d'Alzheimer ultérieur chez les femmes prédisposées»

Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer suivant le sexe dans 2 groupes appariés

Évaluation de 2 groupes appariés , âge moy. 53 ans, IRM et PET

Pas de diminution des performances cognitives chez les femmes par rapport aux hommes, que ce soit en péri ou postménopause, accrédite l'idée que **les biomarqueurs cérébraux** sont plus sensibles que **les tests cognitifs** pour détecter un risque de MA chez les individus asymptomatiques

THM et Démences

1. Les études
2. La fenêtre d'initiation
3. Les différents THM

ECE < E2 oral < E2 transdermique



TA, coagulation, inflammation

Différences régionales du métabolisme cérébral associées à des THM différents chez des femmes ménopausées à risque de maladie d'Alzheimer

Évaluation de 53 femmes ménopausées âgées de 50 à 65 ans, à risque de MA, prenant un THM depuis plus d'1 an. E₂17β (35) ECE (17)
Métabolisme Glucose (FDG)PET et test neuropsych.

L'effet « neuroprotecteur » de E2 est > à celui de ECE

- La mémoire verbale E2 > ECE $p < 0,007$
- La mémoire verbale est positivement corrélée à l'activité métabolique

Gyrus frontal > D $p < 0,0005$

Aire de Wernicke $p < 0,003$

Gyrus temporal > D $p < 0,002$

Estrogènes endogènes et activation cérébrale durant un test de mémoire verbale en postménopause

Évaluation de l'association de E1 et E2 endogènes avec les connections cérébrales durant un test de mémoire IRMf (première étude) MsBrain cohort, (n=199, age \pm 59,4ans) LC/MS

Taux plasmatiques observés

E2 0,17-38 pg/ml

E1 9-99 pg/ml

Durant un encodage verbal

Taux de E2

significativement associé a une activation du CPF $p < 0,05$

l'activation de ces régions est liée à une

amélioration de l'apprentissage verbal CVLT $p < 0,01$

Taux de E1

pas d'association significative avec l'activation du CPF ou le CVLT

Le THM est associé à de plus faibles agrégats Tau marqueur biologique de la maladie d'Alzheimer (MA)

2 études longitudinales cas-témoins indépendantes et concordantes, âge moyen 72 ans
TRIAD 128 THM- vs 28 THM+ IRM, PET β A et Tau, LCR et plasma, batterie de tests cognitifs
ADNI 664 THM- vs 75 THM+ p-tau₂₁₇ et p-tau₁₈₁ ApoE4

Réduction des marqueurs de la MA avec THM+

	TRIAD	ADNI
tauPET Braak I II	p<0,05	
Braak III-IV	p<0,0001	p<0,01
Braak V-VI	p<0,0001	p<0,01
LCR p-tau₁₈₁		p<0,001
Plas p-tau₁₈₁		p<0,0001

**La réduction de Tau s'accompagne d'une cognition
significativement améliorée (MMSE et RAVLT)**

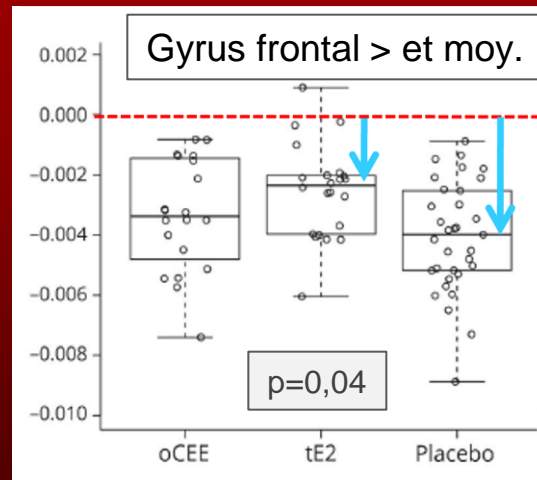
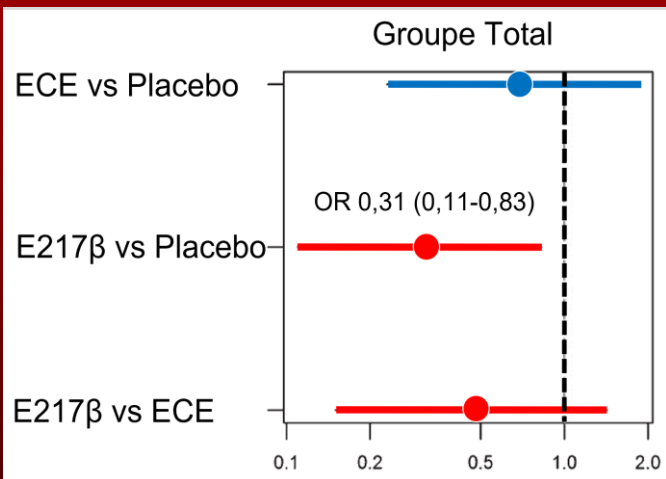
Effet de la ménopause sur le cerveau structure, connections, métabolisme, dépôts βA

Entre Résilience et Vulnérabilité

Le THM peut-il freiner le processus ?

Une restauration partielle des capacités bio-énergétiques cérébrales

Étude KEEPS évaluation 3 ans après l'arrêt
Étude randomisée sur 4 ans : E2td, ECE, Placebo
PET $^{11}CPIB$ et IRM volumétrique



➤ La moindre diminution de volume avec E2td au niveau du Gyrus FSM correspond à un moindre dépôt de β Amyloïde

➤ La relative épargne cérébrale avec E2td sur 7 ans suggère que E2td peut avoir un effet à long terme sur le SNC

THM et démences

Les EG et notamment l'E2 transdermique sont de bons candidats au ralentissement du déclin cognitif

Mais 4 questions restent en suspens

1. La fenêtre d'initiation: au plus tôt, péri-ménopause?
2. Progestérone naturelle ou Dydrogestérone en séquentiel?
3. Les facteurs confondants SVM, sommeil, dépression
4. S'occuper de la FSH