

Effet du traitement hormonal substitutif sur le système nerveux central

G. ANDRÉ
(Strasbourg)

Résumé

L'examen de l'ensemble des études épidémiologiques, pour la plupart issues de la WHI, peut faire douter d'un effet favorable du THS (traitement hormonal substitutif) sur le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer (MA). Ces résultats peu favorables étaient inattendus, compte tenu des données des études observationnelles qui trouvaient constamment une réduction du risque de MA avec un THS. L'utilisation majoritaire de la MPA, progestatif neuro- et vasculo-toxique, et l'âge tardif de la mise en route du traitement expliquent en partie ces résultats décevants. La fenêtre d'intervention, essentielle pour la prévention cardiovasculaire, est également déterminante pour la prévention du déclin cognitif. Il semble malheureusement impossible d'imaginer une étude épidémiologique démonstrative qui devrait durer au moins 20 ans compte tenu de l'âge tardif de l'apparition de la MA. Vieillesse cardiovasculaire et MA partagent les mêmes facteurs de risque. L'effet favorable cardio-métabolique (avec notamment une réduction du risque de diabète) d'un THS prescrit dans la fenêtre d'intervention donne une place au traitement hormonal dans la prévention du vieillissement vasculaire et sans doute aussi cérébral, en complément bien sûr d'une bonne hygiène de vie qui demeure le pilier essentiel de cette prévention.

15 boulevard Ohmacht - 67000 Strasbourg

Correspondance : gabriel.andre2@wanadoo.fr

Mots clés : maladie d'Alzheimer, déficit cognitif léger, Women's Health Initiative, THS, MPA, SERM, ménopause, fenêtre d'intervention

Déclaration publique d'intérêt

Exposés et conférences pour Besins, Teva, Gedeon Richter, Bayer Schering. Pas d'autres conflits.

Concernant l'effet du THS sur le système nerveux central (SNC), c'est avant tout son impact sur le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer que nous envisagerons. Nous examinerons d'abord en détail les résultats des principales études épidémiologiques dont bon nombre sont issues de la WHI (*Women's Health Initiative*). La principale donnée de la WHIMS (*Women's Health Memory Study*) a été de montrer que l'association ECE+MPA (estrogènes conjugués équins et médroxyprogestérone acétate) augmentait le risque de démence chez les femmes de plus de 65 ans, mais pas celui de déficit cognitif léger (DCL). Ces résultats concernant la démence étaient inattendus compte tenu des données des études observationnelles qui trouvaient constamment une réduction du risque de maladie d'Alzheimer (MA) avec un THS contenant des estrogènes (Eg). Nous ne savons toujours pas avec certitude si un traitement hormonal administré à des femmes jeunes, au début de leur ménopause, pourrait diminuer le risque de démence ou si les résultats de la WHIMS devraient être généralisés aux femmes plus jeunes. Compte tenu de la difficulté de mettre en place une étude de prévention primaire pour répondre à cette question, une autre approche a été de mesurer l'impact du traitement hormonal sur les tests cognitifs, et particulièrement sur la mémoire verbale qui peut être considérée comme un signe annonciateur du risque de démence. L'étude WHISCA (*WHI of Cognitive Aging*) a montré que l'association ECE+MPA était délétère sur la mémoire verbale alors que les estrogènes conjugués équins administrés seuls étaient sans influence sur la

cognition. Ces données ont été retrouvées dans plusieurs études randomisées. L'impact négatif apparent de l'association ECE+MPA ne semble pas âge-dépendant. Des études ultérieures sont absolument nécessaires pour mieux appréhender l'impact des différents traitements hormonaux de la ménopause (THM) sur la démence et le déclin cognitif. Si les résultats des études épidémiologiques apparaissent assez décevants pour le THS, nous verrons dans un deuxième temps qu'il y a des raisons d'espérer, d'abord à la lumière de quelques autres études cliniques récentes et pertinentes. Nous examinerons ensuite les données de l'imagerie ; les quelques résultats encourageants dont nous disposons font penser qu'il s'agit là du meilleur outil pour préciser l'impact du THS sur le SNC. Enfin, l'effet favorable du THS sur le système cardiovasculaire concerne aussi le déclin cognitif, la MA et le vieillissement vasculaire qui partagent les mêmes facteurs de risque.

Les principaux résultats de la WHI ont été publiés en 2002 et en 2004 [1, 2]. Par la suite deux études ancillaires, la WHIMS et la WHISCA, ont amené de nouvelles informations importantes sur l'impact du THS sur le déclin cognitif et la démence. Bien que les mécanismes et les effets semblent être parallèles dans ces deux situations, ce n'est ni certain, ni démontré. Pour cette raison, nous envisagerons de façon dissociée d'abord les effets des hormones sur le risque et les symptômes de démence, puis sur la cognition et le déclin cognitif.

I. LA DÉMENCE

Les capacités cognitives de chacun s'amenuisent avec l'âge. La démence est un déclin cognitif majeur qui affecte les fonctions personnelles, familiales et sociales et des individus. La MA est la première cause de démence [3]. Cette affection touche majoritairement les femmes et deux fois plus de femmes que d'hommes sont atteints par cette maladie. Cette différence, en termes de sexe-ratio, est due pour une bonne part au fait que l'espérance de vie est plus longue chez la femme ; il y a donc davantage de femmes très âgées et c'est dans le grand âge que la MA est la plus fréquente. Deux autres faits contribuent à cette différence : au moment du diagnostic, la survie de la femme est plus longue par rapport à l'homme [4] et la plupart des études [5] suggèrent que l'incidence de la maladie d'Alzheimer est plus importante chez la femme.

1.1. Avant la WHI

Cette apparente différence, selon le sexe, dans la prévalence et l'incidence de la MA, et la constatation que les femmes atteintes de MA pouvaient avoir une plus grande difficulté à exécuter des tâches cognitives [6, 7] ont fait penser qu'il pouvait y avoir une relation entre hormones et MA. Ces 20 dernières années, plus de 20 études observationnelles ont examiné le lien entre la prise d'un THS et le risque ultérieur de développer une MA [8-11]. Les méta-analyses précédant la WHI ont trouvé une association entre une prise d'hormones et une réduction du risque de MA [12, 13] d'environ 40 %. Ces études observationnelles étaient sous-tendues par une forte plausibilité biologique : les Eg ont des effets neurotrophiques et neuroprotecteurs [14], l'estradiol (E2) intervient de façon favorable sur des points métaboliques et biochimiques précis [15, 16] impliqués dans la pathogénie de la MA. Les études animales et fondamentales ont cependant clairement montré des différences d'effets entre les progestatifs [17] sur le SNC, notamment concernant la MPA [18] par rapport à la progestérone et aux autres progestatifs. Comme nous le verrons plus loin, les études randomisées nous informent surtout sur les effets cognitifs de la MPA, progestatif le plus utilisé dans le monde et largement majoritaire aux États-Unis d'où proviennent la plupart des études. Les Eg n'ont pas non plus un effet univoque, E2 n'est pas superposable à ECE, les Eg seuls ou en association avec un progestatif ont des effets différents ; il en est de même pour l'administration du progestatif de façon cyclique ou continue... La très grande variété des combinaisons thérapeutiques possibles ne contribue pas à clarifier la situation et nous manquons cruellement d'études comparatives.

