

# 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 métaanalyse 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

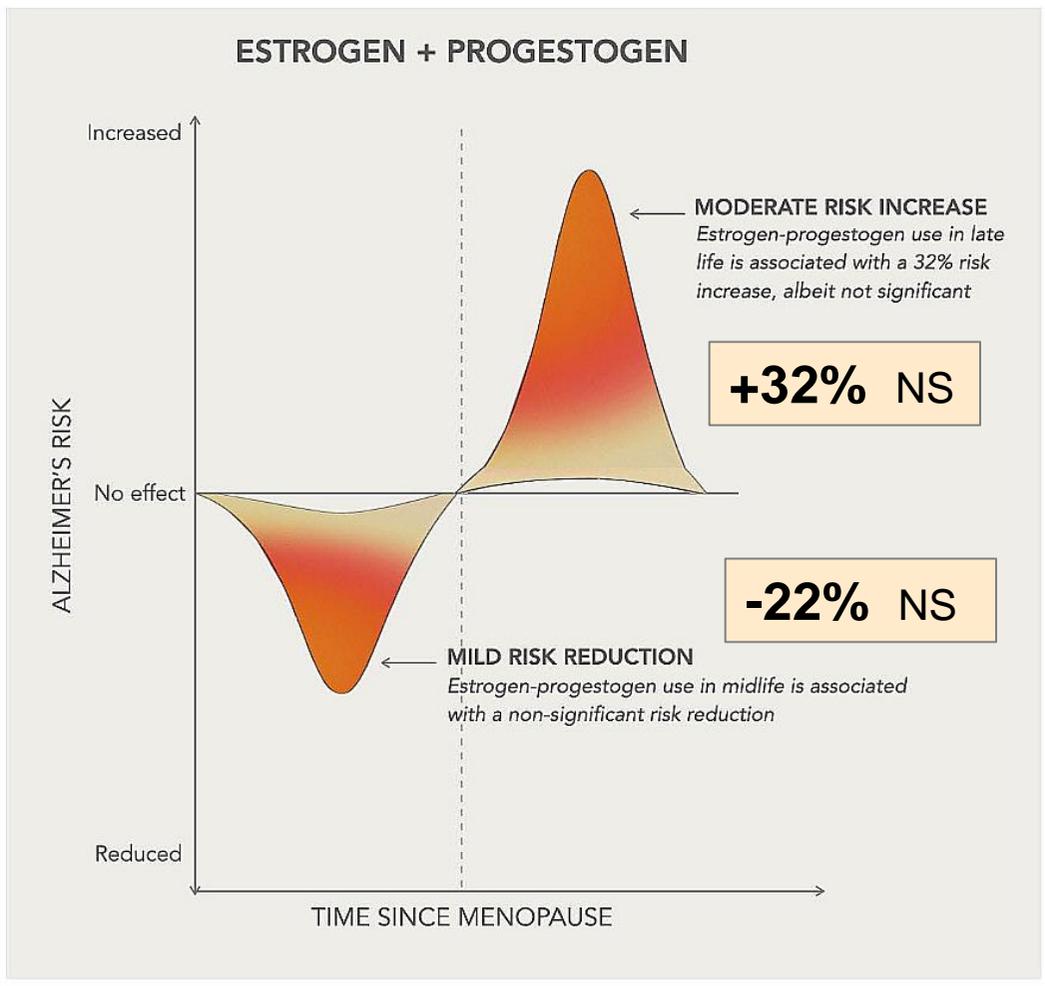
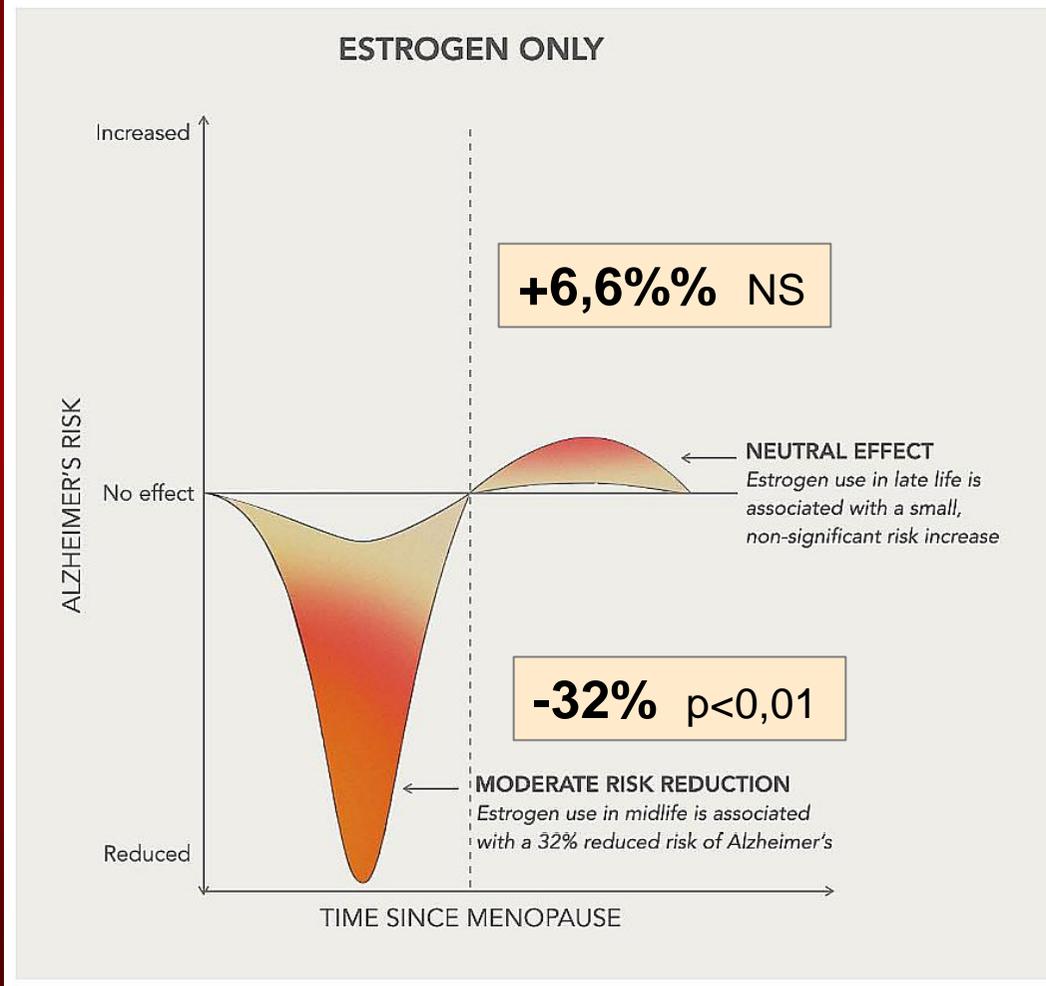
<b>Effet composition du THM</b>	Démences	E seul	-14,5%	p=0,002
		E+P	-9%	p=0,2

