

Les hormones de la femme,
un avantage
pour le systeme nerveux central ?
de la vie intra utérine à la ménopause...

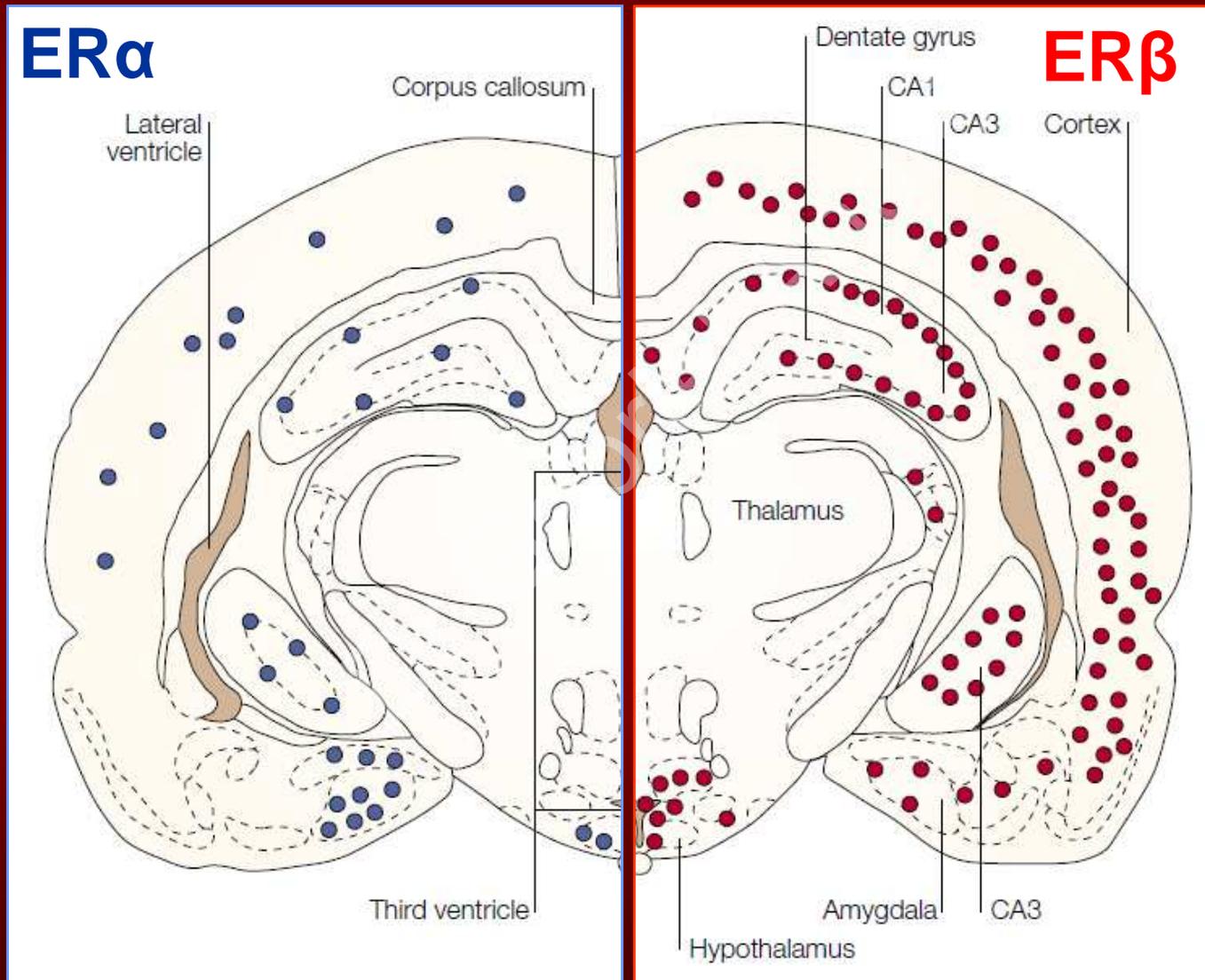
Dr Gabriel ANDRE
STRASBOURG
Vice Président du GEMVI

Conflits d'intérêts

Consultant, séminaires et/ou conférences pour
Iprad, Mylan, TEVA, Besins,
Effick, Gedeon Richter

Dr Gabriel André

Le cerveau des mammifères est riche en récepteurs aux estrogènes



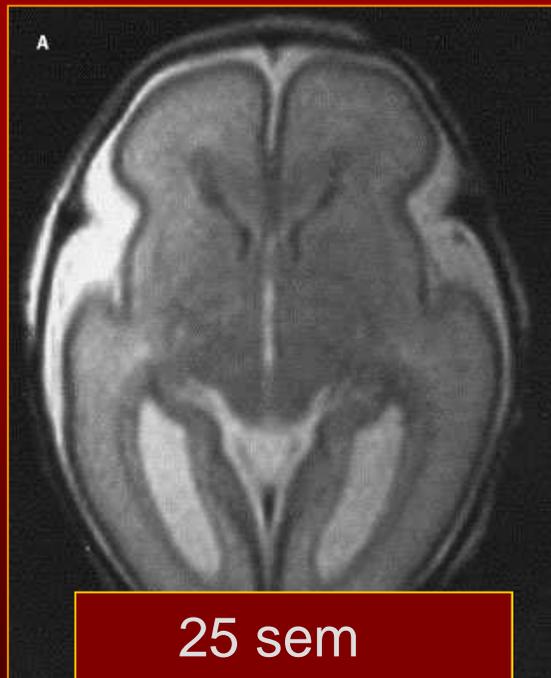
Les estrogènes dans le cerveau en développement chez le mammifère

L'altération de l'ambiance estrogénique dans le SNC en développement est critique pour

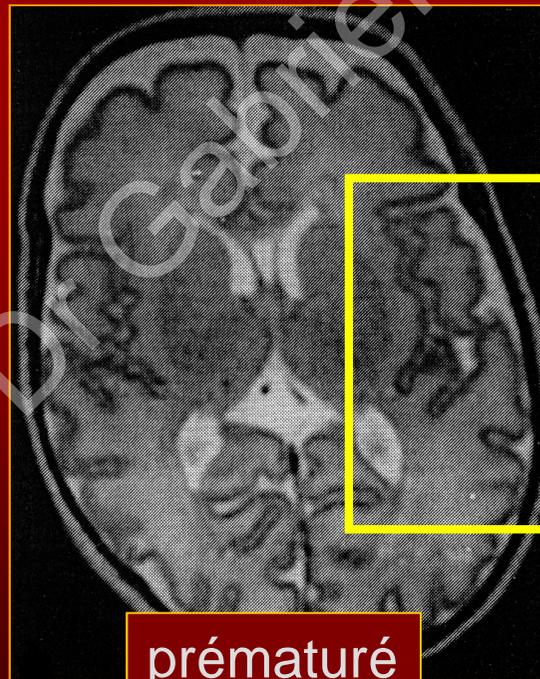
- la différenciation et la migration cellulaire
- la pousse neuritique
- la formation des synapses
- la myélinisation
- l'expression des neurotransmetteurs et des neuropeptides
- la survie et la mort cellulaire

Insuffisance du développement du cortex cérébral chez les très grands prématurés

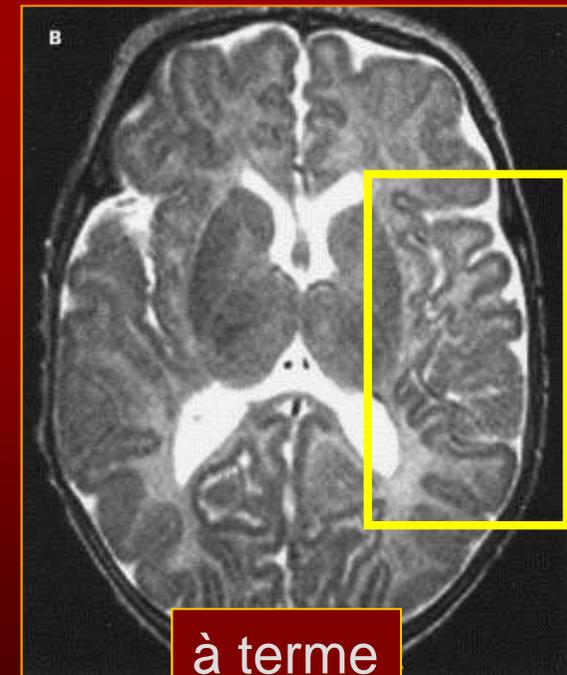
le cortex cérébral des grands prématurés à 40 sem. d'âge gestationnel
moins de surface corticale ($p < 0,015$)
moins complexe ($p < 0,0002$)
que celui des nouveaux-nés nés à terme



25 sem
post-conception



prématuré



à terme

Évolution du volume cérébral et des capacités cognitives des grands prématurés

➤ Dans l'enfance et l'adolescence

La réduction de volume touche **toutes les aires cérébrales** et demeure **constante** durant l'enfance et l'adolescence
Elle s'accompagne d'une **diminution du QI et des fonctions cognitives**

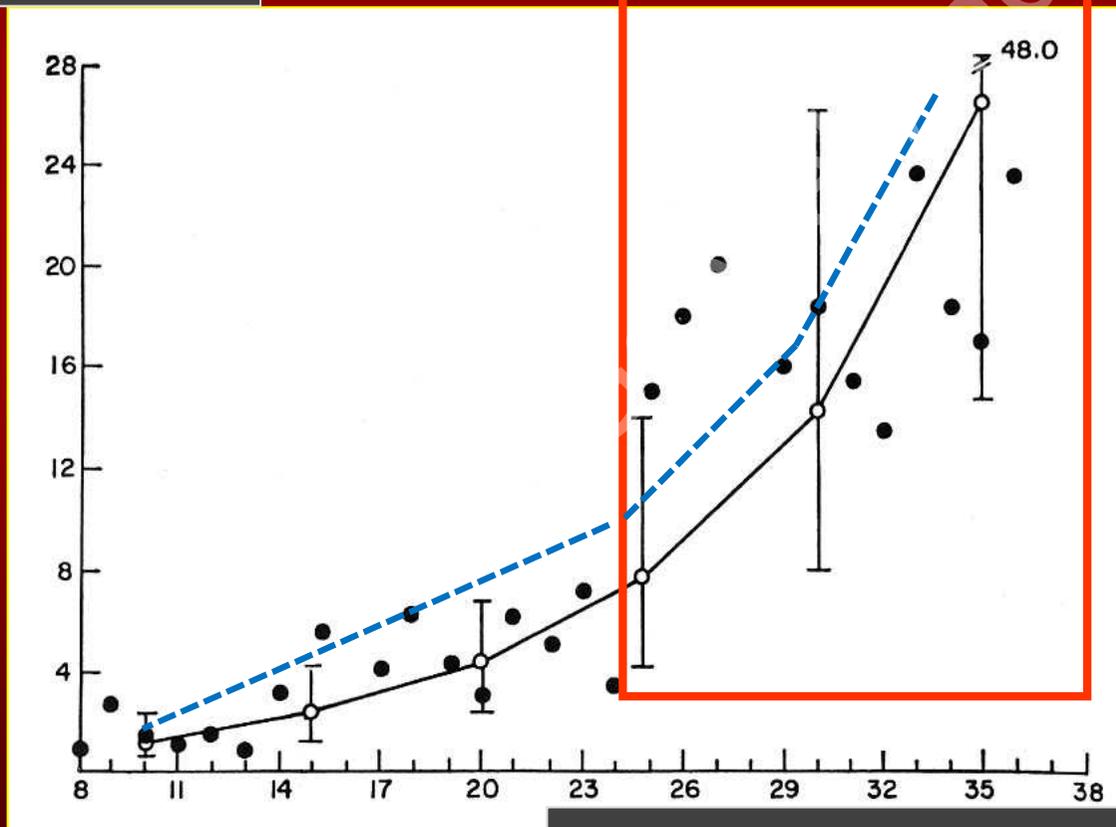
➤ A l'âge adulte

Les performances neurocognitives cognitives restent inférieures

- La croissance cérébrale à la période périnatale est déterminante
- La plasticité cérébrale ne peut pas compenser complètement les lésions cérébrales initiales...

