

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Le concept de fenêtre d'intervention du THM va-t-il modifier la prise en charge des femmes ménopausées ?

G. ANDRÉ ¹, F. BLANC ²
(Strasbourg)

Résumé

Le concept de fenêtre d'intervention est devenu une notion fondamentale pour la prescription du THM. L'examen des études randomisées par tranche d'âge a montré qu'un traitement administré précocement au moment de la ménopause pouvait avoir un effet favorable sur le système vasculaire et le système nerveux central. Au contraire, lorsque le traitement est donné à distance du début de la ménopause, comme c'est malheureusement le cas pour les études randomisées, il n'y a pas d'effet, voire un effet aggravant. Cette dualité d'effets des œstrogènes est maintenant mieux comprise : en présence d'un organe sain, ils ont un effet trophique et anti-inflammatoire ; ils ont au contraire un effet pro-inflammatoire susceptible d'aggraver des plaques athéromateuses instables ou d'accélérer des lésions neurodégénératives lorsqu'ils sont administrés trop tardivement.

Mots clés : fenêtre d'intervention, athérome, coronaropathie, vieillissement cérébral, Alzheimer, œstrogènes, THM

- 1 - Vice-président du GEMVI (Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal) - 15 boulevard Ohmacht - 67000 Strasbourg
- 2 - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Département de neurologie - Service de neuropsychologie - 1 place de l'Hôpital - 67000 Strasbourg

Le concept de fenêtre d'intervention du THM a déjà, en fait, modifié le traitement des femmes ménopausées. La notion de traitement hormonal « tout azimut » et à tout âge, pour toute femme ménopausée, a été progressivement battue en brèche. Dès 1998, l'étude HERS montrait l'absence de bénéfice cardiovasculaire chez des femmes âgées de 67 ans avec une pathologie vasculaire. Il s'agissait là de prévention secondaire, mais en 2002 la publication de la WHI, étude s'adressant à des femmes tout-venant sans pathologie pré-existante (prévention primaire), a mis en cause de façon brutale l'intérêt du THM. Cette étude a montré une augmentation du risque de cancer du sein, du risque thrombotique et des AVC, ce qui pouvait être attendu, mais aussi des affections coronariennes, des troubles cognitifs et de la maladie d'Alzheimer, ce qui ne l'était pas du tout. Il y avait là contradiction avec l'ensemble des études épidémiologiques qui concluaient, quasi unanimement, à une réduction par 2 des troubles cardiovasculaires et du risque de démence avec un THM. L'analyse plus poussée de la WHI, avec notamment l'évaluation des risques par tranche d'âge (évaluation qui malheureusement n'a pas été proposée lors de la publication initiale) a permis l'émergence progressive du concept de fenêtre d'intervention. Ce concept, qui s'impose maintenant comme une évidence, permet de réconcilier les résultats des études épidémiologiques et ceux des études randomisées.

Des données récentes sur la ménopause précoce avec un vieillissement accéléré de la fonction endothéliale, et un risque cardiovasculaire et cognitif majoré, viennent encore souligner le rôle trophique des œstrogènes indispensables à l'entretien et la réparation de l'endothélium et des cellules du système nerveux central (SNC). L'importance du réseau vasculaire pour la bonne santé du SNC est soulignée par les liens étroits qu'ils entretiennent, ils partagent les mêmes facteurs de risque et tout ce qui vient compromettre le débit sanguin cérébral précipite ou aggrave le déclin cognitif. Le concept de fenêtre d'intervention s'adresse donc d'abord à ces deux cibles, vasculaire et cérébrale.

A. LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

La ménopause précoce est un facteur reconnu de risque cardiovasculaire ; ce risque est plus que doublé dans une méta-analyse récente [3] des études observationnelles $RR = 2,62$ (2,05-3,35). La remarquable étude de la Mayo Clinic s'est intéressée, elle, à la mortalité cardiovasculaire après ovariectomie bilatérale [40]. Il s'agit d'une étude prospective avec un suivi moyen de 27 ans, concernant 1 091 femmes ayant eu une ovariectomie bilatérale entre 1950 et 1987, comparée à un groupe témoin de 2 383 femmes. Les femmes ayant eu une ablation des 2 ovaires avant 45 ans ont un sur-risque de mortalité $HR = 1,44$ (1,01-2,05). Pour celles qui n'ont pas eu une hormonothérapie substitutive, au moins jusqu'à l'âge de 45 ans, le risque était encore majoré $HR = 1,84$ (1,27-2,68). Par contre, celles qui ont eu une œstrogénothérapie depuis la chirurgie jusqu'à 45 ans ou plus n'ont aucun sur-risque de mortalité $HR = 0,65$ (0,30-1,41). Cette étude illustre l'importance des ovaires et des œstrogènes qu'ils sécrètent dans la protection cardiovasculaire.

Les femmes en pré-ménopause sont moins touchées par l'athérome que les hommes du même âge et les études observationnelles avaient montré, de façon constante, chez les femmes ménopausées prenant un traitement hormonal de la ménopause (THM), une réduction de 40 à 50 % des maladies coronariennes par rapport à des patientes ne recevant aucun traitement [15]. Ce bénéfice apparent pouvant être la conséquence d'un effet « bonne santé », des études randomisées et contrôlées ont été menées pour valider l'effet préventif du THM sur les maladies cardiovasculaires et sur d'autres pathologies chroniques. De façon tout à fait inattendue, trois études épidémiologiques importantes, l'étude HERS [25] et les 2 études WHI [2, 42] n'ont montré aucune réduction des maladies coronariennes, que ce soit avec les œstrogènes seuls ou avec une association œstroprogestative.

Cependant, de nouvelles données et une réanalyse de WHI ont suggéré que le THM, lorsqu'il était prescrit dans les toutes premières années de la ménopause, était susceptible de réduire la progression de l'athérome, la fréquence des maladies coronariennes et la mortalité globale. Des données scientifiques récentes montrent que les œstrogènes pourraient réduire l'athérome à son stade de début, mais pourraient aggraver les lésions à un stade plus évolué.

Les études cliniques HERS et WHI

La première grande étude randomisée sur les effets du THS en pathologie cardiovasculaire est l'étude HERS. Le traitement utilisé était une association œstroprogestative combinée continue : Estrogènes Conjugués Equins (ECE) à 0,625 mg/j et Médroxyprogestérone Acétate (MPA) à 2,5 mg/j *versus* placebo [25]. L'âge moyen était 67 ans et toutes les femmes présentaient une pathologie cardiovasculaire : il s'agissait donc d'une étude de prévention secondaire. De façon inattendue (à l'époque !), le THM n'a pas réduit le risque d'infarctus du myocarde ou la mortalité cardiovasculaire $RR = 0,99$ (0,80-1,22) ; de plus ces événements ont été majorés durant la première année de traitement $RR = 1,52$ (1,01-2,29). Le consensus qui a suivi la publication de cette étude a été que le THM ne devait pas être utilisé en prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire.

Nous ne reviendrons pas sur les détails de l'étude WHI maintenant bien connue. Le bras œstroprogestatif, pour les femmes ayant encore leur utérus, avait le même traitement ECE + MPA que dans l'étude HERS et, le bras œstrogènes seul concernant les femmes hysterectomisées avait des ECE à 0,625 mg/j. Les femmes étaient en moyenne âgées de 63 ans, mais seules 13 % avaient moins de 55 ans et moins de 10 % se plaignaient de bouffées de chaleur [24]. L'étude WHI (E + P) planifiée au départ pour durer 8,5 ans a été arrêtée après 5,2 ans en raison d'un surcroît de cancer du sein (n'atteignant toutefois pas la signification statistique). Dans le même temps, les maladies coronariennes ont été trouvées augmentées par rapport au placebo $RR = 1,29$ (1,02-1,63). Ce résultat était encore plus surprenant que l'effet relativement neutre du THM dans l'étude HERS. Là aussi, l'augmentation des maladies cardiovasculaires n'était observée que durant la première année de traitement et diminuait ensuite par rapport au placebo [42].

