

GROUPE DE PAIRS DE L'AMICALE CANEUM

Compte rendu de la séance du 21/12/2023

Secrétaire : Dr SEBBAG

Modérateur : Dr LABORNE

1 - DOSSIERS PRESENTES PAR LE GROUPE :

Dossier 1 : femme de 57 ans, assistante maternelle, pour médecin traitant, gastrite chronique, dépression sous antidépresseur, reprise du dossier, dépistage cardio est-ce nécessaire chez le patient tout venant sans facteur de risque

Dossier 2 : femme de 39 ans, déficit en G6PD, cancer colique chez son père, suivie par gastro, antécédent de problème ferrique chez un cousin, vient suite à avis ostéo pour « langue basse » et problème de thyroïde. Echographie thyroïde ras, biologie macrocytose isolée.

Dossier 3 : femme de 79 ans, dépressive chronique, renouvellement traitement antidépresseur, somnifère et anxiolytique.

Dossier 4 : homme de 57 ans, hypercholestérolémie familiale sous rosuvastatine arrêter (LDL à 2,09). Plaque carotidienne, reprise de la statine. Renouvellement du traitement. Calcul du risque cardio-vasculaire avec les échelles.

Dossier 5 : garçon de 17 ans, asthénie, réveils nocturnes, examen ras. Bilan sanguin. Communication difficile avec l'adolescent

Dossier 6 : polypathologie gérée par les hospitaliers

Question(s) à traiter :

Indication d'un bilan de dépistage cardiovasculaire chez un patient asymptomatique sans facteur de risque après 50 ans ?

2 - REPONSES A LA QUESTION POSEE LORS DE LA SEANCE PRECEDENTE :

Biomnis

Philippe : signes évocateurs

3 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES APPORTEES PAR LE GROUPE :

Diurétiques en 1ère intention dans le traitement de l'HTA :

Hydrochlorotiazide

Crème au laroxy1

4 - ECARTS PAR RAPPORT A LA PRATIQUE RECOMMANDEE PAR HAS :

Enfant de 15 ans, codeine pour une migraine

Dr yi dong ; doppler à St Germain

5 - SYNTHESE DES AMELIORATIONS PROPOSEES DU PARCOURS ET DE LA COORDINATION DES SOINS :

Equipe mobile psychiatrique geriatrie

Relais jeunes et familles 78

Dr LEVY WEIL Rhumato ambroise paré

Trancription instantanée

6 - SYNTHESE DES CAS COMPLIQUES :

7 - AUTRES QUESTION ET ECHANGES - DISCUSSION LIBRE :

Cas clinique à préparer pour la prochaine séance du 12/12/2023 : 12ème dossier du 12/12/2023

Faut-il prescrire deux antidépresseurs dans la dépression de l'adulte ?

Référence

Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et al. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2022;79:300-12. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4313

Analyse de

Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale
Absence de conflit d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

En cas de dépression sévère de l'adulte, la combinaison de deux antidépresseurs instaurés en première ligne et en seconde ligne de traitement est-elle plus efficace, aussi sûre et aussi bien tolérée que la monothérapie dans le traitement des patients non-répondeurs ?

Contexte

L'épisode dépressif majeur est un motif quotidien de consultation en médecine générale (1,2). Plusieurs guides de pratique clinique évoquent la conduite à tenir en cas de prise en charge de seconde ligne pour les patients considérés comme non-répondeurs (3,4). Ces préconisations incluent :

- changer de monothérapie (prescrire un autre antidépresseur) ;
- augmenter la dose de l'antidépresseur initial ;
- adjoindre un « booster » à l'antidépresseur initial (ajout de lithium ou d'un antipsychotique de seconde génération) ;
- combiner deux antidépresseurs.

La combinaison de deux antidépresseurs est donc une seconde étape assez commune, particulièrement en soins primaires (5). Elle est basée sur l'idée de cumuler deux modes d'action différents afin d'améliorer l'efficacité clinique. Les auteurs de l'article analysé ici (6) ont déjà conduit une méta-analyse sur une thématique identique, publiée en 2016 (7). Une mise à jour était nécessaire du fait de la parution depuis 2016 de nouveaux essais cliniques, certains montrant des résultats en partie contradictoires à ce qu'ils avaient initialement retrouvés (8-11).

Résumé

Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.

Sources consultées

- Medline, Embase, PsychInfo et Cochrane, depuis leur date de création jusqu'à janvier 2020.