Les estrogènes de la grossesse augmentent avec le temps

Estradiol ng/ml



Semaines de grossesse

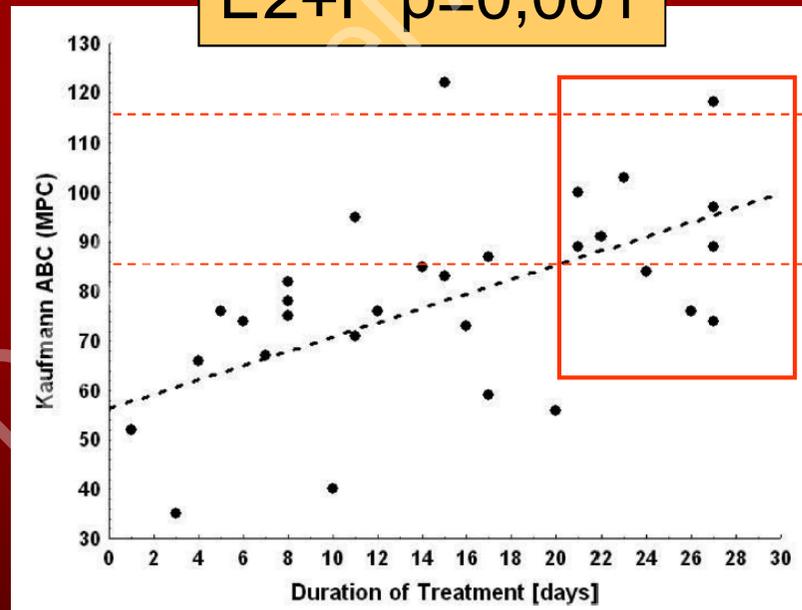
Progestérone
300ng/ml

Estriol
DHEA
Prolactine...

Suivi neurologique à 5 ans de très grand prématurés après un traitement substitutif postnatal avec $E_217\beta$ et Progestérone *Corrélation linéaire avec la durée du traitement*

Score KABC

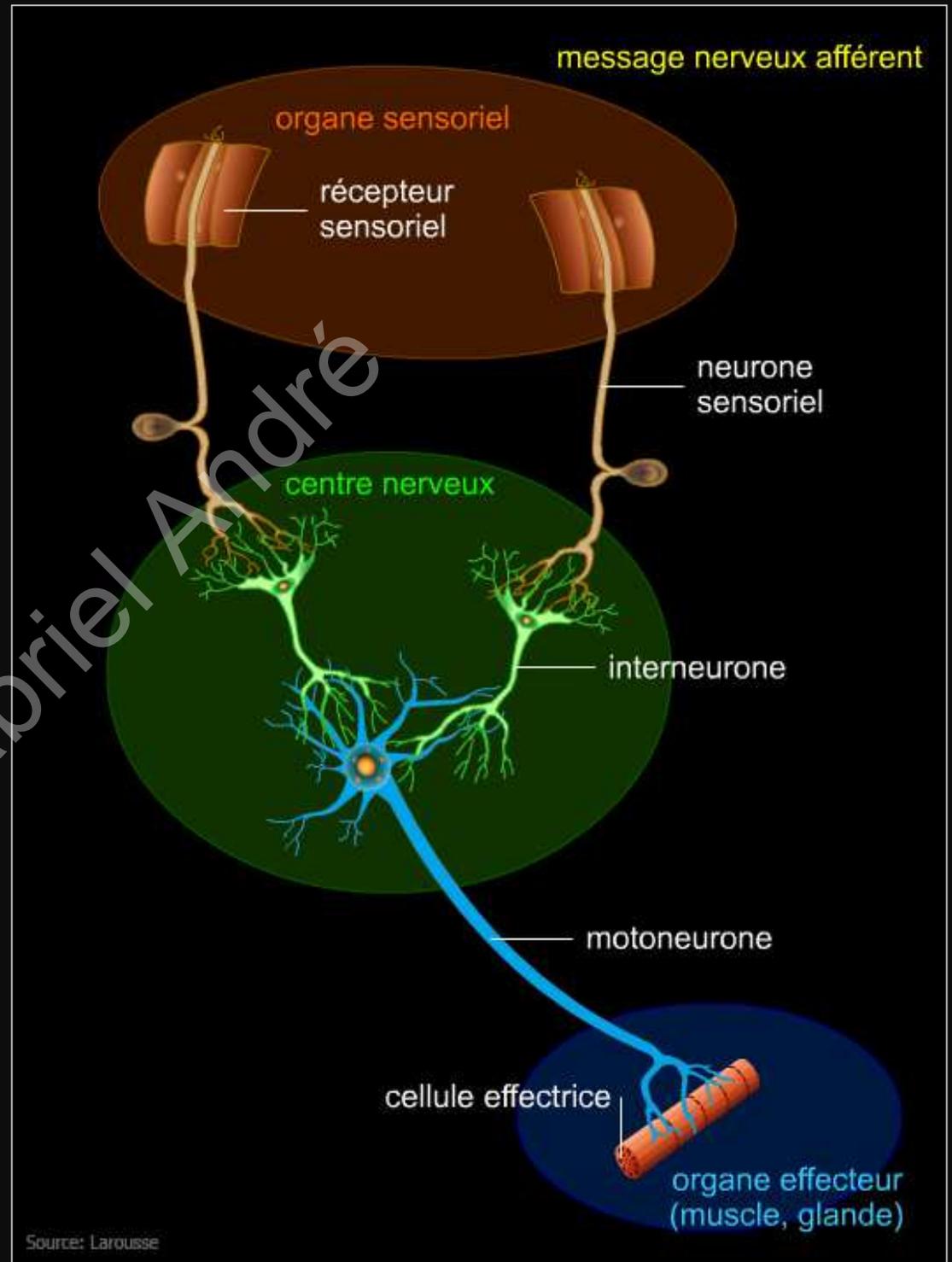
E2+P p=0,001



IMC p=0,03
Spasticité p=0,01
Amétropie p=0,01

Les interneurones

Neurones GABAergiques
balance excitation/inhibition
des neurones corticaux



Disruption of Interneuron Neurogenesis in Premature Newborns and Reversal with Estrogen Treatment

Étude animale sur des lapins prématurés

Première démonstration de la

restauration de la production des interneurones avec un traitement par Estrogènes

- La neurogénèse des neurones intercorticaux se poursuit tout au long de la gestation, la prématurité s'accompagne d'un déficit de production (*MALIK 2013*)
- Inattention, hyperactivité, autisme, troubles émotionnels, épilepsie, déficit cognitif ont pour base moléculaire un défaut de structure et de fonction des interneurones (*MARIN 2012*)
- Première fois qu'un mécanisme d'action des EG est proposé

Disruption of Interneuron Neurogenesis in Premature Newborns and Reversal with Estrogen Treatment

Étude animale sur des lapins prématurés

Première démonstration de la

restauration de la production des interneurones avec un traitement par Estrogènes

Une supplémentation en EG est-elle susceptible
de restaurer la neurogénèse et d'améliorer
le pronostic des grands prématurés?

PROGESTERONE

PROGESTATIFS

5 α DHPPROG

PR

3 α 5 α THPROG

Rc GABA_A

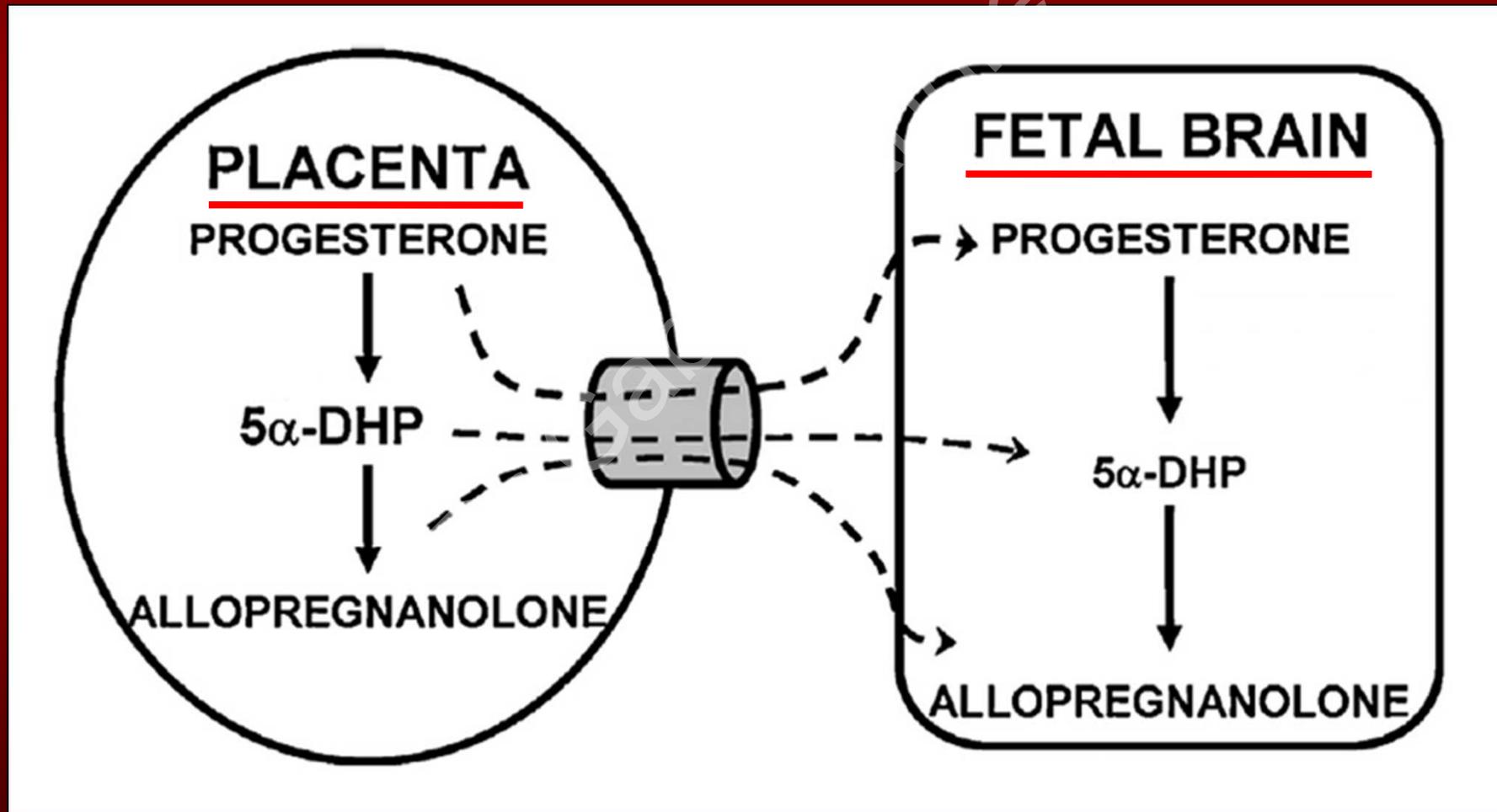
- ↓ cytokines inflammatoires
- recouplage mitochondrial
- ↓ radicaux libres
- remyélinisation
- ↑ GABA
- ↓ œdème cérébral