Les données de stratification par âge n'ont été publiées que l'année suivante [31] et il est apparu que l'effet du THM était d'autant plus favorable qu'il était administré près de la ménopause $RR = 0,89$, 1,22 et 1,76 pour un traitement administré < 10, 10-19 et > 20 ans après l'arrêt du fonctionnement ovarien. Peu après, le bras ECE seul de la WHI était lui aussi arrêté précocement, au bout de 6-8 ans, le risque cardiovasculaire n'étant pas diminué, ce qui était le point premier de cette étude [2]. Contrairement à l'association E + P, il y avait avec les E seuls une tendance non significative à la réduction du risque cardiovasculaire $RR = 0,91$ (0,75-1,12). La comparaison par décade publiée peu après [24] a montré pour un âge de début de traitement

50-59, 60-69 et 70-79, un risque de maladies coronariennes RR respectivement 0,63, 0,94 et 1,1 pour les femmes des plus jeunes aux plus âgées. Bien plus, les pontages coronariens et interventions de revascularisation étaient significativement réduits dans la tranche d'âge 50-59 ans, RR = 0,55 (0,35-0,86). Malgré ces données rassurantes, toutes les autorités de santé FDA (Food and Drug Administration), AHA (American Heart Association) et AFSSAPS en France ont continué à contre-indiquer le THS en prévention primaire cardiovasculaire, quels que soient l'âge et le moment de son administration [10, 36].

Une nouvelle analyse des données de la WHI a conclu à un bénéfice possible du THM chez les femmes jeunes [43]. Les AVC étaient globalement augmentés RR = 1,32 (1,12-1,56), mais ils étaient diminués (- 11 %) chez les femmes âgées de 50 à 59 ans prenant des E seuls et la mortalité totale était significativement réduite RR = 0,70 (0,51-0,96), que ce soit avec E + P ou E seul. De nouvelles données concernant un sous-groupe de la WHI sont venues renforcer l'idée que le THM pouvait réduire l'athérome chez les femmes jeunes [14]. Ce sous-groupe de 2 064 femmes, randomisées dans le bras E seul ou placebo, était dans la tranche d'âge 50-59 ans. Elles ont bénéficié d'un scanner cardiaque à la recherche de calcifications artérielles coronaires (CAC) et les mesures ont été réalisées 1,3 an après la fin de l'étude WHI. Le groupe traité avait un CAC score de 32 % inférieur ($p = 0,02$) et avait plus volontiers un score faible ($< \text{à } 10 \text{ versus } > 300$), RR = 0,58 ($p = 0,03$) en intention de traiter et RR = 0,33 ($p = 0,004$) chez les patientes avec une bonne adhérence au traitement (supérieur à 80 %). Un CAC score > 300 est prédictif d'un sur-risque cardiovasculaire dans les trois à cinq ans comparativement à un CAC score < 10 [14]. Il en résulte que même quelques années de THM, pour peu qu'il soit débuté précocement, sont susceptibles de réduire les événements cardiovasculaires 10 ou 20 ans après.

Les autres études

Une méta-analyse de 23 études randomisées comprenant plus de 39 000 femmes ménopausées sur plus de 190 000 femmes/années a montré un bénéfice cardiovasculaire significatif lorsque le THM était introduit précocement [45]. Les femmes ayant débuté leur traitement moins de 10 ans après la ménopause ou avant l'âge de 60 ans (si l'âge de ménopause était inconnu) avaient moins de maladies cardiovasculaires comparativement au placebo OR = 0,68 (0,38-0,96). Par

contre, celles qui étaient en ménopause depuis plus de 10 ans ou étaient âgées de plus de 60 ans, n'avaient aucun bénéfice avec le THM OR = 1,03 (0,91-1,16). Bien que la WHI forme le gros des patientes de cette méta-analyse, les autres études vont dans le même sens et suggèrent une réduction du risque cardiovasculaire lorsque le THM est administré précocement.

Une autre méta-analyse des effets du THM à travers 30 études comprenant plus de 26 000 femmes avec un suivi de 4,5 ans a examiné la mortalité totale, laquelle est le plus souvent cardiovasculaire en post-ménopause [44]. Le THM administré avant 60 ans réduit de façon significative la mortalité totale OR = 0,61 (0,39-0,95), mais aucun bénéfice n'est observé lorsque le THM est pris après l'âge de 60 ans OR = 1,03 (0,90-1,18).

