

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXII
publié le 2.12.1998**



*VINGT-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1998*

MALADIE D'ALZHEIMER ET TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

G. ANDRÉ*, P. POISBEAU**

Strasbourg

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer touche davantage la femme que l'homme et ceci pour deux raisons. La première est une prévalence annuelle rapportée à l'âge 2 à 3 fois supérieure [28]. La seconde raison tient à l'espérance de vie des femmes qui dépasse en moyenne de 8 ans celle des hommes. L'espérance de vie allant croissant, l'impact économique de cette maladie, déjà à l'heure actuelle considérable, s'annonce pour l'avenir explosif si aucune solution médicale ne se fait jour [58]. Aux USA, la maladie d'Alzheimer absorbe 10 % des dépenses de santé et son coût annuel se rapproche de celui des affections coronariennes.

En l'absence de traitement préventif efficace, retarder ne serait-ce que de quelques mois ou courtes années l'évolution de la maladie est déjà d'un grand intérêt. C'est pour cette raison que les inhibiteurs de la cholinestérase connaissent un développement rapide. La tacrine (Cognex®) a obtenu dès 1996 en France une autorisation de mise sur le marché. Elle a été suivie par l'Aricept® (1997) et l'Exelon® (1998).

* 15 rue Ohmacht – 67000 STRASBOURG – France

** UMR CNRS 7519, Université Louis Pasteur, Strasbourg – France

Correspondance : G. André, 15 rue Ohmacht – 67000 STRASBOURG – France

Les estrogènes apparaissent être un facteur neurotrophique fondamental et toute une série de travaux récents permet d'en mieux comprendre les mécanismes d'action et d'en préciser les indications. Chez l'animal de très nombreuses études ont montré le rôle neurotrophique des estrogènes au niveau du système nerveux central [40, 72]. Au niveau de la formation hippocampique, structure clé des processus de mémorisation, les estrogènes augmentent la pousse dendritique et les connexions synaptiques. Cet effet est rapide (survient en quelques heures) et est dépendant de la qualité de l'inhibition synaptique GABAergique (récepteur-canal GABA_A). La pousse dendritique estrogéno-induite est sous la dépendance de l'hyperexcitabilité des cellules pyramidales [46, 47, 75].

1. LA CARENCE ESTROGÉNIQUE : UN FACTEUR DE RISQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.

La maladie d'Alzheimer chez la femme est plus fréquemment associée aux situations s'accompagnant d'une diminution des estrogènes endogènes. Les femmes maigres ont deux fois plus de risques que les obèses [5] et les concentrations d'estrone sulfate plasmatique sont significativement plus basses chez des femmes démentes comparées à un groupe témoin [25]. La déhydro-épi-androstérone (DHEA) est un marqueur de production endogène d'estradiol (par sa conversion en estrone dans le tissu adipeux), son taux est plus faible chez les patientes Alzheimer [68]. Les femmes avec une fracture du col du fémur sont également plus fréquemment démentes [6].

Un antécédent d'infarctus multiplie le risque de maladie d'Alzheimer par 2,3 chez la femme [2]. Une telle corrélation n'est pas retrouvée chez l'homme. Enfin, une ménopause précoce est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer [13, 74]. Récemment, la notion d'un index élevé d'exposition aux estrogènes (durant la vie génitale) a même pu être corrélée avec une meilleure performance cognitive chez des femmes âgées [64].

Il faut citer aussi ici l'intéressante étude de Barbara Sherwin [63], les agonistes de la LHRH administrés à des femmes en pré-ménopause pour traiter un fibrome utérin diminuent en 3 mois les scores de mémoire. Ceux-ci sont restaurés par l'administration concomitante d'estrogènes.

2. LES ESTROGÈNES PROTÈGENT-ILS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Il faut distinguer deux situations très différentes : le préventif et le curatif.

La situation préventive

Nous disposons d'une vingtaine d'études souvent contradictoires. Les biais sont ici particulièrement nombreux. Leur reconnaissance a permis de passer de résultats très contrastés il y a plusieurs années à des résultats maintenant plus homogènes allant dans le sens d'une protection des estrogènes.

Les études cas-témoins récentes

Celle de Paganini Hill [51] est en 1994 la première à avoir marqué les esprits. Il s'agit de la *Leisure World Cohort*, cohorte prospective comprenant 8 877 femmes suivies sur plusieurs années. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été retenu au vu du certificat de décès. Dans cette étude, les femmes qui avaient pris des estrogènes en substitution ont été protégées avec un effet dose et un effet durée. Un traitement pris au moins 7 ans diminue par 2 l'incidence de maladie d'Alzheimer. Mortel [45] trouve une réduction du risque équivalente (RR = 0,6) à la limite de la significativité (0,3-1,2) mais sur un nombre bien plus réduit de femmes (une centaine seulement).

Henderson [24] rapporte une diminution significative du risque d'Alzheimer (RR = 0,3) mais seulement pour les femmes en cours de traitement.