Les études d'intervention concernant les femmes avec une MA ont donné des résultats divergents. Certaines études d'observation concernant des femmes avec une MA recevant un THS ont montré que leurs symptômes étaient plus modérés que celles qui ne recevaient pas d'hormones [19-21]. Cependant plusieurs des études cliniques, petites mais bien menées, n'ont pas trouvé d'amélioration chez les femmes traitées par Eg comparativement au placebo [22, 23]. Quoi qu'il en soit, il est aujourd'hui admis qu'il n'y a pas de place pour le THS en prévention secondaire lorsque le déclin cognitif est déjà présent.

I.2. Démence et déclin cognitif léger dans la WHI

Nous n'insisterons pas sur les caractéristiques de cette étude [1] qui a déjà fait l'objet de très nombreux commentaires. Rappelons tout de même qu'il s'agit d'une très vaste étude randomisée avec 2 bras (patientes avec un utérus et femmes hystérectomisées), avec administration d'une association orale fixe ECE 0,625 mg/j + MPA 2,5 mg/j ou ECE 0,625 mg/j *versus* placebo, à des femmes post-ménopausées âgées de 50 à 79 ans (moyenne d'âge 63 ans). Cette étude est soi-disant une étude de prévention primaire, mais il est permis d'en douter car beaucoup de femmes étaient obèses, hypertendues, diabétiques, hypercholestérolémiques...

La WHIMS est une étude ancillaire issue de la WHI, mais s'adressant à des patientes de plus de 65 ans (moyenne d'âge 72 ans). Son objectif était d'évaluer l'incidence de toutes les causes de démence à travers un screening cognitif annuel et ce sur une durée de quatre ans. Les femmes ayant un score cognitif sous la moyenne étaient soumises à des tests neuropsychologiques plus complets et à des investigations diagnostiques complémentaires. Le DCL était un objectif secondaire. Les résultats de la WHIMS ont été rapportés en 2003 et 2004 [24, 25]. Les femmes ont été recrutées à partir de 39 des 40 centres participant à la WHI, ce qui représente 92 % de celles potentiellement éligibles. En raison de l'arrêt prématuré de la WHI, son étude mère, un nombre relativement modeste de démences a été diagnostiqué, ce qui a malheureusement réduit de façon conséquente la puissance de cette étude.

Dans les deux bras de la WHIMS, il y avait au total 108 cas de démence. Pour moitié il s'agissait de MA, mais compte tenu du nombre de cas relativement modeste, seuls les résultats globaux des démences ont été envisagés. Ni le bras ECE+MPA, ni celui ECE seul n'ont montré la réduction attendue du risque de démence. Au contraire l'incidence des démences a été trouvée augmentée pour les femmes prenant un traitement actif. Le RR était doublé environ pour les femmes du groupe ECE+MPA et augmenté de 50 % dans le groupe ECE seul. La différence n'était toutefois significative que dans le groupe E+P (estrogène + progestatif) [24, 25]. En risque absolu, cela fait 12 cas supplémentaires de démence pour 1 000 femmes utilisant ECE+MPA durant cinq ans et 6 cas supplémentaires pour 1 000 femmes utilisant ECE seuls durant cinq ans. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le DCL. Toutefois, comme attendu, les femmes qui ont développé une démence étaient celles plus âgées et celles ayant des performances cognitives plus faibles au début de l'étude.

1.3. Après la WHI

Après la publication de la WHIMS, de nouvelles études ont tenté de comprendre le pourquoi de cette aggravation du risque dans la WHIMS.

1.3.a. L'imagerie cérébrale après la WHIMS

À la fin de la WHIMS, une étude d'imagerie cérébrale par IRM a été entreprise dans 14 centres. Toutes les femmes étaient éligibles à l'exception de celles ayant des contre-indications. Chez 1 403 femmes, les données IRM ont été obtenues en moyenne 8 ans après la randomisation et respectivement 3 ans (ECE+MPA) et 1,4 ans (ECE seul) après la fin de la WHIMS [26]. L'objectif principal était l'évaluation du volume des lésions ischémiques sur les images cérébrales. Aucune différence significative entre les femmes recevant un traitement hormonal et celles recevant un placebo n'a été trouvée. Un objectif secondaire était l'évaluation du volume cérébral total et régional avec des images en pondération T1. Des petites différences, mais significatives, ont été montrées en faveur du placebo pour le lobe frontal (+ 2,4 ml) et le volume de l'hippocampe (+ 0,1 ml) [27]. Les résultats ont été identiques pour les deux groupes de traitement. Remarquons que moins de la moitié (49 %) des patientes volontaires pour la WHIMS l'ont été aussi pour l'étude d'imagerie IRM [28]. Ce biais de sélection entache quelque peu la validité des résultats de l'étude randomisée originale. Un sous-groupe de 53 femmes, chez lesquelles étaient apparus une démence ou un DCL, a fait l'objet d'une analyse particulière [29]. Pour les patientes qui avaient pris un traitement hormonal, le déclin cognitif était associé de façon significative à un plus petit volume cérébral (- 20,7 ml) et à un volume de l'hippocampe plus réduit (- 1,0 ml), et ce comparativement aux femmes sans déclin cognitif. Il n'y avait pas non plus ici de différence dans le volume des lésions ischémiques. Les conclusions des investigateurs de l'étude sont de rapporter à l'atrophie cérébrale et non à une ischémie cérébrale subclinique, le déclin cognitif observé chez les femmes recevant des œstrogènes conjugués [26, 29].

