

Saleh RNM et al.

Hormone replacement therapy is associated with improved cognition and larger brain volumes in at-risk APOE4 women: results from the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPAD) cohort.

Alzheimers Res Ther. 2023 Jan 9;15(1):10.

BACKGROUND

Les femmes sont plus susceptibles de développer une démence d'Alzheimer. Une femme de 65 ans a un risque sur six de développer une démence d'Alzheimer au cours de sa vie (contre un risque sur onze pour un homme). Le risque de développer une démence d'Alzheimer est deux fois plus élevé que le risque de développer un cancer du sein chez les femmes dans la soixantaine. Les troubles cognitifs liés à la maladie d'Alzheimer sont significativement plus prononcés chez les femmes que chez les hommes. Il existe plusieurs explications à cette différence entre les sexes, notamment des différences au niveau de la réserve cognitive, de la résilience ainsi que de la génétique (apolipoprotéine (Apo)-E4) [1]. Le gène ApoE est un facteur de risque pour la démence d'Alzheimer en fonction de la constellation allélique (E2, E3 et E4). E3 est la variante la plus fréquente. E4 est associée à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer. Porteurs hétérozygotes de la combinaison d'allèles E3/4 (env. 20-25% de la population) ont un risque de démence à vie environ 3 fois plus élevé par rapport aux porteurs E3/3 (environ 60% de la population). Les porteurs homozygotes E4/4 (environ 2% de la population) ont un risque jusqu'à 10 fois plus élevé de développer une démence de type Alzheimer. Les porteurs hétérozygotes ou homozygotes de l'E2 avec les combinaisons E2/3 et E2/2 (ensemble environ 5% de la population) ont un risque plus faible de développer la maladie. Les études menées jusqu'à présent sur l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (THS) pour la prévention de la démence d'Alzheimer sont contradictoires. L'objectif de la présente étude était d'examiner le rôle modulateur du génotype APOE et de l'âge au début du THS sur l'hétérogénéité de la réponse cognitive au THS [2].

RÉSUMÉ

L'étude de cohorte prospective EPAD (European Prevention of Alzheimer's Dementia) a débuté en 2015. Son objectif principal est de développer des modèles longitudinaux sur l'ensemble de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Seules les personnes âgées de plus de 50 ans et sans diagnostic de démence ont été incluses au début de l'étude. Pour la présente analyse, les données de base des participantes de la cohorte EPAD ont été utilisées (au total n=1906, femmes=1074, 56,3%). A l'aide de modèles ANCOVA, l'influence indépendante et interactive du génotype APOE et du THS sur des tests cognitifs sélectionnés tels que le MMSE (Mini-Mental State Examination), le RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status), le test de Four Mountain (FMT) et le test du chariot de supermarché (SMT) ainsi que sur le volume du lobe temporal médian (MTL) par IRM a été examinée. L'influence de l'âge au début du THS selon le statut de porteur APOE4 sur les résultats cognitifs mentionnés et sur l'IRM a été étudiée à l'aide de modèles de régression linéaire multiples. Les participantes étaient âgées en moyenne de 65 ans. 399 (37,2%) étaient porteuses de la mutation ApoE4. Celles-ci ne se distinguaient pas des femmes non porteuses de la mutation ApoE4 en termes de niveau d'éducation, de statut matrimonial et de prévalence de la médication cardiovasculaire. La majorité de la cohorte totale (environ 92%) n'avait jamais utilisé de THS. Les utilisatrices restantes de THS (n=83) avaient commencé le THS à 56 ans en moyenne et l'avaient utilisé pendant 7.5 ans en moyenne. Les porteuses de la mutation APOE4 ayant suivi un THS (n=31) avaient l'indice RBANS le plus élevé (=le meilleur) pour la mémoire retardée (interaction P-APOE*HRT=0,009) par rapport aux porteuses de mutation non APOE4 sans THS respectivement les personnes sans mutation APOE4. Elles avaient également des volumes entorhinaux (gauche) et amygdaliens (droit et gauche) supérieurs de 6 à 10 % (P-interaction=0,002, 0,003 et 0,005, respectivement). Un démarrage tôt du THS n'était associé à des volumes hippocampiques droit et gauche significativement plus importants que chez les femmes porteuses de la mutation APOE4. Les auteurs concluent que le THS pourrait éventuellement être une stratégie ciblée efficace pour réduire le risque à vie plus élevé de démence d'Alzheimer dans le groupe à risque des porteuses de mutation APOE4. Ils nuancent toutefois leur propos en précisant qu'une confirmation des résultats dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé avec un recrutement prospectif basé sur le génotype APOE est nécessaire pour établir le lien de causalité.

COMMENTAIRE

Seules les femmes présentant un risque génétique élevé semblent donc avoir bénéficié du THS en ce qui concerne leurs performances cérébrales. C'est tout à fait plausible, car les porteurs de la mutation APOE4 sont touchés plus tôt par le déclin cognitif. Les effets positifs d'un THS se font probablement plus sentir ici que chez les personnes ayant un meilleur patrimoine génétique, chez lesquelles un déclin cognitif est en soi moins probable. Les effets protecteurs des hormones sur le cerveau se manifestent apparemment surtout dans une fenêtre temporelle favorable. Selon cette hypothèse, le cerveau devient "moins sensible" aux hormones exogènes lorsque la production d'hormones par l'organisme remonte à plus longtemps. En revanche, si un THS est commencé peu de temps après la ménopause, il peut avoir des effets positifs sur le cerveau. Il est donc logique de se demander si toutes les femmes doivent être testées pour déterminer si elles sont porteuses de la mutation APOE4. Comme le test génétique n'a qu'une sensibilité et une spécificité de 65% et 68% respectivement, la réponse est "non". En dehors de cela, l'étude présente quelques faiblesses : 1) les données ont été analysées de manière rétrospective. Il n'est donc pas clair si les porteuses de la mutation APOE4 ont obtenu de meilleurs résultats en raison du THS ou d'autres facteurs qui n'ont pas été pris en compte. 2) Le nombre de cas d'utilisatrices de THS dans le groupe des porteuses de mutation APOE4 est très faible (n=31). 3) Aucune information précise n'est donnée sur les préparations HRT. Que peut donc faire une femme en attendant pour limiter son risque de démence d'Alzheimer ? Les mesures suivantes sont recommandées : veiller à une bonne formation, activité cognitive et physique, arrêt de la nicotine, éviter ou traiter l'obésité, la dépression, le stress, le diabète sucré, les traumatismes crâniens, l'hypertension, réduire la consommation d'alcool, éliminer les problèmes auditifs et rechercher des contacts sociaux [3].

RÉFÉRENCES

- [1] Laws, K.R., K. Irvine, and T.M. Gale
Sex differences in Alzheimer's disease.
Curr Opin Psychiatry, 2018. 31(2): p. 133-139.
- [2] Saleh, R.N.M., et al.
Hormone replacement therapy is associated with improved cognition and larger brain volumes in at-risk APOE4 women: results from the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPAD) cohort.
Alzheimers Res Ther, 2023. 15(1): p. 10.
- [3] Yu, J.T., et al.
Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020. 91(11): p. 1201-1209.

ÉDITEUR

Deutsche Menopause
Gesellschaft e.V.
Präsidentin:
Dr. Katrin Schaudig

RÉDACTION

Prof. Dr. Petra Stute
Leitende Ärztin Gyn. Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Inselspital, 3010 Bern

ADMINISTRATIONS

DMG e.V. und SGEM
Anne Becker, D-35041 Marburg
Email: Info-DMG@email.de
administration@meno-pause.ch