Etudes sélectionnées et données recueillies

- essais contrôlés randomisés comparant une combinaison d'antidépresseurs avec une monothérapie antidépressive chez les patients adultes souffrant d'un épisode dépressif majeur
- critères d'inclusion :
 - intervention utilisant une combinaison de deux antidépresseurs quel que soit leur dosage avec un groupe contrôle de patients prenant une monothérapie antidépressive
 - patients âgés de 18 ans ou plus
 - état dépressif diagnostiqué d'après des critères standardisés (utilisation d'échelles telles que la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ou la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS))
 - pas de restriction de langues
 - les états comorbides qu'ils soient psychiatriques ou somatiques n'étaient pas des critères d'exclusion

- critères d'exclusion :
 - études s'intéressant à la prise en charge médicamenteuse du syndrome dépressif intégré au trouble bipolaire
 - essais s'intéressant aux thérapies de maintenance
- au total 39 essais contrôlés randomisés ont été inclus dont 7 nouvelles études par rapport à la synthèse méthodique de 2016.

Population étudiée

- patients âgés de 18 ans et plus, atteints d'un épisode dépressif majeur unipolaire, traités en première ligne (première intention de traitement) ou en seconde ligne (résistance à une monothérapie) ; dans cette situation (patients non-répondeurs initialement), la monothérapie pouvait avoir fait l'objet d'une augmentation de dose, ou d'un changement de molécule
- au total, 6751 patients de plus de 18 ans ont été inclus.

Mesure des résultats

- critère principal de jugement : efficacité mesurée en différence moyenne standardisée (DMS) entre les deux bras
- critères secondaires de jugement :
 - réponse au traitement, définie par une baisse d'au moins de 50% du score évalué par l'échelle HDRS ou MADRS
 - rémission, définie par un score en dessous d'un seuil prédéterminé, en pratique inférieur ou égal à 7 sur l'échelle HDRS
 - modification dans les scores d'évaluation de la dépression par rapport à l'inclusion
 - nombre d'arrêt de traitement
 - nombre d'arrêt dû à des effets indésirables
- analyse en ITT si possible pour le critère de jugement primaire.

Résultats

- les résultats montrent que la combinaison antidépressive était statistiquement associée à des résultats supérieurs par rapport à la monothérapie (DMS de 0,31 avec IC à 95% de 0,19 à 0,44)
 - la combinaison d'un inhibiteur de la recapture (ISRS ou ISRN) avec un antagoniste des récepteurs alpha-2 présynaptiques était supérieure aux autres combinaisons d'antidépresseurs : DMS de 0,37 avec IC à 95% de 0,19 à 0,55 ; $I^2 = 77\%$
 - en revanche, les combinaisons avec le bupropion n'étaient pas supérieures à l'effet d'une monothérapie : DMS de 0,10 avec IC à 95% de -0,07 à 0,27
 - le nombre d'abandon de traitement et d'abandon liés aux effets indésirables ne différaient pas en fonction des traitements
- la thérapie combinée était associée à des résultats supérieurs lorsque les analyses :
 - étaient limitées aux études à faible risque de biais (DMS de 0,29 avec IC à 95% de 0,15 à 0,42)
 - étaient réalisées parmi les populations de non-répondeurs (DMS de 0,18 avec IC à 95% de 0,04 à 0,33)
 - concernaient les études où la combinaison de traitement était prescrite comme traitement de première intention (DMS de 0,52 avec IC à 95% de 0,24 à 0,79)
- les résultats des analyses secondaires étaient en général cohérents avec les résultats observés sur les critères de jugement primaires.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que cette méta-analyse d'essais contrôlés randomisés comparant des combinaisons d'antidépresseurs avec une monothérapie antidépressive montre que la combinaison d'antidépresseurs est associée à des résultats supérieurs, sans être grevée d'un surplus de patients abandonnant ces traitements. Les combinaisons utilisant un antagoniste des récepteurs alpha-2

présynaptiques pourraient être préférables et applicables en première ligne de traitement dans les cas de dépression sévères ou pour les patients non-répondeurs.

Financement de l'étude

Non mentionné.

Conflit d'intérêt des auteurs

Le premier auteur signale des subventions reçues de la part du ministère de l'éducation et de la recherche allemand ; l'un des auteurs rapporte des honoraires perçus de la part du laboratoire Roche en tant que consultant statistique externe (travail effectué en dehors du cadre de cette étude).

