

LES HORMONES ET LE CERVEAU

Barbara B. Sherwin, PhD¹

¹ Montréal (Qc)

INTRODUCTION

Bien qu'il semble que le vieillissement s'accompagne d'une baisse du rendement cognitif, les résultats de recherche publiés indiquent que les insuffisances liées à l'âge ne se manifestent que pour certaines aptitudes. Alors qu'on ne remarque, chez les personnes âgées, aucun changement au niveau des tâches dépendant de la mémoire à très court terme ou de la mémoire des événements éloignés, certaines baisses se produisent quant à leur capacité d'acquiescer, d'encoder et d'utiliser de nouvelles informations.¹ Ainsi donc, l'aptitude à former de nouvelles associations ou de se souvenir de faits nouveaux se voit réduite à cause de l'âge, quel que soit le sexe ou l'état hormonal.

ŒSTROGÈNE ET FONCTION CÉRÉBRALE

Plusieurs effets différents de l'œstrogène sur la structure et la fonction cérébrales pourraient expliquer sa capacité de conserver certains aspects de la mémoire. L'œstrogène, par exemple, renforce l'excroissance des neurites, la formation de l'épine dendritique et des synapses.² Les régions du cerveau responsables de l'apprentissage et de la mémoire, notamment le cerveau antérieur basal (l'origine des voies cholinergiques ascendantes) et l'hippocampe (une structure cérébrale jouant un rôle primordial), contiennent des récepteurs nucléaires pour l'œstrogène.³ L'œstrogène fait aussi augmenter le flux sanguin cérébral,⁴ il module l'utilisation du glucose par le cerveau⁵ et il possède des propriétés antioxydantes.⁶ Chez les rates adultes, l'ovariectomie entraîne une baisse importante du nombre d'épines dendritiques dans la région CA1 de l'hippocampe et la densité des épines est rétablie par l'administration d'œstrogène.² Ainsi donc, l'œstrogène fait augmenter le nombre de synapses dans cette région du cerveau, ce qui favorise la communication neuronale et, vraisemblablement, les fonctions de la mémoire.

LA SUBSTITUTION ŒSTROGÉNIQUE COMME PROTECTION CONTRE LE DÉCLIN COGNITIF CHEZ LA FEMME EN SANTÉ

La plupart⁷⁻¹⁰ des études épidémiologiques à grande échelle — mais non pas toutes¹¹ — portant sur les femmes âgées ménopausées (d'environ 65 ans et plus) ont constaté que celles qui avaient suivi une œstrogénothérapie substitutive (ETS) avaient des scores plus élevés aux tests du fonctionnement cognitif que les femmes d'un âge comparable qui n'en avaient pas

suivi. Il se peut que ces résultats aient été influencés par des biais attribuables aux médecins et aux patientes, en raison du manque de répartition aléatoire. Toutefois, la majorité des essais randomisés, prospectifs, à double insu et contrôlés contre placebo (ERC)¹²⁻¹⁵ ont confirmé les résultats des études d'observation⁷⁻¹⁰ selon lesquels les femmes ménopausées qui avaient reçu un traitement à l'œstrogène ont eu de bien meilleurs résultats aux tests de fonction cognitive, particulièrement à ceux portant sur la mémoire verbale à court et à long terme. Cela revêt une importance clinique parce que la mémoire verbale, qui semble être maintenue de manière préférentielle par l'ETS,¹³⁻¹⁵ est la fonction cognitive qui connaît le déclin le plus marqué en rapport avec le vieillissement naturel.¹⁶ Le fait que les résultats des ERC sur l'utilisation de l'œstrogène soient si constants indique que l'ETS protège la mémoire à court et à long terme chez la femme ménopausée, âgée et en santé.

LA SUBSTITUTION ŒSTROGÉNIQUE COMME PROTECTION CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer (MA), la cause la plus fréquente de démence, touche de 1,5 à trois fois plus de femmes que d'hommes, même en tenant compte de la longévité supérieure des femmes.¹⁷ Étant donné que les résultats de la recherche fondamentale en neuroscience et des ERC menés auprès de femmes ménopausées en santé fournissent de fortes preuves que l'œstrogène aide à protéger la mémoire chez les femmes âgées, on accorde beaucoup d'attention, depuis quelque temps, à la recherche visant à déterminer si l'ETS pourrait réduire le risque de MA. Des études de cohortes assez considérables ont conclu régulièrement que la prise d'œstrogène est beaucoup moins fréquente chez les femmes atteintes de la MA que chez les femmes qui n'en sont pas atteintes, les variables de l'âge et de l'éducation étant égales,¹⁸ ce qui indique que les femmes qui suivent une ETS ont un risque considérablement plus bas de MA.

Dans une étude de cohorte récente, portant sur des femmes vivant en institution, les utilisatrices ménopausées d'œstrogène ont connu une réduction de 50 pour cent de l'incidence de MA, comparativement à celles qui n'en ont pas pris (RR approché 0,5; IC de 95 % = 0,2-0,9).¹⁹ Ces études de cohortes et de cas témoins indiquent que l'ETS pourrait réduire de 40 à 60 pour cent le risque que courent les femmes d'être atteintes de la MA à un âge avancé.