1.3.b. Fenêtre d'intervention et risque de MA

Les résultats de la WHIMS [30] ne sont pas nécessairement applicables lorsqu'un traitement hormonal est prescrit à des femmes ménopausées plus jeunes. Rappelons que les patientes avant 65 ans n'étaient pas éligibles pour la WHIMS. L'hypothèse de la fenêtre de l'intervention postule que les effets d'un traitement œstrogénique

exogène sur le risque de démence sont dépendants de l'âge des femmes et de la proximité de la ménopause. Ainsi un traitement hormonal prescrit chez des femmes post-ménopausées jeunes pourrait réduire le risque de démence au contraire d'une prescription chez celles qui sont plus âgées. Cette hypothèse est confortée par les études d'observation qui retrouvent presque constamment un lien entre hormonothérapie et réduction du risque de MA [12, 13]. La plupart des études d'observation ont comparé des femmes ayant utilisé un traitement hormonal à des femmes qui n'ont pas été traitées. La plupart des femmes auxquelles a été prescrit un traitement l'ont reçu pour un temps limité à proximité de la ménopause. Les associations rapportées dans ces études sont donc avant tout le fait d'une utilisation hormonale antérieure chez des femmes relativement jeunes.

Intéressons-nous aux quelques études d'observation ayant spécifiquement envisagé que les résultats pourraient varier suivant le moment et l'âge de prescription du THS. La Cache County Study [11] a été publiée 2 ans avant la WHIMS. Un groupe de femmes sans atteinte cognitive, de moyenne d'âge de 73 ans, a été observée durant trois ans de façon prospective. Un THS antérieur, prescrit en post-ménopause immédiat, est associé à une réduction du risque de MA (HR 0,3 (0,2-0,7)), alors qu'un traitement hormonal en cours (le plus souvent prescrit plus tardivement) ne l'est pas (HR 1,1 (0,6-1,9)) [11]. Un an après la publication de la WHIMS, l'étude MIRAGE, étude cas-contrôle, a démontré pour la première fois une interaction entre l'âge des femmes et un effet différent du THS sur la MA [31]. Lorsque les résultats étaient examinés selon l'âge par tercile, les femmes post-ménopausées les plus jeunes (âgées de 50 à 63 ans) qui ont pris un THS ont un risque réduit de MA (OR 0,35 (0,2-0,7)). Pour les femmes plus âgées des 2 terciles supérieurs, l'association n'est plus significative, OR 0,9 (0,5-1,5) et OR 1,0 (0,6-1,6). L'interprétation que l'on peut faire de cette interaction avec l'âge est en accord avec l'hypothèse de la fenêtre d'intervention, une protection étant trouvée lorsque le traitement est débuté à un âge proche de la ménopause. L'analyse des données concernant une utilisation hormonale antérieure chez les femmes participant à la WHIMS [32] est tout à fait en accord avec les résultats de la Cache County Study. Les femmes qui ont signalé une prise de THS avant leur entrée dans la WHIMS, donc à un âge jeune, à proximité de la ménopause, ont eu un risque de MA significativement réduit durant l'étude WHIMS (HR 0,35 (0,2-0,9)), et ce indépendamment du bras dans lequel elles étaient, THS ou placebo. Cet effet protecteur (administration précoce) est en opposition avec les effets délétères des ECE durant l'essai clinique lui-même (administration

tardive), mais il ne saurait obérer les résultats globaux de l'étude [25]. Plus récemment les investigateurs d'une grande étude en Caroline du Nord se sont aussi intéressés au risque de démence en fonction du moment de l'administration d'un THS. La première évaluation était basée sur la prise ou non d'un traitement par l'interrogatoire des femmes alors âgées en moyenne de 49 ans. La seconde, trois ans plus tard, tenait compte uniquement des registres de pharmacie. Plus de 1 500 femmes ont eu un diagnostic de démence. Comparativement à celles qui n'ont jamais pris d'hormone, celles qui ont été traitées à un âge relativement jeune ont un risque réduit (HR 0,7 (0,6-0,9)), alors que les femmes chez lesquelles un traitement hormonal a été instauré à un âge plus avancé ont un risque augmenté (HR 1,5 (1,1-2,0)) [33].

L'ensemble de ces résultats nous fait penser que l'hypothèse de la fenêtre d'intervention bien établie pour le risque cardiovasculaire est également applicable au risque de MA. Il n'est cependant pas possible de démontrer formellement que les résultats de la WHIMS trouvés pour des femmes de plus de 65 ans ne s'appliquent pas aux femmes ménopausées plus jeunes, donc que le THS ne protégerait pas de la démence quel que soit l'âge de son administration. Nous ne pouvons pas non plus prendre pour argent comptant les résultats des études observationnelles (non randomisées) en faveur d'une réduction du risque de MA chez les utilisatrices d'un THS à un plus jeune âge [34]. Il s'agit là d'un sujet de controverse récurrent, les études d'observation pouvant toujours être suspectées de pollution par des facteurs confondants inconnus, en particulier ceux en relation avec une meilleure santé ou un meilleur mode de vie (le biais de l'utilisateur sain).

1.3.c. D'autres composés qui interfèrent avec les récepteurs aux estrogènes (RE)

D'autres traitements ayant un effet sur les RE sont susceptibles d'affecter le risque de démence. En particulier le raloxifène (RLX), un SERM non stéroïdien, peut être prescrit en post-ménopause pour traiter et prévenir l'ostéoporose. Il est également susceptible de prévenir le risque de cancer du sein invasif chez les femmes ayant une ostéoporose. Ses effets sur le SNC diffèrent de l'E2. Dans une étude multicentrique [35] chez des femmes ménopausées ostéoporotiques (moyenne d'âge de 66 ans), une dose élevée de RLX (120 mg/j) était associée à une diminution du risque de démence ou de déclin cognitif léger (HR 0,7 (0,5-1,01)). Il y a peu de données concernant le risque de démence pour les autres SERM (tamoxifène, bazedoxifène, lasofoxfifène...), les isoflavones qui ont un effet SERM-like ou pour la tibolone.

II. LE DÉCLIN COGNITIF LIÉ À L'ÂGE

II.1. Le déclin cognitif lié à l'âge dans la WHI

Une étude ancillaire de la WHI, l'étude WHISCA, est la plus grande étude évaluant l'impact du THS sur la mémoire et les autres fonctions cognitives [36]. Les résultats portant sur 1 416 femmes (moyenne d'âge 74 ans) dans le bras ECE+MPA ont été publiés en 2006 [37], et les résultats concernant 886 femmes (moyenne d'âge de 74 ans) dans le bras ECE seul ont été publiés en 2009 [38]. Pour intéressants qu'ils soient, les résultats de l'étude WISCA ont une limite importante car le bilan cognitif de départ a été réalisé trois ans après randomisation et traitement. Cet essai va donc évaluer les modifications cognitives de patientes déjà sous traitement au départ. L'objectif premier de WHISCA était l'évaluation longitudinale des modifications de la mémoire pour des listes de mots et des figures géométriques (mémoire verbale et mémoire visuelle).