L'étude observationnelle de la *Nurse Health Study* est en accord avec ces données : l'incidence des maladies cardiovasculaires est plus faible chez les femmes ayant débuté un THM dans les 10 premières années de la ménopause, que ce soit avec E seuls, RR = 0,66 (0,54-0,80) ou avec E + P, RR = 0,72 (0,56-0,92), alors qu'aucun bénéfice n'est observé lorsque le THM est administré 10 ans ou plus après le début de la ménopause [16].

Les mécanismes possibles de l'effet favorable du THS administré précocement

Comme il en est fait état dans plusieurs revues récentes [30, 33-35, 45], les œstrogènes ont un effet favorable (récepteur médié ou non [48]) sur plusieurs facteurs de risques d'athérosclérose. Ces effets comprennent :

- une optimisation du profil lipidique :
 - diminution du LDL cholestérol et de la Lp(a) et augmentation du HDL cholestérol,
- une diminution de l'homocysteine,
- une amélioration de certains facteurs en rapport avec un syndrome métabolique :
 - insulino-résistance, obésité abdominale et diabète,
- un effet favorable sur la fonction endothéliale :
 - une augmentation de la production de NO et de la cyclo-oxygénase-2, une diminution de l'endothéline et de la E-selectine,

- un effet anti-inflammatoire (augmentation du NO, diminution des molécules d'adhésion cellulaire, des protéines chimiotactiques des macrophages, du fibrinogène, du PAI-1 et du TNF alpha),
- des effets antioxydants,
- des effets antiprolifératifs.

Tous les effets sont susceptibles de réduire la vitesse de progression de l'athérome, mais ils sont observés principalement chez les femmes âgées de moins de 60 ans [20, 46] ou lorsque le THM est débuté tôt après la carence œstrogénique [35].

D'autres effets des œstrogènes, au contraire, favorisent l'athérome, telle une augmentation de la CRP observée avec E seuls ou avec E + P [39]. De façon paradoxale, le THM réduit l'interleukine-6, facteur majeur de la stimulation de la production de la CRP par le foie [49]. La CRP apparaissant plus un marqueur, reflet d'une synthèse hépatique non spécifique [34], qu'une cause d'un état pro-inflammatoire, son élévation n'est sans doute pas pro-athérogène [22].

Par contre, un des effets du THM qui contribue à l'évolution et aux complications de l'athérome est sa capacité à stimuler les Matrix Métallo Protéinases et particulièrement la MMP9 [55]. La conséquence est en effet prothrombotique, spécialement avec des posologies per os élevées [5]. Les MMP facilitent la rupture des plaques d'athérosclérose remaniées [33, 26], ce qui favorise une thrombose artérielle et précipite un infarctus du myocarde. Avec l'âge, on assiste à une inversion d'effet des œstrogènes qui deviennent pro-inflammatoires et favorisent l'oxydation [53].

Le THM favorisant la promotion de ces étapes finales délétères pourrait précipiter des événements athérothrombotiques aigus, spécialement chez les femmes âgées, plus volontiers chez celles ayant des plaques avancées, justement celles chez qui une administration tardive du THM augmente le risque cardiovasculaire [20]. Ces effets sont sans doute encore majorés précocement après l'introduction du THM, lorsque les plaques avancées sont plus vulnérables à la rupture et lorsque les effets thrombotiques du traitement hormonal sont au maximum [25]. Ceci explique les événements cardiovasculaires précoces observés chez les sujets âgés dans la WHI et la HERS.

Un autre mécanisme pouvant contribuer aux effets divergents de THS sur l'athérosclérose en fonction de l'âge de début du traitement est la modification du statut des récepteurs aux œstrogènes (ER) durant une carence œstrogénique prolongée [33]. Les artères coronaires de l'humain et du singe expriment et l'aromatase et les ER [7]. Lorsqu'une œstrogénothérapie est initiée immédiatement après la ménopause chirurgicale chez les guenons, l'athérome est massivement réduit [1, 6].

Au contraire, un délai de seulement deux ans dans l'initiation du THM entraîne une perte complète des effets bénéfiques [52]. S'agit-il d'une rétro-régulation des récepteurs, d'une progression des lésions athéromateuses ou des deux ? Ce n'est pas encore très clair [21].

B. LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

L'étude de la *Mayo Clinic* a suivi durant 27 ans des femmes ayant eu une ovariectomie bilatérale avec, nous l'avons vu, un doublement de la mortalité cardiovasculaire [40].

Cette même étude a un volet concernant le système nerveux central (SNC) particulièrement intéressant [41] : elle apporte pour la première fois des éléments très forts indiquant qu'une ménopause précoce est un facteur de risque de démence et de maladie de Parkinson. Une ovariectomie bilatérale, avant 45 ans, double le risque de maladie de Parkinson HR = 1,68 (1,06-2,67). Le risque de démence et de déclin cognitif est également significativement majoré par une ovariectomie avant 48 ans HR = 1,6 (1,1-2,4). Le risque est en fait proportionnel au jeune âge des patientes au moment de la chirurgie : avant 38 ans HR = 2,89 (1,86-4,48), entre 38 et 45 ans HR = 1,54 (1,06-2,23), au-delà de 45 ans HR = 1,22 (0,99-1,65). Ce qui est intéressant, et directement en faveur d'un effet neuroprotecteur des œstrogènes, c'est l'examen du sous-groupe ayant bénéficié d'une œstrogénothérapie : celles qui ont été traitées jusqu'à l'âge de 50 ans n'ont plus de sur-risque cognitif RR = 0,79 (0,25-2,54), ce qui n'est pas le cas pour celles où le traitement a été arrêté avant l'âge de 50 ans RR = 1,89 (1,27-2,83).

Ce travail est particulièrement important car il montre pour la première fois qu'un arrêt prématuré de la fonction ovarienne expose à un risque de démence et qu'une œstrogénothérapie substitutive permet d'annuler ce risque.

La WHI a évalué l'effet d'un THM chez des femmes ménopausées. Elle a été certes très critiquée, mais elle a eu au moins un grand mérite, celui de nous avoir fait prendre conscience que, de tous les paramètres concernant le THM, le moment d'administration par rapport au début de la ménopause est absolument fondamental. Comme pour le cardiovasculaire, un THM démarré dans les toutes premières années après la ménopause est susceptible d'amener un bénéfice au niveau du SNC. Instauré trop tardivement, il n'a aucun effet neuroprotecteur et peut même être délétère. L'ensemble des

études fondamentales - animales et humaines - dont nous disposons vont dans ce sens.

Dans tous les modèles, les œstrogènes n'ont un effet protecteur que s'ils sont administrés avant la souffrance cellulaire ou la lésion d'organe.

Dans un modèle de culture de neurones hippocampiques traités par E_2 17 β [56], la survie neuronale n'est observée que si le traitement a lieu avant ou en même temps que l'administration de β -Amyloïde (β A). Au contraire, lorsque l'administration d'œstrogènes a lieu après l'imprégnation β A et la souffrance cellulaire ainsi induite, la survie cellulaire est encore moins bonne après addition d'œstrogènes que celle observée après exposition à la β A seule.

Il en va de même **dans les études animales**. La cognition peut être restaurée chez les rates ovariectomisées si un traitement par œstrogènes est administré dans les 3 mois après l'ovariectomie. Au-delà, les œstrogènes sont sans effet [11]. Cette fenêtre thérapeutique s'observe aussi chez le singe [38].

Chez la femme, au contraire de la WHIMS (WHI Memory Study), les études d'observation sont en faveur d'une protection de la maladie d'Alzheimer (MA) avec un traitement hormonal substitutif. Dans ces études, les femmes ont été traitées au moment de leur ménopause (méta-analyses d'Hogervorst [23] et de Leblanc [28]). Parmi celles-ci, 3 études prospectives font état d'une réduction du risque de 39 à 50 % [27, 50, 54].