Discussion

Discussion de la méthodologie

Cette revue a été menée par deux investigateurs indépendants, que ce soit pour la sélection des études à inclure, l'extraction des données et l'évaluation du risque de biais. Les données ont ensuite été analysées via un modèle à effets aléatoires. Les auteurs ont respecté les critères de qualité de la grille PRISMA relatifs à ce type de d'étude ainsi que les recommandations de la Cochrane collaboration : 2 examinateurs ont effectué la recherche documentaire, la sélection des études, l'extraction des données et l'évaluation des risques de biais de façon indépendante. Selon les auteurs, les risques de biais des RCTs ont été évalués selon l'outil de risque de biais Cochrane en tenant compte de la génération de séquences aléatoires, de la dissimulation d'attribution, du maintien de l'insu des participants, du personnel et des évaluateurs des résultats, de la présentation de données incomplètes des résultats, de rapports sélectifs, des sources de financement et d'autres sources potentielles de biais. Une évaluation globale du risque de biais (faible ou inconnu/élevé) a été ajoutée. 15 études (38%) ont été jugées avoir peu de risques de biais. Notons cependant que le détail de cette analyse n'est pas disponible.

L'analyse incluait un nombre satisfaisant d'essais cliniques (39 au total ; 6751 patients). Par rapport à leur étude initiale (32 études), 7 nouveaux essais contrôlés randomisés ont donc été intégrés. 23 de ces essais ont été menés en double-aveugle, 5 en simple-aveugle et 11 en protocole ouvert. 21 se sont intéressés à des patients non-répondeurs (traitements de seconde ligne), dont un incluait des patients qui avaient été exposés précédemment à une combinaison d'antidépresseurs. Parmi ces 21 études, certaines s'intéressaient à des patients atteints de dépression chronique résistante et difficile à traiter. 18 portaient sur des études de première ligne en première intention de traitement. Le risque de biais de publication a été bien évalué, par deux méthodes différentes : d'une part, via le test d' Egger, qui s'est avéré positif ($p = 0,007$, $df = 36$) et d'autre part, par une procédure « trim-and-fill », qui permet d'estimer les publications potentiellement manquantes du fait du biais de publication dans le graphe à entonnoir et d'ajuster ainsi l'effet global. Malgré l'intégration au maximum du biais de publication, les résultats restaient positifs et statistiquement significatifs, notamment pour les combinaisons ISRS/IRSNa/ADTC + antagonistes des récepteurs présynaptiques α_2 . L'hétérogénéité inter études a été évaluée par le test de l' I^2 . L'hétérogénéité était marquée pour les résultats du critère principal de jugement, mais moindre pour les résultats des objectifs secondaires et les analyses de sensibilité restreintes sur les études à faible risque de biais (18 au total) et les résultats restaient robustes.

Evaluation des résultats

Cette nouvelle étude de synthèse a retrouvé les mêmes résultats que l'étude publiée en 2016 (6), à savoir qu'une combinaison d'antidépresseurs est plus efficace et de tolérance comparable dans le traitement d'un épisode dépressif majeur, d'autant plus en première intention de traitement. Les objectifs secondaires étaient de déterminer si les combinaisons incluant la mirtazapine ou le bupropion se montraient particulièrement efficaces ; et d'évaluer la tolérabilité de ces combinaisons d'antidépresseurs. La méta-analyse portait sur des patients tout venant, non sélectionnés sur la gravité de la dépression initiale. Les comorbidités psychiatriques et somatiques n'étaient pas des critères d'exclusion, ce qui limite les difficultés de transférabilité. Les résultats présentés ici sont robustes, du fait de l'effort fait par leurs auteurs pour prendre en compte le biais de publication. Leur analyse de sensibilité, portant notamment sur 18 essais de haute qualité méthodologique, à faible risque de biais,

conforte les résultats globaux. En revanche, on peut regretter qu'aucune donnée relative aux caractéristiques des patients ne soient présentées en dehors du fait qu'ils devaient avoir plus de 18 ans. Par exemple, aucune donnée n'est accessible sur les comorbidités des patients inclus : cela aurait pu permettre d'analyser si leur profil correspond à celui des patients rencontrés en médecine générale. De la même façon, des analyses en sous-groupe sur les abandons liés aux effets indésirables auraient pu permettre de mieux caractériser quels types de patients sont les plus à même de bénéficier ou non d'une combinaison d'antidépresseurs. D'un point de vue bénéfice/risque et des difficultés d'accès aux confrères et confrères spécialisés, l'ajout d'un antagoniste des récepteurs alpha2 présynaptiques en seconde ligne pourra être intéressante dans le cas de dépression n'ayant pas (ou insuffisamment) répondu à la monothérapie. En pratique, il s'agit de la mirtazapine, la miansérine et la trazodone. La combinaison avec le bupropion, qui n'a pas fait preuve d'une efficacité supérieure pour le moment, et qui nécessite de prescrire hors AMM, ne semble pas à recommander.