Dr Gabriel Andre

Les Neurostéroïdes durant la grossesse

Un rôle clé dans la régulation et la protection du cerveau fœtal

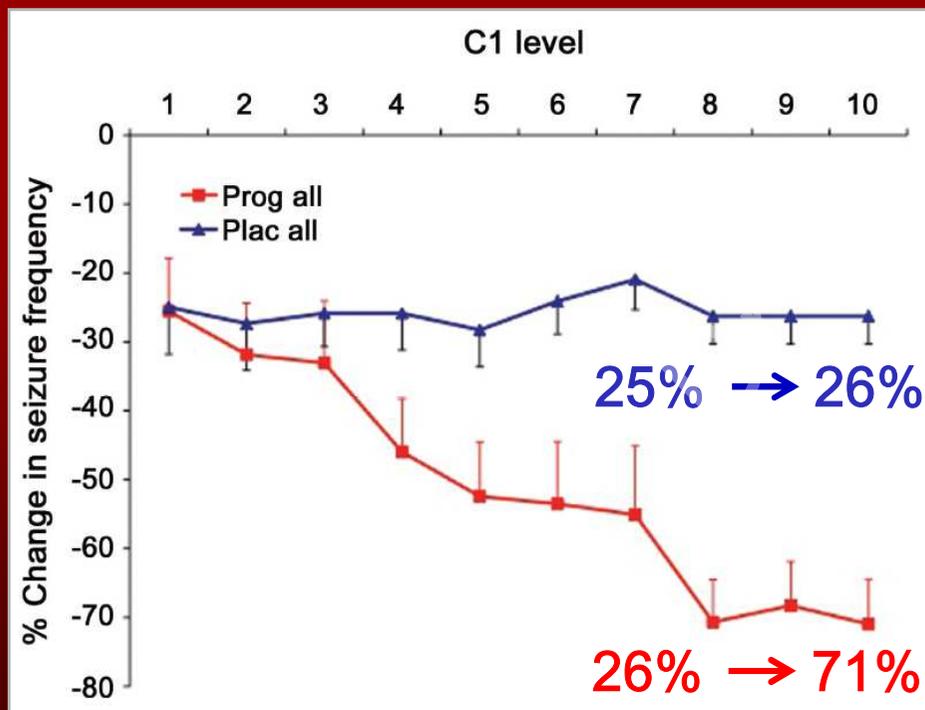
Hypoxie-ischémie à la naissance, Hypotrophie, Corticothérapie, Prématurité



La Progestérone fait mieux que le placebo dans certaines épilepsies réfractaires

Étude multicentrique randomisée en double aveugle vs placebo (NIH spons.)
294 femmes, âgées de 13 à 45ans, avec une épilepsie partielle **réfractaire**
traitées par ≥ 2 AED Progestérone 200mg 3x/j J14 à J28 (25-28)
Évaluation des réponses $\geq 50\%$ et de la fréquence des crises

crises cataméniales exclusives



- Taux de réponse global
Progestérone 37,8%
Placebo 11,1% $p=0,037$
- La réponse est proportionnelle à l'intensité des crises

Les hommes sont plus vulnérables aux conséquences cérébrales des crises épileptiques

Comparaison de 60 malades avec épilepsie réfractaire du lobe temporal, 28 hommes et 32 femmes âgés de 36 ans, évaluation IRM

Évaluation du volume de l'hémi-crane

	Ipsilatéral	Controlatéral	p
Hommes	-12%	-7%	< 0,004
Femmes	-4%	<1%	NS

le DES : un autre scandale français ...

Affiche australienne



1938-1971

Affiche française



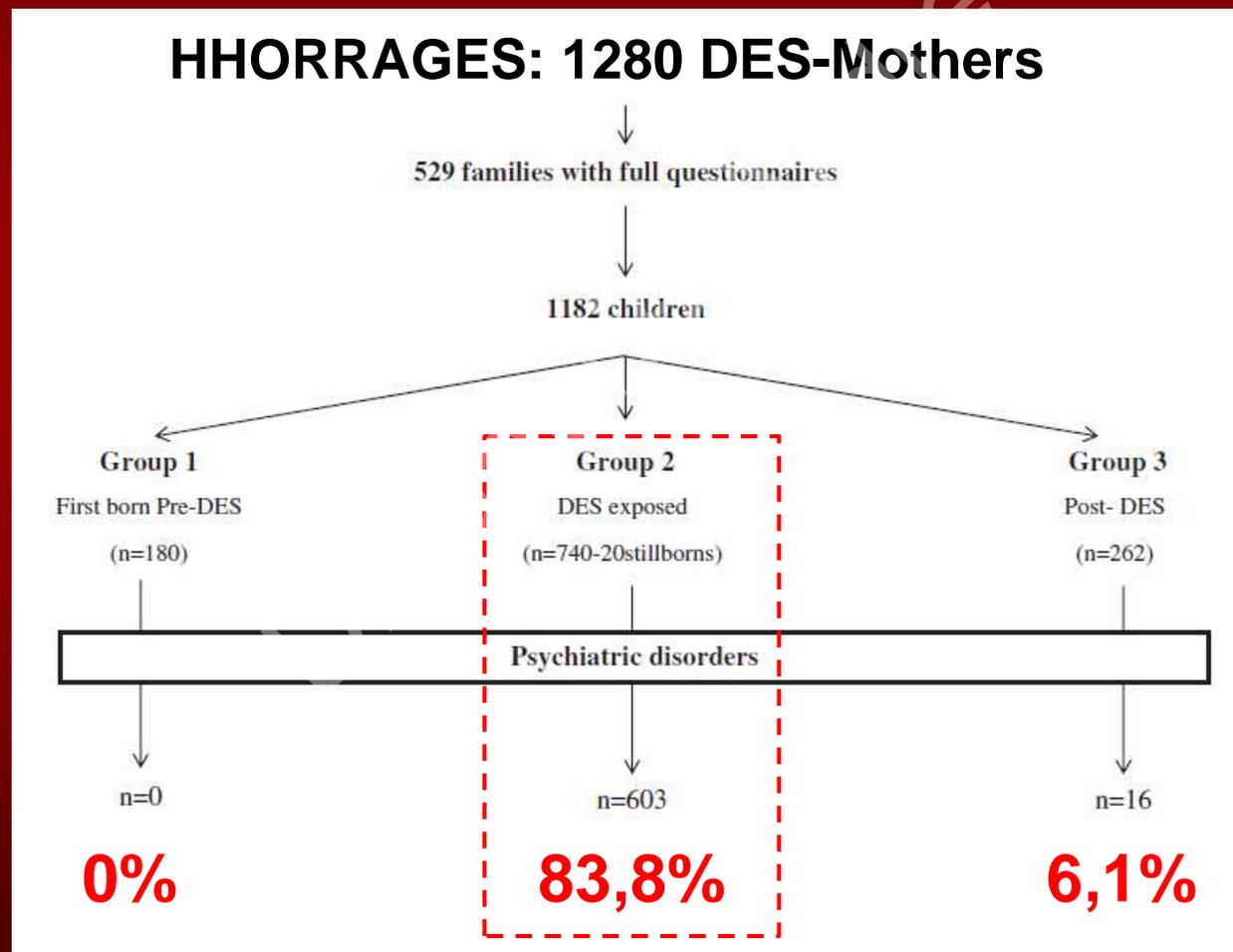
Les femmes nées entre 1940 est 1980 peuvent être concernées par le DES mais surtout leurs enfants ...



1948-1977

Une exposition fœtale au DES est liée à des troubles psychiatriques chez l'adolescent et l'adulte

Cohorte française de 1002 enfants exposés in utero



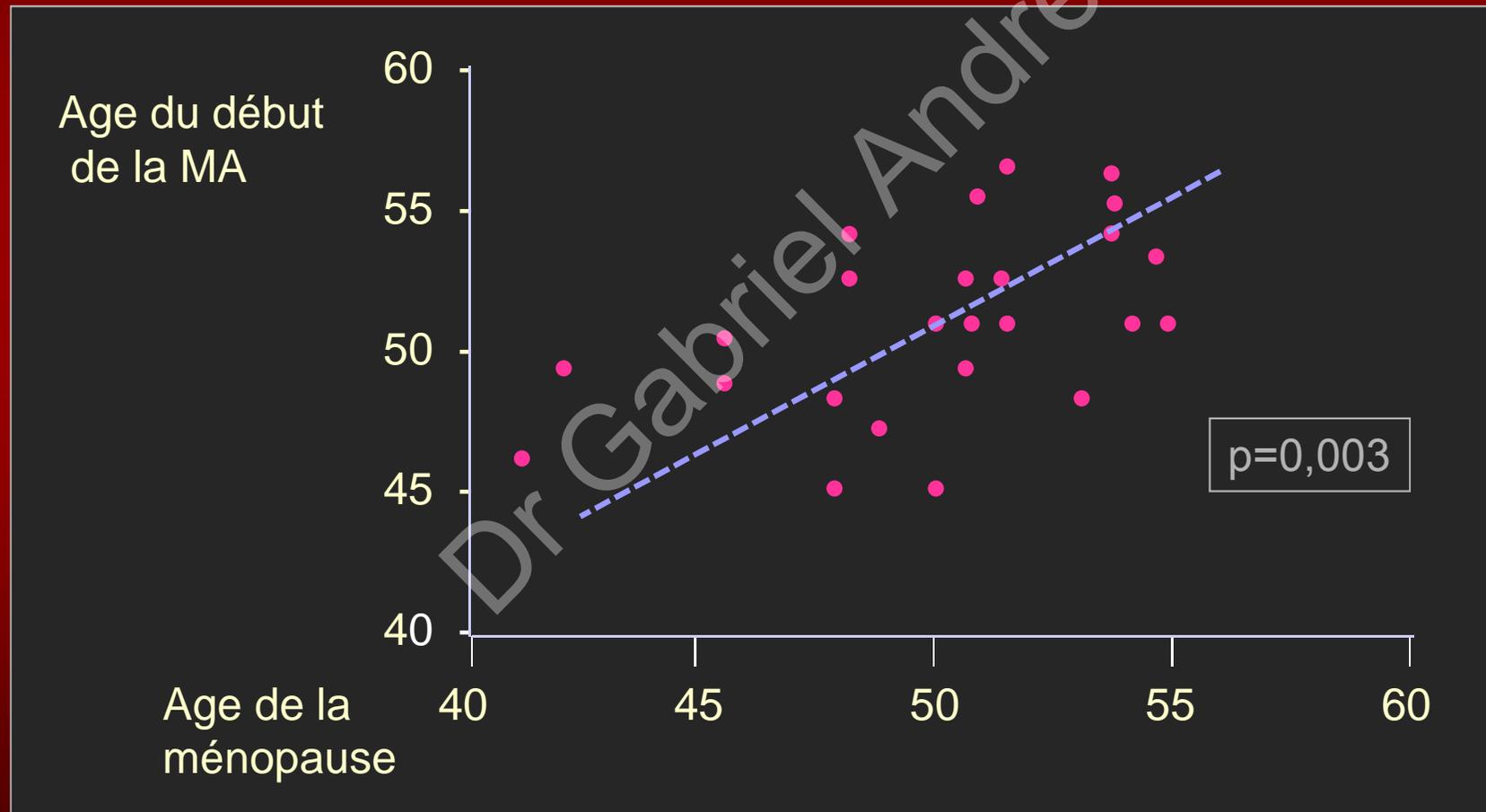
Une exposition fœtale au DES est liée à des troubles psychiatriques chez l'adolescent et l'adulte