L'étude *Mirage* [18] a montré qu'un THM pris pendant une durée d'au moins 6 mois était associé à une réduction de risque de la MA. Cette relation est étroitement dépendante de l'âge et n'est significative que pour les femmes jeunes âgées de 50 à 63 ans où le RR est à 0,35 (0,19-0,66). Il est probable que seules les femmes traitées en début de ménopause ont pu bénéficier d'une protection. La *Cash Country Study* [54] renforce cette idée : cette étude d'observation prospective s'est adressée à 1 889 femmes âgées de 74,5 ans. Elles ont été suivies 3 ans et 84 d'entre elles ont développé une démence. Le traitement hormonal n'a été protecteur que pour celles qui l'ont pris au moment de la ménopause RR = 0,33 (0,15-0,65). Au contraire, chez celles qui ont été traitées plus tardivement et sont encore sous traitement au moment de l'étude, le risque de démence est multiplié par 2, rejoignant celui observé dans la WHIMS. Mais dans le bras œstrogènes seul de la WHIMS, 45 % des femmes avaient reçu antérieurement un THM [47]. L'examen à part de ce sous-groupe ne montre aucun sur-risque de démence RR = 0,87 (0,32-3,29). Ne sont en fait à risque de démence dans cette étude que les femmes qui n'ont jamais été traitées et à qui

l'on administre un traitement plus de 20 ans après le début de leur ménopause $RR = 1,93$ (0,94-4,04).

Une étude australienne [19] va dans le même sens : seules les femmes ayant débuté un traitement avant la fin de leurs règles ont un bénéfice cognitif à distance. De même, dans une étude à l'intérieur d'une communauté de personnes âgées, Matthews [32] ne trouve d'effet positif à des tests d'attention et de concentration que chez les anciennes utilisatrices et pas chez celles en cours de traitement. Un groupe de femmes ayant participé à un essai randomisé avec un THM administré 2 ou 3 ans en ménopause précoce, en prévention de l'ostéoporose, a fait l'objet d'une évaluation cognitive à distance. Ce travail montre pour la première fois qu'un traitement hormonal donné 2 à 3 ans peut prévenir le déclin cognitif 5 à 15 ans plus tard. Chez ces patientes, âgées en moyenne de 65 ans, le déclin cognitif est diminué de 64 % par rapport au groupe placebo [4].

La *Remember Study* [29] est une étude pilote observationnelle poursuivant un objectif similaire. Elle se propose d'évaluer l'effet cognitif à distance (chez 428 femmes âgées de 60 à 85 ans) en fonction du moment et de la durée d'administration du THM. Elle a également pour objectif de valider une méthodologie permettant d'appréhender de façon satisfaisante l'effet du traitement hormonal sur les fonctions cognitives. Trois domaines cognitifs distincts ont été évalués : l'attention et la concentration, l'expression verbale, la mémoire verbale et l'apprentissage. Les résultats de cette étude suggèrent, avec d'autres [28], que les effets cognitifs du THS dépendent du domaine testé, du moment d'administration et probablement aussi du type et de la durée du traitement. Là aussi, une initiation précoce au début de la ménopause est sans effet délétère et pourrait améliorer la performance cognitive dans certains domaines alors qu'un traitement tardif apparaît délétère.

Administrés tardivement, les œstrogènes peuvent exacerber les lésions existantes. Dans le bras œstrogènes seuls de la *WHIMS*, le groupe de femmes avec un score cognitif de base insuffisant au départ est justement celui pour lesquelles les œstrogènes ont un effet délétère marqué [9]. Par contre, aucun effet cognitif péjoratif n'est observé après 5 ans d'ECE chez les femmes avec une cognition normale au départ.

L'importance du score cognitif de départ est encore soulignée dans l'étude *West* [51] qui a évalué l'intérêt d'une œstrogénothérapie naturelle chez des patientes âgées, au décours d'un AVC : 664 patientes ayant eu un AVC ou un accident ischémique transitoire, d'âge moyen 70 ans, ont été traitées par 1mg d' $E_217\beta$ per os/jour durant 2 ans. Les 461 femmes, sans nouvel AVC, ont eu une évaluation cognitive 38 mois plus tard. Le

risque de déclin cognitif est significativement réduit chez les patientes ayant un score normal au départ : $RR = 0,46$ (0,24-0,87). Ce déclin est par contre accéléré chez les patientes avec un score cognitif de départ déjà altéré.