Bien que les résultats soient encourageants, il semble difficile d'aller à l'encontre des guides de recommandations en soins primaires qui privilégient la monothérapie par ISRS, ISRN, ou éventuellement ADTC en cas de forme sévère, cela en raison notamment du risque d'interaction médicamenteuse chez les patients comorbides.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les guides de pratiques cliniques privilégient la monothérapie pour le traitement de la dépression par le médecin généraliste. Ainsi, en Belgique, le guide de pratique clinique de Domus Medica traduit par la Société Scientifique de Médecine Générale (12) recommande en première ligne d'opter soit pour un ISRS (de manière privilégiée en cas de sujet âgé), soit ADTC, en fonction des effets indésirables, des comorbidités, du risque suicidaire et des interactions médicamenteuses potentielles.

En France, la Haute Autorité de Santé (13) recommande d'opter en première intention pour un ISRS, un ISRN ou un antagoniste des récepteurs alpha2 présynaptiques en monothérapie. Les ADTC ne sont recommandés qu'en seconde intention du fait de leurs effets indésirables cardiovasculaires potentiels.

Conclusion de Minerva

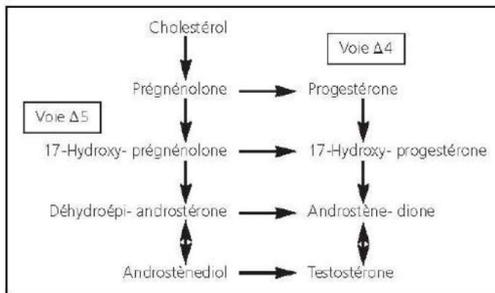
Cette revue systématique et méta-analyse de bonne qualité méthodologique met en évidence une efficacité supérieure de la combinaison de 2 anti-dépresseurs dans le traitement de la dépression sévère de l'adulte, que ce soit en première intention ou en traitement de seconde ligne chez les non-répondeurs. Les abandons de traitement, y compris du fait d'effets indésirables, ont été peu détaillés. Les raisons spécifiques de ces arrêts ne sont pas spécifiées et les interactions peuvent également ne pas avoir conduit à des arrêts, notamment sur la durée de l'étude.

Références voir site web

TESTOSTERONE

DEFINITION

La testostérone (T), qui est l'androgène le plus important chez l'homme (masse moléculaire : 288 Da), est synthétisée dans les gonades et la cortico-surréale à partir du cholestérol, d'abord converti en prégnénolone. A partir de cette dernière, la testostérone est formée selon les deux voies schématisées dans la figure. La voie 4-ène (ou Δ4) qui comprend la séquence : progestérone, 17-hydroxy-progestérone et androsténone, et la voie 5-ène (ou Δ5) avec la séquence : 17-hydroxyprégnénolone, déhydroépiandrostérone et androsténone. Le passage de l'une à l'autre voie peut se faire à tous les niveaux sous l'effet de la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase.



Dans le testicule, la synthèse est effectuée dans les cellules de Leydig selon les 2 voies, mais il semble que la voie 5-ène soit prépondérante. Dans l'ovaire, la testostérone peut être formée dans les trois compartiments : follicule, corps jaune et stroma et ceci selon les deux voies biosynthétiques.

Outre la synthèse gonadique et surrénalienne, la testostérone peut être également formée à partir de ses précurseurs, androsténone et déhydroépiandrostérone, dans le foie et les tissus périphériques, notamment le tissu adipeux et les muscles.

Aussi la testostérone circulante peut-elle avoir plusieurs origines qui varient selon le sexe et l'âge.

Chez l'homme adulte, elle provient presque exclusivement de la sécrétion testiculaire, alors que chez le garçon avant la puberté, c'est la conversion périphérique de l'androsténone qui en constitue la principale origine.

Chez la femme, la testostérone provient surtout de la conversion périphérique de l'androsténone, aussi bien au cours de la vie génitale qu'après la ménopause (cf. tableau).

Après la ménopause, la contribution de la sécrétion ovarienne devient quasi inexistante mais celle de la sécrétion surrénalienne et la conversion périphérique des précurseurs restent similaires à ce qui est observé au cours de la vie génitale.