LA SUBSTITUTION ŒSTROGÉNIQUE COMME MOYEN EFFICACE DE TRAITER LA MALADIE D'ALZHEIMER

Plusieurs essais cliniques ouverts ont rapporté des améliorations cognitives spécifiques, chez des femmes atteintes de démence, traitées à l'ETS.²⁰⁻²² Il faut cependant interpréter les résultats de ces études sur le traitement précoce avec prudence puisque ces études étaient sans groupes témoins, à court terme et relativement petites. Récemment, deux ERC ont examiné les avantages possibles de l'ETS pour les femmes atteintes d'une MA légère ou modérée.²³⁻²⁴ Les femmes souffrant de MA, qui ont été traitées à l'œstrogène pendant 16 semaines, n'ont manifesté aucun changement aux tests de la fonction cognitive, comparativement à celles qui avaient pris un placebo.²³ L'œstrogène n'a eu aucun effet pour ralentir l'avance de la maladie ou pour améliorer les issues cognitives chez les femmes atteintes d'une MA légère ou modérée quand le traitement durait un an.²⁴

Bien que des résultats préliminaires indiquent que l'œstrogène renforce l'effet de la tacrine, un bloqueur de la cholinestérase utilisé pour traiter les femmes ayant une MA légère ou modérée,²⁵ ces résultats doivent encore être confirmés par des études contrôlées.

L'ŒSTROGÈNE ET L'INSTABILITÉ DE L'HUMEUR

L'œstrogène exerce un effet de régulation positive du système sérotoninergique dont le dérèglement joue un rôle dans les troubles de l'humeur.²⁶ Dans des études prospectives contrôlées, portant sur des femmes ménopausées, on a constaté une efficacité régulière de l'ETS pour le soulagement de l'humeur dysphorique,²⁷⁻²⁹ mais non pas pour les troubles correspondant aux critères pour le diagnostic de la dépression clinique.³⁰ Dans un ERC récent, portant sur des femmes périménopausées qui avaient déjà un diagnostic de dépression profonde ou mineure, on a constaté une réponse thérapeutique complète ou partielle chez 80 pour cent des femmes traitées à l'œstradiol et chez 22 pour cent de celles qui avaient pris un placebo.³¹ Cependant, les résultats montraient que les sentiments de tristesse s'étaient améliorés alors que d'autres symptômes, comme le sommeil perturbé, le sentiment de vivre dans un monde irréel, un sentiment d'étrangeté et des préoccupations somatiques, n'étaient pas affectés. Cela suggère que l'œstrogène, à lui seul, n'est pas efficace pour réduire tous les symptômes contribuant au syndrome dépressif. Ainsi donc, la labilité émotionnelle, la dysphorie et l'irritabilité, que signalent précisément plusieurs femmes pendant la transition vers la ménopause, peuvent être stabilisées ou réduites si la femme commence à suivre une HTS.

LES PROGESTATIFS, LA TESTOSTÉRONE, LES MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS DE L'ŒSTROGÈNE (MSRE) ET LA FONCTION COGNITIVE ET L'HUMEUR

Plusieurs études d'observation et une étude randomisée ont démontré que l'addition d'un progestatif à une œstrogénothérapie

substitutive réduisait l'effet bienfaisant de l'œstrogène sur l'humeur.³² Cet effet indésirable du progestatif sur l'humeur pourrait être mitigé en augmentant le rapport entre la dose d'œstrogène et de progestatif. Dans une étude récente, le lien favorable de l'œstrogène non compensé et le taux de changement de la fonction cognitive chez des femmes âgées a été opposé par l'ajout d'un progestatif,³³ ce qui suggère que la thérapie combinée pourrait abolir l'effet bénéfique de l'œstrogène sur la cognition. Bien qu'une étude ait constaté un effet favorable d'un médicament combinant l'œstrogène et l'androgène sur divers aspects de la cognition,¹³ on ne sait pas encore s'il s'agissait d'un effet direct de l'androgène ou s'il était dû à l'aromatisation de la testostérone à l'œstrogène. La seule étude randomisée portant sur le raloxifène, un modulateur sélectif des récepteurs de l'œstrogène, a montré que le traitement des femmes ménopausées, pendant un an, n'a pas été lié à des changements de leurs scores aux tests de fonctionnement cognitif ou de l'humeur.³⁴

RECOMMANDATIONS

- H1. Les œstrogènes ont un effet bénéfique sur les structures et les fonctions cérébrales connues pour leur rôle crucial au niveau de la mémoire. (I)**
- H2. Chez la femme ménopausée en bonne santé, l'œstrogène protège contre la dégradation de la mémoire à court et à long terme qui accompagne le vieillissement normal. (I)**
- H3. Chez la femme ménopausée, la substitution œstrogénique est liée à une réduction du risque de la maladie d'Alzheimer (II-2), mais elle n'a pas d'effet sur l'évolution de la dégradation après que la femme en est atteinte. (I)**
- H4. L'œstrogène améliore efficacement l'humeur chez la femme présentant une dysphorie ou une instabilité de l'humeur (I), mais on n'a pas la preuve que l'œstrogène seul constitue un traitement efficace de la dépression clinique. L'ajout d'un progestatif pourrait atténuer les effets bénéfiques des œstrogènes sur l'humeur et sur la cognition chez certaines femmes. (I)**
- H5. Actuellement, il n'existe aucune preuve d'un effet du raloxifène sur le fonctionnement cognitif ou sur l'humeur. (I)**