La mémoire verbale a été trouvée significativement diminuée chez les femmes ayant un traitement E+P (estrogène+progestatif) *versus* placebo ($p = 0,009$) [37] après un suivi d'un an et quatre mois. Au contraire, la mémoire visuelle s'améliorait avec le temps ($p = 0,012$). Quoi qu'il en soit, ces résultats suggèrent que les effets de l'association ECE+MPA dépendent du type de mémoire testée. Le résultat négatif sur la mémoire verbale de ECE+MPA est en accord avec d'autres études [39]. Ces résultats sont aussi en accord avec l'augmentation du risque de démence trouvé dans la WHIMS [24] dans le bras ECE+MPA. Compte tenu du fait qu'un déficit de mémoire verbale est un des signes les plus précoces prédictifs de maladie d'Alzheimer [40, 41], il y a là une certaine logique.

Les résultats du bras ECE seul de la WHISCA [38] contrastent avec ceux du bras E+P. Après un suivi moyen de 2,7 ans il n'y avait aucune différence significative, ni aucune tendance comparativement au placebo pour les mémoires verbales et visuelles. L'ensemble de ces résultats indique que les Eg seuls n'ont pas d'impact positif ou négatif sur la fonction cognitive chez les femmes âgées sans utérus.

II.2. Le déclin cognitif lié à l'âge après la WHI

Plusieurs études randomisées publiées après la WHIMS ont retrouvé une neutralité des Eg sur les fonctions cognitives chez les

femmes âgées en post-ménopause. Ces résultats ont été obtenus indépendamment des préparations et des doses. Les études ont été faites avec de très faibles doses d'E2 transdermique (0,014 mg/j, n = 417) [42], un E2 oral (1 mg/j, n = 460) [43], un E2 oral (2 mg/j, n = 115) [44], un E2 transdermique faiblement dosé (0,25 mg/j, n = 57) [45]. Mais la question de l'effet sur la mémoire d'un Eg seul chez les femmes ménopausées plus jeunes n'est pas clairement tranchée. De petites études chez des femmes jeunes ovariectomisées suggèrent un bénéfice sur la mémoire verbale [46, 47]. Une autre étude trouve un effet favorable sur les fonctions préfrontales [48], une étude contrôlée *versus* placebo avec l'E2 transdermique (0,05 mg/j) trouve un bénéfice également pour les fonctions préfrontales, mais pas pour la mémoire verbale [49].

L'étude COGENT (*Cognitive Complaints in Early Menopause Trial*) se propose de répondre à un point critique [50], celui de savoir si les effets délétères de l'association ECE+MPA sur la mémoire verbale pourraient être dus à l'âge avancé des femmes. Avec un échantillon de 180 femmes, l'étude COGENT est l'étude randomisée la plus importante évaluant ECE+MPA *versus* placebo chez des femmes jeunes (âgées de 45 à 55 ans) en post-ménopause. Elle comprend une batterie de tests similaires à celle de la WHICA et les premiers résultats de la COGENT indiquent une tendance nette, celle d'un impact négatif de E+P sur la mémoire verbale. Ces résultats montrent que l'effet délétère de ECE+MPA sur la mémoire est aussi retrouvé chez les femmes en post-ménopause plus jeunes et qu'il n'y a pas de fenêtre d'intervention pour cette association délétère sur la mémoire verbale quel que soit l'âge. Ces données ont été confirmées par une étude randomisée [51] chez des femmes ayant des bouffées de chaleur modérées à sévères avec un traitement ECE+MPA sur 12 mois.

L'étude KEEPS [52] (*Kronos Early Estrogen Prevention Study*) s'adresse avant tout à des femmes jeunes, âgées de 42 à 58 ans, dans les trois ans qui suivent leur dernière menstruation. Elle a pour but l'évaluation de l'effet cardiovasculaire et cognitif d'un THS administré dans la fenêtre d'intervention. Cette étude multicentrique randomisée *versus* placebo sur cinq ans a comparé l'effet de 0,45 mg/j d'ECE à 50 µg/sem. d'E2 transdermique, chacun étant associé de façon cyclique à la progestérone micronisée 200 mg, 12 jours chaque mois. Les résultats ont montré une neutralité sur le plan cognitif pour le THS au contraire de la WHIMS. L'absence d'effet protecteur cardiovasculaire (CV) et cognitif dans l'étude KEEPS peut paraître décevante. La très bonne santé des femmes au départ, sélectionnées sans aucun facteur de risque, explique probablement ces résultats. L'amplitude de la

dégradation des fonctions vasculaires et cognitives était trop faible pour mettre en évidence un éventuel bénéfice thérapeutique.

Nous avons vu que le RLX (120 mg/j) était efficace sur le DCL. L'analyse détaillée des données cognitives concernant RLX a montré une tendance vers un moindre déclin de la mémoire verbale et de l'attention [53]. De même, le RLX (60 mg/j) améliore significativement la mémoire verbale sur une période de 12 mois dans une étude randomisée [54] *versus* placebo comprenant 213 femmes âgées de 70 ans ou plus. Ceci est en accord avec les quelques données, certes très limitées, d'imagerie [55, 56]. L'effet favorable des SERMs sur la mémoire verbale va de pair avec un effet œstrogène-like sur l'hippocampe. Mais nous ne disposons malheureusement d'aucune étude comparative SERMs *versus* CEE sur la cognition. Le volet cognitif de l'étude Co-STAR (*Cognition in the Study of Tamoxifen and Raloxifen*) comprend la même batterie de tests que celle utilisée dans l'étude WHISKA [57]. Cette étude a inclus 1 498 femmes âgées de 65 ans ou plus, qui ont été randomisées pour recevoir du RLX (60 mg/j) ou du tamoxifène (20 mg/j). Les résultats montrent un bénéfice majoré avec le RLX comparativement au tamoxifène pour un seul des quatre tests mesurant la mémoire verbale, suggérant une différence d'effet cognitif modeste entre les deux SERMs. Mais comme l'étude WHISKA, la Co-STAR a une importante limite : la première évaluation cognitive a, là aussi, été faite après randomisation. Une autre réserve est l'absence de groupe placebo.

L'examen attentif des études épidémiologiques est, nous venons de le voir, relativement décevant. Il y a cependant des raisons d'espérer.