Origine de la testostérone circulante (en %)

Chez l'homme		
Sécrétion testiculaire	Sécrétion surrénalienne	Conversion Périphérique
95	-	5 (Δ4A)*
Chez la femme en période de vie génitale		
Sécrétion ovarienne	Sécrétion surrénalienne	Conversion Périphérique
25	20	50-60 (Δ4A)*

*précurseur

Quelle que soit son origine, la testostérone circule dans le sang, pour une large part liée à des protéines porteuses et pour une très faible part, non liée. La liaison se fait à trois protéines : la SBP ou SHBG (*Sex Hormone Binding Protein*) ou TeBG (*Testosterone estradiol Binding Globulin*), la transcortine ou CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*) et l'albumine sérique. La liaison avec la SBP est spécifique et le site de liaison est le même que celui de l'estradiol. La synthèse de la SBP est sous la dépendance des androgènes et des oestrogènes (cf. SBP). Toute élévation de la production de testostérone entraîne une diminution de la SBP d'où une augmentation de la clairance métabolique. Aussi cette hyperproduction de testostérone peut-elle soit ne pas modifier la concentration plasmatique de ce stéroïde, soit l'élever d'une façon beaucoup plus modeste.

L'importance des fractions liées aux différentes protéines vectrices varie en fonction du sexe (cf. tableau). Chez la femme, les pourcentages des fractions liée et non liée ne varient pas d'une manière significative au cours du cycle menstruel. En revanche, les concentrations des protéines s'élèvent au cours de la grossesse, la fraction liée devenant nettement plus importante.

Etat dans le plasma

Fraction non liée (%)	Fraction liée (%)		
	SBP	CBG	Albumine
Chez l'homme adulte			
2,23	44,30	3,56	49,90
Chez la femme au cours de la vie génitale			
1,36	66,00	2,26	30,40
Chez la femme au cours du troisième trimestre de grossesse			
0,23	50,70	< 0,20	46,30

BIOPATHOLOGIE

D'un point de vue physiologique, la fraction non liée aux protéines était considérée, jusqu'à ces dernières années, comme la seule biologiquement active. Cependant, il a récemment été démontré que la fraction liée à l'albumine sérique était également disponible aux

cellules cibles. Aussi la somme des fractions non liée et celle liée à l'albumine est-elle appelée testostérone biodisponible.

Les principales actions de la testostérone sont :

- la régulation de la sécrétion de la LH,
- l'initiation et le maintien de la spermatogénèse,
- la formation du phénotype masculin durant la différenciation sexuelle,
- la maturation sexuelle à la puberté.

La testostérone traverse la membrane cellulaire par diffusion. Dans le cytoplasme, elle se lie à un récepteur ou bien elle est d'abord réduite en dihydrotestostérone (DHT) sous l'effet de la 5 α -réductase et c'est la DHT alors qui se lie au récepteur. Le complexe ainsi formé migre vers le noyau et se lie au site d'action nucléaire. Il est important de noter que DHT et testostérone partagent le même récepteur cytosolique, et que c'est la disponibilité du tissu en 5 α -réductase qui détermine la liaison préférentielle de la DHT. Par exemple, le tissu musculaire est dénué d'activité 5 α -réductase et c'est la testostérone seule qui est le promoteur du développement musculaire à la puberté.

Le complexe testostérone-récepteur est responsable de la différenciation sexuelle des canaux de Wolff qui vont former l'épididyme, les canaux déférents et les vésicules séminales et du dimorphisme sexuel du développement musculaire. Le complexe DHT-récepteur est responsable de la virilisation des organes génitaux externes au cours de l'embryogénèse, de la formation de la prostate et de certains caractères sexuels secondaires à la puberté.

Par ailleurs, la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la production des gonadotropines après aromatisation *in situ* en estradiol.

METABOLISME

La testostérone est métabolisée selon deux voies : la voie 17 β -hydroxy aboutissant à l'androstane diol par l'intermédiaire de la DHT et la voie 17-oxo aboutissant aux 17-oxostéroïdes ou 17-cétostéroïdes : androstérone et étiocolanolone. Ces métabolites sont conjugués puis éliminés dans les urines sous forme de glucuronides ou de sulfates.