Cohorte française de 1002 enfants exposés in utero

Prévalence des troubles psychologiques/psychiatriques

	DES exposés (n=740-20)	Après DES (n=262)	Avant DES (n=180)	Population Gén.
Troubles comport.	(109) 15%	(1) 0,4%	0%	3%
Troubles alim.	(81) 11%	(2) 0,8%	0%	1,6%
Schizophrénie	(165) 23%	(6) 2,3%	0%	1%
Dépression	(248) 34%	(9) 3,4%	0%	6,3%
Suicide				
tentative	(612) 85%	(30) 12%	0%	0,3%
décès	(32) 4%	(1) 0,4%	0%	0,02%

L'âge de la démence est fonction de l'âge de la ménopause chez les femmes ayant une trisomie 21



Un âge précoce de ménopause est associé à une augmentation de risque de MA et de mortalité chez les femmes atteintes de trisomie 21

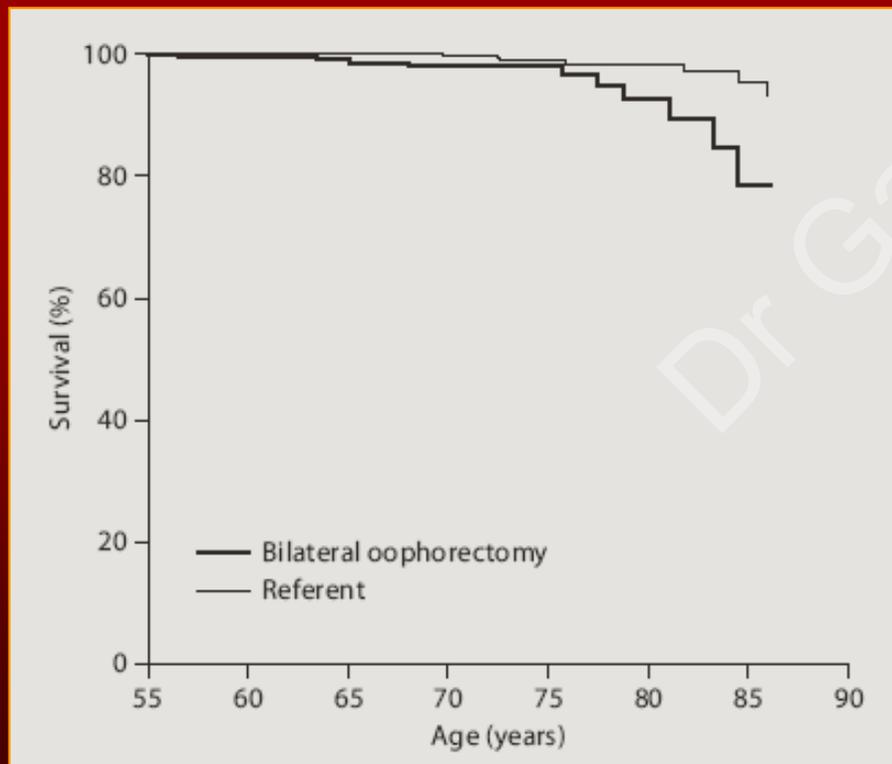
Étude prospective de 85 femmes âge moyen 51 ans (45-67), suivies 4,3 ans

- Après la cinquantaine excès d'homme dans la population trisomique (3/2)
- T21 - âge de la ménopause 46-48 ans
 - âge moyen du début de la MA, 8 ans après le début de la ménopause
- Un âge précoce de ménopause est associé à
 - une ↑ du risque de MA **HR 1,82** (1.31-2.52) $p < 0,001$
Ménopause < 45 ans MA 52,5 ans
≥ 45 ans MA 59,3 ans $p = 0,02$
 - une ↑ du risque de décès **HR 2,05** (1,33-3,16) $p < 0,01$

Une ovariectomie bilatérale avant la ménopause augmente la mortalité par maladies neuro-psychiatriques

Recrutement de toutes les femmes ayant eu une ovariectomie bilatérale avant la ménopause (indication cancer exclu) de 1950 à 1987 et résidant dans la région d'Olmsted. 1091 ovariectomies bilatérales, 2383 témoins. **Suivi longitudinal sur 29,2 ans.**

Ovariectomie bilatérale avant 45 ans
Mortalité par maladies neuro-psychiatriques



HR 5,24 (2,02-13,6)

p<0,001

SLA, SEP, parkinson, démences
dépression, anxiété, suicide...

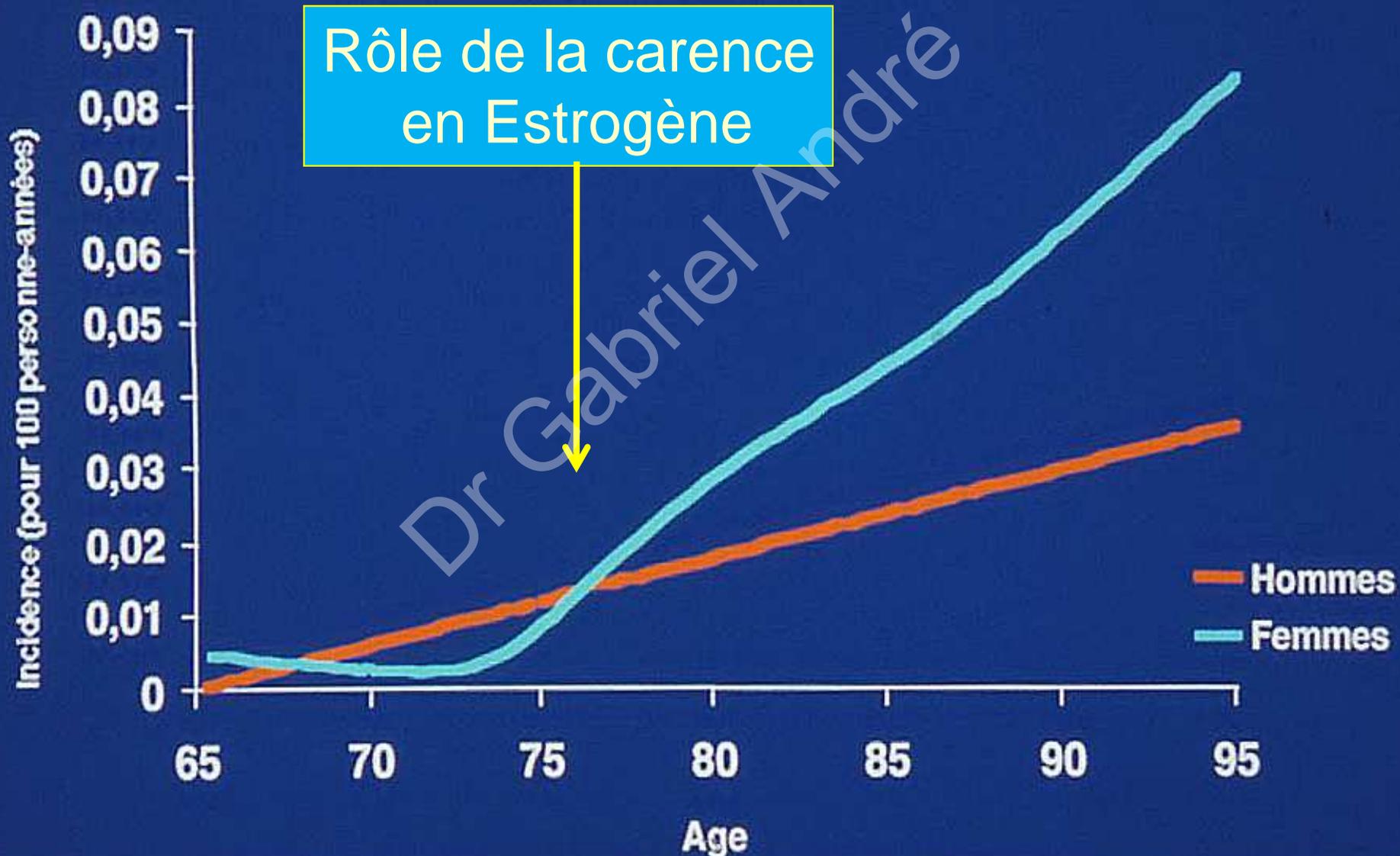
Une ovariectomie avant la ménopause augmente le risque de déclin cognitif ou de démence

Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging

1489 femmes avec ovariectomies vs 1472 témoins. Suivi longitudinal sur 29,2 ans

Age	HR Aj. déclin cognitif ou démence	
<38 ans	2,89 (1,9-4,5)	p<0,0001
38-45 ans	1,54 (1,1-2,2)	p<0,02
<45 ans	1,22 (0,9-1,7)	
Estrogénothérapie		
Jusqu'à 50 ans	0,79 (0,3-2,5)	
Arrêtée avant 50 ans	1,89 (2,3-1,8)	p<0,002

Incidence de la démence en fonction du sexe : PAQUID 1987-1995



WHIMS le risque de Démence

*la seule étude randomisée vs placebo évaluant
l'effet du THM sur le risque de démence*

ECE +MPA 4352 femmes suivies 4 ans

ECE seul 2947 femmes suivies 5 ans

Démence (probable)

ECE + MPA **RR = 2,1** (1,2-3,5)

ECE seul **RR = 1,5** (0,8-2,7)