III. DES RAISONS D'ESPÉRER

L'examen des études épidémiologiques ne permet pas d'apporter une réponse claire concernant la protection du déclin cognitif et de la MA par le THS. Un traitement proposé bien au-delà de la fenêtre d'intervention dans les études randomisées, l'utilisation de la MPA, progestatif vasculo- et neurotoxique, les difficultés à appréhender 20 ou 30 ans plus tard l'éventuel bénéfice d'un traitement donné au moment de la ménopause expliquent ces incertitudes. L'espoir d'un effet bénéfique des estrogènes sur le SNC et son vieillissement est conforté par trois études plus pertinentes, par les données de l'imagerie, et par la démonstration actuellement difficilement contestable d'un effet bénéfique des estrogènes sur le système cardiovasculaire.

III.1. Trois études plus pertinentes

La première est l'étude de la Mayo Clinic qui a suivi durant 27 ans un groupe de plus de 1 000 femmes ayant eu une ovariectomie bilatérale [58]. A été trouvé, ce qui était attendu, un doublement de la mortalité cardiovasculaire chez les femmes ayant perdu le bénéfice de leurs ovaires. Cette même étude comprend un volet concernant le SNC particulièrement intéressant [59] : 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 neuro-protecteur des estrogènes, c'est l'examen du sous-groupe ayant bénéficié d'une estrogénothérapie : 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 estrogénothérapie substitutive permet d'annuler ce risque.

La seconde est la Cache County Study [11], récemment actualisée [60]. Il s'agit d'une étude prospective, maintenant sur 7 ans, de 1 768 femmes ménopausées âgées au départ en moyenne de 73 ans. Cette étude a cherché à évaluer le risque de MA en fonction de la prise ou non d'un THS, en fonction du moment et de la longueur d'administration et du type de traitement prescrit. Les femmes ayant utilisé un THS (E ou E+P) dans les cinq premières années après le début de la ménopause ont une réduction de 30 % du risque de MA (RR 0,70 (0,49-0,99)). Cette réduction est même légèrement majorée si le traitement est poursuivi 10 ans ou plus. Celles qui ont pris un traitement E+P arrêté dans les trois ans précédant le début de l'étude (ECE+MPA prescrit le plus souvent tardivement) ont un risque majoré (RR = 1,93 (0,94-3,96)), risque tout à fait superposable à celui observé dans la WHI (RR = 2,05), dans les mêmes conditions et avec le même traitement. Cette étude apporte un élément fort en faveur de la fenêtre d'intervention pour le SNC. Le recueil des données a été minutieux, il

a été tenu compte des différents facteurs confondants et un suivi prospectif sur 7 ans donne un poids particulier à ces résultats.

Une autre étude est en faveur d'un effet neuroprotecteur des estrogènes lorsque ceux-ci sont initiés au moment de la ménopause naturelle. Il s'agit d'une étude randomisée [61] visant au départ à montrer l'effet favorable des estrogènes sur l'ostéoporose. Quatre cent soixante-dix-neuf femmes ont reçu de l'E2 ou un placebo durant 2 ou 3 ans et ont participé secondairement à un suivi cognitif, les tests étant effectués 5 à 15 ans après l'arrêt du traitement hormonal. Celles qui ont effectivement pris le traitement uniquement durant cette période ont une diminution de 64 % du déclin cognitif 5 à 15 ans après, comparativement au groupe placebo qui n'a jamais pris d'hormone (OR 0,36 (0,15-0,90), $p = 0,03$). Un groupe de femmes a continué le traitement hormonal au terme de l'étude, la diminution du risque de déclin cognitif observé était chez elles de 66 % (OR 0,36 (0,16-0,80), $p = 0,01$). Cette idée qu'un THS, administré quelques courtes années et débuté au moment de la ménopause, puisse apporter une protection cognitive superposable à celle observée avec un traitement plus long suggère que 2 ou 3 ans d'Eg pourraient contribuer à une protection cognitive durable, pour peu que le traitement soit donné au moment de la ménopause. Cette donnée, si elle était confirmée, pourrait influencer grandement la stratégie thérapeutique. Une étude fondamentale [62] chez la rate ovariectomisée va dans ce sens. Après une exposition transitoire à l'E2 de 40 jours, l'augmentation des REa et de l'acétylcholine transférase au niveau de l'hippocampe perdue, respectivement 2 mois et 8 mois après la fin de l'exposition hormonale. Cette augmentation va de pair avec une amélioration de la mémoire de travail. Un traitement court par les estrogènes est donc susceptible de se prolonger bien au-delà de la fenêtre thérapeutique. Ces données sont probablement applicables à tous les mammifères. Elles permettent en tout cas d'appréhender, chez la femme, le pourquoi d'un effet cognitif bénéfique, à distance d'un traitement court administré au moment de la ménopause.

III.2. Les données de l'imagerie

Une étude IRM s'est intéressée au volume cérébral [63] de femmes en bonne santé, âgées de 70 ans, et traitées par estrogènes (ECE) depuis le moment de leur ménopause sur une durée d'environ 20 ans. Comparativement à des femmes du même âge, qui n'ont jamais pris de traitement, le volume ventriculaire (inversement proportionnel à la

masse cérébrale) était significativement moins important ($p < 0,03$). La substance blanche qui, elle, décline avec l'âge était préservée chez les femmes traitées ($p < 0,002$ *versus* sans traitement) et elle n'était pas différente de celle observée dans un groupe de femmes jeunes encore réglées. Ces données, en faveur d'un bénéfice des estrogènes sur le volume cérébral, sont en opposition avec les résultats de la WHIMS [27]. Dans cette dernière étude, après un traitement de 5 ans administré une vingtaine d'années après le début de la ménopause, le volume cérébral total et surtout le lobe frontal ($p < 0,004$) étaient trouvés diminués par rapport au groupe placebo. Ces résultats contradictoires ne peuvent s'expliquer qu'à travers la notion de fenêtre d'intervention.

Une étude s'est intéressée à la fonction cholinergique évaluée au PETscan au niveau de l'hippocampe et du cingulum postérieur, 2 zones cérébrales clés de la mémoire. Un groupe de 15 femmes âgées de 65 ans, ayant un traitement E+P administré précocement a été évalué [64]. L'activité cholinergique est significativement majorée chez ces femmes traitées au long cours, comparativement à celles qui n'ont jamais été traitées. Le THS est donc susceptible de préserver l'intégrité du système cholinergique neuronal. D'autres études vont aussi dans le sens d'une protection du SNC par les estrogènes. Un THS est associé à une moindre diminution de la substance grise au niveau de l'hippocampe de l'amygdale et de plusieurs autres aires corticales [65, 66].

