



BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

N° 41 MARS - AVRIL 92

OESTROGENOTHERAPIE POST-MENOPAUSIQUE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

La décision d'une oestrogénothérapie post-ménopausique est motivée le plus souvent par le rôle protecteur et même curatif que présente ce traitement vis à vis de l'ostéoporose. Cependant, elle a d'autres effets, en particulier sur le système cardio-vasculaire. Dans les travaux menés sur ce sujet, il apparaît une évolution des résultats : globalement avant 1980, on pensait à une absence d'effet, voire à une augmentation du risque cardio-vasculaire sous cette hormonothérapie substitutive ; actuellement, on conclut majoritairement (14 études sur 15 répertoriées, dont différentes études de cohortes américaines) à un effet protecteur envers les maladies cardiovasculaires, en particulier les accidents vasculaires et les affections coronariennes. Ces derniers résultats sont plus en accord avec le fait que la femme est moins atteinte par ces affections que l'homme, mais uniquement avant la ménopause.

Par quels mécanismes les oestrogènes exerceraient-ils cet effet bénéfique ?

- Une première action se situerait au niveau du profil lipidique sanguin : diminution du taux des lipoprotéines de basse densité et augmentation de celui des lipoprotéines de haute densité . Le résultat est plus net en cas d'hyperlipidémie avant la ménopause. On explique par cette action 50 % de l'effet.

- Les oestrogènes naturels diminueraient la pression artérielle systolique chez la femme normo ou hypertensive.

- Ils possèderaient également une action vasodilatatrice propre : par l'intermédiaire de récepteurs au niveau vasculaire, les oestrogènes augmenteraient la production de prostacycline et donc le rapport prostacycline/thromboxane A2. Il en découlerait une action vasodilatatrice et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire.

- De plus, il est reconnu un effet bénéfique de cette hormone sur le mental de la femme avec entre autres, une diminution du stress et de l'état dépressif, deux facteurs reconnus comme augmentant les accidents cardiovasculaires.

Quels oestrogènes utiliser et à quelle posologie ?

Seuls les dérivés naturels sont préconisés. Le sulfate d'estrone, par exemple, a été l'objet de plusieurs études aux Etats-Unis, l'oestradiol peut aussi être utilisé. Il semble exister une relation directe dose-effet sur le profil lipidique sanguin. Cependant, la posologie est limitée par le risque d'induction de cancer de l'endomètre. Dès la posologie de 0,65 mg/jour de sulfate d'estrone, un effet bénéfique est perçu mais il semblerait que 1,25 mg/jour soit nécessaire pour obtenir une action à long terme sur le profil lipidique de la femme normolipidique avant la ménopause.

L'association d'un progestatif est à envisager pour diminuer le risque d'hyperplasie endométriale. Il est recommandé d'utiliser un dérivé de la progestérone à faible composante androgénique et à une posologie la plus faible possible de peur d'entraîner une neutralisation de l'effet oestrogénique sur le profil lipidique sanguin (par exemple : 2,5 mg/jour d'acétate de médroxyprogestérone). Il est à noter que l'emploi de progestatif est à éviter en cas d'hystérectomie.

Quelle voie d'administration est-il préférable d'utiliser ?

Par voie orale, le dérivé oestrogénique aurait une action légèrement plus avantageuse sur le profil lipidique sanguin grâce à un premier passage hépatique bénéfique non retrouvé par les autres voies (voie transdermique par exemple). Par contre, il serait préférable d'administrer le progestatif combiné au niveau de l'endomètre. On évoque alors la possibilité d'utiliser un dispositif intra-utérin libérant localement le principe actif.

Les études les plus récentes estiment à environ 50 % la réduction du risque cardiovasculaire chez la femme traitée, les autres facteurs de risque (tabagisme, hypercholestérolémie...) étant pris en compte. La maladie cardiovasculaire représentant la première cause de mortalité chez la femme ménopausée, il apparaît que ce rôle protecteur de l'oestrogénothérapie post-ménopausique doit être pris en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque de ce traitement qu'il convient d'effectuer d'une façon systématique avant de le commencer vu l'importance des facteurs individuels.