<b>Effet timing du THM</b>	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  $\leq 1$  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

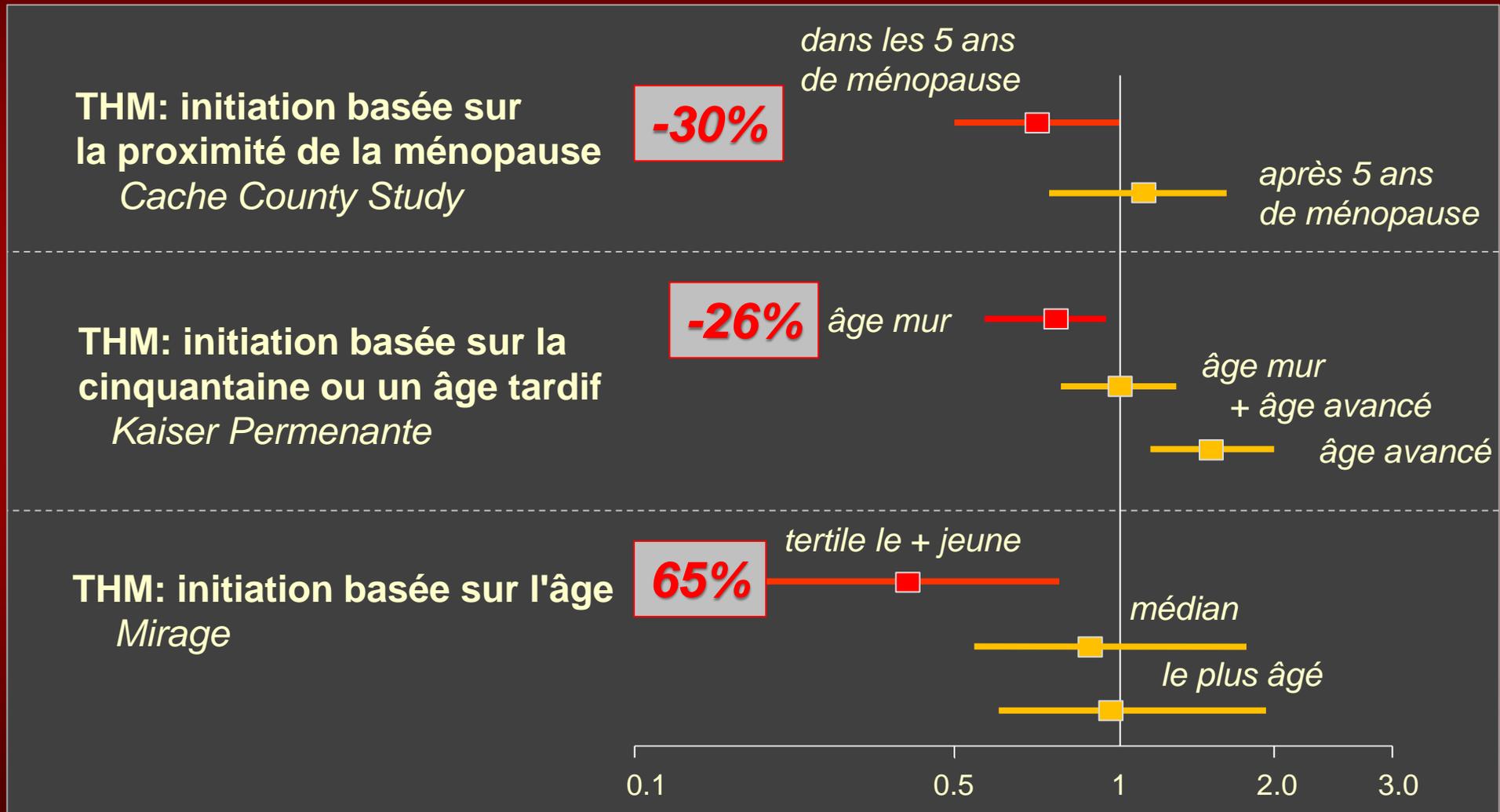
hystérectomie simple      **43 ans** (39-47)