III.3. Les estrogènes ont un effet cardiovasculaire et métabolique bénéfique

Maladie d'Alzheimer et maladies CV partagent les mêmes facteurs de risque [67] et tout ce qui est bénéfique pour le CV pourrait l'être pour la MA. Les facteurs de risques vasculaires à l'âge mûr sont un facteur prédictif très important d'une MA ultérieure. Les mécanismes vasculaires ont un rôle certain encore mal établi dans la pathogénie de la MA, mais ils peuvent contribuer à l'émergence ou à l'aggravation d'une démence [68]. L'hypertension (HTA) autour de 50 ans est fortement corrélée à un risque de démence ultérieur [69], il en va de même pour une élévation du cholestérol [70]. Une obésité à la cinquantaine ($BMI > 30$) est associée à un risque de MA $\times 3$ et un simple surpoids ($BMI > 25$) à un doublement du risque [71]. Cette association persiste indépendamment des autres facteurs de risque CV et du diabète. L'étude des données de la cohorte CAIDE (*Cardiovascular Risk Factor Aging and Dementia*) est particulièrement instructive : la présence de facteurs de risque CV à l'âge mûr est prédictive d'un risque de démence 20 ans plus tard [72].

Kivipelto a établi un score de base (CAIDE) comprenant, entre autres, le BMI, la TA systolique et diastolique, le cholestérol total, la consommation de tabac, et l'activité physique. Le risque de démence pour les sujets avec le score le plus haut est de 16,4 %, il n'est que de 1 % pour ceux qui ont le score le plus bas. Ce score CAIDE (score prédictif cognitif global avec, nous l'avons vu, une composante vasculaire non négligeable) a récemment été comparé au score cardiovasculaire classique de Framingham [73] dans un groupe de sujets d'âge moyen de 55 ans. La surprise a été que le score de Framingham possède une meilleure valeur prédictive d'un déclin cognitif ultérieur (après 10 ans) que le score CAIDE, pourtant la référence en ce domaine ! Cela souligne encore l'importance des facteurs vasculaires dans la phase préclinique de MA, corriger ces facteurs est un élément essentiel dans la prévention du déclin cognitif et de la MA.

Le diabète confère un risque particulier de MA, particulièrement le diabète de type 2 et l'hyper-insulinémie [74, 75]. La présence d'un diabète avant l'âge de 65 ans s'accompagne d'un risque de MA majoré de 125 % [76]. Outre les problèmes vasculaires liés au diabète, l'hyper-insulinisme majore l'accumulation de la protéine bêta-amyloïde (β A) [75]. L'insuline est en effet dégradée par l'IDE (*Insuline Degrading Enzyme*) qui est aussi un des principaux régulateurs de la β A dans les neurones et les cellules gliales [77]. Lorsqu'elle est trop occupée à métaboliser l'insuline, l'IDE manque pour détruire le surplus de β A. Diabète et insulino-résistance (IR) sont souvent corollaires d'une obésité ; une perte de poids même modérée, de l'ordre de 5 à 10 %, peut suffire à réduire le risque de passage d'une simple intolérance glucidique à un diabète vrai et réduire par là le risque de MA [78].

L'hygiène de vie et l'exercice physique [79-83] sont donc, sans nul doute, la pierre angulaire de la prévention cardiovasculaire et cognitive. Mais le THS prescrit dans la fenêtre d'intervention est susceptible de retarder le vieillissement cardiovasculaire et métabolique. Il peut donc, par là même, contribuer aussi à la prévention du déclin cognitif.

L'analyse des données de la WHI par tranche d'âge [84], analyse qui n'a été faite malheureusement que secondairement, 2 ans après la publication des résultats initiaux, a montré une réduction du risque CV à la limite de la significativité (RR 0,63 (0,35-1,08)) avec les Eg seuls prescrits au début de la ménopause chez des femmes âgées de 50 à 59 ans. Un nouvel élément concernant un sous-groupe de la WHI est venu renforcer l'idée que le THM pouvait réduire l'athérome chez les femmes jeunes [85]. Il concerne un sous-groupe de 2 064 femmes traitées par ECE seul ou placebo, dans la tranche d'âge 50-59 ans. Ces femmes 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 (< 10 versus > 300 ; RR 0,58 ($p = 0,03$) en intention de traiter. Le RR était à 0,33 ($p = 0,004$) chez les patientes avec une bonne adhérence au traitement (supérieure 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 [85]. Une méta-analyse de 20 études [86] comprenant des femmes ayant pris un THS avant 60 ans a montré une réduction significative du risque de maladies CV. Cet effet bénéfique a récemment été confirmé par le suivi à 10 ans de la WHI Eg seul, avec cette fois-ci des résultats significatifs [87] : réduction du risque d'IM : RR 0,54 (0,34-0,86), de CHD : RR 0,59 (0,38-0,90) et de mortalité globale : RR 0,73 (0,59-1,0). L'étude européenne DOPS (*Danish Osteoporosis Prevention Study*) [88], étude danoise randomisée concernant 1 060 femmes jeunes, nous intéresse car elle concerne des produits davantage prescrits chez nous, E2 per os et NETA (norethistérone acétate). Un traitement prescrit au début de la ménopause s'accompagne après 10 ans d'une réduction significative du risque d'IM : HR 0,48 (0,26-0,87) et de mortalité. Un suivi ultérieur en ouvert confirme ces résultats à 16 ans. Le ralentissement du vieillissement vasculaire amené par le THS ne fait aujourd'hui plus de doute. Il contribue à l'amélioration de la perfusion cérébrale et de ce fait sans doute aussi au retard du déclin cognitif.