Enfin, une très faible fraction de la testostérone provenant de la circulation ou formée *in situ* dans le foie à partir des précurseurs est conjuguée à l'acide glucuronique. Le glucuronide de testostérone est éliminé dans les urines. Ne représentant qu'une très faible fraction (environ 1 %) de la testostérone produite totale, il n'est pas un reflet fidèle de sa production dans l'organisme.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage de la testostérone est préconisé dans l'exploration :

- des virilismes et des hirsutismes chez la fille et la femme,
- des ambiguïtés sexuelles,
- des troubles pubertaires : avances ou retards, aussi bien chez la fille que chez le garçon,
- des troubles sexuels chez l'homme quel que soit son âge : impuissance, troubles de la spermatogénèse, gynécomastie,
- des tumeurs testiculaires ou ovariennes,
- de l'infertilité masculine ou féminine.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

La testostérone totale et ses fractions biodisponible et libre peuvent être dosées dans le plasma ou le sérum, mais certaines techniques de dosage des fractions libre et biodisponible nécessitent du sérum. Le prélèvement est effectué de préférence le matin et doit l'être chez un patient à jeun si la testostérone biodisponible est dosée.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Il est recommandé de signaler l'administration des composés modifiant les concentrations de testostérone par action directe ou indirecte sur les gonades ou sur la corticosurrénale (gonadotropines, ACTH, citrate de clomifène, tamoxifène, glucocorticoïdes, hormones sexuelles, danazol), ou affectant les concentrations de SHBG ou la liaison de testostérone à cette protéine (citrate de clomifène, tamoxifène, danazol, hormones sexuelles, spironolactone).

TECHNIQUES DE DOSAGE

Le dosage de la testostérone totale peut être effectué par des techniques immunologiques faisant appel à un traceur isotopique ou non. Les antisérums actuellement disponibles sont suffisamment spécifiques, notamment vis-à-vis de la dihydrotestostérone (DHT), pour permettre un dosage direct dans l'aliquote sérique ou plasmatique, aussi bien chez l'homme que la femme et les enfants.

Certains auteurs préconisent cependant de privilégier les dosages réalisés après extraction par un solvant et faisant appel à la RIA par compétition ; il s'agit en particulier des patients avec des valeurs faibles de concentration pour lesquelles une meilleure sensibilité est nécessaire.

Pour le dosage de la testostérone biodisponible ou fraction non liée à la SHBG et à la CBG, on met à profit la propriété que possèdent ces protéines porteuses de précipiter par le sulfate d'ammonium à demi-saturation.

C'est ainsi que dans un premier temps, la SHBG et la CBG de l'échantillon, avec la fraction de la testostérone qui leur est liée, sont précipitées par le même volume d'une solution saturée de sulfate d'ammonium. Après centrifugation, la testostérone est mesurée dans le surnageant par le même immunodosage que celui appliqué pour la mesure de la testostérone totale.

La mesure de la testostérone libre n'est pas simple et la méthode de référence fait appel à la dialyse à l'équilibre à travers une membrane semi-perméable. Une trousse permettant le dosage direct de la fraction non liée aux protéines plasmatiques est disponible dans le commerce.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

À la naissance, les concentrations de la testostérone totale sont plus élevées chez le garçon dans le sang périphérique que dans le sang du cordon, alors que c'est l'inverse qui est observé chez la fille. Les concentrations baissent ensuite dans les deux sexes. À partir du 15^e jour, elles remontent chez le garçon pour atteindre un pic au cours du 2^e-3^e mois d'une manière parallèle à la LH.

Variations de la testostérone totale plasmatique ou sérique en fonction de l'âge et du stade pubertaire chez le garçon

Age	2 - 11 j	12 - 120 j	4 - 5 m	6 - 23 m
Testostérone (ng/ml)	0,1 - 0,9	0,5 - 4,8	<0,05 - 1,5	<0,05 - 0,3

Age	<11 ans	11 - 13	11 - 15	15 - 18
Stade pubertaire	1 a	1 b	2	3 - 4
Testostérone (ng/ml)	<0,05 - 0,3	<0,05 - 1,2	0,2 - 3,0	1,2 - 7,0

Les résultats peuvent être exprimés en ng/ml ou en nmol/l. Pour convertir les ng/ml en nmol/l, il faut les multiplier par 3,47.

Par la suite, la testostérone reste à des concentrations faibles dans les deux sexes jusqu'à l'apparition de la puberté. Les concentrations adultes ne sont atteintes qu'à l'âge de 20 ans chez le garçon. Les variations de testostérone biodisponible et celles de testostérone non liée aux protéines sont tout à fait parallèles à celles de la testostérone totale. Chez l'homme adulte, les concentrations de testostérone totale ne varient pas significativement entre 20 et 50 ans.