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

# THM et Démences

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

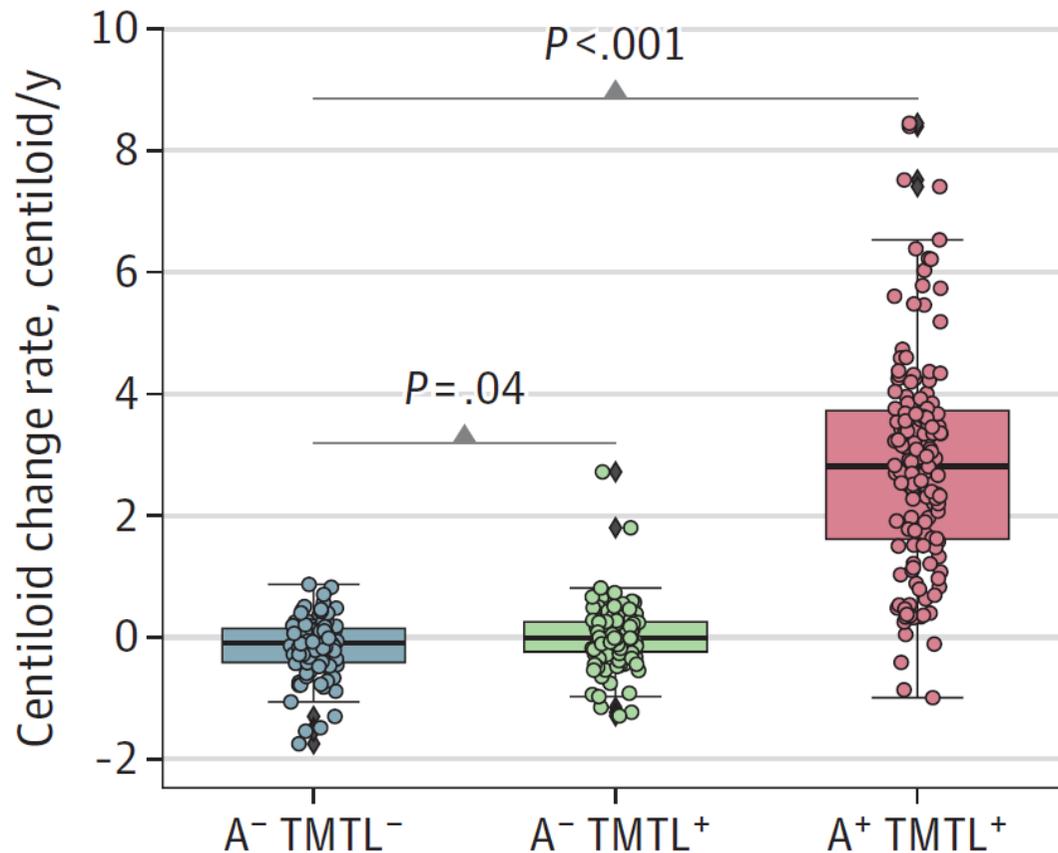
# Prévention de la MA par le THM dans les études observationnelles : une fenêtre d'intervention