Nous avons vu l'importance du diabète d'âge mûr comme facteur de risque de survenue de MA. L'IR est également, en soi, un facteur de risque déterminant. Une étude remarquable [89] a corrélié la présence de plaques amyloïdes, évaluées à l'autopsie de patients décédés de MA (âge moyen 67 ans), aux résultats d'une hyperglycémie provoquée réalisée 12 ans auparavant. La corrélation la plus forte concerne l'insulinémie et surtout la résistance à l'insuline : le risque multiplié par 5 pour le tercile plus élevé. Les données concernant le THS et le métabolisme glucidique sont maintenant plus consistantes. Une méta-analyse [86] a montré qu'un THS (E ou E+P) réduisait de façon significative l'apparition d'un diabète. L'étude prospective de Kuopio [90] est particulièrement démonstrative. Elle a suivi de façon prospective 8 483 femmes non diabétiques, en post-ménopause, âgées de 52 à 62 ans, sur une durée de 5 ans. Trente-deux pour cent ont eu un THS et 162 diabètes ont été diagnostiqués. Les femmes, toujours sous traitement au moment de l'étude et qui ont pris des hormones pendant plus de 2 ans et demi, ont un risque de diabète plus de 3 fois inférieur à celles qui n'ont jamais pris de THS. Le suivi de la cohorte E3N [91] va dans le même sens. La prise d'un THS, quel qu'il soit,

s'accompagne d'une diminution du risque de diabète. L'association où la diminution de ce risque est la plus marquée est justement l'E2 transdermique avec la progestérone naturelle (PN), traitement majoritairement prescrit en France. Les résultats de l'étude KEEPS, étude randomisée E2td *versus* ECE avec chaque fois adjonction de PN cyclique, annoncés en octobre 2012 au congrès de la NAMS] (*Nord American Menopausal Society*) [92] sont aussi en faveur d'un effet bénéfique pour la voie transdermique. Dans un groupe de femmes jeunes ménopausées depuis moins de 3 ans et en très bonne santé, l'E2 transdermique diminue de façon significative l'insulino-résistance au contraire de la voie orale. Ces résultats sont importants et font penser qu'une estrogénothérapie pourrait contribuer à prévenir la MA aussi par son effet favorable sur le métabolisme glucidique.

Si l'examen de l'ensemble des études épidémiologiques conduit, nous l'avons vu, à une impression mitigée concernant un effet favorable du THS sur le déclin cognitif et la MA, quelques éléments permettent néanmoins d'entretenir cet espoir. La fenêtre d'intervention essentielle pour la prévention cardiovasculaire est également déterminante pour la prévention du déclin cognitif. Les inconnues sont encore aujourd'hui malheureusement très nombreuses : nous ne savons pas s'il y a un « effet-dose » concernant les estrogènes, quelle différence exacte il y a entre voie orale et transdermique, quelle est l'influence des progestatifs. Si la MPA a un effet délétère avéré, cela ne semble pas être le cas des autres progestatifs, ni de la progestérone naturelle [17, 18], mais cela reste à préciser. Nous ne savons pas non plus si un traitement séquentiel serait préférable à un traitement combiné continu comme certaines études animales pourraient le laisser supposer [93]. Face à ces interrogations, il semble malheureusement impossible d'imaginer une étude épidémiologique démonstrative : évaluer après 70 ans l'effet d'un traitement donné à la cinquantaine est plus qu'une gageure ; un suivi prospectif sur plus de 20 ans est illusoire ! Les études d'imagerie sont encore trop peu nombreuses, mais elles pourraient permettre une approche indirecte intéressante. L'importance des facteurs vasculaires et métaboliques, et notamment du diabète, dans la prédiction d'un risque de démence ultérieure rend nécessaire un effort de prévention dès la cinquantaine. L'effet clairement établi maintenant d'un effet bénéfique du traitement hormonal administré tôt sur le risque cardiovasculaire et métabolique donne incontestablement une place au traitement hormonal. Celui-ci doit accompagner les mesures d'hygiène de vie, exercice physique, alimentation équilibrée, lutte contre l'obésité et le tabagisme qui restent les éléments essentiels pour le ralentissement du vieillissement vasculaire et cognitif.

Bibliographie

- [1] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al.* 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(3):321-33.
- [2] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
- [3] Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L *et al.* Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
- [4] Larson EB, Shadlen MF, Wang L *et al.* Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Annals of Internal Medicine* 2004;140(7):501-9.
- [5] Launer LJ, Andersen K, Dewey ME *et al.* Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology* 1999;52(1):78-84.
- [6] Henderson VW, Buckwalter JG. Cognitive deficits of men and women with Alzheimer's disease. *Neurology* 1994;44(1):90-6.
- [7] Ripich DN, Petrill SA, Whitehouse PJ, Ziol EW. Gender differences in language of AD patients: a longitudinal study. *Neurology* 1995;45(2):299-302.
- [8] Tang MX, Jacobs D, Stern Y *et al.* Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348(9025):429-32.
- [9] Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1996;156(19):2213-7.
- [10] Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 2000;54(11):2072-7.
- [11] Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL *et al.* Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002;288(17):2123-9.
- [12] 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(3):485-512.
- [13] LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285(11):1489-99.
- [14] Azcoitia I, Arevalo MA, De Nicola AF, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of estradiol revisited. *Trends in endocrinology and metabolism (TEM)* 2011;22(12):467-73.
- [15] Gibbs RB, Gabor R. Estrogen and cognition: applying preclinical findings to clinical perspectives. *J Neurosci Res* 2003;74(5):637-43.
- [16] 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(3):472-93.
- [17] Liu L, Zhao L, She H *et al.* Clinically relevant progesterins regulate neurogenic and neuroprotective responses *in vitro* and *in vivo*. *Endocrinology* 2010;151(12):5782-94.
- [18] Jodhka PK, Kaur P, Underwood W, Lydon JP, Singh M. The differences in neuroprotective efficacy of progesterone and medroxyprogesterone acetate correlate with their effects on brain-derived neurotrophic factor expression. *Endocrinology* 2009;150(7):3162-8.
- [19] Henderson VW, Watt L, Buckwalter JG. Cognitive skills associated with estrogen replacement in women with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21(4):421-30.
- [20] Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda JM. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46(6):1580-4.
- [21] Doraiswamy PM, Bieber F, Kaiser L, Krishnan KR, Reuning-Scherer J, Gulanski B. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: patterns and predictors of baseline cognitive performance in multicenter Alzheimer's disease

trials. *Neurology* 1997;48(6):1511-7.

[22] Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL *et al.* Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54(2):295-301.

[23] Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C *et al.* Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000;283(8):1007-15.

[24] Shumaker SA, Legault C, Thal L *et al.* Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.

[25] Shumaker SA, Legault C, Kuller L *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291(24):2947-58.

[26] Coker LH, Hogan PE, Bryan NR *et al.* Postmenopausal hormone therapy and subclinical cerebrovascular disease: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009;72(2):125-34.

[27] Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA *et al.* Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009;72(2):135-42.

[28] Jaramillo SA, Felton D, Andrews L *et al.* Enrollment in a brain magnetic resonance study: results from the Women's Health Initiative Memory Study Magnetic Resonance Imaging Study (WHIMS-MRI). *Academic Radiology* 2007;14(5):603-12.

