

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

## Dossier N° 1

Enoncé

Une femme de 28 ans, 69,5 kg pour 1,73 m, consulte pour une prise de poids rapide sans augmentation d'appétit et pour asthénie (difficultés à monter des escaliers). Elle se plaint également d'une augmentation de la pilosité du visage, de la ligne ombilico-pubienne et du dos, associée à une acné kystique rebelle qui a nécessité la prise de Roaccutane<sup>®</sup> (isotrétinoïne).

L'examen clinique met en évidence :

- Une obésité facio-tronculaire
- Des vergetures pourpres
- Une fragilité capillaire (lésion lors de ponctions veineuses)
- Un comblement des creux sus-claviculaires
- Une pression artérielle à 170/100 mmHg.

Dans ses antécédents, on relève : une primo-infection tuberculeuse à l'âge de 8 ans et une hépatite virale A.

Résultats du bilan biologique sanguin effectué à jeun :

Biochimie :

PI Glucose : 6,1 mmol/L

PI Sodium : 146 mmol/L

PI Potassium : 3,0 mmol/L

PI Bicarbonate : 30 mmol/L

PI Chlorure : 100 mmol/L

PI Calcium : 2,11 mmol/L

Se Protéines : 69 g/L

PI Phosphate : 1,02 mmol/L

PI Créatinine : 81 µmol/L

Se Cholestérol total : 6,5 mmol/L

Se Triglycérides : 1,60 mmol/L

Hémogramme :

Sg Erythrocytes : 4,2 T/L

Sg Leucocytes : 10,7 G/L

Sg Hématocrite : 0,38

Sg VGM : 91 fL

*Formule leucocytaire :*

Polynucléaires neutrophiles : 9,6 G/L

Polynucléaires éosinophiles : 0,02 G/L

Polynucléaires basophiles : 0,05 G/L

Monocytes : 0,05 G/L

Lymphocytes : 0,93 G/L

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Quel diagnostic peut être envisagé au vu des signes cliniques et biologiques ?

#### Proposition de réponse

Le diagnostic envisagé est un hypercorticisme (syndrome de Cushing) car :

Prise de poids

Syndrome dysmorphique (obésité faciotronculaire)

Hyperandrogénie (hirsutisme-acné)

Biologie : hyperglycémie à jeun, hypertriglycémie et hypercholestérolémie modérées - augmentation des bicarbonates (suspicion d'alcalose métabolique), hypokaliémie, hypocalcémie (protéinémie normale), hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles - éosinopénie.

### QUESTION N° 2 :

Quels examens biologiques hormonaux de première intention seraient à réaliser pour orienter le diagnostic ?  
Quels en sont les résultats attendus ?

#### Proposition de réponse

Réalisation de dosages statiques, en première intention :

- Dosage du cortisol plasmatique (ou salivaire) à 8 h pour un patient ayant une activité diurne (augmenté)

Peuvent être associés :

- Dosage du cortisol plasmatique à 20 h (augmenté et mise en évidence de la perte du cycle nyctéméral)

- Dosage du cortisol libre urinaire (augmenté).

### QUESTION N° 3 :

Un test à la dexaméthasone (Dectancyl<sup>®</sup>) est effectué.

Donner le principe et préciser les différentes modalités de ce test ; quel en est l'intérêt ?

#### Proposition de réponse

La dexaméthasone (corticoïde de synthèse) doit, chez le sujet sain, freiner la sécrétion hypophysaire d'ACTH et entraîner une diminution des concentrations sanguines et urinaires de cortisol.

2 modalités principales sont utilisées :

- Le freinage rapide (ou freinage minute), avec prise de 1 mg de Dectancyl<sup>®</sup> à minuit et dosage de cortisol plasmatique le lendemain à 8 h du matin.

- Le freinage lent (ou freinage fort) en 2<sup>ème</sup> intention, réalisé pendant 3 à 5 jours par 3 mg/jour de Dectancyl<sup>®</sup> avec dosage du cortisol au début de l'épreuve et au dernier jour de celle-ci.

Dans les deux cas, la réponse normale se traduit par une diminution d'au moins 50 % de la cortisolémie.

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 1**

Les syndromes de Cushing ne sont pas freinables par le test rapide. Le test lent permet de différencier la maladie de Cushing freinable et les syndromes de Cushing (tumeurs surrénaliennes ou ectopiques) non freinables.

**QUESTION N° 4 :**

Quel examen biologique permettrait de préciser l'origine de cette pathologie ?

**Proposition de réponse**

- ACTH plasmatique : augmentée si l'origine est hypophysaire (maladie de Cushing) ; diminuée si l'origine est surrénalienne.
- En cas de syndrome de Cushing d'origine paranéoplasique, la concentration plasmatique d'ACTH peut être variable (ACTH like).

**QUESTION N° 5 :**

Quelles sont les approches thérapeutiques utilisables dans cette pathologie ?

**Proposition de réponse**

- Traitement causal (chirurgie, par exemple)
- Radiothérapie et/ou chimiothérapie dans le cas d'un syndrome de Cushing d'origine paranéoplasique

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

## Dossier N° 2

**Enoncé**

H., étudiante de 23 ans, présente une dysphagie douloureuse associée à une fièvre et une asthénie importante depuis 48 heures. L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent particulier hormis un rapport sexuel non protégé 14 jours auparavant avec un partenaire d'un soir. L'examen clinique retrouve une pharyngite avec des ulcérations buccales, de multiples adénopathies superficielles et une éruption cutanée de type morbilliforme. Les examens neurologique et génital sont normaux. Sa température est de 38,5°C. Elle est vaccinée contre l'hépatite B. Les examens sanguins prescrits donnent les résultats suivants :

Sg Hématies..... 4,0 T/L  
Sg Hématocrite..... 0,38  
Sg Hémoglobine..... 131 g/L  
Sg Leucocytes..... 12,7 G/L  
Polynucléaires neutrophiles : 4,55 G/L  
Polynucléaires éosinophiles : 0,13 G/L  
Polynucléaires basophiles : 0 G/L  
Lymphocytes : 7,62 G/L avec présence de cellules hyperbasophiles  
Monocytes : 0,4 G/L  
Sg plaquettes..... 85 G/L  
Se-ALAT..... 150 UI/L  
Se-ASAT..... 95 UI/L  
Dépistage VIH-1/2 : positif.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Interpréter les résultats biologiques de la patiente.

**Proposition de réponse**

- Syndrome mononucléosique = Hyperleucocytose avec lymphocytose et présence de grands lymphocytes activés
- Cytolyse hépatique modérée avec ALAT > ASAT.
- Thrombopénie.
- Dépistage VIH positif, en faveur d'une infection à VIH.
- Les autres paramètres sont normaux.

**QUESTION N° 2 :**

Quels sont les examens virologiques complémentaires à réaliser pour confirmer l'étiologie infectieuse ?  
Pour chacun, préciser les résultats attendus.

**Proposition de réponse**

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 2**

- Test de confirmation : Immunoblot ou western-blot VIH-1/VIH-2 sur ce premier sérum pour confirmer la spécificité des anticorps dépistés.
  - Contrôle sérologique sur un deuxième prélèvement.
  - Mise en évidence du virus (diagnostic direct) par recherche de l'ARN génomique plasmatique du VIH-1 (charge virale VIH-1, VIH-2 si nécessaire), à défaut recherche de l'Ag p24.
- Dans ce contexte (14 jours), le test de confirmation sera très probablement négatif ou indéterminé et la charge virale détectable, souvent très élevée.

**QUESTION N° 3 :**

Quels autres agents d'infections sexuellement transmissibles peuvent être recherchés lors du bilan initial dans ce contexte de comportement sexuel à risque ?

**Proposition de réponse**

- Virus de l'hépatite B (VHB)
- Virus de l'hépatite C (VHC)
- Virus de l'herpès génital (HSV2 voire HSV1)
- *Papillomavirus*
- *Treponema pallidum* sous-espèce *pallidum*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Trichomonas vaginalis*

**QUESTION N° 4 :**

Une primo-infection VIH-1 est confirmée.

La patiente est mise sous traitement antirétroviral associant ténofovir + emtricitabine et lopinavir/ritonavir.

Quels examens biologiques vont permettre d'évaluer l'efficacité de ce traitement et de suivre l'évolution de l'infection ?

A quelle fréquence doivent-ils être réalisés ?

**Proposition de réponse**

- Quantification de l'ARN plasmatique du VIH-1 (en biologie moléculaire : RT-PCR ...)
- Numération des lymphocytes T CD4 circulants (populations lymphocytaires en cytométrie en flux)
- Ces examens sont réalisés tous les 3 mois.

**QUESTION N° 5 :**

A quelle classe de médicaments appartiennent les antirétroviraux prescrits à la patiente ?

Quels sont ceux qui nécessitent une biotransformation pour présenter une activité antivirale ?

**Proposition de réponse**

Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH :

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 2**

- Ténofovir, analogue nucléosidique "monophosphate" (phosphonate) doit être transformé en ténofovir diphosphate par les kinases cellulaires
- Emtricitabine, analogue nucléosique doit être phosphorylé par les kinases cellulaires pour former l'emtricitabine-5'-triphosphate
- Le lopinavir et le ritonavir sont des inhibiteurs de la protéase du VIH.

**QUESTION N° 6 :**

Justifier l'association du lopinavir et du ritonavir.

**Proposition de réponse**

Les deux antiprotéases sont métabolisées par le cytochrome P450 (CYP3A4). La forte affinité du ritonavir pour le CYP3A4 va réduire de manière importante la métabolisation de l'antiprotéase associée et augmenter les aires sous la courbe de cette dernière. Grâce à cette compétition, les concentrations plasmatiques du lopinavir sont plus élevées.

**QUESTION N° 7 :**

Après 6 mois de traitement, le bilan biochimique de H. indique une glycémie à jeun à 7,4 mmol/L. Interpréter ce résultat et justifier dans le contexte.

**Proposition de réponse**

Hyperglycémie, pouvant être liée à un syndrome métabolique dû au traitement antirétroviral. A confirmer par des explorations complémentaires.

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

## Dossier N° 3

**Enoncé**

Madame B., 63 ans, présente un angor d'effort et un asthme persistant modéré depuis plus de 20 ans. Son traitement est le suivant :

- salmétérol (Serevent<sup>®</sup>) : 2 bouffées par jour
- fluticasone (Flixotide<sup>®</sup>) : 2 bouffées par jour (1000 µg/j)
- salbutamol (Ventoline<sup>®</sup>) spray : à la demande
- trinitrine (Diafusor<sup>®</sup>, patch 10 mg) : à appliquer 12 h dans la journée
- trinitrine spray : à la demande.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Quels sont les objectifs thérapeutiques de cette prescription ?

Quels sont les classes pharmacologiques et le mécanisme d'action des médicaments prescrits ?

Quelle différence d'ordre pharmacocinétique est à faire entre Serevent<sup>®</sup> et Ventoline<sup>®</sup> ?

**Proposition de réponse**

Objectifs thérapeutiques :

- \* Prise en charge de l'asthme : Serevent<sup>®</sup>, Flixotide<sup>®</sup> et Ventoline<sup>®</sup>
- \* Prise en charge de l'angor d'effort : Diafusor<sup>®</sup> en traitement de fond et Trinitrine<sup>®</sup> spray à la demande.