Les travaux récents de Baldereschi [3] concluent à une relation inverse entre estrogénothérapie et Alzheimer. Cette relation se maintient après ajustement pour l'âge, l'éducation, l'âge de la puberté et de la ménopause, l'alcool, le tabac, le poids à 50 ans : RR = 0,28 (0,08-0,98).

Les études prospectives (deux seulement sont disponibles)

Tang [69] a étudié un groupe de 1 282 femmes âgées, au départ non démentes (ce qui est très important pour la fiabilité de l'interrogatoire) et d'âge moyen 74,2 ans. Une estrogénothérapie réduit le risque de maladie d'Alzheimer : RR = 0,44 (0,22-0,85). L'effet durée est ici particulièrement net, une prise durant plusieurs années (en moyenne 7 ans) réduit le risque par 7 : RR = 0,13 (0,02-0,92).

Kawas [30] trouve un risque réduit par deux avec la prise d'estrogènes : RR = 0,46 (0,20-0,99).

Une méta-analyse récente rassemblant toutes les études d'observation disponibles, y compris les plus anciennes, a montré une diminution du risque de démence de 29 % [77].

La situation curative

Actuellement, nous ne disposons que de 7 études.

Deux d'entre elles sont très anciennes 1954 [9] et 1973 [29]. À cette époque, les critères cliniques du diagnostic de maladie d'Alzheimer n'étaient pas établis. Elles concernent des femmes âgées en institution traitées 18 ou 24 mois. Les estrogènes sont susceptibles de retarder la détérioration cognitive d'environ 2 ans par rapport au groupe placebo. L'étude de Caldwell [9] est la seule qui évalue l'effet rémanent des estrogènes après un an d'arrêt. Le groupe traité a un score mémoire meilleur que le groupe placebo ce qui laisse supposer qu'administrés un certain temps, les estrogènes pourraient avoir un effet rémanent après arrêt de leur administration. Ce fait est très intéressant mais pas vraiment surprenant compte tenu du mode d'action des estrogènes. Les études plus récentes ne concernent qu'un petit nombre de femmes avec un traitement estrogénique administré durant un temps assez court (3 à 6 semaines). Elles ne sont ni randomisées ni contrôlées [26, 48, 49, 77]. Malgré toutes ces réserves un effet positif significatif est observé pour les 4 études concernées. Cet effet s'annule 3 semaines après l'arrêt du traitement [48].

Lorsqu'un progestatif (constamment dans ces études japonaises de la médéroxprogesterone acétate) (MPA) est administré en plus des estrogènes (traitement séquentiel classique nécessaire en présence d'un utérus) une perte du bénéfice cognitif par rapport aux estrogènes seuls est observée de façon constante [26, 49].

Il n'y a qu'une seule étude, encore en cours, initiée par Birge [7], qui soit randomisée en double aveugle contre placebo. Les patientes Alzheimer avec des scores modérés ou sévères ont été traitées durant 9 mois par du Prémarin® 0,625 mg par 24 h et, de façon cyclique 14 jours tous les 3 mois, par 5 mg de MPA par 24 h. L'analyse des résultats des 20 premières malades ayant terminé l'étude a montré des scores cognitifs améliorés pour 8 sur les 10 traitées aux estrogènes. Aucune amélioration n'a été enregistrée dans le groupe placebo où la moitié des malades poursuivent leur déclin cognitif.

3. ŒSTROGÈNES ET INHIBITEURS DE LA CHOLINESTÉRASE

La tacrine est l'inhibiteur de la cholinestérase le plus ancien et le plus étudié [12, 33]. Ce composé est susceptible d'améliorer 20 à 40 % des patients mais avec des effets secondaires fréquents et proportionnels à la dose : hépatotoxicité et troubles gastro-intestinaux obligeant souvent (notamment à la dose maximum de 160 mg/j) à arrêter le traitement. Les coûts du traitement et de sa surveillance sont, de plus, très onéreux. L'amélioration moyenne des fonctions cognitives est du même ordre de grandeur que la détérioration moyenne observée en 6 mois d'évolution. Les inhibiteurs de la cholinestérase n'ont d'autres prétentions qu'un traitement purement symptomatique, retardant le déclin cognitif, et sont sans effet sur les lésions cérébrales et leur évolution.

Bien qu'aucune étude n'ait jamais comparé tacrine et estrogènes, l'amélioration avec ces derniers pourrait être bien plus importante [9, 29, 49]. De plus leur effet préventif et la nature de leurs différents modes d'action permettent d'espérer, au-delà des seuls symptômes, un effet sur le substrat même de la maladie, dépôts de plaques amyloïdes, dégénérescence neurofibrillaire, destruction des neurones cholinergiques centraux.