CONCLUSION

La substitution œstrogénique prévient la détérioration de certains aspects de la cognition qui se produisent naturellement avec le vieillissement. Il existe aussi des preuves convaincantes que l'ETS prévient ou retarde l'apparition de la maladie d'Alzheimer chez les femmes à risque pour des raisons génétiques ou environnementales. Toutefois, une fois qu'une femme est diagnostiquée comme atteinte de la maladie d'Alzheimer, il

n'y a pas de preuves que l'ETS, administrée à des doses normalement utilisées pour traiter les femmes ménopausées, puissent influencer l'évolution de la maladie. Des données plus catégoriques sur l'œstrogène et la cognition chez les femmes ménopausées seront disponibles en 2005 quand les résultats des essais multicentres et randomisés WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*) et WHISCA (*Women's Health Initiative Study on Cognitive Aging*) seront publiés.

J Obstet Gynaecol Can 2001;23(11):1121-3.

RÉFÉRENCES

- Craik FIM. Age Differences in Human Memory. In: Birren JE, Schaie KW (eds). *Handbook of the Psychology of Aging*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1977;pp.384-420.
- Wooley CS, McEwen BS. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J Comp Neurol* 1993;336:293-306.
- Loy R, Gerlach JL, McEwen BS. Autoradiographic localization of estradiol binding neurons in the rat hippocampal formation and entorhinal cortex. *Dev Brain Res* 1988;39:245-51.
- Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise KJ Jr., Cruz A, et al. Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1273-8.
- Bishop J, Simpkins JW. Role of estrogens in peripheral and cerebral glucose utilization. *Rev Neurosci* 1992;3:121-37.
- Mooradian AD. Antioxidant properties of steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:509-11.
- Jacobs DM, Tang MX, Stern Y, Sano M, Marder K, Bell KL, et al. Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 1998;50:368-73.
- Yaffee K, Sawaya G, Leiberberg L, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *J Am Med Assoc* 1998;279:685-95.
- Robinson D, Friedman L, Marcus R, Tinklenberg J, Yesavage J. Estrogen replacement therapy and memory in older women. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:919-22.
- Resnick SM, Metter J, Zonderman AB. Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory: a possible protective effect? *Neurology* 1997;49:1491-7.
- Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *J Am Med Assoc* 1993;269:2637-41.
- Fedor-Freyberg P. The influence of oestrogens in the well being and mental performance in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;64:3-69.
- Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13:345-57.
- Sherwin BB, Phillips SM. Estrogen and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:474-5.
- Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:485-95.
- Small SA. Age-related memory decline: current concepts and future directions. *Arch Neurol* 2001;58:360-4.
- Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative intergration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:465-79.
- Henderson VW. Estrogen, cognition and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med* 1997;103:115-85.
- Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age on onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429-32.
- Filit H, Weinreb H, Cholst I, Luine V, McEwen B, Amador R, et al. Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia — Alzheimer's type. *Psychoneuroendocrinology* 1986;11:337-45.
- Honjo H, Ogino Y, Naitoh K, Urabe M, Kitawaki J, Yasuda J, et al. In vivo effects by estrone sulfate on the central nervous system—senile dementia (Alzheimer's type). *J Steroid Biochem* 1989;34:521-5.
- Ohkura T, Isse K, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N. Low dose estrogen replacement therapy for Alzheimer disease in women. *Menopause* 1994;1:125-30.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elbe RJ, Reyes PF, Shoupe D, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women. *Neurology* 2000;54:295-301.
- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *J Am Med Assoc* 2000;283:1007-15.
- 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;46:1580-4.
- Price WA, Giannini AJ. Antidepressant effects of estrogen. *J Clin Psychiatr* 1985;46:506-10.
- Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 1988;14:177-87.
- Ditkoff LC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynaecol* 1991;178:991-5.
- Sherwin BB, Suranyi-Cadotte BE. Up-regulatory effect of estrogen on platelet 3H-imipramine binding sites in surgically menopausal women. *Biol Psychiatr* 1990;28:339-48.
- Schneider MA, Brotherton PL, Hailes J. The effect of exogenous oestrogens on depression in menopausal women. *Med J Aust* 1977;2:162-3.
- Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopausal-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-20.
- Sherwin BB. Progestogens used in menopause: side effects, mood and quality of life. *J Reprod Med* 1999;44:227-32.
- Rice MM, Graves AB, McCurry SM, Gibbons LE, et al. Postmenopausal estrogen and estrogen-progestin use and 2-year rate of cognitive change in a cohort of Japanese American women. *Arch Int Med* 2000;160:1641-9.
- Nickelsen T, Lufkin EG, Riggo BL, Cox DA, Crook TH. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1986;11:337-45.