Classes pharmacologiques et mécanismes d'action :

- \* Serevent<sup>®</sup> : bêta2 mimétique inhalé à longue durée d'action, bronchodilatateur
- \* Flixotide<sup>®</sup> : corticoïde inhalé, anti-inflammatoire
- \* Ventoline<sup>®</sup> spray : bêta2 mimétique inhalé à courte durée d'action, bronchodilatateur
- \* Diafusor<sup>®</sup> : trinitrine transdermique, vasodilatateur (veinodilatation) utilisé en traitement de fond de l'angor
- \* Trinitrine spray : vasodilatateur (veinodilatation) utilisé en cas de crise d'angor

Les bêta2 mimétiques sont des agonistes des récepteurs bêta2 adrénergiques bronchiques, utilisés dans le traitement de l'asthme pour leurs propriétés bronchodilatatrices.

Les corticoïdes sont utilisés dans le traitement de l'asthme pour leurs propriétés anti-inflammatoires.

Mécanisme d'action : les corticoïdes agissent au niveau de récepteurs cytoplasmiques et le complexe

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 3**

hormone-récepteur dimérisé se fixe sur des séquences spécifiques de l'ADN nucléaire (HRE) de façon à modifier la transcription génique ; conséquences: synthèse de lipocortine, inhibition de la PLA2 et donc diminution de la production de l'acide arachidonique précurseur des médiateurs de l'inflammation.

La trinitrine est un vasodilatateur nitré qui agit en libérant du monoxyde d'azote (NO) au niveau des cellules musculaires lisses de la média. Le NO active une guanylate cyclase cytoplasmique qui transforme le GMP en GMPc qui active une protéine kinase GMP cyclique dépendante (PKG) phosphorylant une Ca-ATPase membranaire dont l'activation provoque la sortie de calcium de la cellule. Au final, cela aboutit à une vasorelaxation.

**QUESTION N° 2 :**

Quels sont les avantages et les inconvénients de la voie inhalée pour le Flixotide® ?  
Pourquoi la patiente doit-elle appliquer Diafusor® uniquement 12 h dans la journée ?

**Proposition de réponse**

Le Flixotide par voie inhalée ne subit qu'un faible passage systémique et permet donc de diminuer les risques d'effets indésirables de la corticothérapie. En revanche, les corticoïdes inhalés exposent à un risque de candidose oropharyngée et de raucité de la voix. Ces deux effets peuvent être minimisés par un rinçage de la bouche après la prise.

L'application de Diafusor® 12h/24h constitue une fenêtre thérapeutique qui permet d'éviter l'échappement thérapeutique (épuisement de l'organisme en glutathion).

**QUESTION N° 3 :**

L'asthme de Mme B. s'est aggravé. Son traitement anti-asthmatique est modifié, le traitement anti-angoreux restant identique :

- prednisolone (Solupred®) : 60 mg le matin
- théophylline ( Dilatrane® ) : 200 mg comprimé, 2 fois par jour
- zolpidem (Stilnox®) : 1 comprimé le soir
- terbutaline (Bricanyl®) solution pour nébulisation : 3 aérosols par jour
- ipratropium (Atrovent®) solution pour nébulisation : 3 aérosols par jour.

A quel palier de gravité d'asthme correspond cette stratégie thérapeutique ?

Quels sont les classes pharmacologiques et les mécanismes d'action des principes actifs de Dilatrane® et d'Atrovent® ?

**Proposition de réponse**

Cette stratégie thérapeutique correspond à un asthme persistant sévère nécessitant la prescription de corticoïdes par voie générale.

Dilatrane® : théophylline bronchodilatateur en inhibant les phosphodiesterases qui dégradent l'AMPc d'où augmentation des concentrations d'AMPc intracellulaires. Cela inhibe la libération des médiateurs inflammatoires et



**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 3**

bronchoconstricteurs de l'asthme par les mastocytes tissulaires et basophiles sanguins. La théophylline est également un agoniste des récepteurs  $A_2$  de l'adénosine.

Atrovent® : anticholinergique, antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, permettant la prévention de la bronchoconstriction cholinergique survenant dans l'asthme. Administré par voie inhalée, son action sera sélective sur les récepteurs muscariniques bronchiques.

**QUESTION N° 4 :**

Quels sont les effets indésirables de la corticothérapie au long cours par voie générale ?

**Proposition de réponse**

Lors de corticothérapie au long cours, les effets indésirables probables du fait de la posologie élevée sont : désordres hydro-électrolytiques (rétention hydrosodée, hypokaliémie), troubles endocriniens et métaboliques (hyperglycémie, répartition faciotronculaire des graisses, fonte musculaire), musculosquelettiques (ostéoporose avec fragilité osseuse), neuropsychiques (psychostimulant), cutanés (amaigrissement de la peau, acné), immunodépression (risque infectieux).

Par voie générale, les corticoïdes doivent être utilisés sur une durée la plus courte possible et à des doses les plus faibles possibles.

**QUESTION N° 5 :**

La patiente revient 15 jours après le début de cette modification de traitement. Elle présente des troubles digestifs du type nausées, vomissements et gastralgies.

Quel médicament peut être impliqué ?

Quels sont ses autres effets indésirables et les risques chez cette patiente ?

**Proposition de réponse**

Les troubles digestifs développés par la patiente à type de nausées et vomissements sont liés à la mauvaise tolérance digestive de la théophylline.

Les autres effets indésirables de la théophylline sont d'ordre psychique (excitation, insomnie) et cardiaque (tachycardie). Ce dernier effet entraîne une augmentation des besoins en oxygène du myocarde, ce qui nécessite des précautions d'emploi chez cette patiente coronarienne.

**QUESTION N° 6 :**

A quelle classe pharmacologique appartient le Stilnox® (zolpidem) ? Pourquoi est-il prescrit à cette patiente ?

**Proposition de réponse**

Le zolpidem est un hypnotique pharmacologiquement apparenté aux benzodiazépines, appartenant à la classe des imidazopyridines.

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 3**

Il est prescrit chez cette patiente probablement à cause des insomnies liées à la prise de théophylline et de corticoïdes.

**QUESTION N° 7 :**

Quelques mois plus tard, Mme B. est hospitalisée en urgence pour des douleurs thoraciques persistantes n'ayant pas cédé à 2 administrations successives de Trinitrine spray à 2 minutes d'intervalle. Quel diagnostic peut être évoqué ? Quel(s) est (sont) le(s) examen(s) complémentaire(s) pour aider au diagnostic ?

**Proposition de réponse**

Ces douleurs de type angineuse ne cédant pas à l'administration de dérivé nitré peuvent correspondre à un syndrome coronarien aigu.

Les examens complémentaires sont l'ECG et la détermination des concentrations sériques de troponine (Ic ou Tc), examen biologique révélant la lyse des cellules myocardiques.

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

## Dossier N° 4

**Enoncé**

Un homme de 79 ans, 1 m 70 et 70 kg, présente une douleur lombaire gauche à type de sciatique après une chute de sa hauteur. Cette douleur intense entraîne une impotence fonctionnelle et nécessite une hospitalisation. Dans les antécédents du patient, il est noté un alcoolisme estimé à 4 - 5 verres de vin par jour. Ce malade ressentait des lombalgies depuis 5 semaines, non calmées par le paracétamol. A l'hôpital, on réalise un examen radiologique du rachis dorso-lombaire, mettant en évidence un tassement à gauche du corps vertébral en L5, ainsi que la présence d'images lacunaires en L1, L3 et D5.

Un bilan biologique réalisé à jeun donne les résultats suivants :

PI Glucose.....	4,8 mmol/L
PI Créatinine.....	151 µmol/L
PI Sodium.....	141 mmol/L
PI Potassium.....	4,1 mmol/L
PI Calcium.....	2,90 mmol/L
PI Urate (acide urique).....	441 µmol/L
Se Protéines.....	94 g/L
Se Albumine.....	42 g/L
Se Gamma glutamyltransférase.....	62 UI/L
Se Protéine C Réactive.....	15 mg/L
Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)...	82 mm
Sg Erythrocytes.....	3,4 T/L
Sg Hémoglobine.....	110 g/L
Sg Hématocrite.....	0,33
Sg Leucocytes.....	8,2 G/L
Formule leucocytaire normale	
Présence sur le frottis sanguin d'érythrocytes en rouleaux	
Sg Plaquettes.....	290 G/L

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Commenter ce bilan biologique dans le contexte clinique. D'après l'ensemble des données de cette observation, quelle hypothèse diagnostique formulez-vous ? Justifier votre réponse.

**Proposition de réponse**

Les valeurs usuelles sont mentionnées entre parenthèses.

Le patient présente :

- une hyperprotidémie (65-80 g/L) avec albuminémie normale (38-48 g/L). Le rapport albumine/globulines est égal à 0,80 donc  $< 1$  ce qui témoigne d'une augmentation de la fraction globulinique, probablement de la fraction gamma globulinique
- une hypercalcémie vraie (2,20-2,60 mmol/L) (car l'albuminémie est normale)
- une anémie (Hb : 130-170 g/L) sans atteinte des autres lignées, normochrome (CCMH = 33,3 % - TCMH = 32 pg), normocytaire (VGM = 97 fL) avec la présence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin. La

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 4**

vitesse de sédimentation (2-5 mm) est très augmentée et la CRP très peu augmentée (< 5 mg/L). L'augmentation de la créatininémie (60-115 µmol/L) évoque une insuffisance rénale. Le calcul selon Crockcroft :

$$= \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie}} \times 1,24 = 35 \text{ mL/min}$$

- L'augmentation légère de l'uricémie (180-420 µmol/L) peut être secondaire à l'insuffisance rénale ou à une affection maligne.

Les autres paramètres biologiques sont normaux (glucose, Na, K). Les gamma GT sont légèrement augmentées (< 55 UI/L) et certainement témoin de l'alcoolisme avoué.

Du fait des signes cliniques (douleurs osseuses non calmées par le paracétamol), des images radiologiques et des signes biologiques (protides totaux augmentés, hypercalcémie, anémie, insuffisance rénale), un myélome multiple est suspecté.

**QUESTION N° 2 :**

Quels sont les examens biologiques complémentaires à réaliser pour confirmer et préciser le diagnostic ?  
Quels sont les résultats attendus pour chacun de ces examens ?

**Proposition de réponse**

- Electrophorèse des protéines sériques qui doit montrer un pic d'allure monoclonale (à base étroite) dans les gamma ou les bêta globulines
- Typage de l'immunoglobuline monoclonale (pic) par immunofixation pour déterminer si le myélome est à IgG, IgA et/ou à chaînes légères (Kappa ou Lambda)
- Dosage spécifique des différentes classes d'Ig (G, A, M) pour rechercher une hypogammaglobulinémie
- Dosage des protéines urinaires pour rechercher l'atteinte rénale
- Recherche de chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines par immunofixation (recherche d'une protéinurie de Bence-Jones)
- Myélogramme pour rechercher une infiltration de plasmocytes (> 10 %) ou la présence de plasmocytes dystrophiques si le taux de plasmocytes est entre 5 et 10%. Ces anomalies du myélogramme permettent d'affirmer le diagnostic.
- Biopsie de la moelle osseuse en cas de myélogramme pauvre ou si infiltration plasmocytaire (entre 5 % et 10 %)

**QUESTION N° 3 :**

Comment expliquer les complications osseuses observées chez ce patient ? Comment les traiter ?