L'effet neurotrophique général des estrogènes permet de comprendre l'étonnante amélioration de la réponse clinique à la tacrine lorsqu'elle est administrée avec des estrogènes. Le travail de Knapp [33], en double aveugle, tacrine contre placebo, portant sur 663 patients avec des posologies croissantes de tacrine administrée 30 semaines est un des plus importants réalisés à ce jour. Schneider [61] s'est intéressé aux 318 femmes de cette étude. 14,4 % d'entre elles recevaient en plus de la tacrine, des estrogènes en substitution. Les patientes prenant à la fois tacrine et estrogènes sont statistiquement, significativement améliorées par rapport au groupe placebo, ce qui n'est pas le cas du groupe tacrine seule dont les résultats, dans cette étude, ne diffèrent pas du placebo. À noter que les femmes traitées par estrogènes sont vraisemblablement les moins sévèrement atteintes, et que c'est également à ces stades précoces de la maladie que la tacrine est la plus efficace.

Les estrogènes apparaissent ici comme un facteur neurotrophique fondamental, intéressant en lui-même, mais aussi susceptible de permettre la pleine expression des inhibiteurs de la cholinestérase. Plutôt que d'opposer différents traitements, mieux vaut travailler à leur association. Là aussi l'avenir est à la multi-thérapie associant diversement inhibiteurs de la cholinestérase, estrogènes, antioxydants, anti-inflammatoires, inhibiteurs calciques...

4. LES MODES D'ACTION

Les modes d'action classiques

Les mécanismes d'action des estrogènes commencent à être maintenant mieux compris [1]. Citons l'effet antidépresseur [32], l'augmentation des facteurs neurotrophiques [65], une augmentation du débit sanguin cérébral [50], un effet inhibiteur calcique [66], un effet antioxydant (récemment montré *in vivo*) [59], une diminution de l'ApoE plasmatique [26], une déviation métabolique de l'APP (protéine précurseur de la protéine β -amyloïde) diminuant la proportion de protéine β -amyloïde formée [27, 76].

Nous insisterons davantage sur deux séries de travaux qui concernent les neurotrophines et l'aspect vasculaire de la démence sénile de type Alzheimer.

Estrogènes et facteurs neurotrophiques sont intimement liés. Les récepteurs des estrogènes et des facteurs de croissance comme p75 et trkA sont exprimés dans les mêmes cellules. Cette co-expression permet d'envisager une synergie d'action [65]. Cette synergie est confirmée par la découverte de séquences « *Estrogen Responsive Element like* » au niveau des gènes promoteurs du NGF, du BDNF (deux neurotrophines importantes) et de leurs récepteurs p75 et trkA [73]. L'estradiol fait s'exprimer BDNF. Ceci est particulièrement important dans la maladie d'Alzheimer où la synthèse de BDNF au niveau de l'hippocampe est réduite de moitié.

Dans la maladie d'Alzheimer, les phénomènes vasculaires sont importants. La protéine β -amyloïde, responsable des dépôts de plaques, est fortement vasoconstrictrice. Elle entraîne des altérations de l'endothélium vasculaire et la production de radicaux libres. Cette vasoconstriction est levée par un antioxydant, la superoxyde dismutase [71]. Ces faits donnent un regain d'intérêt à la théorie vasculaire de la maladie d'Alzheimer. Il n'est pas impossible, compte tenu du tropisme de la protéine β -amyloïde, que son accumulation dans l'hippocampe et le cortex cérébral puisse entraîner une production de radicaux libres et une vasoconstriction locale suffisante pour contribuer à l'asphyxie des cellules nerveuses et à la neurodégénérescence.

L'effet protecteur vasculaire des estrogènes, effet antioxydant, vasodilatateur et anti-anoxique est maintenant bien démontré. Il apparaît alors particulièrement important [10, 15]. De plus au niveau de l'hippocampe, une NO synthétase endothéliale a été mise en évidence [11].

Actualité des modes d'action

Nous retiendrons deux aspects qui ouvrent de nouvelles perspectives : l'effet anti-glucocorticoïdes des estrogènes et les derniers développements concernant la relation structure-activité des stéroïdes dans la neuroprotection.

Les estrogènes s'opposent à la neuro-toxicité des glucocorticoïdes

L'effet favorable des estrogènes sur la maladie d'Alzheimer est susceptible de s'exercer à deux niveaux bien distincts :

- Un effet symptomatique *tacrine-like* agissant rapidement sur les fonctions cognitives (effet curatif des estrogènes) ;
- Un effet trophique protecteur au niveau du système nerveux central (effet préventif des estrogènes).

Le cortisol, au contraire, lorsqu'il est sécrété en excès, notamment dans les situations de stress, a une action négative globale (diminution de la mémoire et neuro-toxicité) pour le cerveau et l'hippocampe en particulier [41].