Déclin Cognitif Léger

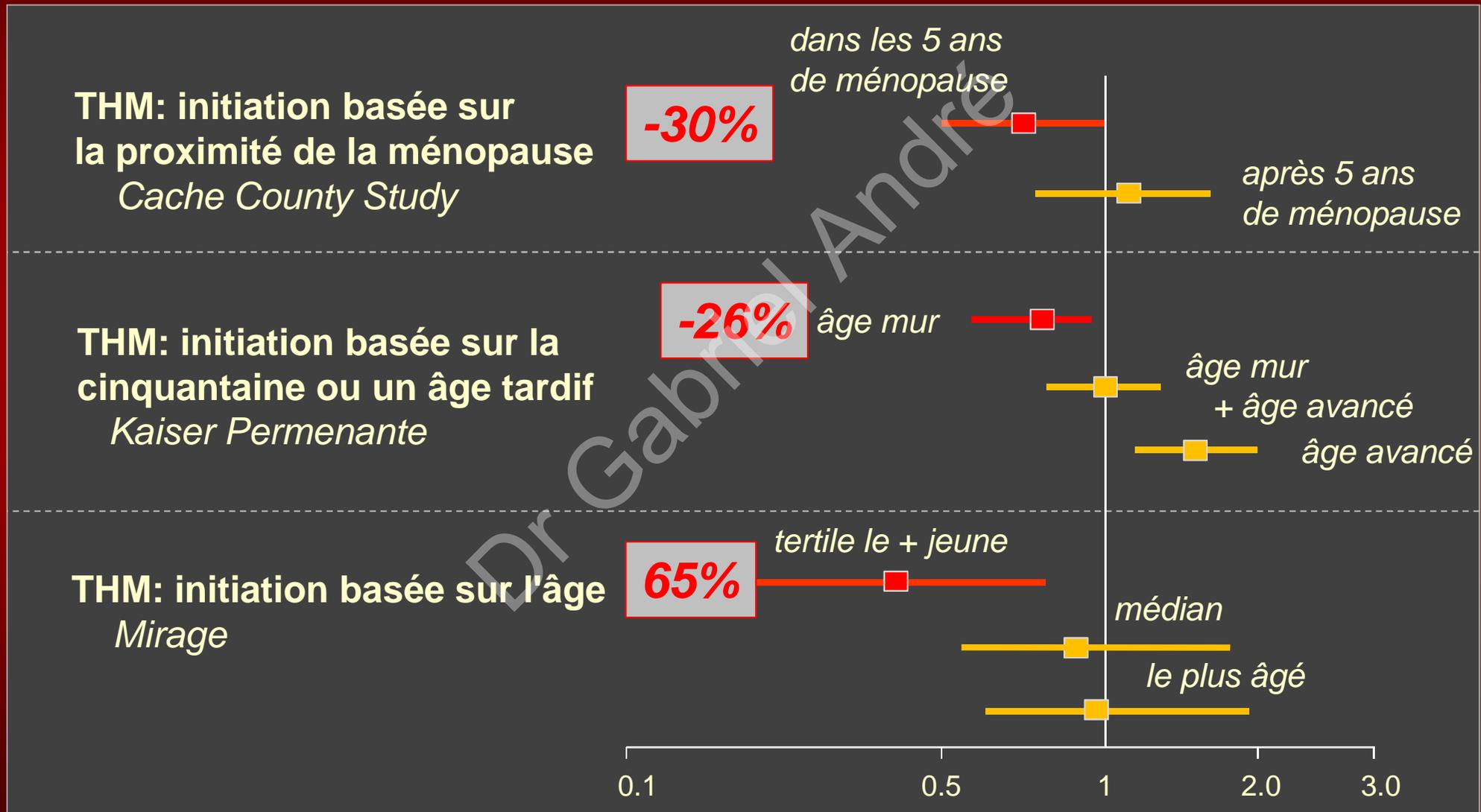
ECE + MPA **HR = 1,1** (0,7-1,6)

ECE seul **HR = 1,3** (0,9-1,9)

AVC ischémique

HR = 1,4 (1,1-1,9)

Prévention de la MA par le THM dans les études observationnelles : une fenêtre d'intervention



Le Syndrome Vasomoteur de la Ménopause,
une « souffrance » pour le cerveau ...

et...

un « strarter » pour la maladie d'Alzheimer ?

Le risque de la maladie d'Alzheimer (MA) varie selon le sexe: influence de la transition ménopausique

Evaluation de 42 femmes âgées de 40 à 60 ans, en bonne santé et cognitivement normales appariées à 18 hommes âgés de 40 à 60 ans
15 periM (**PMA**) asymptomatiques, 13 periM symptomatiques (**PMS**), 14 postM (**PM**)
IRM volumétrique, 18FDG-PET, PIB-PET scan

- ❖ Comparativement aux PMA et aux sujets masculins (contr. âge) PMS et PM ont un endophénotype Alzheimer-like

hypométabolisme $p < 0,001$

↑ dépôt β Amyloïdes $p < 0,001$

↓ subst. grise et blanche $p < 0,001$

- ❖ Gradient d'effet : PMA >> PMS > PM

Le risque de la maladie d'Alzheimer (MA) varie selon le sexe: influence de la transition ménopausique

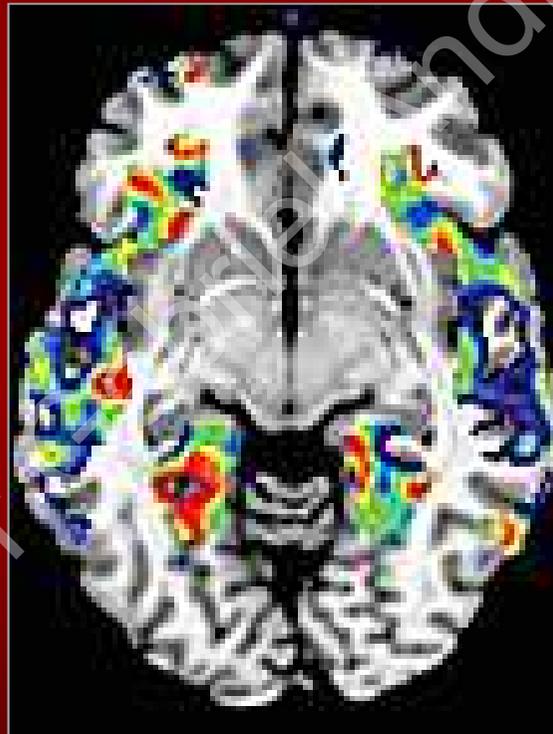
Métabolisme du glucose

[18 FDG-PET]

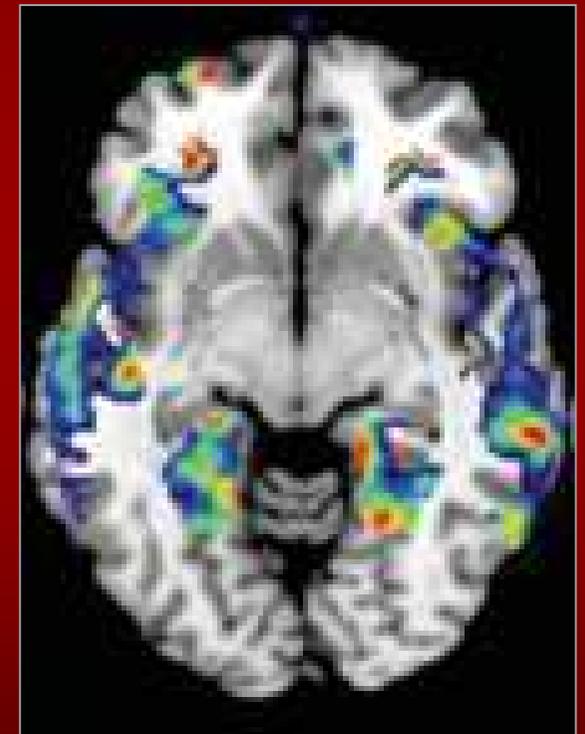
PMA



PMS



PM

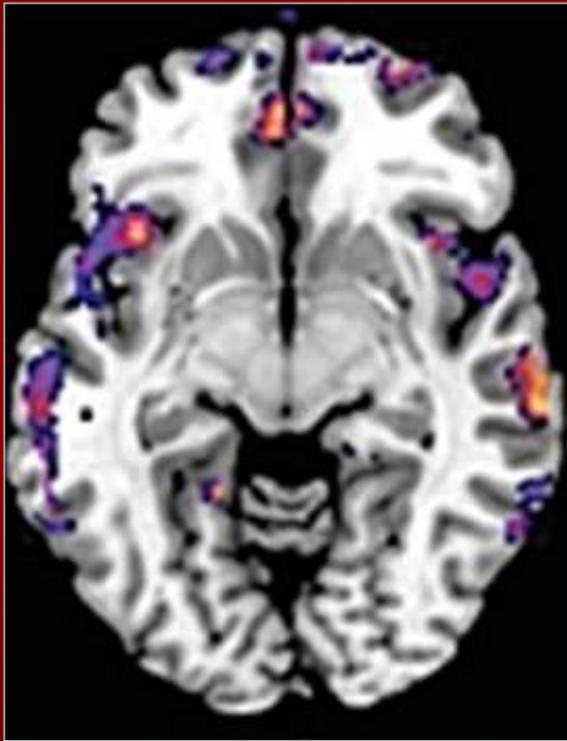


cingulum/precuneus post., cortex pariétal et temporal

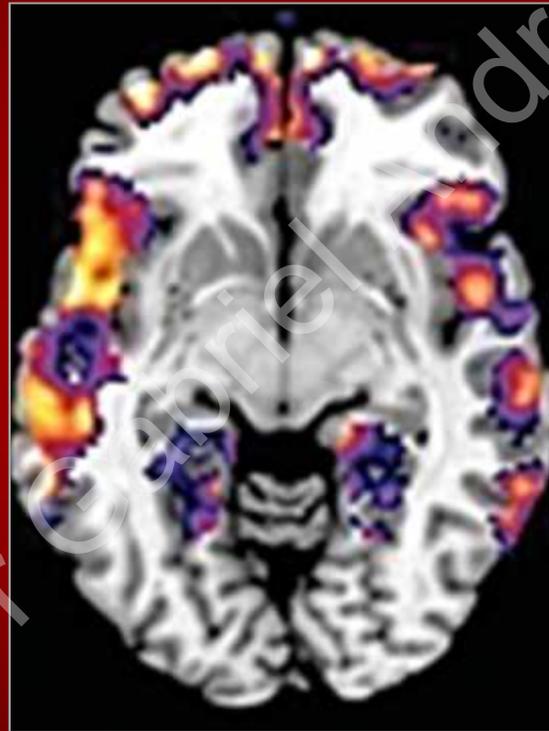
Le risque de la maladie d'Alzheimer (MA) varie selon le sexe: influence de la transition ménopausique

Dépôts βA [PIB-PET]