**Proposition de réponse**

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est une maladie néoplasique caractérisée par une prolifération de plasmocytes au niveau médullaire avec production d'une Ig monoclonale. Les complications osseuses de ce patient (tassement d'un corps vertébral et images lacunaires) sont dues à une lyse osseuse provoquée par la prolifération maligne d'un clone de plasmocytes qui stimule l'activité des ostéoclastes, par

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 4**

l'intermédiaire de la sécrétion d'OAF (Osteoclaste Activating Factor) libérant ainsi du calcium (hypercalcémie), et expliquant les douleurs osseuses. Les biphosphonates sont utilisés pour réduire ce processus.

**QUESTION N° 4 :**

Un traitement initial par le melphalan et la prednisone est instauré. Quels sont les modes d'action de ces médicaments ? Comment en surveiller, sur le plan biologique (sanguin et urinaire), l'efficacité et les éventuels effets secondaires ?

**Proposition de réponse**

L'une des premières indications du melphalan (Alkéran<sup>®</sup>) est le myélome multiple. C'est un agent alkylant, moutarde à l'azote, cytostatique bifonctionnel qui empêche la séparation et la réplication de l'ADN. Par ses 2 groupements alkylés, il établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des 2 brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire.

La prednisone (Cortancyl<sup>®</sup>) anti-inflammatoire stéroïdien, renforce l'efficacité du melphalan et intervient ici comme immunomodulateur.

Surveillance de l'efficacité :

- électrophorèse des protéines sanguines pour apprécier la réduction du pic de protéine monoclonale
- dosage puis électrophorèse des protéines urinaires pour apprécier la diminution de l'élimination urinaire de chaînes légères
- suivi de l'évolution de la fonction rénale (surveillance de la filtration glomérulaire)

Surveillance de la toxicité du traitement :

- hémogramme pour évaluer la toxicité médullaire du melphalan
- surveillance des effets métaboliques du traitement par corticoïde (glycémie, ionogramme sanguin).

**QUESTION N° 5 :**

Devant l'échec du traitement initial, un protocole associant thalidomide et bortezomib est instauré.

Quels sont les modes d'action de ces médicaments ?

Quels sont les principaux effets secondaires connus de ces médicaments ?

**Proposition de réponse**

Le thalidomide agit par un effet immuno modulateur et anti-angiogénique. Les effets indésirables très fréquents sont essentiellement des neuropathies périphériques, de la somnolence, des signes d'insuffisance médullaire. Le risque tératogène est majeur, justifiant chez les patients traités une contraception efficace chez la femme en âge de procréer et l'usage de préservatifs chez l'homme.

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome qui bloque la dégradation des protéines pro-apoptotiques. Ses effets indésirables sont hématologiques (cytopénies, principalement neutropénies) et neurologiques (neuropathies périphériques).

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

## Dossier N° 5

**Enoncé**

Monsieur P.B., 36 ans, ouvrier, est adressé au Service des Urgences. Il a travaillé dans une pièce confinée, située au sous-sol d'une agence bancaire, en utilisant un groupe électrogène défectueux fonctionnant avec un moteur à combustion. Il ne présente pas d'antécédents, ni de traitements médicamenteux particuliers. Sur le plan clinique, on constate des céphalées importantes, une sensation de dérobement des membres inférieurs, une asthénie, des vertiges et une plaie du cuir chevelu qui fait suite à une chute due à une brève perte de connaissance. L'électrocardiogramme réalisé ne montre aucun signe de nécrose, la pression artérielle est légèrement diminuée. Pendant son transport aux urgences, le patient a été mis sous oxygénothérapie au masque avec un débit de 15 litres par minute.

Les examens biologiques pratiqués aux urgences donnent les résultats suivants :

Sg Hémoglobine : 144 g/L

Sg Hématocrite : 0,42

SgA Oxyhémoglobine/Hémoglobine totale ( $\text{SaO}_2$ ) : 45%

SgA Carboxyhémoglobine : 40,8%

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Quel est le produit chimique responsable de l'intoxication aiguë de Monsieur P.B. ? Justifier votre réponse.

**Proposition de réponse**

Le monoxyde de carbone (CO) est certainement responsable de l'intoxication car :

- Le taux de carboxyhémoglobine (HbCO) est très élevé. Normalement, ce taux est inférieur à environ 5% chez le non fumeur et inférieur à environ 10% chez le fumeur. Un taux de HbCO de plus de 40% signe une intoxication aiguë. Par ailleurs, la  $\text{SaO}_2$  est très diminuée du fait de la présence de HbCO.
- Les signes cliniques décrits sont caractéristiques d'une intoxication aiguë par le CO : céphalées, dérobement des membres inférieurs, asthénie, vertiges, perte de connaissance même brève.
- Le moteur à explosion, en particulier défectueux, utilisé dans une pièce confinée est une source potentielle de CO.

**QUESTION N° 2 :**

Quel traitement spécifique de l'intoxication doit être mis en oeuvre chez Monsieur P.B. à l'hôpital ? Quel est le but de ce traitement ?

**Proposition de réponse**

Le traitement spécifique d'une intoxication au CO est l'oxygénothérapie normobare ou hyperbare (OHB). Dans le cas de Monsieur P.B., qui a eu une perte de connaissance brève et qui présente une symptomatologie neurologique persistante (vertiges, céphalées importantes), le traitement par OHB doit être mis en oeuvre avec une  $\text{FiO}_2$  de 2 à 3 atmosphères (ATA) pendant 1,5 à 2 heures.

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE****Dossier N° 5**

Le but du traitement par l'OHB est :

- de réduire la durée d'élimination du CO sanguin. En effet, l'équation  $\text{HbO}_2 + \text{CO} \leftrightarrow \text{HbCO} + \text{O}_2$  obéit à la loi d'action de masse (la molécule de HbCO est une combinaison stable mais réversible). L'apport important d'oxygène sous pression va favoriser la dissociation de HbCO et favoriser l'élimination de CO dans l'air expiré,
- d'augmenter la quantité d'oxygène dissoute dans le sang, ce qui va faciliter l'oxygénation tissulaire.

**QUESTION N° 3 :**

Quelles sont les complications et les séquelles neurologiques susceptibles d'être observées dans les semaines suivant cette intoxication ?

**Proposition de réponse**

Le syndrome post-intervallaire (complication post-intervallaire) peut survenir après des intoxications sévères ou parfois bénignes par le CO, dans un délai compris entre une et quatre semaines. Ce syndrome associe des troubles neuropsychiatriques variés : démentiel, confusionnel, parkinsonien.

Les séquelles les plus fréquentes associent : troubles psychiques, amnésie, altérations sensorielles (hypo-acousie, acouphènes, troubles de la vision), troubles du comportement, céphalées, asthénie. Dans certains cas d'intoxication sévère, elles peuvent résulter d'une atteinte nerveuse centrale avec déficits moteurs centraux de tous types (hémiplégie, para- ou tétraplégie).

**QUESTION N° 4 :**

Citer les principales mesures techniques préventives qui auraient pu éviter cette intoxication.

**Proposition de réponse**

- vérification du bon fonctionnement du moteur à explosion
- localisation du groupe électrogène à l'extérieur de la pièce. A défaut, captation des gaz d'échappement ou ventilation forcée de la pièce
- surveillance du taux de CO dans l'atmosphère : détecteur portable (alarme à 50 ppm si possible) ou mesures semi-quantitatives répétées par appareil type DRAEGER® (tubes indicateurs)
- mise à disposition d'équipements de protection individuelle respiratoire.

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°1****PROPOSITIONS DE REPONSES \***

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

Le contexte épidémiologique (retour d'Inde depuis 2 semaines, délai compatible avec une incubation d'une hépatite virale A), les signes cliniques (nausées, vomissements, asthénie, fièvre et ictère cutanéomuqueux), biochimiques (hyperbilirubinémie, cytolyse hépatique avec augmentation prédominante des ALAT évoquant une hépatite infectieuse) et la positivité des IgM anti-VHA permettent de diagnostiquer une hépatite A aiguë.

Les résultats des marqueurs sériques des hépatites B et C sont négatifs, indiquant que Mlle A. n'a pas été en contact avec le VHB ou le VHC et n'a pas été vaccinée contre l'hépatite B.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

La patiente a été probablement contaminée lors de son séjour en Inde, par voie féco-orale, par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par le VHA.

**REPONSES QUESTION n°: 3**

Les mesures de prévention vis-à-vis du VHA sont de 2 ordres :

- Vaccination :

Mlle A. aurait dû être vaccinée contre l'hépatite A avant son départ pour l'Inde.

- Mesures d'hygiène :

Le virus ayant une transmission féco-orale, elle aurait dû respecter certaines mesures d'hygiène, en particulier éviter la consommation d'eau non capsulée et d'aliments contaminés.

**REPONSES QUESTION n°: 4**

Le VHA est responsable d'hépatite aiguë avec guérison spontanée. Il n'y a jamais d'évolution vers l'hépatite chronique. Le risque d'hépatite fulminante est faible.

**REPONSES QUESTION n°: 5**

NB : Dans les recommandations du BEH de juin 2015, les zones de chimiorésistances ont disparu au profit d'une recommandation prophylactique par pays et par zone géographique.

La chimioprophylaxie recommandée dans les zones de chloroquinorésistance (ex-zone 2) est :



- mefloquine : prise hebdomadaire, 10 à 21 jours avant le départ (pour mieux évaluer si le médicament est bien toléré et l'apparition d'éventuels effets secondaires), pendant la durée du séjour et 3 semaines après avoir quitté la zone d'endémie palustre
- doxycycline : traitement quotidien, au moins une heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie palustre (NB : CI chez la femme enceinte)
- (- proguanil + atovaquone: traitement quotidien 24-48h avant le jour d'arrivée, pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone d'endémie palustre).

### **REPONSES QUESTION n°: 6**

Eviter les piqûres de moustiques par l'utilisation de :

- moustiquaire et vêtements imprégnés d'insecticide
- application de répulsif à la bonne concentration sur les zones découvertes de la peau

### **REPONSES QUESTION n°: 7**

Kyste sphérique, 10 - 15 µm de diamètre, 4 noyaux à chromatine périphérique et caryosome punctiforme, éventuellement chromidium (= corps sidérophile = corps chromatoïde) en bâtonnet à bout arrondi.

### **REPONSES QUESTION n°: 8**

Un amoebicide de contact tiliquinol + tilbroquinol (INTETRIX®).

Selon son A.M.M., le secnidazole (SECNOL®) est aussi actif sur les formes kystiques de l'amibiase asymptomatique.

**DOSSIER N°2****PROPOSITIONS DE REPONSES \***

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

On note une diminution nette :

- du nombre d'érythrocytes : 0,89 T/L (valeurs usuelles : 4,5 - 5,7 T/L)
- de l'hématocrite : 0,11 (valeurs usuelles : 0,42 - 0,54)
- de l'hémoglobine : 38 g/L (valeurs usuelles : 130 - 170 g/L)
- du nombre de leucocytes : 2,1 G/L (valeurs usuelles : 4 - 10 G/L)
- du nombre de plaquettes : 90 G/L (valeurs usuelles : 150 - 450 G/L)
- du nombre de réticulocytes : 18 G/L (valeurs usuelles : 20 - 80 G/L)

\* La formule leucocytaire exprimée en concentration absolue montre une diminution nette des polynucléaires neutrophiles (1,30 G/L) et des lymphocytes (0,75 G/L).