Mais les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont, eux, un effet protecteur vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer où la composante inflammatoire joue un rôle d'entretien et d'aggravation majeur. Le risque est diminué par un facteur 2 dans une récente méta-analyse [42]. Cet effet protecteur des anti-inflammatoires peut très bien coexister avec un effet délétère sur la mémoire immédiate semblable à ce qui vient d'être montré pour la prednisone [31]. Un tel effet dissocié n'est pas pour clarifier notre compréhension, une même molécule pouvant à la fois être neuroprotectrice et altérer la mémoire immédiate.

Avec l'aspirine, les résultats sont moins probants que pour les AINS. Aucune réduction significative de l'incidence de la maladie d'Alzheimer n'a été observée ; on ne trouve qu'une tendance à la réduction du risque.

Les estrogènes s'opposent à l'effet délétère des glucocorticoïdes [19]. Dans une communauté de personnes âgées (70-79 ans) le suivi longitudinal du cortisol libre urinaire a été réalisé. Chez les femmes, une augmentation de la sécrétion de cortisol s'est accompagnée d'une diminution des performances mnésiques et, inversement, une diminution de la production de cortisol est allée de pair avec une amélioration de la mémoire [62]. Cet effet n'a pas été retrouvé chez l'homme. Tout se passe donc comme si un cerveau longtemps privé d'estrogènes était plus sensible à l'effet des glucocorticoïdes.

Les estrogènes sont aussi susceptibles de diminuer les processus inflammatoires en inhibant l'induction de 2 cytokines clés IL-1 et IL-6 [56].

Relation structure-activité des stéroïdes et neuroprotection

L'effet neuroprotecteur des estrogènes est lié à la présence d'une structure phénol (au niveau du noyau A). Cet effet est indépendant de la liaison au récepteur, l'estradiol-17 α étant tout aussi efficace et le tamoxifène n'empêchant pas cette protection [4, 21].

Un noyau A phénol et au moins trois noyaux de la structure cyclique sont une condition nécessaire à la neuroprotection d'un stéroïde. Sont neuroprotecteurs les estrogènes de la famille des estratriènes : E2, E1, E3, DES... Ne le sont pas : les androgènes, les corticoïdes, la progestérone, le cholestérol.

Les estrogènes protègent les neurones de l'action pro-oxydante de l'hémoglobine et des inhibiteurs de la cytochrome oxydase [57] mais aussi de la toxicité de la protéine β -amyloïde responsable des dépôts de plaque dans la maladie d'Alzheimer [20, 22, 44].

5. L'ApoE ϵ 4 : UN FACTEUR AGGRAVANT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER SURTOUT CHEZ LA FEMME

La prévalence de la maladie d'Alzheimer augmente proportionnellement à la fréquence de l'allèle ϵ 4 de l'ApoE [53]. Un temps discutée, l'association ApoE- ϵ 4 et Alzheimer vient d'être définitivement confortée par la méta-analyse de Farrer portant sur 6000 malades de diverses ethnies [17]. L'ApoE n'est pas un facteur de risque pour toutes les races; il épargne les noirs, africains et américains, et les hispaniques; il concerne surtout les blancs caucasiens et les asiatiques [17, 70]. En France, dans un centre parisien, 21 % de la population est hétérozygote pour ϵ 4 et 1,4 % homozygote ϵ 4/ ϵ 4 avec un odd-ratio pour l'Alzheimer respectivement de 3 et de 8,3 [38]. La présence d'un seul allèle est pour la femme un facteur de risque bien plus important que pour l'homme [17]. Chez le sujet masculin, il faut 2 allèles pour avancer significativement l'âge de la maladie [52, 54]. La présence d'un allèle ϵ 4 et d'une histoire familiale de maladie d'Alzheimer avance l'âge moyen de la démence de 7 ans chez la femme alors qu'aucune différence n'est retrouvée chez l'homme. Les deux facteurs de risques, antécédent familial et allèle ϵ 4, ont un effet additif simple [13].

Parallèlement à son risque pour la maladie d'Alzheimer, la présence de l'allèle ϵ 4 est aussi un facteur de risque vasculaire. Les porteurs de l'allèle ϵ 4 ont davantage de dépôts amyloïdes non seulement au niveau des plaques cérébrales mais aussi de leurs vaisseaux cérébraux [8]. Cette angiopathie amyloïde souligne encore l'importance des phénomènes vasculaires dans la maladie d'Alzheimer. Une fréquence plus faible de l'allèle ϵ 4 chez les octo-

générales femmes par rapport au jeune âge a d'ailleurs été mise en évidence. Cela n'a pas non plus été retrouvé chez l'homme [60]. L'allèle $\epsilon 4$ augmente les LDL plasmatiques et notamment la proportion de petites particules LDL. L'allèle $\epsilon 2$ apparaît, lui, protecteur sur le plan vasculaire par accélération du catabolisme hépatique des LDL. L'estradiol- 17β exerce un effet modulateur sur les ApoE. L'estrogénothérapie substitutive diminue l'ApoE plasmatique, et donc l'ApoE- $\epsilon 4$, de 30 % [26]. L'ApoE- $\epsilon 4$ ne passe pas la barrière hémoméningée et sa réduction par les estrogènes se limite au seul compartiment cérébral.