[29] Espeland MA, Tindle HA, Bushnell CA *et al.* Brain volumes, cognitive impairment, and conjugated equine estrogens. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2009;64(12):1243-50.

[30] Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA* 2002;288(17):2170-2.

[31] Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA, Group MS. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76(1):103-5.

[32] Henderson VW BK, Hogan PE. Postmenopausal hormone therapy and incident

Alzheimer's disease in the Women's Health Memory Study [abstract]. *Neurology* 2007; 68(1):A205.

[33] Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Annals of Neurology* 2011;69(1):163-9.

[34] Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138(3):1031-9.

[35] Yaffe K, Krueger K, Cummings SR *et al.* Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005;162(4):683-90.

[36] Resnick SM, Coker LH, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA. The Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA): a randomized clinical trial of the effects of hormone therapy on age-associated cognitive decline. *Clinical trials* 2004;1(5): 440-50.

[37] Resnick SM, Maki PM, Rapp SR *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(5):1802-10.

[38] Resnick SM, Espeland MA, An Y *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94(11): 4152-61.

[39] Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med* 2002;113(7): 543-8.

[40] Linn RT, Wolf PA, Bachman DL *et al.* The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology* 1995;52(5):485-90.

[41] Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology* 2005;64(11):1853-9.

[42] Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE *et al.*

- Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Archives of Neurology* 2006;63(7):945-50.
- [43] 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(2):387-93.
- [44] Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelaviv A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiology of aging* 2006;27(1):141-9.
- [45] Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF *et al.* The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007;55(3):426-31.
- [46] Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13(4):345-57.
- [47] Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17(5):485-95.
- [48] Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Human Reproduction Update* 2009;15(6):667-81.
- [49] Joffe H, Hall JE, Gruber S *et al.* Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause* 2006;13(3):411-22.
- [50] Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69(13):1322-30.
- [51] Maki PM, Rubin LH, Fornelli D *et al.* Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16(6):1167-77.
- [52] Wharton W, Gleason CE, Miller VM, Asthana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS Cognitive and Affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Research* 2013;1514:12-7.
- [53] Yaffe K, Krueger K, Sarkar S *et al.* Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344(16):1207-13.
- [54] Jacobsen DE, Samson MM, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ. Raloxifene improves verbal memory in late postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010;17(2):309-14.
- [55] Neele SJ, Rombouts SA, Bierlaagh MA, Barkhof F, Scheltens P, Netelenbos JC. Raloxifene affects brain activation patterns in postmenopausal women during visual encoding. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86(3):1422-4.
- [56] Goekoop R, Barkhof F, Duschek EJ *et al.* Raloxifene treatment enhances brain activation during recognition of familiar items: a pharmacological fMRI study in healthy elderly males. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(7):1508-18.
- [57] Legault C, Maki PM, Resnick SM *et al.* Effects of tamoxifen and raloxifene on memory and other cognitive abilities: cognition in the study of tamoxifen and raloxifene. *Journal of clinical oncology* 2009;27(31):5144-52.
- [58] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ *et al.* Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16(1):15-23.
- [59] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM *et al.* Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69(11):1074-83.
- [60] Shao H, Breitner JC, Whitmer RA *et al.* Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012;79(18):1846-52.
- [61] Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005;12(1):12-7.
- [62] Rodgers SP, Bohacek J, Daniel JM. Transient estradiol exposure during middle age in ovariectomized rats exerts lasting effects on cognitive function and the hippocampus. *Endocrinology* 2010;151(3):1194-203.
- [63] Ha DM, Xu J, Janowsky JS. Preliminary evidence that long-term estrogen use reduces

white matter loss in aging. *Neurobiology of Aging* 2007;28(12):1936-40.

[64] Smith YR, Bowen L, Love TM *et al.* Early initiation of hormone therapy in menopausal women is associated with increased hippocampal and posterior cingulate cholinergic activity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;96(11):E1761-70.

[65] Eberling JL, Wu C, Haan MN, Mungas D, Buonocore M, Jagust WJ. Preliminary evidence that estrogen protects against age-related hippocampal atrophy. *Neurobiology of Aging* 2003;24(5):725-32.

[66] Schonknecht P, Henze M, Hunt A, Klinga K, Haberkorn U, Schroder J. Hippocampal glucose metabolism is associated with cerebrospinal fluid estrogen levels in postmenopausal women with Alzheimer's disease. *Psychiatry Research* 2003;124(2):125-7.

[67] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP *et al.* Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Annals of internal medicine* 2002;137(3):149-55.

[68] Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009;72(4):368-74.

[69] Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4(8):487-99.

[70] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP *et al.* Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Annals of Internal Medicine* 2002;137(3):149-55.

[71] Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res* 2007;4(2):103-9.

[72] Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006; 5(9):735-41.

[73] Kaffashian S, Dugravot A, Elbaz A *et al.* Predicting cognitive decline: a dementia risk

score *versus* the Framingham vascular risk scores. *Neurology* 2013;80(14):1300-6.

[74] Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996;39(11):1392-7.

[75] Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(7):1187-92.

[76] Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes* 2009; 58(1):71-7.

[77] Farris W, Mansourian S, Chang Y *et al.* Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(7):4162-7.

[78] Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, Zhou H, Marrero DG. Translating the Diabetes Prevention Program into the community. The DEPLOY Pilot Study. *Am J Prev Med* 2008; 35(4):357-63.

[79] Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N *et al.* Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009;302(6):627-37.

[80] Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3(6):343-53.

[81] Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262(17):2395-401.

[82] Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ *et al.* Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333(11):677-85.

[83] Knoop KT, de Groot LC, Kromhout D *et al.* Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292(12):1433-9.

[84] Hsia J, Langer RD, Manson JE *et al.* Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166(3):357-65.

[85] Greenland P, Bonow RO, Brundage BH

- et al.* 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(3):378-402.
- [86] 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(5):538-54.
- [87] LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE *et al.* Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305(13):1305-14.
- [88] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
- [89] Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y *et al.* Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 2010;75(9):764-70.
- [90] Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R *et al.* Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2009;160(6):979-83.
- [91] De Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A *et al.* Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Étude Épidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52(10):2092-100.
- [92] Harman M. Primary findings of the Kronos Early Prevention Study (KEEPS) in :proceedings from the 23rd Annual Meeting of the North American Menopausal Society, October 3-6, 2012, Orlando, FL.
- [93] Carroll JC, Rosario ER, Villamagna A, Pike CJ. Continuous and cyclic progesterone differentially interact with estradiol in the regulation of Alzheimer-like pathology in female 3xTransgenic-Alzheimer's disease mice. *Endocrinology* 2010;151(6):2713-22.