# PET Tau (MTL) et absence ou présence de $\beta$ A

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

Déclin cognitif à long terme

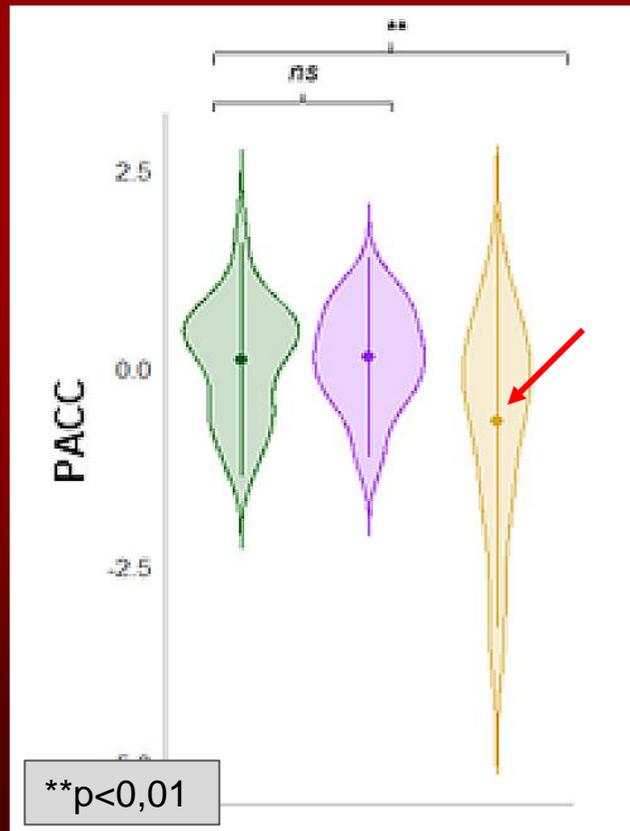
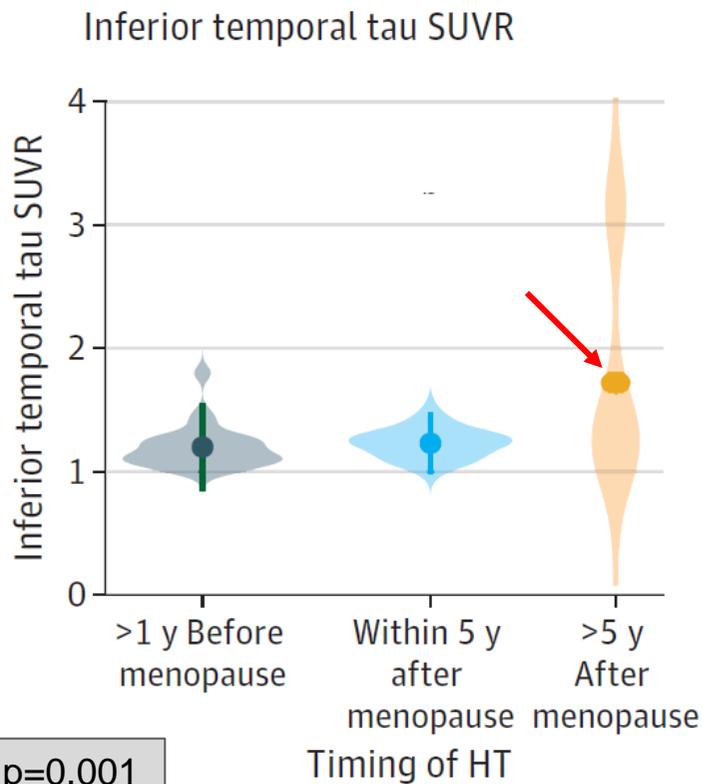