Récemment, une activité antioxydante allèle spécifique de l'ApoE a été démontrée, activité antioxydante importante pour $\epsilon 2$, plus faible pour $\epsilon 3$ et quasi-nulle pour $\epsilon 4$ [43]. La toxicité de protéine β -amyloïde 25-35 ne peut s'exprimer en présence de $\epsilon 2$. Elle a son effet plein avec $\epsilon 4$. La présence de l'allèle $\epsilon 4$ apparaît donc diminuer et compromettre la ligne de défense antioxydante du système nerveux central.

L'allèle $\epsilon 4$ est en outre susceptible de moduler la réponse au traitement. La réponse à la tacrine, même en présence d'estrogènes, est diminuée chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ [16]. Ceci, en fait, n'est guère étonnant, l'allèle $\epsilon 4$ s'accompagnant d'une diminution d'activité cholinergique secondaire à une destruction importante des cellules mères [53]. La sécrétion maximale d'acétylcholine restera faible compte tenu du petit nombre de neurones cholinergiques restants.

En situation préventive, il en est tout autrement. Les estrogènes retardent l'apparition de la maladie d'Alzheimer et leurs effets sont au contraire amplifiés en présence de l'allèle $\epsilon 4$ [69, 74].

6. PROGESTÉRONE ET PROGESTATIFS ET MALADIE D'ALZHEIMER

Deux études ont utilisé la médroxyprogestérone (MPA) de façon séquentielle avec les estrogènes. Elles ont malheureusement montré que lorsque le progestatif était administré, il faisait constamment perdre une bonne partie de l'effet favorable cognitif des estrogènes [26, 49]. Ce fait est quelque peu gênant surtout en France, où 7 % seulement des femmes ménopausées sont hystérectomisées contre 45 % aux USA.

Nous ne savons pas si la progestérone naturelle et les autres progestatifs, notamment les dérivés de la 19-nor-progestérone disponibles en France, présentent le même inconvénient.

C'est cependant probable, la progestérone s'opposant à la prolifération dendritique hippocampique estrogène-induite via son effet sur le récepteur à la progestérone [49].

Cette diminution d'effet des estrogènes par la MPA n'a d'ailleurs été montrée que lors de traitements curatifs où un effet immédiat, *acetylcholine like*, est recherché.

Il n'est pas du tout évident qu'il en soit de même en préventif, situation qui s'adresse davantage à une activité neurotrophique potentielle. L'exemple du traitement hormonal substitutif doit rendre particulièrement prudent. Les progestatifs, eu égard à leurs effets lipidiques défavorables, sont censés limiter le bénéfice cardio-vasculaire des estrogènes. Mais les études épidémiologiques concluent à une neutralité voire à un bénéfice supplémentaire en présence du progestatif! [14, 23]. La découverte récente de l'inhibition des cellules musculaires lisses artériolaires par la progestérone peut expliquer ce paradoxe. Cette inhibition passe elle aussi par le récepteur à la progestérone et concerne donc aussi les progestatifs [35]. Nous avons vu l'importance des phénomènes vasculaires dans la maladie d'Alzheimer, et si les progestatifs sont vasculo-protecteurs, ils le sont aussi au niveau cérébral avec alors un effet neurotrophique potentiel.

Quoi qu'il en soit, au niveau du système nerveux central, les travaux concernant la progestérone sont bien plus nombreux que pour les progestatifs.

La progestérone, au contraire des progestatifs, est un neurostéroïde GABA-modulateur [36, 39, 55]. Ses effets vis-à-vis des estrogènes ne sont pas univoques mais un certain nombre d'arguments permettent de penser qu'elle pourrait avoir un effet bénéfique additif.

La progestérone est vasodilatatrice et cet effet ne passe pas par le récepteur GABA [39]. Elle est également antioxydante [67]. La progestérone est un précurseur de la myéline au niveau du système nerveux périphérique mais sans doute aussi au niveau du système nerveux central [34]. Elle diminue l'endothéline 1 [1]. Avec les estrogènes, la progestérone stimule la sécrétion de TGF- α , facteur neurotrophique intervenant dans la réparation neuronale [37]. Les estrogènes et la progestérone ont également un effet coopératif sur la synthèse d'acétylcholine transférase [18]. Enfin, les estrogènes et la progestérone s'opposent à la toxicité cellulaire de la corticostérone au niveau du système nerveux central [19]. La progestérone au niveau du système nerveux central apparaît moduler l'effet des estrogènes et pourrait avoir un effet trophique propre.