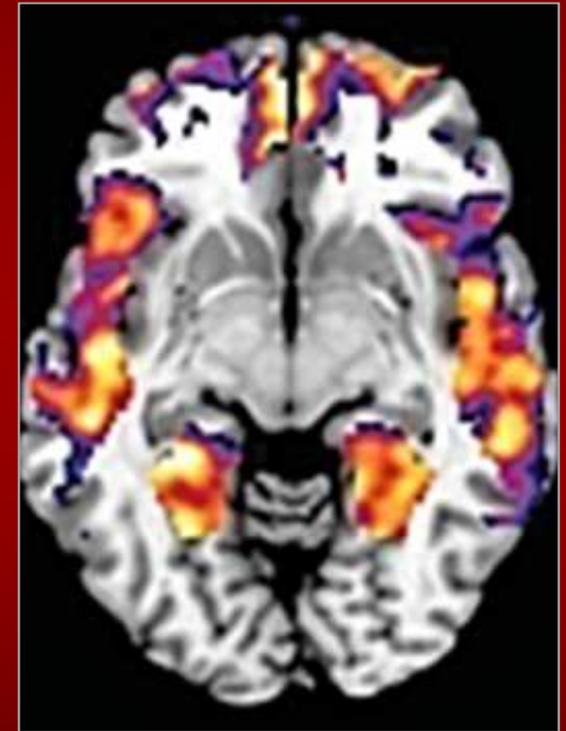
PMA



PMS



PM



<<

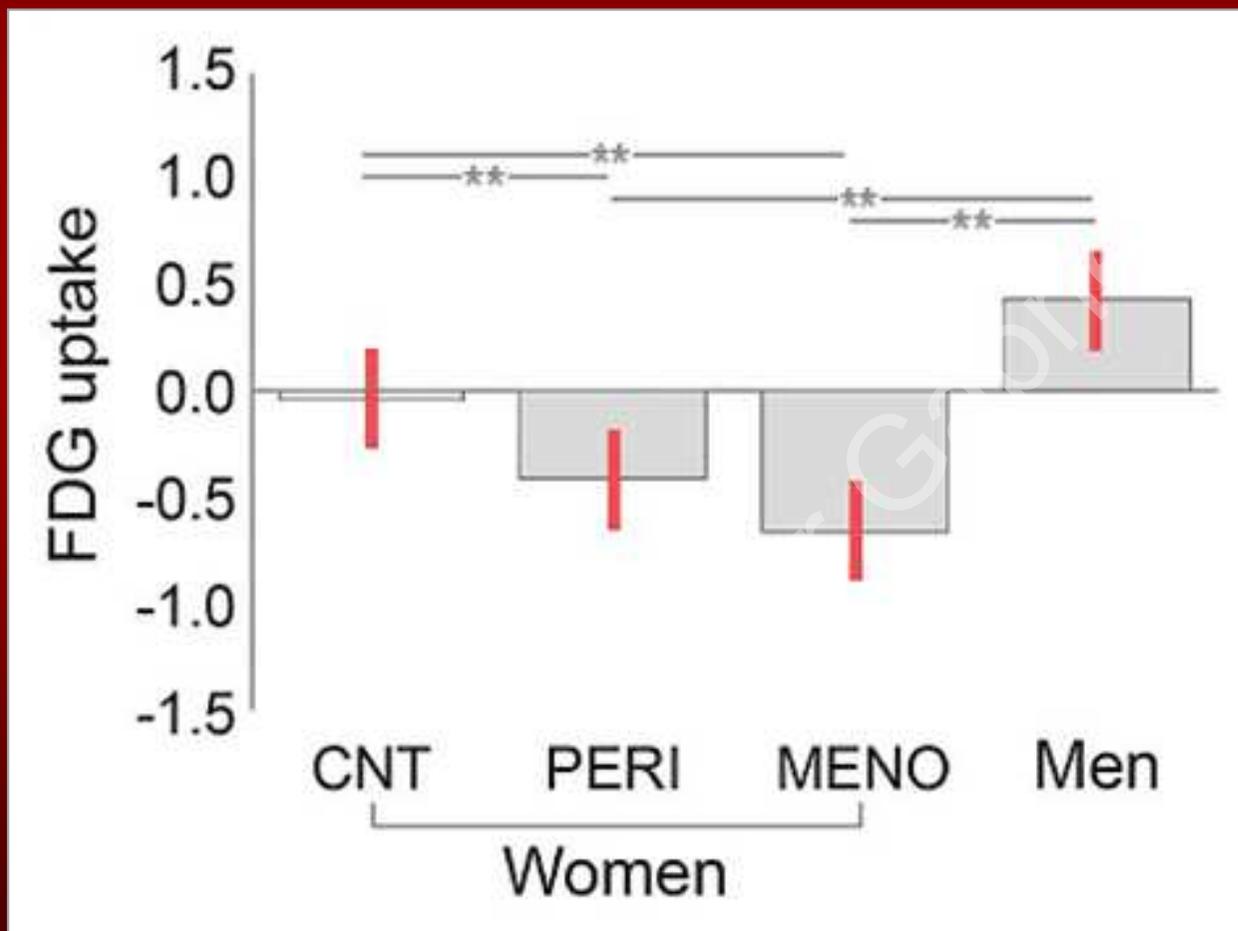
<

PiB est le marqueur le plus sensible (89%)

PMS vs PMA RR 12 p<0,001

Le risque de la maladie d'Alzheimer (MA) varie selon le sexe: influence de la transition ménopausique

Comparaisons femmes/hommes Métabolisme du glucose



PMS et PM ont une
↓ du métabolisme du Glu.
vs homme $p < 0,001$

Le risque de la maladie d'Alzheimer (MA) varie selon le sexe: influence de la transition ménopausique

« La diminution du métabolismes du Glucose observée en péri-ménopause chez les femmes ayant un SVM induit un hypo métabolisme avec \uparrow des dépôts de protéine β A qui \uparrow le risque de maladie d'Alzheimer ultérieur »

How would we combat menopause as an Alzheimer's risk factor?

Expert Review of Neurotherapeutics 2018, 18, 689-691

Lisa Mosconi & Roberta Diaz Brinton



1. La ménopause: un traumatisme bioénergétique cérébral (\downarrow COX mitochondries)
2. Les modifications des taux d'EG durant la transition ménopausique sont impliqués dans la vulnérabilité à la MA à un âge avancé
3. Augmentation progressive d'un endophénotype Alzheimer, chez les femmes passant de la peri-ménopause à la ménopause.
4. Les effets sur le cerveau de l'âge ovarien l'emporte sur âge chronologique: initiation de la phase prodromique de la MA 15 à 20 ans avant l'émergence possible de symptômes cliniques

How would we combat menopause as an Alzheimer's risk factor?

Expert Review of Neurotherapeutics 2018, 18, 689-691

Lisa Mosconi & Roberta Diaz Brinton

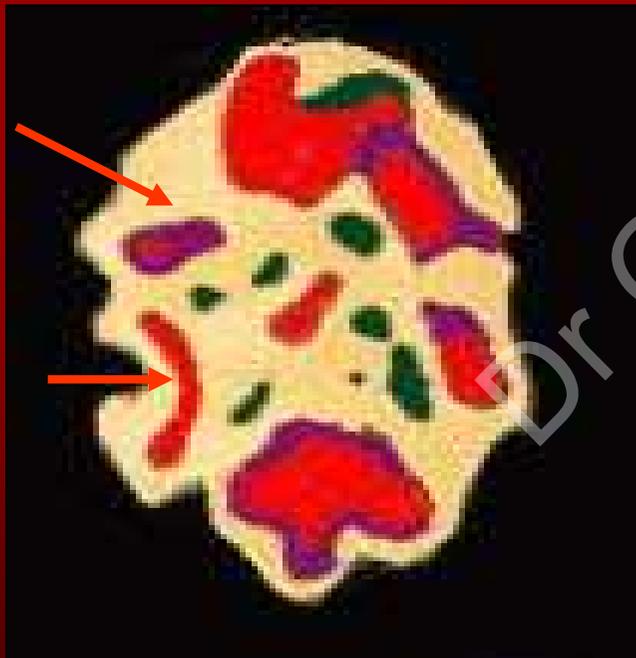


5. La fenêtre d'intervention chez la femme débute à la quarantaine
Intervenir au moment de l'endophénotype Alzheimer-like: ralentir ou reverser la progression de la MA
6. Résultats encourageants pour des études futures sur l'efficacité possibles des EG pour restaurer les capacité bioénergétiques cérébrales
Urgence à mener des recherches sur un tt. hormonal en début de ménopause
E2, voie d'administration, séquences, phytoSERM, E4, progestérone, progestatifs
7. Les facteurs de risque modifiables +++

Le débit sanguin cérébral est diminué chez les femmes récemment ménopausées présentant des bouffées de chaleur (étude pilote)

femmes de 42 à 52 ans (n=12) étude au SPECT*

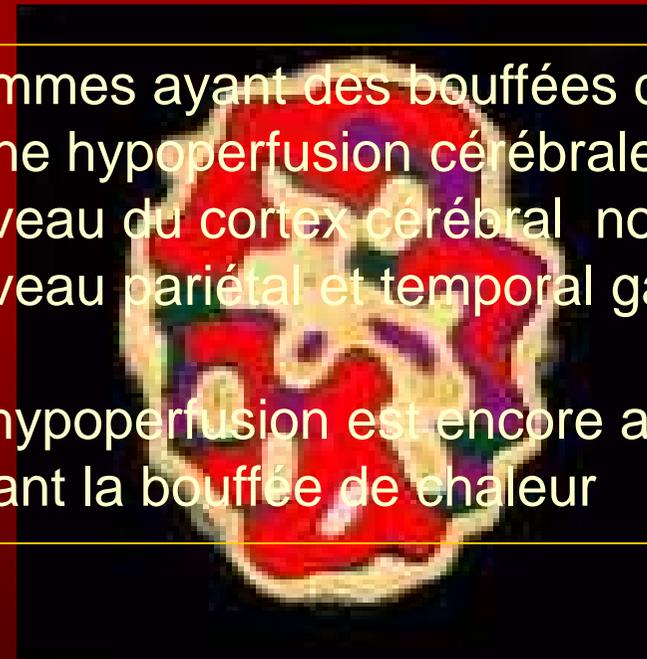
avant estrogène



après 6 mois d'estrogène

Les femmes ayant des bouffées de chaleur ont une hypoperfusion cérébrale de 22% au niveau du cortex cérébral notamment au niveau pariétal et temporal gauche

Cette hypoperfusion est encore aggravée pendant la bouffée de chaleur



En ménopause la présence de bouffées de chaleur s'accompagne d'un stress oxydatif qu'un THS peut reverser

Etude prospective de 4 mois, TTS 50 + MPA 5 mg/j, 12j/mois

Présence de bouffées (n=29) vs sans bouffées (n=20)

