

# Hormones, cognition et risque de maladie d'Alzheimer chez la femme

*Estrogen therapy, cognitive function and risk of Alzheimer disease in woman*

Marie Sarazin\*

La ménopause naturelle se caractérise par l'arrêt complet de la sécrétion des hormones ovariennes. La ménopause s'accompagne ainsi d'une diminution de concentration en estrogènes (estradiol et estrone) et en progestérone. La période de transition en périménopause s'accompagne d'une fluctuation et d'une instabilité des taux de concentrations hormonales. Les estrogènes jouent un rôle favorable sur la mémoire et la plasticité synaptique dans les modèles animaux. La modification de la régulation endocrine hormonale lors de la ménopause est donc susceptible d'affecter les capacités cognitives durant la vie moyenne adulte, puis lors des années suivantes. Il est pourtant difficile de conclure sur ce sujet complexe. Les relations causales ou protectrices face à la maladie d'Alzheimer restent également un sujet de débat.

## Études expérimentales chez l'animal sur les relations entre les estrogènes et la cognition

De nombreuses études ont démontré le rôle des estrogènes dans les mécanismes cognitifs soutendus par les régions hippocampiques et le néocortex frontal. Les études animales ont ainsi montré que l'estradiol influe sur la plasticité synaptique des neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal (1, 2). Par exemple, le 17  $\beta$ -estradiol augmente les capacités mnésiques des rongeurs dans des tâches d'exploration spatiale. La supplémentation en estradiol n'a cependant d'effet positif que si elle est effectuée dès l'ovariectomie. De nombreuses études corroborent ces résultats (3).

Les estrogènes pourraient aussi avoir un effet bénéfique sur la cascade amyloïde, qui est considérée comme la voie principale induisant la maladie d'Alzheimer. Les estrogènes jouent un rôle "anti-amyloïde" dans les modèles murins reproduisant la maladie d'Alzheimer, réduisant le dépôt intracérébral de peptide amyloïde. Enfin, la synthèse locale (cérébrale) d'estrogènes intervient dans la neuroprotection, et aurait ainsi un rôle protecteur dans les mécanismes de mort neuronale.

Les modèles animaux suggèrent donc que les estrogènes jouent un rôle favorable dans la cognition et la neuroprotection et réduiraient le risque de maladie d'Alzheimer.

## Études chez la femme

Deux types d'études ont été menées chez la femme pour analyser le rôle des estrogènes sur la cognition (4). D'une part, des études où étaient mesurées les relations entre les concentrations hormonales sériques et les performances cognitives. D'autre part, des essais randomisés avec hormonothérapie par estrogène (avec ou sans progestérone). Peu d'études ont cependant été bien conduites et sur un nombre suffisant de sujets pour émettre des conclusions définitives. D'autant que les âges d'inclusion varient aussi selon les études.

## Exposition endogène sans hormonothérapie : relations entre taux sériques d'estrogènes et cognition

Trois études, menées chez des femmes d'âge moyen, ont analysé les relations entre la concentration

\* Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer (IMMA), département de neurologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

## Points forts<sup>++</sup>

» Si les modèles animaux suggèrent un rôle favorable des estrogènes sur la plasticité synaptique et la mémorisation, les études cliniques chez les femmes ménopausées n'ont pas permis de démontrer une relation entre le taux d'estrogènes sanguins et les performances mnésiques ou les fonctions exécutives.

» L'exposition aux estrogènes endogènes et exogènes pourraient avoir un effet protecteur sur la cascade amyloïde, qui est considérée comme un des mécanismes causals de la maladie d'Alzheimer. L'hypothèse la plus souvent retenue est qu'une forte exposition aux estrogènes à l'âge adulte, proche de celui de la ménopause, réduit le risque d'Alzheimer, alors qu'une exposition plus tardive augmenterait le risque de maladie. Les essais thérapeutiques par hormonothérapie substitutive ne permettent pas de conclure sur ce sujet, qui reste débattu.