- Le calcul des indices érythrocytaires montre :

- \* CCMH : 34,5 % (valeurs usuelles : 32 - 35 %)
- \* TCMH : 42,7 pg (valeurs usuelles : 27 - 32 pg)
- \* VGM : 123,6 fL (valeurs usuelles : 80 - 100 fL)

- Il s'agit d'une anémie sévère (hémoglobine < 120 g/L), macrocytaire (VGM élevée), normochrome (CCMH normale), la macrocytose induisant l'augmentation de la TCMH. Cette anémie s'accompagne d'une leucopénie avec forte neutropénie, lymphopénie et thrombopénie ; il y a donc pancytopénie.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

Une carence vitaminique (folates B9 et/ou vitamine B12) induit une anémie mégalo-blastique. Au niveau de la moelle, riche, on observe une hyperplasie érythroblastique (> 30 %) avec éléments de grande taille (mégalo-blastes) souvent avec un excès de formes jeunes, basophiles présentant un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. Il existe en outre des métamyélocytes géants et des anomalies morphologiques de la lignée mégacaryocytaire.

**REPONSES QUESTION n°: 3**

Normalement la vitamine B12 d'origine alimentaire se lie au facteur intrinsèque (FI) sécrété par la muqueuse gastrique ; le complexe FI-vitamine B12 est ensuite absorbé au niveau de l'iléon. La gastrectomie entraîne un défaut de sécrétion du FI gastrique et donc une non-absorption de vitamine B12. Grâce aux réserves importantes de l'organisme en vitamine B12, l'anémie ne se développe que plusieurs années après.

**REPONSES QUESTION n°: 4**

La carence en vitamine B12 entraîne une anomalie de la synthèse de l'ADN par trouble de synthèse de la thymidine. Le trouble de synthèse de l'ADN se traduit morphologiquement par une mégalo-blastose médullaire et entraîne un défaut de maturation qui s'étend aux autres lignées.

**REPONSES QUESTION n°: 5**

Un traitement substitutif, à vie, par voie parentérale (IM) va être proposé à Monsieur G. Il s'agit d'un traitement à base de cyanocobalamine comportant :

- un traitement d'attaque : pendant 10 jours
- un traitement d'entretien : à poursuivre à vie.

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°3****PROPOSITIONS DE REPONSES \***

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

Le bilan biochimique est perturbé : hypoglycémie (N : 3,9 - 5,5 mmol/L) ; aminotransférases très augmentées (ALAT N : < 45 UI/L ; ASAT N : < 35 UI/L) témoignant d'une cytolysé hépatique (même si la LDH est modérément augmentée) (N : < 248 UI/L). La diminution de l'activité du complexe prothrombinique (TP) (N : 70 - 130%) est le signe d'une insuffisance hépatocellulaire sévère. La paracétamolémie à la 10<sup>ème</sup> heure est élevée ; elle indique une intoxication aiguë au paracétamol.

Pas d'anomalie sur le bilan ionique (sodium (N : 135 - 14,5 mmol/L), potassium (N : 3,5 - 4,5 mmol/L) et chlorure (N : 95 - 105 mmol/L) ).

L'absence d'Ag HBs permet d'éliminer une hépatite B aiguë sévère ou fulminante.

Le dépistage HIV négatif n'est pas en faveur d'une infection, sauf contamination récente.

Le risque d'hépatotoxicité est important compte tenu de la paracétamolémie à la 10<sup>ème</sup> heure (80 mg/L). En effet, il existe un risque hépatotoxique pour des paracétamolémies supérieures à 200, 100, 50 mg/L respectivement aux 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> heure. La clinique est en accord avec l'intoxication : nausées, asthénie, sensibilité de l'hypocondre droit à la palpation abdominale.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

En cas de surdosage par le paracétamol, les processus habituels de conjugaison de la molécule (glucuroconjugaison 70 % et sulfoconjugaison 25 %) sont saturés, alors que l'élimination sous forme libre ne représente que 5 %. Le paracétamol en excès va être oxydé par les hépatocytes en N-hydroxyparacétamol, lui-même transformé en N-acétyl-parabenzoinone-imine (NAPBQI) fortement électrophile. Cette réaction est cytochrome P450 dépendante (1A2, 2E1, 3A4). Ce métabolite toxique subit normalement une détoxication par le glutathion réduit (GSH) pour être éliminé dans les urines sous forme d'acide mercapturique. Cependant en cas de surdosage, les réserves de GSH sont rapidement épuisées et la NAPBQI se lie de manière covalente sur les fonctions SH des protéines hépatocytaires provoquant la cytolysé et une dégénérescence centrolobulaire.

**REPONSES QUESTION n°: 3**

Chez l'éthylique chronique, la toxicité du paracétamol est profondément modifiée. Chez ce patient, la forte élévation des aminotransférases et la baisse de l'activité du complexe prothrombinique sont particulièrement précoces, elles s'expliquent par plusieurs mécanismes :

- la toxicité du paracétamol est augmentée par la déplétion en glutathion. Les sujets éthyliques chroniques ont souvent un apport protéique insuffisant qui affecte la concentration hépatique en glutathion ;

- la toxicité du paracétamol est également augmentée par les inducteurs enzymatiques

(éthanol, barbituriques), enzymes microsomales hépatiques P450 dépendantes qui interviennent dans le métabolisme des médicaments ; ici, elles majorent la production du métabolite toxique, la NAPBQI ;

- les sujets éthyliques chroniques peuvent avoir des concentrations plasmatiques abaissées de sélénium (cofacteur de la glutathion peroxydase) et de vitamine E (anti-oxydante).

#### **REPONSES QUESTION n°: 4**

Le traitement fait appel à la N-acétylcystéine (NAC) qui peut diffuser facilement vers l'hépatocyte pour servir de précurseur à la synthèse hépatique du glutathion réduit (GSH). Le GSH peut capter le métabolite toxique du paracétamol (N-acétyl-parabenzoinoneimine NAPBQI). Ce traitement peut être donné par voie orale ou par voie IV. La voie IV s'impose en cas de vomissements. Le traitement doit être initié le plus rapidement possible (en principe avant la 10ème heure après la prise) mais il s'est montré efficace même en cas d'instauration plus tardive. Il est noter de rares réactions allergiques comme effets secondaires du traitement par cet antidote.

Les traitements associés pour ce malade doivent corriger l'hypoglycémie et la diminution du TP, respectivement par mise en place d'une perfusion de sérum glucosé et apport de vitamine K.

#### **REPONSES QUESTION n°: 5**

Dans le cadre du suivi du malade, les examens doivent comporter :

- le dosage régulier du paracétamol dans le sang pour suivre sa décroissance et calculer sa demi-vie, mais aussi comparer les résultats obtenus avec les nomogrammes, en raison du contexte clinique (atteinte hépatique chez un éthylique chronique) ;

- le suivi du TP et le dosage sanguin de l'ion ammonium (pour évaluer l'encéphalopathie) afin d'envisager une greffe hépatique en urgence si aggravation de l'insuffisance hépato cellulaire.

- le contrôle quotidien de la glycémie, des enzymes de la cytolysse hépatique (ASAT, ALAT), du TP et de l'équilibre hydro-électrolytique.

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°4****PROPOSITIONS DE REPONSES \***

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

Les valeurs augmentées par rapport aux valeurs usuelles concernent les paramètres suivants : calcium (2,20 - 2,60 mmol/L), protéines (65 - 80 g/L), albumine (38 - 48 g/L), créatinine (45 - 105 µmol/L), érythrocytes (4,2 - 5,2 T/L), hémoglobine (120 - 160 g/L), hémocrite (0,37 - 0,47). Les valeurs des ions potassium (3,5 - 4,5 mmol/L) et phosphate (0,80 - 1,40 mmol/L) sont inférieures aux valeurs usuelles. Celles des autres paramètres (leucocytes (4,0 - 10,0 G/L), thrombocytes (150 - 450 G/L), sodium (135 - 145 mmol/L) sont dans les valeurs usuelles. L'hypercalcémie représente la principale anomalie.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

Formule de Cockcroft et Gault

$$\text{DFG} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids}}{\text{créatinine plasmatique}} \times 1,04 = 49 \text{ mL/min}$$

Cette patiente présente une insuffisance rénale modérée (30 - 59 mL/min) selon la classification HAS.

**REPONSES QUESTION n°: 3**

L'hypercalcémie entraîne une augmentation de la diurèse d'où une polydipsie insuffisante pour compenser les pertes, conduisant à une déshydratation extra-cellulaire (DEC) : augmentation de Protéines Totales, Albumine, Erythrocytes, Hématocrite, Hémoglobine et présence d'un pli cutané persistant.

**REPONSES QUESTION n°: 4**

Etiologies les plus fréquentes : pathologies tumorales :

- Tumeurs osseuses
- Métastases osseuses
- Localisation osseuse d'hémopathies
- Sécrétion de PTH-rp par une tumeur extra-osseuse (pseudohyperparathyroïdie)
- Adénome parathyroïdien

Autres causes :

- Intoxication à la vitamine D
- Immobilisation prolongée

L'hypercalcémie et l'hypophosphatémie sont les signes biologiques classiques de l'adénome parathyroïdien.

Parmi les causes d'hypercalcémies précédemment citées, certaines peuvent être faciles

à éliminer : apport de Ca élevé (interrogatoire), immobilisation prolongée (qui est surtout hypercalcémiant chez le sujet jeune), pathologies cancéreuses et paranéoplasiques (perte de poids, altération de l'état général, examen clinique), intoxication à la vitamine D.

**REPONSES QUESTION n°: 5**

Un résultat de dosage de PTH sérique élevé confirmera le diagnostic.

**REPONSES QUESTION n°: 6**

Le traitement à la digoxine doit être surveillé en raison de l'hypercalcémie et de l'hypokaliémie qui augmentent la toxicité des digitaliques, d'autant plus que la digoxine a une élimination rénale pratiquement sans métabolisation et que le débit de filtration glomérulaire de cette femme est diminué. Un dosage sanguin de la digoxine pourrait permettre une adaptation posologique.

**REPONSES QUESTION n°: 7**

- Favoriser l'élimination urinaire du calcium (diurétique de l'anse + réhydratation IV)
- Diminuer l'ostéolyse induite par l'augmentation de la PTH : biphosphonates
- Traitement étiologique : exérèse chirurgicale après exploration et localisation anatomique.