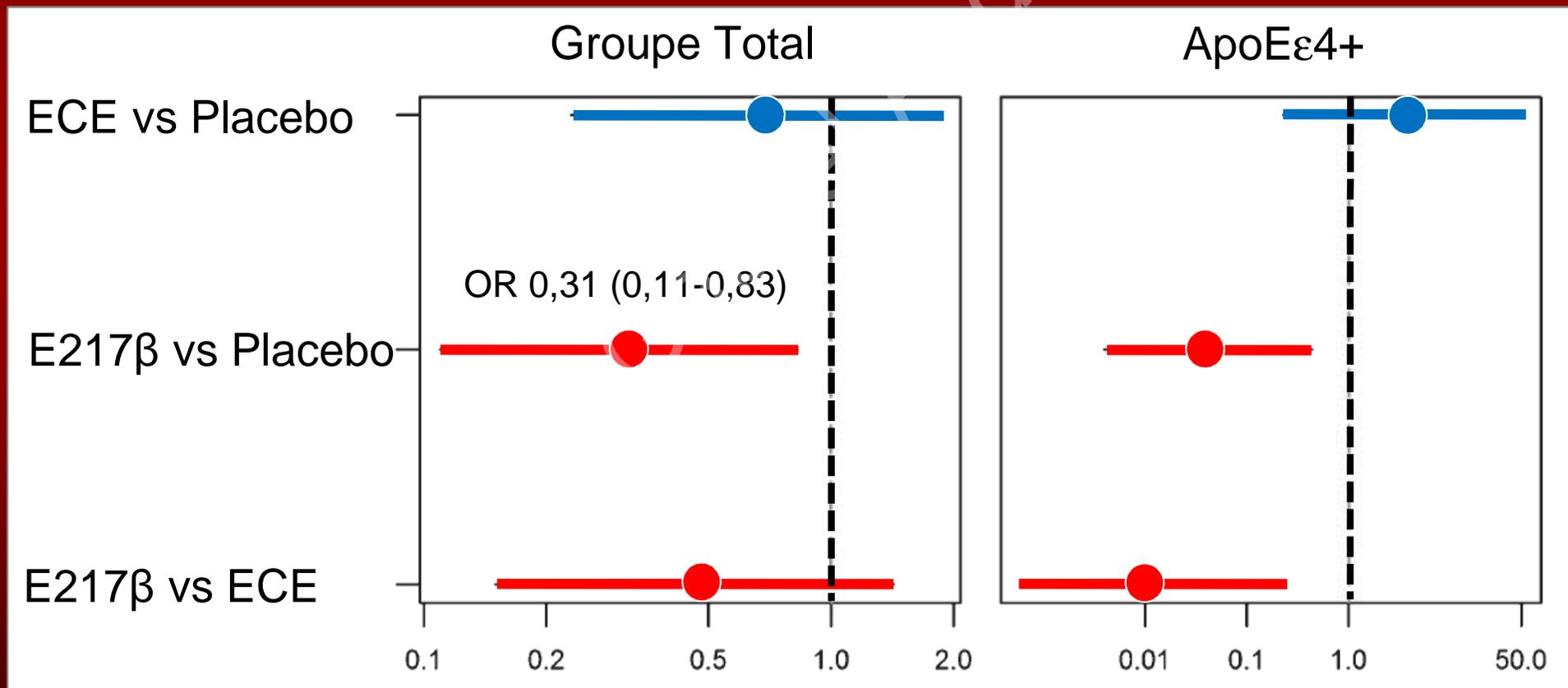
anti-oxydants totaux	- 21 %	p < 0,01
lipoperoxydes	+ 6,5 %	p < 0,01
radicaux sulfhydryl	- 27,5 %	p < 0,01

Un THM chez celles qui ont des bouffées de chaleur efface complètement la différence entre les 2 groupes

(nombre de BF 11,2 / j → 1,4 / j E₂ 51 → 228 pmol/L)

En début de ménopause l'E₂17β transdermique ralentit le dépôt de protéine βAmyloïde intracérébral
étude *KEEPS* (randomisée, 48 mois avec E2td, ECE, placebo)

OR Protéine Amyloïde (C¹¹PiB)

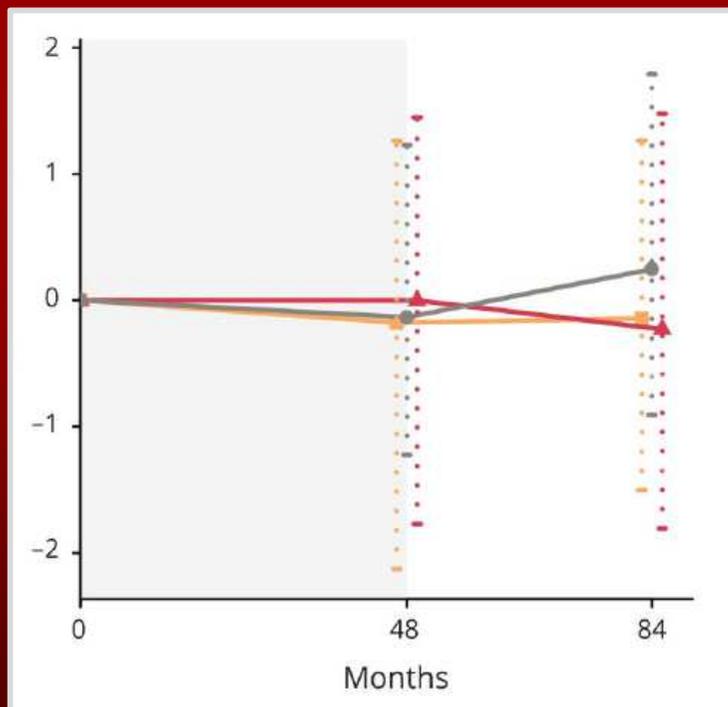


Le THM a-t-il un effet sur la cognition et la structure cérébrale ?

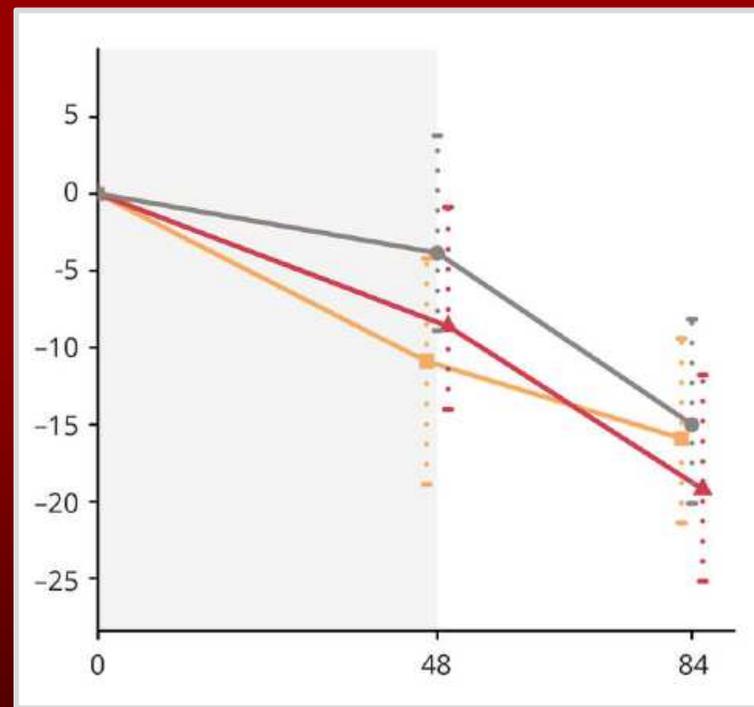
Évaluation 3 ans après l'arrêt du THM dans l'étude KEEPS

Étude ancillaire à la Mayo Clinic, 75 femmes, IRM 0, 18, 36, 48, 84 mois et tests cognitifs

Cognition globale



Volume cérébral total

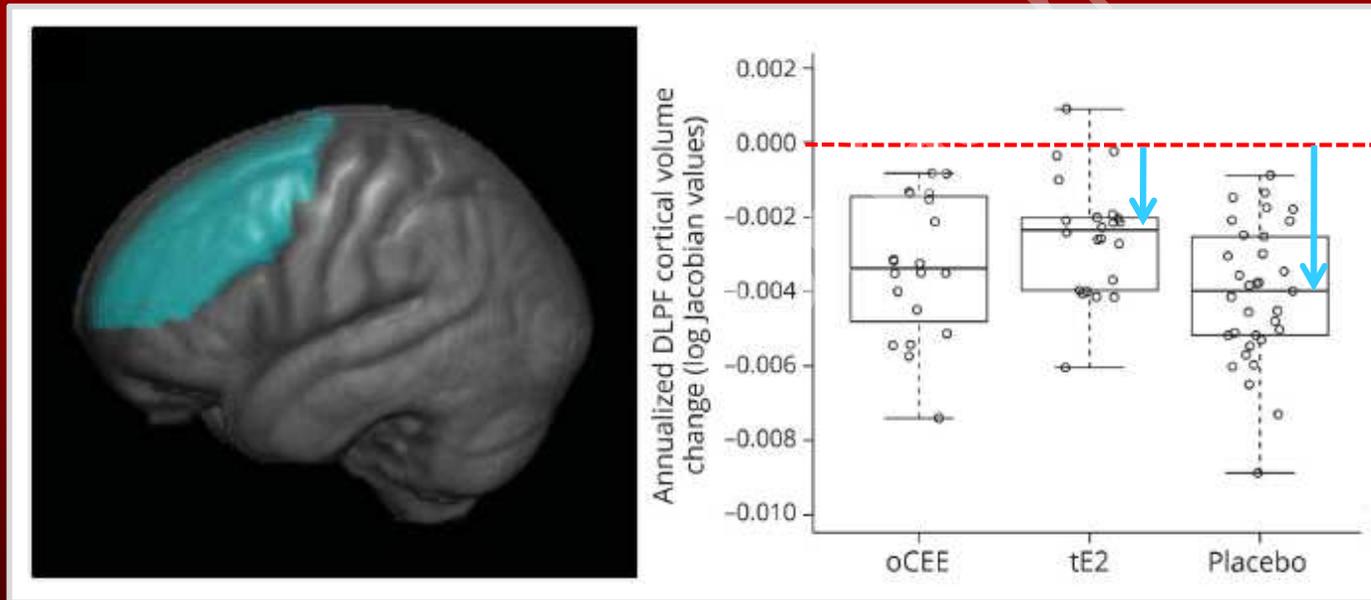


Le THM a-t-il un effet sur la cognition et la structure cérébrale ?

