

# Le traitement hormonal substitutif à long terme diminuerait l'incidence de la maladie d'Alzheimer après 80 ans

L'incidence de la maladie d'Alzheimer augmente significativement chez les femmes après 80 ans, par rapport aux hommes du même âge. La chute de production d'oestrogène au moment de la ménopause pourrait en partie expliquer ces différences. Les oestrogènes sont en effet connus pour leurs effets neuro-protecteurs, notamment grâce à une inhibition de la formation de peptide  $\beta$ -amyloïde, une protection des cellules nerveuses contre le stress oxydatif et une diminution des risques vasculaires. Chez les hommes, ces systèmes de protection seraient maintenus plus longtemps grâce à la conversion dans le cerveau de la testostérone en oestradiol. Si effectivement les oestrogènes ont un rôle préventif dans la dégénérescence neuronale, on s'attendrait à ce qu'un traitement hormonal substitutif de la ménopause puisse réduire l'incidence de la maladie d'Alzheimer.

Cette hypothèse a été testée dans la *Cache County Study*, une étude prospective longitudinale sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer et des autres démences au regard des facteurs génétiques et environnementaux. Entre 1995 et 1997, les cas de démences ont été diagnostiqués sur une cohorte de personnes âgées résidant à Cache County dans l'état de l'Utah aux USA. Parallèlement, un génotypage de l'APOE était réalisé sur chaque sujet à partir d'ADN issu de cellules buccales. Pour les femmes, le suivi ou non d'un traitement hormonal substitutif était relevé, ainsi que sa durée, sa nature et son dosage. Trois ans plus tard, entre 1998 et 2000, les nouveaux cas de démences étaient diagnostiqués selon la même procédure. Les participants étaient d'abord soumis à un MMS. Pour ceux qui ne pouvaient pas répondre, leur entourage direct était interrogé en utilisant le Dementia Questionnaire. En cas de suspicion de troubles cognitifs, les sujets étaient soumis à une batterie

de tests neuropsychologiques, à un examen neurologique, ainsi qu'à des analyses biologiques, afin d'identifier les cas réels de démence et plus particulièrement les maladies d'Alzheimer.

Sur l'ensemble de l'étude, 185 cas de démences ont été diagnostiqués. Cent vingt-trois l'ont été chez les femmes pour une population initiale de 1889 personnes âgées en moyenne de 74,5 ans, et 62 cas ont été mis en évidence chez les hommes pour une cohorte de 1357 participants de 73,2 ans d'âge moyen. Une peu plus de la moitié des femmes (56,4%) suivait un traitement hormonal substitutif depuis plusieurs années. Ces dernières ont été réparties en trois catégories selon la durée du traitement : moins de trois ans, de 3 à 10 ans, ou plus de 10 ans.

Jusqu'à l'âge de 80 ans, l'incidence de la maladie d'Alzheimer était identique dans les deux sexes. Après 80 ans, ce risque était deux fois plus important chez les femmes que chez les hommes, mais moins important chez les femmes recevant un traitement substitutif que chez celles qui n'étaient pas traitées. Cet effet de la supplémentation hormonale était indépendant de la présence d'un ou deux allèles  $\epsilon 4$  du gène de l'APOE.

En revanche, l'incidence de la maladie d'Alzheimer était fortement corrélée à la durée du traitement substitutif. Les femmes ayant suivi une supplémentation depuis plus de 10 ans avaient le même risque de démence que les hommes. Ce risque était alors 2,5 fois plus faible que celui des femmes qui n'étaient pas traitées, alors qu'un traitement d'une durée inférieure à 10 ans ne semblait pas avoir d'effet significatif sur l'incidence des démences. Ces données suggèrent que le traitement hormonal substitutif à long terme aurait un effet préventif, mais non curatif, sur les risques de développer une maladie d'Alzheimer.

L. Teillet  
Hôpital Sainte-Périne, Paris.

Durée du traitement substitutif	Probabilité de développer une maladie d'Alzheimer (intervalle de confiance à 95%)
moins de 3 ans	0,82 (0,38-1,57)
de 3 à 10 ans	0,60 (0,26-1,22)
plus de 10 ans	0,41 (0,17-0,86)



P.P. Zandi, M.C. Carlson, B.L. Plassman, K.A. Welsh-Bohmer, L.S. Mayer, D.C. Steffens and J.C. Breitner. **Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women. The Cache County Study.** JAMA 2002; **288**: 2123-2129.