## Mots-clés

Estrogènes  
Cognition  
Ménopause  
Alzheimer

sérique d'estrone et d'estradiol et les performances cognitives mnésiques et exécutives (flexibilité mentale, rapidité de traitement de l'information, capacité d'abstraction et de conceptualisation). Ces études de cohorte ont été menées en Australie, en Suède et aux États-Unis. Les résultats de la cohorte de Melbourne n'ont pas montré de corrélation entre les taux hormonaux et les performances cognitives. Le dosage total d'estradiol et l'index d'estradiol libre n'étaient associés à aucune mesure des tests de mémoire épisodique verbale ni à aucune mesure des tests exécutifs (5). L'analyse a ensuite porté sur les femmes ayant eu une ménopause naturelle. Aucune relation entre les concentrations sériques en estrogènes (avec des scores aux tests de mémoire épisodique verbale et visuelle) et les fonctions exécutives n'a été observée. En revanche, le ratio testostérone/estradiol était associé aux capacités de mémoire sémantique et de mémoire verbale épisodique (6). Dans la cohorte suédoise, les taux sériques d'estradiol n'étaient pas corrélés aux scores des tests de mémoire (rappel de texte) et des fonctions exécutives (7, 8).

Les données issues des cohortes de femmes plus âgées sont hétérogènes. Une étude hollandaise avait conclu à une relation positive entre le taux d'estradiol sérique et la mémoire épisodique (9) alors que des études américaines concluaient à

des relations inverses (10-12). Dans l'étude hollandaise (Rotterdam Study), les femmes qui avaient des dosages plus élevés d'estradiol libres avaient des meilleures performances en mémoire épisodique verbale (rappel d'une liste de mots). À l'inverse, dans l'étude américaine dite "Rancho Bernardo", un dosage élevé d'estradiol était associé à un risque de déclin cognitif, après 8 ans de suivi, sur 1 des 2 tâches de fonctions exécutives (fluence verbale mais pas sur le *trail making test B*) [11].

Au final, il est difficile de conclure sur ces études. Il n'y pas de données congruentes et fortes en faveur d'une relation entre les dosages d'estrogènes sériques et les fonctions cognitives, en particulier sur les fonctions mnésiques (rappel d'une liste de mots, rappel de paragraphes) et les fonctions exécutives (*empan envers*, *trail making test B*, fluence verbale).

### Exposition exogène avec hormonothérapie : essais randomisés en double aveugle

Nous nous sommes appuyés pour la rédaction de cet article sur la synthèse faite récemment par V.W. Henderson et al. (4). Les auteurs ont retenu les essais d'une durée minimale de 4 semaines de traitement, ayant inclus des femmes sans

### Highlights

» *Episodic memory and executive functions are postulated to be modulated by endogenous and exogenous estrogen exposures.*

» *There were no consistent associations between endogenous serum estrogen concentrations and episodic memory or executive functions in naturally menopausal midlife women or in older postmenopausal women. For clinical trial, results are not conclusive on the risk of Alzheimer' disease. Future trials are needed to determine whether alternate timing, dosage, formulation, or method of administration of hormone replacement can reduce risk of dementia.*

### Keywords

Estrogen  
Menopause  
Cognition  
Alzheimer

**Tableau.** Essais thérapeutiques menés chez des femmes sans démence (4).

Étude	Type de ménopause	Nombre de femmes	Moyenne d'âge (ans)	Traitement	Durée	Mémoire épisodique	Fonctions exécutives		
							Mémoire de travail	<i>Trail making test B</i>	Fluence verbale
Maki, 2007	Naturelle	180	52	CE + MPA	4 mois	NS	NS	–	NS
Kocoska-Maras, 2011	Naturelle	133	59	E2	4 sem.	NS	–	–	NS
Grady, 2002	Naturelle et chirurgicale	1063	67	CE + MPA	4 ans	NS	–	NS	NS
Viscoli, 2005	Naturelle et chirurgicale	461	70	E2	3 ans	NS	NS	–	NS
Almeida, 2006	Chirurgicale	115	74	E2	20 sem.	NS	–	–	NS
Resnick, 2006	Naturelle	1416	71	CE + MPA	4 ans	NS	–	–	NS
Yaffe, 2006	Naturelle	417	67	E2	2 ans	NS	–	NS	NS
Resnick, 2009	Chirurgicale	886	74	CE	2,7 ans	NS	–	–	NS

CE : estrogènes conjugués ; E2 : estradiol ; MPA : médroxyprogestérone acétate ; NS : non significatif.

"démence" (au moins 100 sujets). Huit essais ont ainsi été retenus (13-20). Tous les essais sont négatifs (**tableau**). Il faut remarquer que la durée de ces études est extrêmement variable, parfois très courte (4 semaines). La méta-analyse réalisée par V.W. Henderson et al. est également négative (4).