Évaluation 3 ans après l'arrêt du THM dans l'étude **KEEPS**

Étude ancillaire à la Mayo Clinic 75 femmes IRM 0, 18, 36, 48, 84 mois et tests cognitifs PET ^{11}C PiB à 84 mois

Moindre diminution annuelle du volume du gyrus frontal sup. et moyen avec E2 td vs placebo ($p=0,04$)



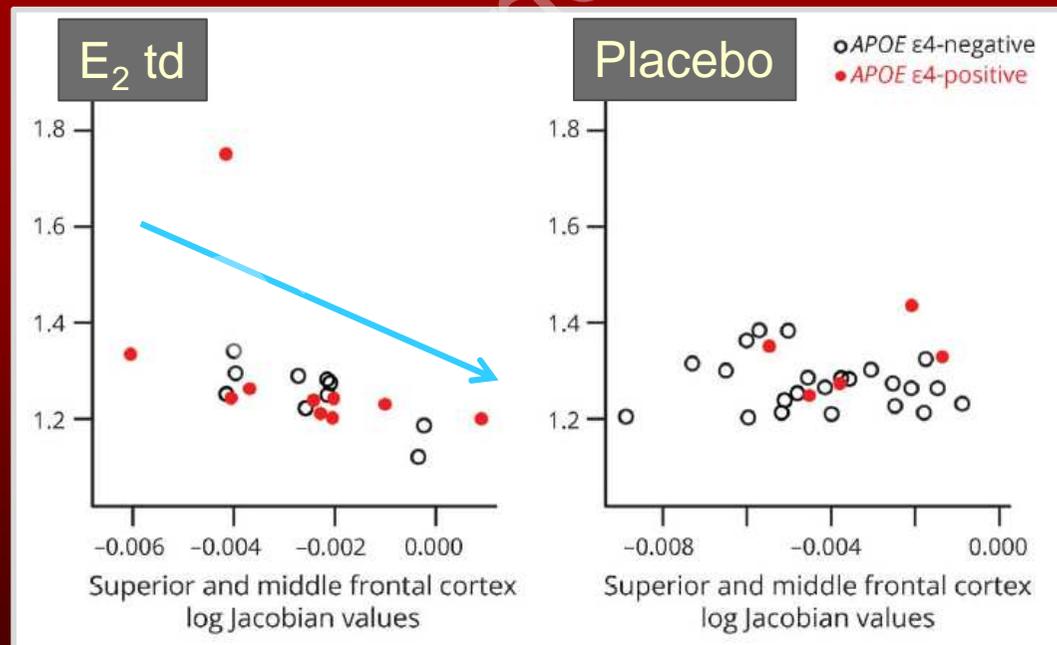
Adaptation à la vie sociale:
Attention, planification d'activité,
mémoire de travail

Le THM a-t-il un effet sur la cognition et la structure cérébrale ?

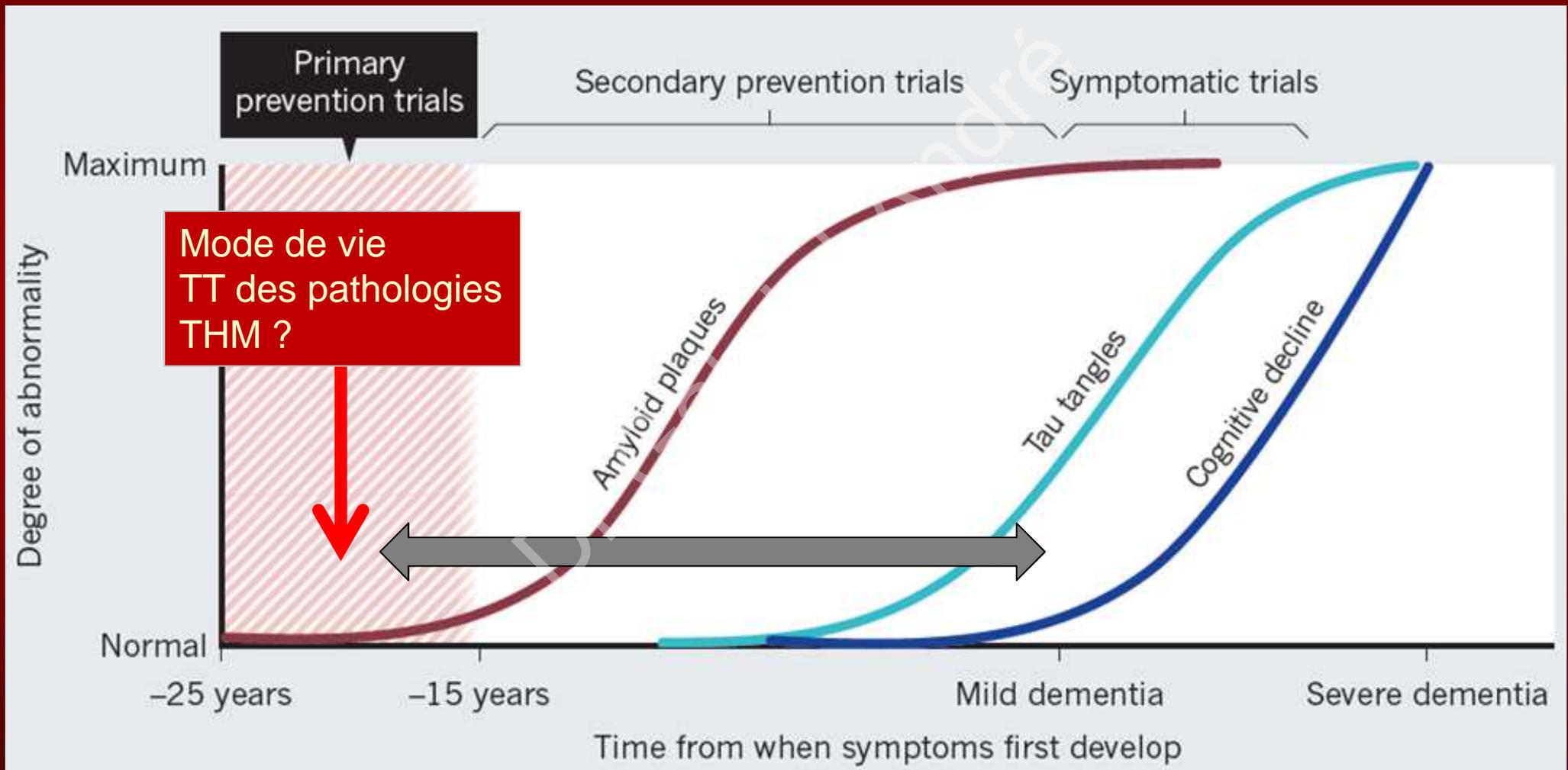
Évaluation 3 ans après l'arrêt du THM dans l'étude KEEPS

Étude ancillaire à la Mayo Clinic 75 femmes IRM 0, 18, 36, 48, 84 mois et tests cognitifs PET ¹¹CPIB à 84 mois

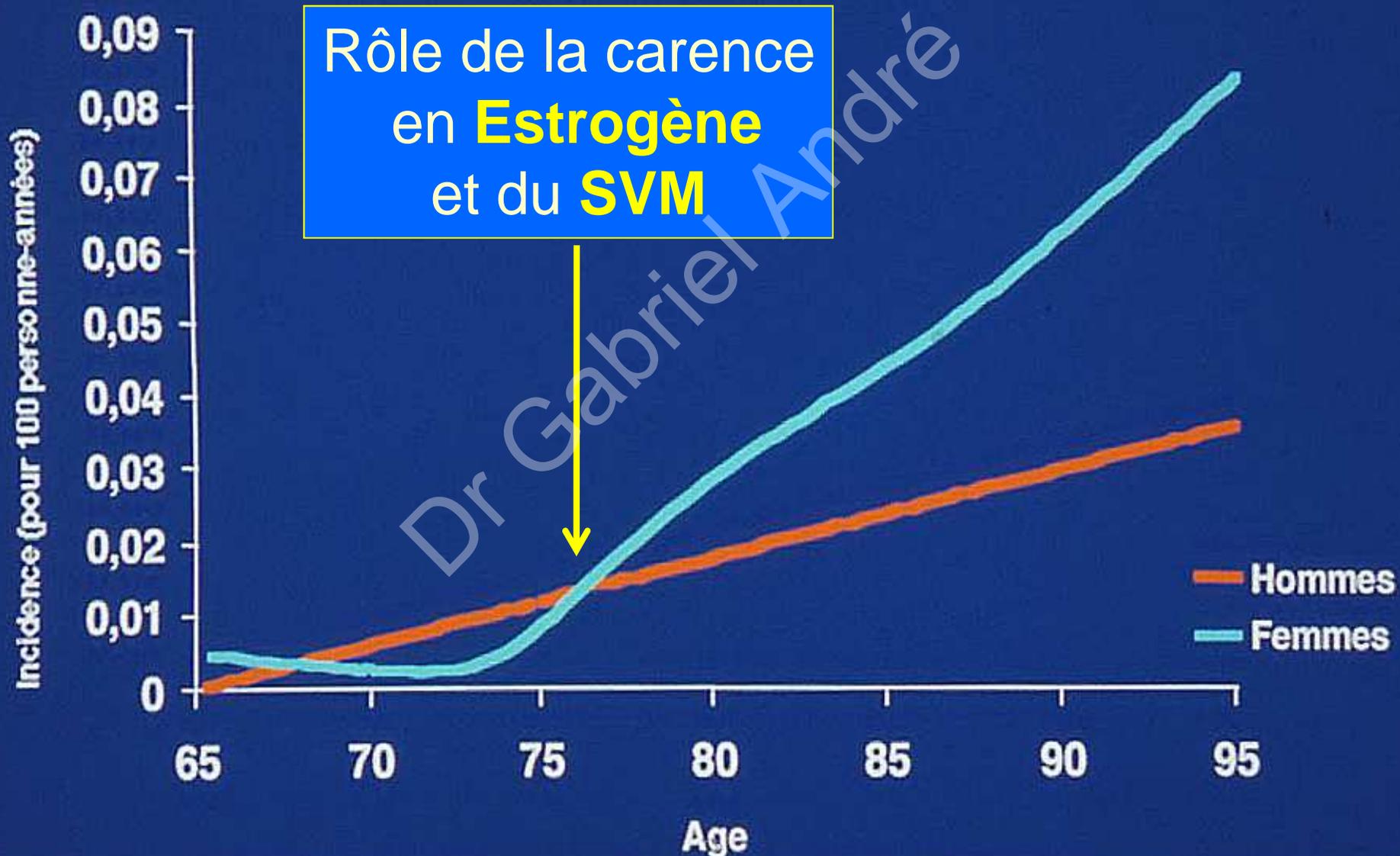
La moindre diminution annuelle de volume du gyrus frontal sup. et moyen avec E₂ est corrélée à de plus faibles dépôts de protéine βA (p=0,02)



Arrêter la maladie d'Alzheimer... avant qu'elle ne commence



Incidence de la démence en fonction du sexe : PAQUID 1987-1995



Conclusions

1. Estrogènes et Progestérone sont indispensables au fonctionnement du SNC
2. Dans les situations où le cerveau est en souffrance : grande prématurité, épilepsie, trisomie 21, ménopause précoce, syndrome vasomoteur... le manque hormonal se fait davantage ressentir et démasque souvent une pathologie. Ces situations nécessiteraient une attention plus soutenue...
3. L'augmentation de l'incidence de la MA chez la femme en post ménopause ne suscite pas suffisamment d'intérêt... Les recherches sur une prévention hormonale sont au même point que le THM...



ème

10

Congrès du Groupe d'Etude
sur la Ménopause
et le Vieillessement Hormonal



gemvi

Vendredi 22 et samedi 23 novembre 2019

Novotel Paris Tour Eiffel - 61 Quai de Grenelle

PARIS

www.gemvi.org