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°5**

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

acétylsalicylate de lysine : anti-agrégant plaquettaire par inhibition de la formation de thromboxane A<sub>2</sub>, ayant une efficacité démontrée à faible dose dans la prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez cette patiente angoreuse

clopidogrel : anti-agrégant plaquettaire, antagoniste de l'ADP inhibant la liaison de l'ADP avec le récepteur plaquettaire, indiqué dans la prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez cette patiente angoreuse

acébutolol : bêta-bloquant cardiosélectif diminue la consommation en oxygène du myocarde, traitement de fond de l'angor stable

atorvastatine : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, enzyme de l'étape précoce de la synthèse du cholestérol, ayant un puissant effet hypocholestérolémiant pour prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez cette patiente angoreuse

trinitrine Discotrine® 10 mg : 12 h/24 h : trinitrine percutanée en dispositif transdermique adhésif, augmente les apports en oxygène au myocarde ; traitement de fond de l'angor stable.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

Commentaire :

A l'entrée : marqueurs de diagnostic de Syndrome Coronarien Aigu (SCA) : normaux

5 h après : augmentation significative de la troponine (Ic) = marqueur spécifique et de la myoglobine = marqueur non spécifique

Intérêt d'un suivi en différé par rapport à l'hospitalisation, par des dosages successifs de la troponine dans la mesure où le diagnostic n'a pas été fait dès l'entrée sur 2 des critères de la définition des SCA par l'OMS (douleur + ECG)

Diagnostic évoqué :

SCA car douleur sans ECG significatif mais avec augmentation de la troponine (et myoglobine)

Nécessité de prise en charge rapide pour efficacité optimale du traitement (avant la 6<sup>ème</sup> heure après le début des symptômes)

Variation de la troponine :

Début de l'augmentation : 3<sup>ème</sup> à 6<sup>ème</sup> heure.

Maximum : 10<sup>ème</sup> à 24<sup>ème</sup> heure

Retour à la normale : 7 à 10 j

Variation de la myoglobine :

Début de l'augmentation : 2<sup>ème</sup> à 3<sup>ème</sup> heure.

Maximum : 6<sup>ème</sup> à 9<sup>ème</sup> heure

Retour à la normale : 1 à 2 j

**REPONSES QUESTION n°: 3**

Le périndopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion, est utilisé pour réduire le risque d'insuffisance cardiaque en post-infarctus.

**REPONSES QUESTION n°: 4**

- Calcul du Cholestérol LDL : selon la formule de Friedewald puisque TG < 3,9 mmol/L (3,4 g/L)

LDL cholestérol = CT - HDL chol - TG/2,2 = 6,45 - 1,16 - 2,00/2,2 = 4,38 mmol/L

LDL cholestérol = CT - HDL chol - TG/5 = 2,5 - 0,45 - 1,75/5 = 1,7 g/L

- Commentaires du bilan :

\* Cholestérol total : élevé (malgré le traitement hypocholestérolémiant) (4,1 - 5,2 mmol/L) ou (1,6 - 2,0 g/L)

\* Cholestérol HDL : normal (> 1 mmol/L) ou (> 0,4 g/L)

\* Cholestérol LDL : élevé compte tenu que cette patiente est à haut risque cardiovasculaire, malgré le traitement hypocholestérolémiant (< 4,1 mmol/L) ou (< 1,60 g/L)

\* Triglycérides : légèrement augmentés (0,4 - 1,7 mmol/L) ou (0,35 - 1,50 g/L).

- Objectif thérapeutique hypocholestérolémiant non atteint selon les recommandations ANAES 2005 :

LDL pas assez diminué du fait de ses antécédents de SCA : objectif LDL chol < 2,6 mmol/L ou < 1,00 g/L.

**REPONSES QUESTION n°: 5**

Glycémie à jeun : légèrement élevée sans toutefois pouvoir considérer la patiente comme diabétique (< 7,0 mmol/L) ; à vérifier par une 2<sup>ème</sup> glycémie à jeun, éventuellement un test de charge en glucose : glycémie post-prandiale ou HGPO.

Créatininémie : normale

Clairance selon Cockcroft = [(140 - âge) x poids] x 1.03 (femme) / créatininémie (µmol/L) chez cette patiente de 73 ans = 68 mL/min : donc insuffisance rénale débutante à surveiller (cf classification HAS des IRC) du fait des ATCD (facteurs de risque de maladie rénale) donc recherche de protéinurie (micro-albuminurie), hématurie, leucocyturie.

**REPONSES QUESTION n°: 6**

- surveillance du traitement par les statines : CK, transaminases
- surveillance du traitement par IEC : ionogramme (Kaliémie notamment)



# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2014

## DOSSIER N° 1

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

#### 1) REPONSES QUESTION N° 1 :

Le céfotaxime vise à prendre en compte une étiologie pneumococcique, alors que la lévofloxacine vise à prendre en compte d'éventuelles bactéries intracellulaires.

A l'hémogramme, on note une hyperleucocytose (valeurs usuelles chez la femme 4 - 10 G/L) et une polynucléose neutrophile (valeurs usuelles 2 - 7,5 G/L). Les valeurs des érythrocytes et de l'hémoglobine sont normales. La protéine C réactive est fortement augmentée (valeur usuelle < 5 mg/L). L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et l'augmentation majeure de la CRP témoignent d'une infection à bactéries pyogènes.

#### 2) REPONSES QUESTION N° 2 :

Cette bactérie présente à la coloration de Gram une morphologie en diplocoques à Gram positif, lancéolés (aspect en flamme de bougie) et capsulés. Elle a pu être cultivée sur une gélose au sang frais, de préférence sous atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub>. L'identification repose sur la sensibilité à l'optochine et la recherche par agglutination des antigènes capsulaires.

#### 3) REPONSES QUESTION N° 3 :

Cette souche de pneumocoque présente une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. La diminution de sensibilité aux bêta-lactamines est due à une modification des PLP (protéines de liaison aux pénicillines) suite à un phénomène de transformation bactérienne par des fragments de gènes de PLP de streptocoques oraux. Elle n'est pas systématiquement croisée à l'ensemble des bêta-lactamines, ce qui impose de déterminer les CMI (concentrations minimales inhibitrices) pour préciser les molécules actives. Cette diminution de sensibilité aux bêta-lactamines est fréquemment associée à la résistance aux macrolides (érythromycine) et au cotrimoxazole. La roxithromycine est, comme l'érythromycine, un antibiotique de la famille des macrolides, la résistance croisée de cette souche de pneumocoque explique donc l'échec du traitement entrepris avant l'hospitalisation.

#### 4) REPONSES QUESTION N° 4 :

La pneumopathie à *Herpes Simplex virus* (HSV) est rare chez le sujet immunocompétent, mais peut s'expliquer par l'immunodépression sévère de la patiente au cours du traitement de sa maladie de Hodgkin.

C'est en général une réactivation d'HSV au niveau labial qui se propage ensuite par voie respiratoire.

#### 5) REPONSES QUESTION N° 5 :

Ce type d'infection herpétique grave peut être traité par aciclovir par voie intraveineuse.

### **6) REPONSES QUESTION N° 6 :**

Compte-tenu de son terrain alcoolo-tabagique et de ses antécédents cliniques, il faut proposer à cette patiente :

- une vaccination antipneumococcique par vaccin polysidique (antigènes de capsule couvrant 23 sérotypes), à utiliser en injection unique en primovaccination, puis en rappel tous les 5 ans
- une vaccination antigrippale chaque année
- un sevrage de l'alcool et du tabac

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2014

## DOSSIER N° 2

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

***\*Important :*** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

#### 1) REPONSES QUESTION N° 1 :

Très fréquemment : alcoolisme chronique et hépatites virales chroniques B et C,  
Plus rarement (environ 5 % des cas) : hémochromatose, maladie de Wilson : rare,  
Hépatites auto-immunes, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive.

#### 2) REPONSES QUESTION N° 2 :

- Bilirubine totale (BT) augmentée avec bilirubine non conjuguée (BNC) augmentée (BT-BC = 35  $\mu$ mol/L) et présence de bilirubine conjuguée (BC) élevée (en faveur d'une cholestase) = hyperbilirubinémie mixte ; l'augmentation de la BNC est la traduction d'une diminution de son métabolisme hépatique, voire d'une hémolyse.

- Protéines sériques et albuminémie diminuées, signe d'insuffisance hépatocellulaire (IHC)

- TP diminué, confortant dans ce cas, l'IHC.

#### 3) REPONSES QUESTION N° 3 :

Facteurs évalués par le TP : Facteurs I, II, V, VII, X, tous synthétisés par le foie  
Facteurs vitamine K dépendants : II, VII, X  
Le V est le plus rapidement diminué.

#### 4) REPONSES QUESTION N° 4 :

L'apparition de l'ascite est la conséquence de l'hypertension portale entraînant une augmentation de la pression hydrostatique dans la veine porte et de l'hypoalbuminémie par IHC entraînant une baisse de la pression oncotique (colloïdo-osmotique).

La présence d'une hyponatrémie peut s'expliquer par :

- les mouvements d'eau et de sodium du compartiment vasculaire vers l'ascite,  
- mais aussi la réabsorption rénale de sodium (et d'eau) = rétention hydrosodée, facilitée par l'hypéraldostéronisme secondaire à la baisse de la volémie.

Le traitement par diurétique (pour faire diminuer l'ascite) peut contribuer à la baisse de la natrémie.

#### 5) REPONSES QUESTION N° 5 :

On peut évoquer un exsudat (concentration de protéines > 30 g/L) ; le liquide est d'origine inflammatoire (augmentation des leucocytes et majorité PNN).

Ceci est souvent la traduction d'une infection du liquide d'ascite qui est une complication grave.

Les bactéries habituellement responsables d'infections du liquide d'ascite sont les

entérobactéries (principalement *Escherichia coli*) et plus rarement les cocci à Gram+ (pneumocoque).

#### **6) REPONSES QUESTION N° 6 :**

C'est une définition anatomopathologique : présence au niveau hépatique de fibrose, nécrose et nodules de régénération qui bouleversent l'architecture hépatique, le stade précédent étant la fibrose et au préalable la stéatose qui est réversible.

Le niveau de fibrose (dont le stade ultime est la cirrhose) peut être évalué par imagerie (échographie par élastométrie) et/ou scores de fibrose (facteurs liés au sujet et paramètres biologiques ; ex Fibrotest) et/ou ponction Biopsie Hépatique.

#### **7) REPONSES QUESTION N° 7 :**

La concentration d'urée plasmatique est diminuée ; valeurs usuelles : (2,5 - 7,5 mmol/L). C'est un critère de gravité confirmant l'insuffisance hépatocellulaire avec atteinte du cycle de l'urée qui se déroule au niveau hépatique.

L'hyperammoniémie apparaît :

- du fait de la diminution de l'uréogénèse hépatique (l'IHC diminuant la détoxification hépatique),

- mais aussi par la présence de la circulation collatérale (shunt) qui amène dans la circulation systémique, l'ammoniac produit au niveau intestinal.

L'évolution peut se faire vers l'encéphalopathie hépatique.

#### **8) REPONSES QUESTION N° 8 :**

- Bloc Bêta-Gamma par l'augmentation polyclonale des Ig (IgA surtout) = Réaction inflammatoire du mésenchyme

- Albuminémie diminuée (rapport Albumine/Globulines < 1) = Insuffisance hépatocellulaire

#### **9) REPONSES QUESTION N° 9 :**

- Prise en charge thérapeutique :

- \* ponction évacuatrice

- \* régime hyposodé (de l'ordre de 2 - 3 g/jour de NaCl)

- \* diurétiques bloquant la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal (ex : spironolactone) ou de la branche ascendante de l'anse de Henlé (ex : furosémide)

- Complémentation en sérum albumine humaine par perfusion, si nécessaire

- Surveillance biologique : ionogramme et fonction rénale.