Sylvie MORICE
Interne en pharmacie

(avec la collaboration du Dr. CHEVRANT-BRETON gynéco-obstétricien CHR HOTEL-DIEU RENNES)

REFERENCES :

- C. QUEREUX "Les estrogènes sont-ils utiles après la ménopause ? " Le Concours Médical (mai 1991) vol. 113 n° 16 p. 1327-1331
- R. SITRUK-WARE "Estrogènes et risques cardiovasculaires à la ménopause " La Presse Médicale (juin 1990) vol. 19 n° 26 p. 1230-1235
- M. C. PIKE "Hormone-replacement therapy and heart disease" The New England Journal of Medicine (may 1987) vol. 316 n° 20 p.1274-1275
- P. G. STUBBLEFIELD "Postmenopausal estrogens and cardiovascular disease" The New England Journal of Medicine (feb 1987) vol. 316 n°6 p. 342-343
- M. J. STAMPFER "Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurse's health study" The New England Journal of Medicine (sept 1991) vol. 325 n° 11 p. 756-762
- R. K. ROSS "Stroke prevention and oestrogen replacement therapy" The Lancet (mar 1989) vol. I n° 8636 p. 505
- K. F. GANGAR "Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause" The Lancet (oct 1991) vol. 338 n° 8771 p. 839-842
- M. P. GANGAR "A risk benefit assessment of estrogen therapy in postmenopausal woman" Drug Safety (sept 1990) vol. 5 n° 5 p. 345-358
- ROGEIRO A LOBO "Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy" Obstetrics and Gynecology (apr 1990) vol 75 n° 4 (suppl.) p. 18-25
- M. NOTELOVITZ "Effect of cyclic estrone sulfate treatment on lipid profiles of postmenopausal women with elevated cholesterol levels" Obstetrics and Gynecology (jul 1990) vol. 76 n° 1 p.71-78
- P. H. WOLF "Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal who uses hormones : evidence from a national cohort" American Journal of Obstetrics and Gynecology (feb 1991) vol. 164 n° 2 p. 489-494
- E.C. DITKOFF "Estrogen improves psychological function in asymptomatic post-menopausal women" Obstetrics and Gynecology (dec 1991) vol. 78 n° 6 p. 991-995

QUESTION/REPONSE

Question : La spécialité OSMOTAN G5[®], porte la mention Soluté Hypertonique, contrairement à la spécialité IONOKA G5[®], solution de formule absolument identique.

Pourquoi ces différences dans l'étiquetage ?

Ces solutions doivent-elles être considérées comme hypertoniques ou isotoniques ?

Réponse : Ce type de solutions polyioniques ne fait pas spécifiquement l'objet de monographies au Formulaire National qui, cependant, indique que *les récipients contenant les solutés injectables hypertoniques de glucose de concentration supérieure ou égale à 11 pour cent, doivent porter de façon apparente, sur fond bleu, la mention :*

SOLUTE HYPERTONIQUE - A INJECTER LENTEMENT.

Or une solution de glucose à 11 pour cent a une osmolarité de 610,5 mOsm/l.

Les spécialités IONOKA G5[®] et OSMOTAN G5[®] ayant une osmolarité de 467,4 mOsm/l ne nécessitent donc pas formellement cette mention sur leur étiquetage. Le Formulaire National, par exemple, ne l'exige pas pour le soluté injectable de Mannitol à 10 pour cent (549 mOsm/l), mais la prescrit pour les solutés de Bicarbonate de Sodium de concentration supérieure ou égale à 3 pour cent (713 mOsm/l) ou de Chlorure de Sodium à 2 pour cent (684 mOsm/l).

La pression osmotique d'une solution aqueuse dépend du nombre de particules de substances dissoutes, en fonction de leurs concentrations, poids moléculaires et degrés d'ionisation.

Le plasma humain présente une osmolarité normale moyenne d'environ 280 mOsm/l. La détermination expérimentale de l'osmolarité s'effectue à partir de la propriété qu'ont les solutions de présenter un abaissement cryoscopique, c'est-à-dire de congeler à une température directement liée à leur pression osmotique. L'abaissement cryoscopie du plasma est de

- 0,52 °C. On obtient cette même valeur pour une solution de glucose à 5,05 % ou de NaCl à 9 ‰, qui sont dites isoosmolaires au plasma.