CONCLUSION

Les estrogènes sont un facteur trophique important au niveau du système nerveux central. Ils sont susceptibles d'avoir par eux-mêmes une action préventive et curative pour la maladie d'Alzheimer. Il ne faut pas opposer les estrogènes aux autres thérapeutiques mais, chez la femme âgée démente, l'avenir est sans doute à une tri- ou quadrithérapie comprenant les estrogènes. Facteur neurotrophique de base, les estrogènes peuvent permettre à tous les autres traitements d'exercer leurs effets pleins comme cela a déjà été bien montré avec la tacrine. Comme l'ApoE- ϵ 4, les estrogènes sont un facteur confondant qu'il n'est plus possible d'ignorer sous peine de biaiser gravement toute étude épidémiologique ou thérapeutique. En préventif, il y aurait urgence à s'intéresser aux situations où l'estradiol est particulièrement bas (maigreur, ostéoporose, maladie cardio-vasculaire...) durant une période de temps importante (castration, ménopause précoce...). Bien des aspects restent cependant à préciser concernant les modes d'action, la place des estrogènes par rapport aux autres traitements, le profil des femmes répondeuses, l'ampleur de l'effet préventif et de son éventuel maintien à distance du traitement...

Résumé

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, la maladie d'Alzheimer est devenue une préoccupation de santé publique fondamentale. La maladie d'Alzheimer touche davantage la femme que l'homme. Après 80 ans, 40 % des femmes vont présenter des symptômes associés à cette pathologie. La ménopause et la carence en estrogènes qui l'accompagne expliquent sans doute cette différence.

L'estradiol-17 β peut être actuellement considéré comme un facteur neurotrophique fondamental. En préventif, il est susceptible de retarder la survenue de la maladie d'Alzheimer. Chez les patientes souffrant d'altération des fonctions cognitives, les estrogènes peuvent retarder le déclin cognitif. Ils sont capables d'amplifier l'effet des autres thérapeutiques et notamment les effets des inhibiteurs de la cholinestérase. L'allèle ϵ 4 de l'ApoE est un facteur de risque plus important chez la femme que chez l'homme. La recherche de l'ApoE- ϵ 4 est sans intérêt pour la population saine. Par contre, devant une suspicion de maladie d'Alzheimer, le phénotypage de l'ApoE- ϵ 4 peut aider au diagnostic et à la conduite thérapeutique.

La progestérone aurait un effet trophique au niveau du système nerveux central. Pour les progestatifs, nous ne disposons d'aucune étude épidémiologique permettant de penser qu'ils pourraient diminuer l'effet préventif potentiel des estrogènes.

Il est urgent de concevoir des études randomisées pouvant seules permettre d'apprécier l'effet préventif réel des estrogènes. Un retard d'apparition de la maladie d'Alzheimer de quelques mois ou courtes années représente déjà un bénéfice considérable. Retarder la maladie de 5 ans reviendrait à réduire le nombre de malades de 50 %.

Bibliographie

1. André G. Estrogènes et maladie d'Alzheimer : les mécanismes d'action. *Reprod Hum Horm*, 9 (1996) 145-150.
2. Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, Hafner A, Masur D, Crystal H, Frishman WH, Fisher D, Katzman R. Women, myocardial infarction, and dementia in the very old. *Neurology*, 40 (1990) 1102-6.
3. Baldereschi M, Di Carlo A, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Amaducci L. Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*, 50 (1998) 996-1002.
4. Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsboer F. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol*, 51 (1997) 535-41.
5. Berlinger WG, Potter JF. Low Body Mass Index in demented outpatients. *J Am Geriatr Soc*, 39 (1991) 973-8.
6. Birge SJ. *Reprod Human Horm*, 6 (1993) 401-404.
7. Birge SJ, Mortel KF. Estrogen and the treatment of Alzheimer's disease. *Am J Med*, 103 (1997) 36S-45S.
8. Blain H, Merched A, Visvikis S, M OK, Pillot T, Siest G, Jeandel C. Alzheimer disease: hypotheses implicating apolipoproteins E. *Presse Med*, 25 (1996) 763-8.
9. Caldwell BM. An evaluation of 3 psychological effects of sex hormone administration in aged women. *J Gerontol*, 9 (1954) 168-174.
10. Collins P. Vascular aspects of oestrogen. *Maturitas*, 23 (1996) 217-26.
11. Crepel F, Lemaire G. Le monoxyde d'azote. *Medecine et Sciences*, 11 (1995) 1639-1642.
12. Davis KL, Powchik P, Tacrine. *Lancet*, 345 (1995) 625-30.
13. Duara R, Barker WW, Lopez-Alberola R, Loewenstein DA, Grau LB, Gilchrist D, Sevush S, St. George-Hyslop S. Alzheimer's disease : interaction of apolipoprotein E genotype, family history of dementia, gender, education, ethnicity, and age of onset. *Neurology*, 46 (1996) 1575-9.
14. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H, Mohsen R, Naessen T. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol*, 99 (1992) 821-8.
15. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. *Faseb J*, 10 (1996) 615-24.
16. Farlow MR, Lahiri DK, Poirier J, Davignon J, Schneider L, Hui SL. Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50 (1998) 669-77.
17. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *APOE*

and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *Jama*, 278 (1997) 1349-56.