**DOSSIER N° 3**

**PROPOSITIONS DE REPONSES \***

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

**1) REPONSES QUESTION N° 1 :**

On observe un taux d'hémoglobine légèrement diminué, une discrète microcytose (VGM : 75 fL) et une TCMH diminuée (25 pg). La CCMH est normale (33 %). On note une diminution de la ferritinémie qui est en relation avec la microcytose indiquant une carence en fer. La numération des leucocytes et des plaquettes est normale, ainsi que la formule leucocytaire. La CRP est normale.

Le bilan de coagulation montre un allongement isolé du TCA (rapport = 1,4). Le taux du complexe prothombinique et la concentration du fibrinogène sont normaux.

**2) REPONSES QUESTION N° 2 :**

Dosages des facteurs de la voie intrinsèque (Facteurs VIII, IX, XI et éventuellement XII) du fait de l'allongement isolé du TCA corrigé par l'addition de plasma témoin. Etant donné le contexte clinique (antécédents personnels et familiaux de manifestations hémorragiques), le dosage du facteur Willebrand doit être envisagé, par mesure de l'activité et de l'antigène.

**3) REPONSES QUESTION N° 3 :**

Le mode de transmission (antécédents paternels) n'est pas en faveur d'hémophilie. Le diagnostic le plus probable est celui d'une maladie de Willebrand : transmission autosomique dominante, antécédents hémorragiques cutanéomuqueux personnels et chez le père, allongement isolé du TCA. Un déficit en facteur XI peut également être évoqué (moins fréquent).

**4) REPONSES QUESTION N° 4 :**

La desmopressine agit en libérant les stocks de Facteurs VIII et Willebrand présents au niveau cellulaire (cellules endothéliales). Elle peut être administrée par voie intraveineuse ou intranasale. Il est recommandé de réaliser une épreuve thérapeutique pour savoir si le patient est répondeur ou non à la desmopressine.

L'effet indésirable grave potentiel est lié l'effet antidiurétique du médicament (analogue de la vasopressine) pouvant entraîner des signes d'intoxication à l'eau (rétention hydrique). La précaution à prendre est une restriction hydrique pendant les 12 heures suivant l'administration.

**5) REPONSES QUESTION N° 5 :**

Un traitement par un sel ferreux par voie orale sera instauré pour corriger la carence martiale jusqu'à normalisation de la ferritinémie.

Eviter la prise d'aspirine, d'AINS sans avis médical. Contre-indiquer les injections intramusculaires.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2014

## DOSSIER N° 4

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

***\*Important :*** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

#### 1) REPONSES QUESTION N° 1 :

- a) Rechercher en urgence un paludisme par frottis sanguin et goutte épaisse : fièvre de retour de zone endémique
- b) Confirmer la sérologie toxoplasmose du 4ème mois de grossesse : au regard des sérologies

#### 2) REPONSES QUESTION N° 2 :

- C'est une séroconversion qui sera confirmée par une nouvelle sérologie
- Présence d'IgM traduisant un début d'infection.

#### 3) REPONSES QUESTION N° 3 :

- a) Si le paludisme est prouvé, le traitement est: soit la quinine en I.V. lente dans un sérum glucosé, soit l'artésunate en IV (MALACEF®) en ATU nominative
- b) Si la séroconversion toxoplasmique est confirmée, la spiramycine est prescrite.

#### 4) REPONSES QUESTION N° 4 :

- a) Amniocentèse qui doit être pratiquée 4 semaines après la séroconversion. A partir de 18 semaines de grossesse, la recherche de toxoplasmose dans le liquide amniotique est possible par P.C.R. (éventuellement inoculation à la souris)
- b) Surveillance échographique mensuelle pour rechercher les malformations fœtales

#### 5) REPONSES QUESTION N° 5 :

En ingérant des oocystes sporulés présents sur les fruits ou légumes mal lavés et crus.

Contamination par fèces d'animaux domestiques (chat)

#### 6) REPONSES QUESTION N° 6 :

La ferritine sérique, qui reflète les réserves en fer, est abaissée. Compte tenu du contexte (femme enceinte végétarienne), une carence martiale est probable.

Il faut donc en mesurer les conséquences sur la synthèse de l'hémoglobine en réalisant une numération sanguine.

Même en l'absence d'anémie avérée, une supplémentation en fer (voie orale) est recommandée.

**DOSSIER N° 5**

**PROPOSITIONS DE REPONSES \***

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

**1) REPONSES QUESTION N° 1 :**

La survenue du syndrome infectieux s'explique par l'immunodépression, en relation avec :

- la diminution de l'immunité humorale (perte potentielle d'immunoglobulines) liée au syndrome néphrotique, exposant aux infections extra-cellulaires (bactériennes)
- la diminution de l'immunité cellulaire liée au traitement (corticoïdes et ciclosporine), exposant aux infections intracellulaires (virales, ici zona).

**2) REPONSES QUESTION N° 2 :**

● La patiente présente les signes biochimiques du syndrome néphrotique : Protides sanguins < 60 g/L, Albuminémie < 30g/L et protéinurie > 3g /24h.

Le syndrome néphrotique est dit « pur » si pas d'hématurie (le cas ici), pas d'insuffisance rénale (ici :créatininémie normale, clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault normale) et pas d'HTA (pas de chiffres tensionnels pour la patiente).

● L'hypoprotidémie est renforcée par l'hypercatabolisme protidique dû aux corticoïdes.

● L'hypercholestérolémie est en rapport avec le syndrome néphrotique (néphrose lipoïdique) et l'hypoalbuminémie.

● L'hypokaliémie est due aux corticoïdes (effet « aldostérone like »), non compensée par la prise de gluconate de potassium.

● L'alcalose métabolique est due à l'effet « aldostérone like » des corticoïdes.

● L'hypocalcémie s'accompagne d'une hypo-albuminémie : il est donc nécessaire de calculer la calcémie corrigée.

Selon la formule utilisée, la valeur retrouvée est : 2,25 mmol/L, 2,16 mmol/L ou 2,26 mmol/L.

Les corticoïdes sont souvent responsables d'une hypocalcémie (avec hyper-PTH réactionnel) car ils diminuent l'absorption intestinale du Ca et diminuent sa réabsorption rénale. L'administration de calcium et de Dédrogyl (vitamine D) vise à corriger l'hypocalcémie.

● L'hyperleucocytose est la traduction de l'augmentation des polynucléaires neutrophiles révélant une infection.

**3) REPONSES QUESTION N° 3 :**

● Prescription d'aciclovir :

L'aciclovir est un antiviral agissant sur la réactivation du virus varicelle-zona.

● Prescription de paracétamol :

Le paracétamol est prescrit ici pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques.

● Mécanisme d'action de l'aciclovir :

L'aciclovir est actif après une triple phosphorylation : 1<sup>ère</sup> phosphorylation par la thymidine kinase du virus puis double phosphorylation par les kinases cellulaires. La forme triphosphorylée inhibe l'ADN polymérase virale mais pas l'ADN polymérase cellulaire. De ce fait, l'aciclovir est peu toxique pour les

cellules non infectées.

#### **4) REPONSES QUESTION N° 4 :**

Les indications de l'aciclovir injectable par voie IV sont le zona chez un sujet immunodéprimé ou les formes graves de zona chez un sujet immunocompétent.

Du fait de l'immunodépression de la patiente, la voie IV était donc justifiée.

#### **5) REPONSES QUESTION N° 5 :**

- Principaux effets indésirables de la ciclosporine :
  - Insuffisance rénale chronique
  - HTA
  - Tremblements
  - Hirsutisme
  - Hypercholestérolémie (ou hyperlipidémie ou dyslipidémie)
  - Hyperglycémie
  - Hépatotoxicité
- Surveillance biologique :
  - NFS
  - Créatinine sanguine et calcul de la clairance de la créatinine
  - EAL (bilan lipidique) : cholestérol total + triglycérides + C-HDL et calcul du C-LDL par la formule de Friedewald
  - Bilan hépatique complet (GGT, transaminases, PAL, bilirubine totale)
  - Dosage sanguin de la ciclosporine pour rechercher un surdosage et/ou évaluer l'observance.



**DOSSIER N° 1**

**PROPOSITIONS DE REPONSES \***

***\*Important :*** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES n°: 1**

Le lithium est un médicament normothymique de première intention dans le traitement de la psychose maniacodépressive (PMD). Il est susceptible d'entraîner une dysthyroïdie ce qui justifie son arrêt et le remplacement par TEGRETOL<sup>®</sup> qui possède la même indication thérapeutique.

**REPONSES n°: 2**

T4L = 10-23 pmol/L (8-18 ng/L)

TSH = 1,8-36 pmol/L (0,3-6 mU/L)

Hypothyroïdie périphérique.

La T4L est diminuée alors que la TSH est augmentée. Les manifestations cliniques (asthénie, frilosité, constipation...) correspondent à une hypothyroïdie.

**REPONSES n°: 3**

L'hypothyroïdie peut être d'origine :

- soit iatrogène induite par le traitement au Lithium,
- soit auto-immune par une thyroïdite de Hashimoto devant la présence des anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline.

**REPONSES n°: 4**

Le traitement vise à atteindre l'euthyroïdie. Une substitution par L-Thyroxine doit être débutée. La surveillance s'exerce par la détermination des concentrations de TSH qui doivent diminuer.

**REPONSES n°: 5**

Détermination de la lithiémie. Elle se justifie par la nécessité d'obtenir des taux à la fois efficaces et non toxiques de ce médicament à faible index thérapeutique (lithiémie recommandée entre 0,5 et 0,8 mEq/L ou mmol/L).

De plus, les doses nécessaires pour obtenir ces concentrations varient considérablement d'un individu à l'autre (importante variabilité pharmacocinétique inter individuelle). Des perturbations fonctionnelles (insuffisance rénale) et des interactions médicamenteuses (AINS, IEC, ...) peuvent être responsables d'une augmentation de la lithiémie.

### **REPONSES n°: 6**

La carbamazépine possède une structure tricyclique proche de celle des antidépresseurs imipraminiques (appelés également "tricycliques"). Les principales indications sont :

- l'épilepsie
- la douleur
- les troubles de l'humeur.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2014

## DOSSIER N° 2

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

#### REPONSES n°: 1

Fluoroquinolone qui inhibe l'ADN gyrase bactérienne.

Les principaux effets indésirables sont : tendinopathie, troubles digestifs, manifestations allergiques, troubles neurologiques (confusion, convulsions,...), photosensibilité.

#### REPONSES n°: 2

- On note un taux d'hémoglobine bas (valeurs usuelles : 120 - 150 g/L chez la femme). Il s'agit donc d'une anémie que le calcul des indices érythrocytaires permet de qualifier d'hypochrome (CCMH : 28,8 %, TCMH : 17,9 pg), microcytaire (VGM : 62,0 fL). Les anomalies mentionnées sur le frottis accompagnent ce type d'anémie.

- Le nombre de leucocytes et la formule leucocytaire sont normaux (ce qui est fréquent lors d'infection urinaire basse)

- La numération plaquettaire montre une thrombocytose en liaison avec une possible carence martiale ou dans le cadre de l'inflammation.

#### REPONSES n°: 3

Devant toute anémie hypochrome microcytaire, un bilan martial est nécessaire.