### Limites de ces études et risque de maladie d'Alzheimer

Les conclusions de ces travaux méritent d'être pris avec précaution. Peu d'études ont été menées précocement, en péri-ménopause ou en postménopause immédiate. Le suivi reste court et ne permet pas de trancher sur des effets à long terme de l'hormonothérapie.

Cela est d'autant plus vrai pour le risque de maladie d'Alzheimer, qui est un risque à long terme. La question du choix de la fenêtre thérapeutique de l'hormonothérapie substitutive "préventive" de l'Alzheimer est une question encore débattue. L'hypothèse la plus souvent retenue est qu'une forte exposition aux estrogènes à un âge adulte moyen/jeune, proche de celui de la ménopause, réduit le risque d'Alzheimer, alors qu'une exposition plus tardive augmenterait le risque de maladie d'Alzheimer (21). Dans l'étude ancillaire de la *Women's Health Initiative*, menée chez des femmes âgées de 65 à 79 ans

dans un essai randomisé par hormonothérapie conjuguée estrogènes + médroxyprogestérone, le risque de démence était augmenté dans le groupe traité (22).

À l'inverse, les études observationnelles suggèrent que l'hormonothérapie substitutive précoce réduit le risque de maladie d'Alzheimer (23).

### Conclusion

Les études ne permettent pas de conclure à une relation significative entre taux d'estrogènes plasmatiques, mémoire épisodique et fonctions exécutives. Les essais thérapeutiques ne montrent pas un effet majeur et significatif de l'hormonothérapie sur ces 2 fonctions cognitives. La méthodologie des essais thérapeutiques est cependant hétérogène, avec des âges d'inclusion différents, des durées parfois très courtes, et un traitement par estrogènes, associés ou non à de la progestérone.

Enfin, rappelons que les estrogènes ne sont pas uniquement sécrétés par la voie ovarienne, mais qu'il existe aussi une synthèse intracérébrale. Celle-ci pourrait jouer un rôle non négligeable sur la cognition, la plasticité synaptique et les mécanismes de régulation de la voie amyloïde pathogène responsables de la maladie d'Alzheimer. ■

### Références bibliographiques

1. Foy MR. Ovarian hormones, aging and stress on hippocampal synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem* 2011;95:134-44.
2. Liu F, Day M, Muñoz LC et al. Activation of estrogen receptor-beta regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. *Nat Neurosci* 2008;11:334-43.
3. Blanc F, Poisbeau P, Sellal F, Tranchant C, de Seze J, André G. Alzheimer disease, memory and estrogen. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:377-88.
4. Henderson VW, Popat RA. Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience* 2011;191:129-38.
5. Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC et al. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369-71.
6. Ryan J, Stanczyk FZ, Dennerstein L et al. Hormone levels and cognitive function in postmenopausal midlife women. *Neurobiol Aging* 2012;33:617.e11-22.
7. Herlitz A, Thilers P, Habib R. Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause* 2007;14:425-31.
8. Luettgens C, Huang MH, Seeman T et al. Menopause transition stage and endogenous estradiol and follicle-stimulating hormone levels are not related to cognitive performance: cross-sectional results from the study of women's health across the nation (SWAN). *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16:331-44.
9. Den Heijer T, Geerlings MI, Hofman A et al. Higher estrogen levels are not associated with larger hippocampal and better memory performance. *Arch Neurol* 2003;60:213-20.
10. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Cognitive function and endogenous sex hormones in older women. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1289-93.
11. Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Endogenous oestrogens predict 4-year decline in verbal fluency in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:99-106.
12. Yaffe K, Grady D, Pressman A et al. Serum estrogen levels, cognitive performance, and risk of cognitive decline in older community women. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:816-21.
13. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S et al. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging* 2006;27:141-9.
14. Grady D, Yaffe K, Kristof M et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med* 2002;113:543-8.
15. Kocoska-Maras L, Zethraeus N, Rådestad AF et al. A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2011;95:152-7.
16. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ et al. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322-30.
17. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802-10.
18. Resnick SM, Espeland MA, An Y et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152-61.
19. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et al. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:387-93.
20. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE et al. Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006;63:945-50.
21. Sherwin BB. Estrogen therapy: is time of initiation critical for neuroprotection? *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:620-7.
22. Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
23. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J et al. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163-9.