18. Gibbs RB. Fluctuations in relative levels of choline acetyltransferase mRNA in different regions of the rat basal forebrain across the estrous cycle : effects of estrogen and progesterone. *J Neurosci*, 16 (1996) 1049-55.

19. Goodman Y, Bruce AJ, Cheng B, Mattson MP. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. *J Neurochem*, 66 (1996) 1836-44.

20. Green PS, Bishop J, Simpkins JW. 17 alpha-estradiol exerts neuroprotective effects on SK-N-SH cells. *J Neurosci*, 17 (1997) 511-5.

21. Green PS, Gordon K, Simpkins JW. Phenolic A ring requirement for the neuroprotective effects of steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 63 (1997) 229-35.

22. Green PS, Gridley KE, Simpkins JW. Estradiol protects against beta-amyloid (25-35)-induced toxicity in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Neurosci Lett*, 218 (1996) 165-8.

23. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 335 (1996) 453-61.

24. Henderson VW, Paganini HA, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG. Estrogen replacement therapy in older women : comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol*, 51 (1994) 896-900.

25. Honjo H, Ogino Y, Naitoh K, Urabe M, Kitawaki J, Yasuda J, Yamamoto T, Ishihara S, Okada H, Yonezawa T, et al. In vivo effects by estrone sulfate on the central nervous system in senile dementia (Alzheimer's type). *J Steroid Biochem*, 34 (1989) 521-5.

26. Honjo H, Tanaka K, Kashiwagi T, Urabe M, Okada H, Hayashi M, Hayashi K. Senile dementia-Alzheimer's type and estrogen. *Horm Metab Res*, 27 (1995) 204-7.

27. Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *J Biol Chem*, 269 (1994) 13065-8.

28. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS.

The prevalence of dementia : a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 76 (1987) 465-79.

29. Kantor HI, Michael CM, Shore H. Estrogen for older women. *Am J Obstet Gynecol*, 116 (1973) 115-8.

30. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 48 (1997) 1517-21.

31. Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, Mayes MD, Stress ME, Yalldoo DT. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology*, 47 (1996) 1396-402.

32. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y. Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry*, 36 (1979) 550-4.

33. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *Jama*, 271 (1994) 985-91.

34. Koenig HL, Schumacher M, Ferzaz B, Thi AN, Ressouches A, Guennoun R, Jung-Testas L, Robel P, Akwa Y, Baulieu EE. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science*, 268 (1995) 1500-3.

35. Lee WS, Harder JA, Yoshizumi M, Lee ME, Haber E. Progesterone inhibits arterial smooth muscle cell proliferation. *Nat Med*, 3 (1997) 1005-8.

36. Limmroth V, Lee WS, Moskowitz MA. GABAA-receptor-mediated effects of progesterone, its ring-A-reduced metabolites and synthetic neuroactive steroids on neurogenic oedema in the rat meninges. *Br J Pharmacol*, 117 (1996) 99-104.

37. Ma YJ, Junier MP, Costa ME, Ojeda SR. Transforming growth factor-alpha gene expression in the hypothalamus is developmentally regulated and linked to sexual maturation. *Neuron*, 9 (1992) 657-70.

38. Mahieux F, Couderc R, Moulignier A, Bailleul S, Podrabinek N, Laudet J. [Isoform 4 of apolipoprotein E and Alzheimer disease. Specificity and clinical study]. *Rev Neurol*

(Paris), 151 (1995) 231-9.

39. McAuley JW, Kroboth PD, Stiff DD, Reynolds JJ. Modulation of [3H]flunitrazepam binding by natural and synthetic progestational agents. *Pharmacol Biochem Behav*, 45 (1993) 77-83.

40. McEwen BS, Gould E, Orchinik M, Weiland NG, Woolley CS. Oestrogens and the structural and functional plasticity of neurons: implications for memory, ageing and neurodegenerative processes. *Ciba Found Symp*, 191 (1995) 52-66.

41. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol*, 5 (1995) 205-16.

42. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*, 47 (1996) 425-32.

43. Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet*, 14 (1996) 55-61.

44. Mook-Jung I, Joo I, Sohn S, Kwon HJ, Huh K, Jung MW. Estrogen blocks neurotoxic effects of beta-amyloid (1-42) and induces neurite extension on B103 cells. *Neurosci Lett*, 235 (1997) 101-4.

45. Mortel KF, Meyer JS. Lack of postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7 (1995) 334-7.

46. Murphy DD, Cole NB, Greenberger V, Segal M. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 18 (1998) 2550-9.

47. Murphy DD, Segal M. Regulation of dendritic spine density in cultured rat hippocampal neurons by steroid hormones. *J Neurosci*, 16 (1996) 4059-68.