S'il s'agit d'une carence en fer, le bilan martial montrera les résultats suivants :

- fer sérique abaissé, < 10 µmol/L
- ferritinémie effondrée, < 15 µg/L
- transferrine augmentée, > 4 g/L
- capacité totale de fixation en fer de la transferrine : augmentée
- saturation de la transferrine : effondrée.

#### REPONSES n°: 4

Le dossier de Madame Z indique qu'elle a présenté 4 grossesses rapprochées.

L'anémie hypochrome microcytaire est probablement liée à une carence d'apport en fer avec augmentation des besoins au cours des différentes grossesses.

La thérapeutique consiste à restaurer les réserves de fer. Le fer est apporté par voie orale, sous forme de sels ferreux. Le traitement doit être poursuivi pendant environ 6 mois, durée nécessaire à la correction complète de la carence. L'association avec des folates est conseillée. Un conseil hygiénodététique est à apporter.

## REPONSES n°: 5

Chez cette patiente, on note une normalisation du taux d'hémoglobine, liée à la correction de la carence martiale. Les constantes érythrocytaires montrent une persistance de la microcytose (VGM : 67 fL), une TCMH diminuée (TCMH 21,8 pg) avec une CCMH normale (CCMH : 32,4 %). Le nombre d'érythrocytes est augmenté.

Il s'agit donc d'une pseudo-polyglobulie microcytaire, qui doit être explorée.

Compte tenu de l'origine ethnique de la patiente, l'hypothèse la plus probable est celle d'une bêta-thalassémie mineure. Une étude de l'hémoglobine comprenant la quantification des fractions (CLHP, électrophorèse capillaire...) sera pratiquée : elle montrera une augmentation du taux d'hémoglobine A2 (supérieur à 3,5 %) associée éventuellement à de l'hémoglobine F à l'état de traces.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2014

## DOSSIER N° 3

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

*\***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*

#### REPONSES n°: 1

Les éléments d'orientation sont :

- L'aspect clinique : prurit, érythème vaginal, leucorrhées, dyspareunies
- Le traitement antibiotique (à large spectre) et l'utilisation d'antiseptiques locaux ayant favorisé la survenue de mycose.
- Le traitement contraceptif oestroprogestatif.

#### REPONSES n°: 2

- *Candida albicans*
- commensal du tube digestif

#### REPONSES n°: 3

A partir du prélèvement vaginal :

- Examen direct : présence de levures (blastospores), de mycélium et/ou de pseudo-mycélium
- Mise en culture : Sabouraud + antibiotiques (chloramphéricol et gentamicine) à 28 - 30°C : en 24 à 48 h, colonies blanches crémeuses. Utilisation possible de milieux chromogènes.
- Puis identification possible par :
  - \* Test de blastèse (ou de filamentation ou de germination)
  - \* Test d'agglutination : ex : Bichrolatex<sup>®</sup>
  - \* P.C.B. ou RAT : chlamydospores et mycélium et/ou pseudomycélium
  - \* Galeries rapides d'identification : auxanogramme + zymogramme

#### REPONSES n°: 4

- Traitement local :  
dérivés azolés en ovules ou capsules vaginales ex : isoconazole, éconazole, miconazole... ou en association avec nystatine
- Possibilité de traitement général pour mycose récidivante : ex : fluconazole (BEAGYNE<sup>®</sup>, TRIFLUCAN<sup>®</sup>)

#### REPONSES n°: 5

Altération de la membrane fongique :

- azolés : inhibition de la synthèse de l'ergostérol
- nystatine : augmentation de la perméabilité membranaire par interaction avec l'ergostérol membranaire

### REPONSES n°: 6

*Trichomonas vaginalis*

### REPONSES n°: 7

Description : Trophozoïte flagellé (pas de kyste), environ 15-20 µm, forme ovale, 4 flagelles antérieurs et 1 récurrent formant membrane ondulante courte (sous-tendue par la costa), 1 noyau, 1 axostyle (long et fin), appareil parabasal (Golgi).

A partir des leucorrhées :

- Examen direct à l'état frais
- Examen direct après coloration (MGG ou Giemsa)

### REPONSES n°: 8

5-nitro-imidazolés (métronidazole, Flagyl®) en traitement local et général  
Ne pas omettre de dépister et de traiter si nécessaire le(s) partenaire(s)

### REPONSES n°: 9

*Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque)  
*Chlamydia trachomatis*

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2014

## DOSSIER N° 4

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

***\*Important :*** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

#### REPONSES n°: 1

Cytolyse hépatique (ALAT > ASAT), IgM anti-VHA en faveur d'une hépatite A aiguë, infection aiguë ou chronique par le VHB avec présence d'AgHBs et d'Ac anti-HBc totaux positifs.

Au total, l'enfant présente une hépatite A aiguë avec une hépatite B probablement chronique compte-tenu du contexte épidémiologique en faveur d'une transmission mère-enfant (pays d'origine, jeune âge).

#### REPONSES n°: 2

\* Recherche des marqueurs complémentaires de l'hépatite B : Ag-HBe, Ac anti-HBe et IgM anti-HBc et quantification de l'ADN du VHB.

- La présence d'Ag HBe signe une réplication à haut niveau.

- Les Ac anti-HBe apparaissent après la disparition de l'Ag HBe ou en cas de mutant pré-core. Ils peuvent apparaître aussi en cas de mutant pré-core en absence d'antigène HBe préalable. La séroconversion dans le système HBe signe une évolution favorable au cours d'une infection.

- Les IgM anti-HBc sont présentes lors de l'infection aiguë et peuvent être parfois présentes lors d'infection chronique active.

- L'ADN HBV permet de quantifier la réplication virale.

\* Dans ce contexte, pas d'examens complémentaires nécessaires pour le diagnostic d'une hépatite A aiguë (bonne spécificité des IgM).

#### REPONSES n°: 3

Le génome du VHB est un ADN circulaire double brin partiel. Il est protégé par une capside icosédrique constituée d'antigène HBc et d'une enveloppe porteuse de l'antigène HBs.

Cet ensemble constitue la particule de Dane infectieuse.

#### REPONSES n°: 4

Transmission féco-orale essentiellement

Prévention : hygiène des mains et alimentaire, vaccin à agent inactivé

## REPONSES n°: 5

Transmission : sanguine (transfusion et toxicomanie IV), sexuelle, salivaire et mère-enfant.

Prévention :

- qualification des donneurs de sang, d'organes, de tissus et de cellules
- recherche de l'Ag HBs au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse et sérovaccination du nouveau-né de mère infectée
- rapports sexuels protégés
- vaccination
- sérovaccination post-exposition
- ne pas partager les objets piquants, coupants, tranchants, ni les brosses à dents
- matériels en contact avec du sang : utilisation de matériel à usage unique.

## REPONSES n°: 6

En première intention :

- Interféron alpha-pégylé
- Analogues nucléotidiques ou nucléosidiques inhibiteurs de l'ADN polymérase virale :
  - \* Ténofovir
  - \* Entécavir

Autres molécules :

- Lamivudine
- Emtricitabine
- Adefovir dipivoxil
- Telbivudine



# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2014

## DOSSIER N° 5

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

#### REPONSES n°: 1

- Hypoglycémie
- Hyponatrémie
- Hyperkaliémie
- Diminution des chlorure et bicarbonate
- Augmentation de l'urée et la créatinine

#### REPONSES n°: 2

La diminution des ions bicarbonate a pu être provoquée par une acidose métabolique. La présence d'une hyperkaliémie serait en faveur de l'acidose métabolique (échange  $K^+/H^+$ ), à confirmer éventuellement par une gazométrie. Cette acidose métabolique ne s'accompagne pas d'une augmentation du trou anionique plasmatique  $[TA = (Na + K) - (Cl + bicarbonate) = 18 \text{ mmol/L}]$

#### REPONSES n°: 3

Renitec<sup>®</sup> : Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) - indications thérapeutiques : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, néphropathie du diabète

Lexomil<sup>®</sup> : benzodiazépine - indication : anxiété

Amarel<sup>®</sup> : sulfonylurée - indication : diabète de type 2

Prozac<sup>®</sup> : inhibiteur de la recapture de la sérotonine - indications : dépression, troubles obsessionnels compulsifs, boulimie

Tercian<sup>®</sup> : neuroleptique phénothiazine - indications : psychoses

Parkinane<sup>®</sup> : anticholinergique - indications : maladie de Parkinson, correcteur du syndrome extrapyramidal pseudoparkinsonien induit par les neuroleptiques.

#### REPONSES n°: 4

Renitec<sup>®</sup> : IEC - antihypertenseur pouvant être responsable de l'hyperkaliémie (particulièrement à cette posologie chez un insuffisant rénal). L'acidose métabolique observée pourrait résulter de l'action de cet IEC (IEC → baisse de l'aldostérone → défaut d'élimination des ions  $H^+$  et  $K^+$  → hyperkaliémie et acidose métabolique). L'augmentation plasmatique de l'urée et de la créatinine peut être consécutive à l'instauration d'un traitement par IEC mais dans le cas présent, elle peut s'expliquer par une insuffisance rénale débutante consécutive au diabète et/ou à l'âge du patient.

Amarel<sup>®</sup> : peut entraîner une hypoglycémie (favorisée par insuffisance rénale et l'association à un IEC), hyponatrémie (rarement).

Prozac<sup>®</sup> : antidépresseur - peut être responsable d'une hyponatrémie.

### **REPONSES n°: 5**

En première intention, il faut penser aux effets sédatifs du Tercian<sup>®</sup> d'autant qu'il est associé au Lexomil<sup>®</sup>, benzodiazépine à demi-vie longue.

Ensuite, la chute peut être favorisée par :

- hypoglycémie : potentialisation entre Amarel<sup>®</sup> et Renitec<sup>®</sup> qui majore l'hypoglycémie des patients traités par hypoglycémifiants,
- hypotension : Renitec<sup>®</sup> (hypotension orthostatique ou non due là encore à la dose prescrite à ce patient insuffisant rénal) et Tercian<sup>®</sup> (pouvant être à l'origine d'hypotension orthostatique),
- syndrome confusionnel lié à l'hyponatrémie (Amarel<sup>®</sup>, Prozac<sup>®</sup>) et/ou au traitement par Parkinane<sup>®</sup> (anticholinergique),

### **REPONSES n°: 6**

- effets sédatifs
- hypotension orthostatique
- photosensibilisation
- syndrome malin
- effets anticholinergiques : constipation, sécheresse buccale
- troubles extrapyramidaux : syndrome pseudoparkinsonien
- dyskinésie
- troubles endocriniens : hyperprolactinémie.

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

### Dossier 1

#### **REPONSES n°: 1**

On note une anémie normocytaire (VGM = 88 fL), normochrome (TCMH = 28,8 pg et CCMH = 32,6 %) et arégénérative (réticulocytes : 20 G/L)

La formule leucocytaire est normale. La VS est très accélérée (normale : < 5 mm), en relation avec la formation de rouleaux d'érythrocytes observés sur le frottis.

La créatinine et l'urée sont augmentées (valeurs usuelles : créatinine: 60 - 115 µmol/L, urée: 2,5 à 7,5 mmol/L) ainsi que le taux de protéines (valeur normale : 65 - 80 g/L) et de calcium (valeur normale : 2,20 - 2,60 mmol/L).

#### **REPONSES n°: 2**

Le taux élevé de protéines, la très forte accélération de la VS, la présence d'érythrocytes en rouleaux sont en faveur d'une dysglobulinémie.