Pour l'interprétation correcte d'un résultat, il faut tenir compte des variations nyctémérales, des variations circannuelles et du caractère pulsatile de la sécrétion testiculaire.

Chez l'homme âgé, la testostérone totale reste à des concentrations comparables à celles de l'adulte jeune jusqu'à un âge très variable selon les études. En revanche, les testostérone biodisponible et libre amorcent une baisse à partir de la 5^e décennie.

Variations de la testostérone biodisponible en fonction de l'âge chez l'homme*

Age (ans)	Testostérone biodisponible* (ng/ml)
20 - 35	1,0 - 3,7
36 - 50	0,8 - 3,2
51 - 70	0,3 - 2,9

* D'après Nahoul et Roger (1990)

Chez la fille, les concentrations de testostérone totale restent très faibles jusqu'au début de la puberté, puis elles s'élèvent progressivement pour atteindre les niveaux adultes à la fin de la puberté.

Variations de la testostérone totale plasmatique ou sérique en fonction de l'âge et du stade pubertaire chez la fille

Age (ans)	< 9	9 - 12	9 - 13	10 - 15	12 - 17
Stade pubertaire	1 a	1 b	2	3 - 4	résolées
Testostérone (ng/ml)	<0,05 - 0,2	<0,05 - 0,3	<0,05 - 0,35	0,1 - 0,75	0,1 - 0,75

Chez la femme, en période d'activité ovarienne, les concentrations de testostérone totale ne varient pas significativement au cours du cycle menstruel. Après la ménopause, la testostérone diminue mais les concentrations restent constantes après.

Variations de la testostérone totale plasmatique ou sérique chez la femme ménopausée

Age (ans)	< 60	60 - 70	> 70
Testostérone (ng/ml)	0,15 - 0,50	0,10 - 0,50	< 0,05 - 0,50

Les fractions libre et biodisponible varient parallèlement à la testostérone totale et restent respectivement inférieures à 2,3 pg/ml et 0,15 ng/ml.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Chez l'homme

Les concentrations faibles de testostérone permettent le diagnostic :

- d'un retard pubertaire simple chez le garçon ou
- d'un hypogonadisme.

L'origine primaire de cet hypogonadisme est établie en présence de concentrations élevées de LH alors qu'un effondrement de la LH caractérise l'hypogonadisme secondaire. Dans ce dernier cas, la baisse de la LH peut être due à un trouble au niveau hypothalamique ou hypophysaire.

Parmi les hypogonadismes hypogonadotrophiques, il faut distinguer les congénitaux des acquis. Parmi les premiers, il faut citer l'insuffisance gonadotrope isolée, le syndrome de Kallmann, le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Laurence-Moon et le panhypopituitarisme. Dans la deuxième catégorie, il s'agit des tumeurs suprasellaires, des hyperprolactinémies par adénome et des hypogonadismes post-traumatiques ou post-radiothérapie.

Parmi les hypogonadismes hypergonadotrophiques, on trouve : la dysgénésie gonadique, le syndrome de

Klinefelter, les troubles de la biogénèse de la testostérone par déficit enzymatique :

- de la 17 α -hydroxylase,
- de la 17-20 desmolases,
- de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et
- de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.

Enfin, la testostérone est diminuée en cas de malnutrition, d'insuffisance rénale, de myotonie atrophique et dans les maladies chroniques par certains toxiques comme le plomb et l'alcool.

Chez l'homme adulte, pour le diagnostic du déficit androgénique lié à l'âge et caractérisé par une baisse de la libido, des troubles de l'érection et un mal-être général, il est actuellement établi qu'il faut se baser plutôt sur les concentrations de testostérone biodisponible que sur celles de testostérone totale. De plus, les auteurs se réfèrent généralement à la zone normale des hommes de moins de 50 ans et non à celle des hommes d'âge correspondant.

Enfin, des concentrations élevées de testostérone peuvent être observées dans les précocités sexuelles du garçon qui peuvent être d'origine centrale ou secondaires à une tumeur leydigienne.

■ Chez la femme

La testostérone peut s'élever :

- dans les hyperplasies congénitales de la surrénale par déficit de la 21-hydroxylase, de la 11 β -hydroxylase ou de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase,
- dans la maladie de Cushing et les syndromes de Cushing secondaires à une sécrétion ectopique d'ACTH ou à une tumeur de la surrénale,
- dans les tumeurs ovariennes et les tumeurs surrénaliennes,
- dans les dystrophies de l'ovaire.

biomnis – biomnis

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Nahoul K, Roger M. *Dosages hormonaux*. Dans : Papiernik E, Rozenbaum H, Bellaisch-Allart J. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1990:201-221.