48. Ohkura T, Isse K, Akazawa K, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N. Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr J*, 41 (1994) 361-71.

49. Ohkura T, Isse K, Akazawa K, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N. Long-term estrogen replacement therapy in female patients with dementia of the Alzheimer type: 7 case

reports. *Dementia*, 6 (1995) 99-107.

50. Ohkura T, Teshima Y, Isse K, Matsuda H, Inoue T, Sakai Y, Iwazaki N, Yaoi Y. Estrogen increase cerebral and cerebellar blood flow in postmenopausal women. *Menopause*, 2 (1995) 13-18.

51. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol*, 140 (1994) 256-61.

52. Payami H, Montee KR, Kaye JA, Bird TD, Yu CE, Wijsman EM, Schellenberg GD. Alzheimer's disease, apolipoprotein E4, and gender. *Jama*, 271 (1994) 1316-7.

53. Poirier J, Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 17 (1994) 525-30.

54. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342 (1993) 697-9.

55. Poisbeau P, Feltz P, Schlichter R. Modulation of GABAA receptor-mediated IPSCs by neuroactive steroids in a rat hypothalamo-hypophyseal coculture model. *J Physiol (Lond)*, 500 (Pt 2) (1997) 475-85.

56. Ray P, Ghosh SK, Zhang DH, Ray A. Repression of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol: inhibition of the DNA-binding activity of the transcription factors NF-IL6 and NF-kappa B by the estrogen receptor. *FEBS Lett*, 409 (1997) 79-85.

57. Regan RF, Guo Y. Estrogens attenuate neuronal injury due to hemoglobin, chemical hypoxia, and excitatory amino acids in murine cortical cultures. *Brain Res*, 764 (1997) 133-40.

58. Ritchie K, Robine JM. La démence sénile en France: une estimation de la charge actuelle et projection des tendances futures. *Médecine/Sciences*, 10 (1994) 680-686.

59. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. 3rd Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet*, 343 (1994) 269-70.

60. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S, Ordovas JM, Schaefer MM, Castelli WP, Wilson PW. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler*

Thromb, 14 (1994) 1105-13.

61. Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda JM. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 46 (1996) 1580-4.

62. Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, Albert MS, Rowe JW. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines : MacArthur studies of successful aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (1997) 2458-65.

63. Sherwin BB, Tulandi T. «Add-back» estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab*, 81 (1996) 2545-9.

64. Smith CA, Buckwalter JG, Murdock GA, McCleary Ca, Henderson VM. Lifetime estrogen exposure and cognitive performance in elderly woman. *Brain and Cognition*, 35 (1997) 332-335.

65. Sohrabji F, Miranda RC, Toran-Allerand CD. Estrogen differentially regulates estrogen and nerve growth factor receptor mRNAs in adult sensory neurons. *J Neurosci*, 14 (1994) 459-71.

66. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Collins P, Whitehead MI. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Nonlipid effects. *Drugs*, 2 (1994) 35-41.

67. Sugino N, Shimamura K, Tamura H, Ono M, Nakamura Y, Ogino K, Kato H. Progesterone inhibits superoxide radical production by mononuclear phagocytes in pseudopregnant rats. *Endocrinology*, 137 (1996) 749-54.

68. Sunderland T, Merrill CR, Harrington MG, Lawlor BA, Molchan SE, Martinez R, Murphy DL. Reduced plasma dehydroepiandrosterone concentrations in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2 (1989) 570.

69. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R. Effect of oestrogen during menopause on

risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348 (1996) 429-32.

70. Tang MX, Stern Y, Marder K, Bell K, Gurland B, Lantigua R, Andrews H, Feng L, Tycko B, Mayeux R. The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics. *Jama*, 279 (1998) 751-5.

71. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. beta-Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature*, 380 (1996) 168-71.

72. Toran-Allerand CD. On the genesis of sexual differentiation of the central nervous system : morphogenetic consequences of steroid exposure and possible role of alpha-fetoprotein. Elsevier's Science Publishers, Amsterdam, 1984, 63-98 pp.

73. Toran-Allerand CD. Mechanisms of estrogen action during neural development: mediation by interactions with the neurotrophins and their receptors ? *J Steroid Biochem Mol Biol*, 56 (1996) 169-78.

74. Van Duijn CM, Meijer H, Witlerman JGM. Fifth Int Conf on Alzheimer, Vol. S76, Tokyo, 1996, pp. 315.

75. Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci*, 17 (1997) 1848-59.

76. Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, Vincent B, Naslund J, Mazzarelli L, Fried G, Jovanovic JN, Seeger M, Relkin NR, Liao F, Checler F, Buxbaum JD, Chait BT, Thinakaran G, Sisodia SS, Wang R, Greengard P, Gandy S. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med*, 4 (1998) 447-51.

77. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women : effects on cognitive function and dementia. *Jama*, 279 (1998) 688-95.