Déclin cognitif accéléré  
avec **A+T+** vs **A-T+**

# Association de l'âge à la ménopause et du THM avec $\beta$ 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  $\beta$ 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  $\beta$ 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

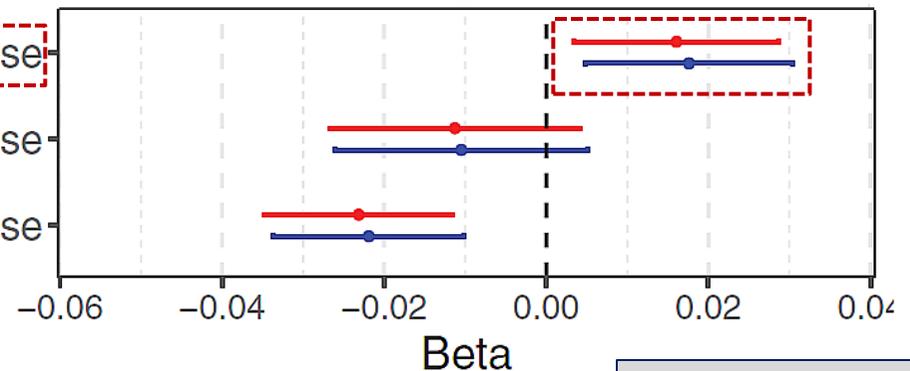
Accélération du déclin cognitif global et de tous les domaines évalués

### Score d'attention

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

Initiation of MHT use: 1–5 years after menopause

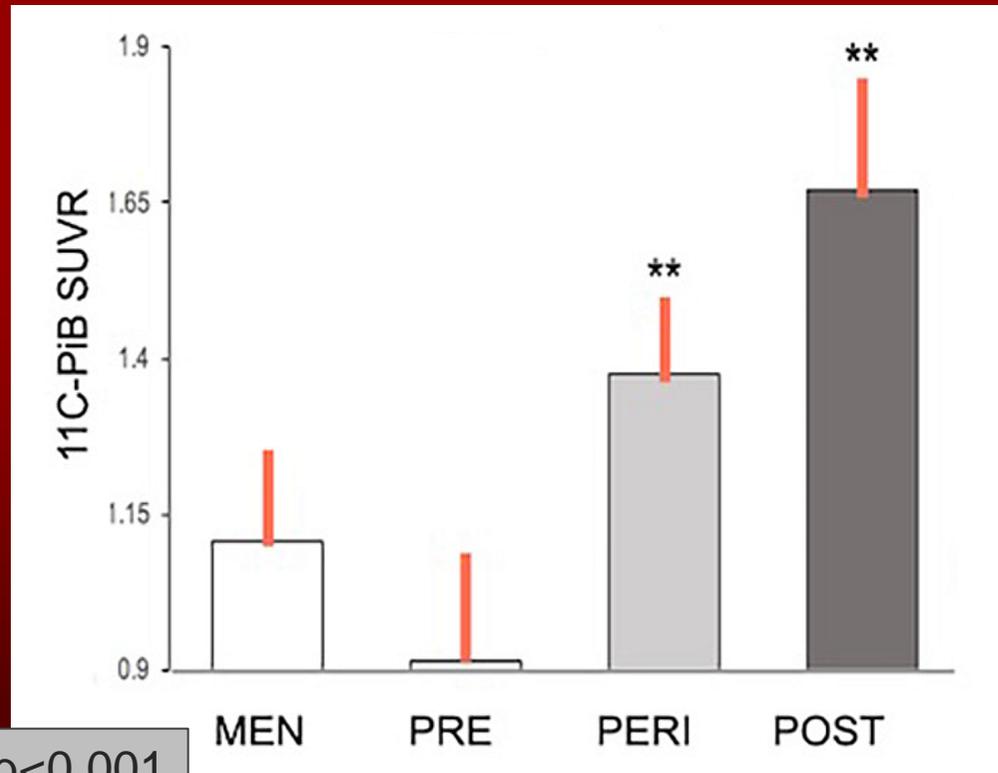
Initiation of MHT use: >5 years after menopause