Lorsque l'on place des hématies en présence d'une solution de NaCl 9 ‰, on n'observe pas d'altération : on dit qu'il y a isotonie. Par contre, placées en présence d'une solution de NaCl à 4 ‰, les hématies gonflent (passage d'eau du milieu le moins concentré vers le plus concentré) et finissent par éclater, libérant l'hémoglobine dans le milieu extérieur ; c'est l'hémolyse, qui est complète pour des concentrations de NaCl inférieures à 3,2 ‰. De telles solutions sont dites hypotoniques.

A l'inverse, en présence de solutions de NaCl plus concentrées (50 ‰ par exemple), l'eau s'échappe des hématies qui s'aplatissent et se ratatinent : on parle de plasmolyse due à la solution hypertonique.

On peut également mesurer la hauteur de l'hématocrite après un certain temps de contact de globules rouges avec la solution à étudier, comparativement à celle obtenue après contact avec du plasma humain. Le volume des hématies est plus faible en présence d'un soluté hypertonique, et plus important en présence d'un soluté hypotonique, la coloration plus ou moins prononcée du surnageant permettant d'apprécier le degré de l'hémolyse (1).

Lorsque l'on fait cette expérience avec des solutés de glucose, on trouve que la concentration isotonique est de 10 %, alors que la concentration isoosmolaire est de 5 %, ce qui indique que les membranes érythrocytaires ne réagissent pas de la même façon avec toutes les substances.

L'absence de règles universelles d'étiquetage des solutés massifs, ainsi que la variété des termes et des méthodes expliquent donc que l'on puisse trouver sur le marché des médicaments identiques portant des mentions différentes.

Même si elles ne sont pas explicitement qualifiées d'hypertoniques, les solutions, dont l'osmolarité est significativement éloignée de l'isoosmolarité au plasma, nécessitent d'être administrées avec attention et sous surveillance. Selon les conditions de perfusion (volume, débit, calibre de la veine...), leurs effets peuvent être importants sur l'équilibre hydroélectrolytique. La méconnaissance de ces caractéristiques peut entraîner des accidents parfois graves. Il peut même arriver que des effets indésirables attribués à des molécules pharmacologiquement actives soient essentiellement dûs au caractère très hyper- ou hypoosmolaire de leurs solutions injectables commerciales. Ainsi, une étude allemande s'est intéressée à l'osmolarité des médicaments injectables utilisés en anesthésie : les mesures varient de 0 mOsm/l (Fentanyl) à 10 800 mOsm/l (Phénobarbital).

Michel LE DUFF
Pharmacien des Hôpitaux

(1) Les Laboratoires AGUETTANT nous font savoir que ce type de test appliqué aux spécialités OSMOTAN G5® et OSMOTAN G10® produit une "coloration" différente de celle observée avec une solution isotonique de NaCl 9‰.

BIBLIOGRAPHIE :

- A. LE HIR Abrégé de Pharmacie Galénique 3è Ed. Ed. Masson 1981
E. ROY HAMMARLUND : Sodium chloride Equivalents Cryoscopic properties, and hemolytic effects of certain medicinals in Aqueous Solution.
Journal of Pharmaceutical Sciences 78, N° 6, juin 1989
H. BRETSCHNEIDER : Osmolarités of Commercially Supplied Drugs often used in Anesthesia.
Anesth Analg. 1987, 66 : 361-2.

COMITE DE REDACTION :

Louis TREBAUL, Michel LE DUFF, Agnès LURTON, Jacqueline JIBIDAR, Sylvie MORICE, Isabelle LE DU
Centre Régional d'Information du Médicament.

Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, René DECOMBE, Gaëlle MENARD
Centre Régional de Pharmacovigilance.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - Pharmacie Centrale - C. R. I. M.

- C. H. R. PONTCHAILLOU - 35033 RENNES CEDEX - TEL : 99.28.42.51 ou 99.28.43.42