Cette capacité conservée de réponse aux œstrogènes chez la femme âgée, comme dans ce dernier exemple, n'est pas sans rappeler ce qui est observé chez le singe rhésus où le modèle de sénescence endocrinienne est comparable à ce qui est observé dans l'espèce humaine [17]. Au contraire de ce qui se passe chez les rongeurs, la femelle rhésus âgée maintient une capacité d'induction des épines dendritiques au niveau des cellules pyramidales hippocampiques en réponse aux œstrogènes.

Le rationnel de ces effets bénéfiques des œstrogènes sur la cognition repose sur l'augmentation de la densité des épines dendritiques des neurones pyramidaux CA1 de l'hippocampe [12], de la capacité des œstrogènes à augmenter la concentration d'Acétylcholine Transférase, enzyme nécessaire à la synthèse d'Acétylcholine, neurotransmetteur essentiel de la mémoire. Les œstrogènes ont également bon nombre d'effets neurotrophiques [13, 37]. Tous ces effets clairement établis chez les mammifères n'ont pas encore été formellement démontrés chez l'homme. Cependant très récemment et pour la première fois, il vient d'être démontré une interaction entre œstrogènes, système cholinergique et fonction cognitive chez l'humain. Une étude randomisée en double cross-over, chez des femmes ménopausées depuis en moyenne 11 ans, a évalué les performances cognitives après administration d'une drogue anti-cholinergique, faisant suite à un traitement de 3 mois d'1 mg/j d'E₂17β ou à 3 mois de placebo. Un prétraitement par les œstrogènes atténue significativement la baisse de résultats aux tests d'attention et à ceux faisant intervenir une vitesse de réponse [8]. Ces résultats suggèrent que les œstrogènes sont importants pour l'intégrité du système cholinergique, même à distance du début de la ménopause.

Ainsi les œstrogènes sont-ils susceptibles d'avoir un effet bénéfique sur certaine fonction du SNC même lorsqu'ils sont administrés tardivement. Par contre, pour ce qui concerne la neuroprotection, la prévention du vieillissement et des démences, le THS doit être entrepris précocement dans les premières années après le début de la ménopause. Donné plus tard, ce traitement est sans effet et peut même être délétère.

Le concept de fenêtre d'intervention du THM est maintenant bien admis aussi bien dans l'optique d'une prévention du risque cardiovasculaire que dans celui des dégénérescences du SNC. Ce

concept permet de lever la contradiction apparente entre les études randomisées et les études épidémiologiques. Il est regrettable que l'évaluation des risques par tranche d'âge dans la WHI n'ait été proposée que tardivement, ce qui a généré des conclusions hâtives et des angoisses irraisonnées. Tout s'est passé comme si la recherche du sensationnel, accompagnant une volonté de dénigrement du THM, avait délibérément caché les aspects positifs du traitement lorsqu'il est administré en début de ménopause. Une campagne médiatique soigneusement orchestrée a fait douter les médecins et seuls les plus courageux n'ont pas été arrêtés dans leurs prescriptions. Les autres, craignant de faire du tort à leurs patientes ou paralysés par le risque médicolégal, se sont abstenus... De tout cela, c'est bien sûr les femmes qui ont fait les frais, leurs souffrances ont été ignorées, leurs demandes légitimes rejetées, elles ont pour beaucoup d'entre elles, atteignant la ménopause, tout simplement été empêchées de vivre et cela est bien triste.

Bibliographie

- [1] Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:217-221.
- [2] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:1701-1712.
- [3] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-279.
- [4] Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005;12:12-17.
- [5] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-845.
- [6] Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:41-47.
- [7] Diano S, Horvath TL, Mor G, Register T, Adams M, Harada N, Naftolin F. Aromatase and estrogen receptor immunoreactivity in the coronary arteries of monkeys and human subjects. *Menopause* 1999;6:21-28.
- [8] Dumas J, Hancur-Bucci C, Naylor M, Sites C, Newhouse P. Estrogen treatment effects on anticholinergic-induced cognitive dysfunction in normal postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2065-2078.
- [9] Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama* 2004;291:2959-2968.
- [10] Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *Jama* 2002;288:366-368.
- [11] Gibbs RB, Gabor R. Estrogen and cognition: applying preclinical findings to clinical perspectives. *J Neurosci Res* 2003;74:637-643.
- [12] Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 1990;10:1286-1291.
- [13] Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci* 2000;18:347-358.
- [14] Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378-402.
- [15] Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal

hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.