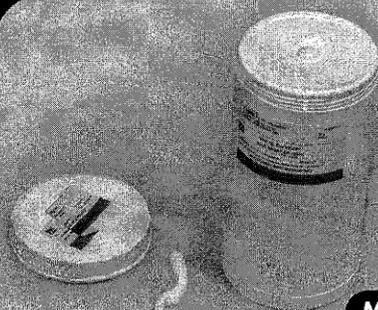
■ Nahoul K, Roger M. *Age-related decline of plasma bioavailable testosterone in adult men*. J Steroid Biochem 1990 ; 35:293-299.

■ Griffin J.E. and Wilson J.D. *Disorders of the testes and the male reproductive tract*. In Wilson J.D., Foster D.H., Kronenberg H.M., Reed Larsen P., Williams Textbook of Endocrinology, 1998, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 9th edition.

■ Carr BR. *Disorders of the ovaries and female reproductive tract*. Dans : Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998 :751-817.

biomnis – biomnis

Une crème à l'amitriptyline



Préparation

Faire préparer :

- ▶ amitriptyline à 10 % ;
 - ▶ Excipial Hydrocrème QSP 200 g.
- Pour douleurs en l'absence de spécialité équivalente disponible.

Posologie : appliquer quotidiennement sur la zone douloureuse. A renouveler pour 12 mois.

Indication thérapeutique

Cette préparation, prescrite par un professeur hospitalier du centre de traitement des douleurs, prend en charge des douleurs particulièrement difficiles à soulager. L'amitriptyline (Laroxyl, Elavil) est un antidépresseur tricyclique indiqué également lors de douleurs neuropathiques. Ici, c'est son activité analgésique qui est recherchée. Il agit en modulant les circuits inhibiteurs descendants de la douleur. Sur l'ordonnance, cette crème est associée à des traitements antalgiques par voie orale.

Points forts de la préparation

Préparation réalisée dans le pot de conditionnement et mélangée grâce au mélangeur Topitec pour un gain de temps, de manipulations, et un risque de contamination croisée moindre. Le pot-tube Topitec permet une utilisation par le patient plus hygiénique que de tremper le doigt dans le pot classique.

Remboursement : Oui, avec la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ». ■

Christel Leclercq

Mode opératoire

FICHE DE FABRICATION		Cachet de la pharmacie		Nom et signature de l'exécutant : Zohra	
Date de réalisation de la préparation : date du jour	Date limite d'utilisation (ou de péremption) : date + 1 mois	Numéro de lot de la préparation : 3037471	Quantité ou volume à préparer : 200 g	Nombre d'unités conditionnées : -	Forme pharmaceutique : pommade
Numéros de lot des MP	Formule réalisée : désignation des produits	Quantité pesée ou volume mesuré pour la préparation		Visa du double contrôle des pesées	Conditionnement
GH45632	Amitriptyline HCL	20 g			Conditionnement primaire : pot Topitec
543SDEZ	Excipial Hydrocrème	180 g			
WXDSE45	Pot Topitec 200				
Protocole de fabrication 1 Pesée du produit avec enregistrement des numéros de lot de matières premières et des quantités pour la traçabilité dans le respect des BPP. Identification du pot et de son couvercle. Pesées successives effectuées dans un pot préétiqueté pour la traçabilité et le contrôle. 2 Pesée de l'amitriptyline, puis de l'Excipial. 3 Mélange réalisé directement dans le pot Topitec 200 qui est fixé sur le mélangeur Topitec. Utilisation d'une pale à usage unique. 4 Programme de 2 minutes à 1 000 tours. 5 Vérification du mélange et amorce du pot. 6 Vérification de l'homogénéité de la préparation. Fermeture du pot. Verrouillage et étiquetage.				Coller le double de l'étiquetage : COORDONNÉES PHARMACIE Pommade en pot n° 6754328 Lot n° 3037471 - Voie cutanée Adulte DIU : date + 1 mois Posologie : en application quotidienne sur la zone douloureuse Dosage en PA pour 200 mg : amitriptyline HCL 20 g - 10 % Excipial Hydrocrème QSP 200 g UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE Date : du jour Nom et signature du pharmacien responsable du préparatoire : Christine Pilon <input checked="" type="checkbox"/> Acceptation <input type="checkbox"/> Refus	