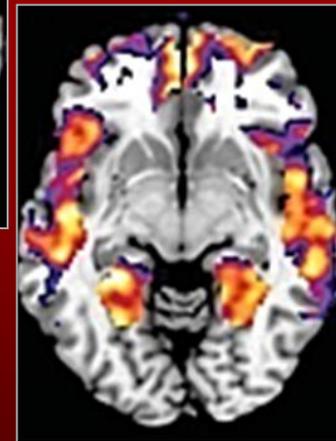
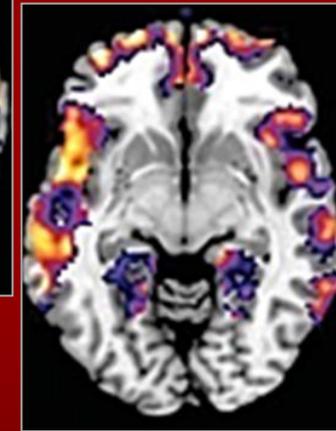
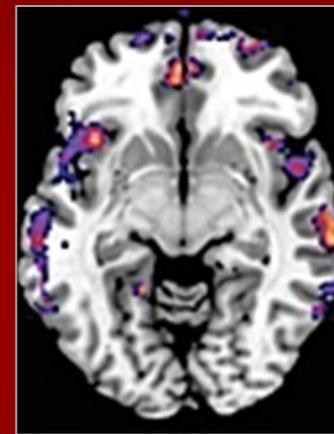
Ajustements Multiples

# Les dépôts de protéine $\beta$ 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



\*\*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  $\beta$ 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. E<sub>2</sub>17β (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  $\beta$ A et Tau, LCR et plasma, batterie de tests cognitifs  
ADNI 664 THM- vs 75 THM+ p-tau<sub>217</sub> et p-tau<sub>181</sub> ApoE4

## Réduction des marqueurs de la MA avec THM+

	TRIAD	ADNI
<b>tauPET</b> Braak I II	p<0,05	
Braak III-IV	p<0,0001	p<0,01
Braak V-VI	p<0,0001	p<0,01
<b>LCR p-tau<sub>181</sub></b>		p<0,001
<b>Plas p-tau<sub>181</sub></b>		p<0,0001

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

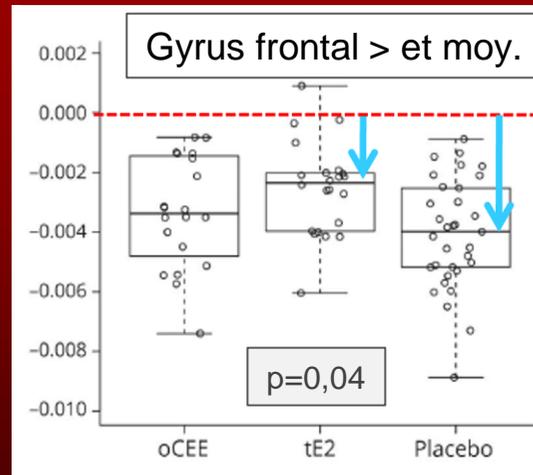
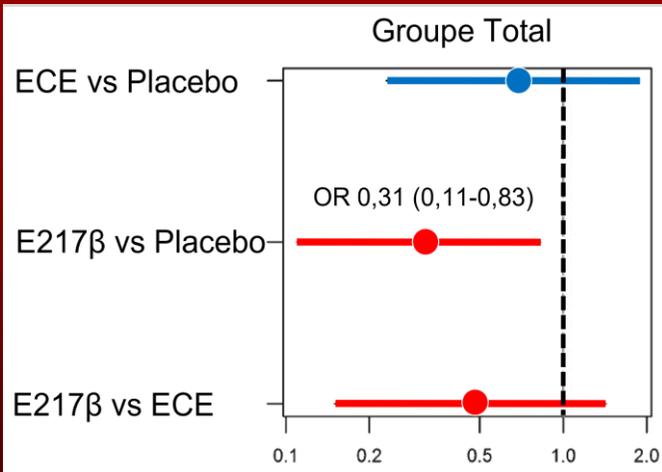
# Effet de la ménopause sur le cerveau structure, connections, métabolisme, dépôts $\beta$ A

## 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  $^{11}\text{CPIB}$  et IRM volumétrique



➤ La moindre diminution de volume avec E2td au niveau du Gyrus FSM correspond à un moindre dépôt de  $\beta$ 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