[16] Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:35-44.

[17] Hao J, Janssen WG, Tang Y, Roberts JA, McKay H, Lasley B, Allen PB, Greengard P, Rapp PR, Kordower JH, Hof PR, Morrison JH. Estrogen increases the number of spinophilin-immunoreactive spines in the hippocampus of young and aged female rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 2003;465:540-550.

[18] Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103-105.

[19] Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369-1371.

[20] Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause* 2007;14:944-957.

[21] Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, Faxon DP, Cashin-Hemphill L, Sanmarco ME, French WJ, Shook TL, Gaarder TD, Mehra AO, Rabbani R, Sevanian A, Shil AB, Torres M, Vogelbach KH, Selzer RH. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535-545.

[22] Hodis HN, St John JA, Xiang M, Cushman M, Lobo RA, Mack WJ. Inflammatory markers and progression of subclinical atherosclerosis in healthy postmenopausal women (from the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial). *Am J Cardiol* 2008;101:1131-1133.

[23] Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101:485-512.

[24] Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-365.

[25] Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama* 1998;280:605-613.

[26] Hwang J, Hodis HN, Hsiai TK, Asatryan L, Sevanian A. Role of annexin II in estrogen-induced macrophage matrix metalloproteinase-9 activity: the modulating effect of statins. *Atherosclerosis* 2006;189:76-82.

[27] Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E (1997) A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997;48:1517-1521.

[28] LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2001;285:1489-1499.

[29] MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, Mathias J, Ramsay EN, Ryan P, Stocks NP, Taylor AW. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006;13:28-36.

[30] Manson JE, Baskus SS. Invited commentary: hormone therapy and risk of coronary heart disease why renew the focus on the early years of menopause? *Am J Epidemiol* 2007;166:511-517.

[31] Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.

[32] Matthews K, Cauley J, Yaffe K, Zmuda JM. Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women. *J Am Geriatr* 1999;47:518-523.

[33] Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005;308:1583-1587.

[34] Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002;53:605-619.

[35] Miller VM, Mulvagh SL. Sex steroids and endothelial function: translating basic

science to clinical practice. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:263-270.

[36] Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC, Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-1501.

[37] Pike CJ. Estrogen modulates neuronal Bcl-xL expression and beta-amyloid-induced apoptosis: relevance to Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1999;72:1552-1563.

[38] Rapp PR, Morrison JH, Roberts JA. Cyclic estrogen replacement improves cognitive function in aged ovariectomized rhesus monkeys. *J Neurosci* 2003;23:5708-5714.

[39] Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:713-716.

[40] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Jr, Roger VL, Melton LJ, 3rd, Rocca WA. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15-23.

[41] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ, 3rd (2007) Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-1083.

[42] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:321-333.

[43] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *Jama* 2007;297:1465-1477.

[44] Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger

and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791-804.

[45] Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-554.

[46] Sherwood A, Bower JK, McFetridge-Durdle J, Blumenthal JA, Newby LK, Hinderliter AL. Age moderates the short-term effects of transdermal 17beta-estradiol on endothelium-dependent vascular function in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1782-1787.

[47] Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama* 2004;291:2947-2958.

[48] Simoncini T, Scorticati C, Mannella P, Fadiel A, Giretti MS, Fu XD, Baldacci C, Garibaldi S, Caruso A, Fornari L, Naftolin F, Genazzani AR. Estrogen receptor alpha interacts with Galpha13 to drive actin remodeling and endothelial cell migration via the RhoA/Rho kinase/moesin pathway. *Mol Endocrinol* 2006;20:1756-1771.

[49] Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1340-1344.

[50] 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* 1996;348:429-432.

[51] Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:387-393.

[52] Williams JK, Anthony MS, Honore EK, Herrington DM, Morgan TM, Register TC, Clarkson TB. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:827-836.

[53] Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:289-295.

[54] Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *Jama* 2002;288:2123-2129.

[55] Zanger D, Yang BK, Ardans J, Waclawiw MA, Csako G, Wahl LM, Cannon RO 3rd.

Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1797-1802.

[56] Zhao L, O'Neill K, Diaz Brinton R. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for the brain: current status and remaining challenges for developing NeuroSERMs. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;49:472-493.