Les signes cliniques (douleurs osseuses) et radiologiques (démminéralisation et lacunes) orientent plutôt vers un myélome multiple des os.

Les autres signes biologiques: anémie, hypercalcémie et augmentation de l'urée et de la créatinine (témoins d'une insuffisance rénale) se rencontrent également dans cette maladie.

#### **REPONSES n°: 3**

- On réalisera un myélogramme et éventuellement une biopsie ostéo-médullaire.

- Le myélogramme analyse la composition et la morphologie cellulaires. Il montrera, en cas de myélome multiple, une infiltration plasmocytaire, habituellement > 10 %, les plasmocytes étant majoritairement dystrophiques.

- La biopsie ostéo-médullaire, confirme l'infiltration plasmocytaire et précise son type (diffus ou en foyers). Elle montre l'hypoplasie médullaire associée. La biopsie est réalisée lorsque la moelle est pauvre ou montre un taux de plasmocytes faible à l'étude du myélogramme.

- Une étude cytogénétique pourra compléter ces examens.

#### **REPONSES n°: 4**

- L'électrophorèse des protéines montrera un pic étroit au niveau des gamma ou des bêta globulines

- Une immunofixation permettra de caractériser l'immunoglobuline monoclonale (un seul type de chaîne légère) : IgG le plus fréquemment, IgA ou encore IgD, IgE beaucoup plus rarement.

- Le dosage quantitatif des immunoglobulines permet d'évaluer le taux de l'immunoglobuline monoclonale et la diminution des autres immunoglobulines polyclonales normales. L'intégration du pic à l'électrophorèse (qui servira aussi au suivi) permet de connaître la concentration en Ig monoclonale.

- Une recherche de protéinurie et la mise en évidence de la protéine monoclonale ou

des chaînes légères (Bence-Jones) seront réalisées.

### **REPONSES n°: 5**

- Plusieurs options thérapeutiques sont possibles :
- VRD : association bortezomib (Velcade®) - lenalidomide (Revlimid®) - dexaméthasone
- MPT = association melphalan (Alkeran®) prednisone - thalidomide (avec ou sans bortezomib)
- Une polychimiothérapie incluant des anthracyclines peut être envisagée en deuxième intention : VAD (vincristine, adriamycine, dexaméthasone) ; l'interféron augmente le taux de réponse mais est très mal supporté.

### **REPONSES n°: 6**

- Complications osseuses : la douleur liée aux complications osseuses est traitée par radiothérapie localisée, associée à une corticothérapie.

Traitement possible de la déminéralisation par les biphosphonates.

- Complications rénales : elles sont traitées par hyperhydratation et correction de l'hypercalcémie.
- Complications infectieuses : elles sont traitées par antibiothérapie et prévenues par vaccination antipneumococcique. Des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) peuvent être administrées en cas d'infections répétées.

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

## DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

#### Dossier 2

##### **REPONSES n°: 1**

La phosphatémie est diminuée (valeurs usuelles : 0,80 - 1,40 mmol/L). La calcémie totale est diminuée (valeurs usuelles : 2,20 - 2,60 mmol/L). Mais l'interprétation de la calcémie totale doit se faire en tenant compte de la protidémie ou de l'albuminémie (1 g d'albumine fixe environ 0,02 mmol de calcium).

Formule tenant compte de l'albumine :

Calcémie corrigée = Calcémie mesurée + 0,02 (40 - albumine g/L)

Pour Mme B. : calcémie corrigée = 2,16 mmol/L.

L'hypocalcémie est confirmée. La détermination de la calcémie ionisée doit être réalisée.

##### **REPONSES n°: 2**

Rôle de la vitamine D :

Stimulation de l'absorption intestinale du calcium et des phosphates.

Examens complémentaires :

Une hypocalcémie peut s'observer principalement au cours d'une :

- hypoparathyroïdie : les phosphates sanguins sont augmentés ;

- hypovitaminose D :

\* par carence : les phosphates sanguins sont diminués ;

\* par insuffisance rénale chronique : les phosphates sanguins sont augmentés.

Mme B. présente une hypocalcémie associée à une hypophosphatémie, ce qui exclut théoriquement une hypoparathyroïdie et une insuffisance rénale. Un dosage de 25-OH vitamine D confirmerait la carence en vitamine D. Une carence d'apport par dénutrition semble à l'origine de cette carence car la patiente présente une hypo-albuminémie, un indice de masse corporelle = 17,7 Kg/m<sup>2</sup> (IMC = poids/taille<sup>2</sup>) et une perte de poids récente.

##### **REPONSES n°: 3**

Le dosage pourrait révéler une hyperparathyroïdie secondaire apparaissant pour suppléer la carence en vitamine D et faire remonter la calcémie. La perte osseuse consécutive à cette hyperparathyroïdie aboutit à un risque accru de fracture.

##### **REPONSES n°: 4**

Parmi les dérivés de la vitamine D disponibles en thérapeutique, seuls les dérivés non hydroxylés de la vitamine D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalficérol) sont utilisés.

Chez les sujets âgés dont l'observance thérapeutique est mauvaise, la vitamine D2 semble préférable à la vitamine D3 (car la demi-vie de la vitamine D2 est supérieure à celle de la vitamine D3 ce qui autorise des cures plus espacées).

##### **REPONSES n°: 5**

Principale complication du traitement : hypercalcémie consécutive à un surdosage en vitamine D. Le suivi biologique sera réalisé par le dosage de la calcémie.

## **REPONSES n°: 6**

La prazosine, antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques (alpha-bloquant), est souvent responsable d'hypotension orthostatique. Le risque est ici augmenté par l'association avec le furosémide, diurétique de l'anse de Henlé.

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

## DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

#### Dossier 3

##### **REPONSES n°: 1**

L'intoxication par une solution d'antigel, à base d'éthylène glycol (EG), paraît probable en raison des signes cliniques :

- troubles de l'équilibre traduisant la pseudo-ébrioité due au glycol,
- polypnée due à une compensation respiratoire de l'acidose métabolique classiquement observée dans l'intoxication par un glycol.

##### **REPONSES n°: 2**

Bicarbonate, pH et pCO<sub>2</sub> présentent des valeurs abaissées.

L'acidose est surtout due aux métabolites acides de l'EG. Elle est suspectée sur le plan biologique par une baisse du pH et des bicarbonates.

La polypnée est responsable de la baisse de pCO<sub>2</sub>.

Le potassium et l'acide lactique sont élevés.

L'hyperkaliémie est secondaire à l'acidose.

La lactacidémie élevée est due au blocage du cycle de Krebs.

Le trou anionique ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{HCO}_3^- - \text{Cl}^-$ ) est élevé (29,9 mmol/L). Il est probablement lié à la présence dans le sang de métabolites acides de l'EG.

##### **REPONSES n°: 3**

Le dosage sanguin de l'éthylène-glycol par chromatographie en phase gazeuse permettra de confirmer l'intoxication de façon certaine.

##### **REPONSES n°: 4**

Le dosage de la calcémie est important à faire en raison du risque d'hypocalcémie par formation d'oxalate de calcium.

##### **REPONSES n°: 5**

L'EG est assez rapidement absorbé par voie digestive : les techniques de décontamination digestive n'ont pas d'intérêt (délai trop long pour le lavage gastrique, inefficacité du charbon activé).

L'acidose doit être corrigée par administration IV de bicarbonate de sodium et l'hypocalcémie, si elle existe, doit être corrigée par administration IV de gluconate ou chlorure de calcium.

Le métabolisme de l'EG doit être limité par administration d'un inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase, le 4-méthylpyrazole (fomépizole). En remplacement du 4-méthylpyrazole, l'administration d'éthanol est possible, malgré le risque d'aggravation du syndrome ébrieux.

Dans les formes sévères, l'hémodialyse est recommandée pour éliminer les métabolites toxiques et traiter l'acidose.

D'éventuelles convulsions seront traitées par administration IV de diazépam ou clonazépam.

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***



## DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

#### Dossier 4

##### **REPONSES n°: 1**

L'E.C.B.U. réalisé chez la mère ne révèle pas de signes biologiques d'infection urinaire (pas de leucocyturie réactionnelle, pas de bactérie à l'examen direct). La NFS montre une légère hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (concentration absolue de polynucléaires neutrophiles > à 7,5 G/L). Le taux d'érythrocytes est normal. La présence de bacilles à Gram positif à l'examen des prélèvements réalisés chez la mère et l'enfant témoigne d'une infection bactérienne et conduit à évoquer une transmission materno-foetale.

##### **REPONSES n°: 2**

La morphologie régulière des bacilles à Gram positif observés et le contexte d'infection materno-foetale orientent le diagnostic vers une infection à *Listeria monocytogenes*

##### **REPONSES n°: 3**

Le diagnostic nécessite l'isolement de la bactérie que l'on peut réaliser sur gélose au sang ou sur gélose au sang cuit. Les colonies se développent après 24 heures d'incubation à 37°C. Elles sont entourées d'une zone d'hémolyse bêta sur gélose au sang.

*Listeria monocytogenes* possède une catalase, n'a pas d'oxydase, et est aérobie-anaérobie facultative. Le diagnostic d'espèce sera obtenu par des tests métaboliques.

##### **REPONSES n°: 4**

Le traitement habituel fait appel à une aminopénicilline, le plus souvent associée à un aminoside. Le cotrimoxazole est également utilisé en cas d'allergie aux pénicillines et dans les méningo-encéphalites. L'association d'un inhibiteur de bêta-lactamase (acide clavulanique) à l'amoxicilline (Augmentin®) ne présente pas d'intérêt mais il n'est pas contre-indiqué lors de la grossesse et possède un large spectre. Le traitement prescrit à l'enfant est celui de référence.

##### **REPONSES n°: 5**

- Amoxicilline :
  - . Effets indésirables : manifestations digestives
  - . Contre-indication : allergies connues
- amikacine :
  - . Effets indésirables : néphrotoxicité, ototoxicité
  - . Contre-indications : allergies, myasthénie

##### **REPONSES n°: 6**

- *Listeria monocytogenes* est une bactérie ubiquitaire largement répandue dans l'environnement. On la rencontre également chez les animaux qui peuvent être porteurs sains comme l'Homme.

### **REPONSES n°: 7**

La contamination peut être d'origine digestive, par ingestion d'aliments (comme les charcuteries, les fromages...), notamment après conservation prolongée au froid, en raison des possibilités de croissance à + 4°C de cette bactérie.

Il existe une possibilité de transmission materno-foetale, principalement par voie transplacentaire.

Des infections nosocomiales ont été décrites.

### **REPONSES n°: 8**

La listériose va se développer préférentiellement sur des terrains particuliers: sujets âgés, femme enceinte, nouveau-nés, sujets fragilisés avec pathologie ou traitement compromettant des défenses immunitaires (cancer, greffe, traitement immunosuppresseur...).

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

## DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

### PROPOSITIONS DE REPONSES \*

#### Dossier 5

##### **REPONSES n°: 1**

La dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée est à l'origine de tous les troubles de la motricité observés chez M. J.

##### **REPONSES n°: 2**

Les antagonistes dopaminergiques : antipsychotiques et antiémétiques.

##### **REPONSES n°: 3**

1) Le trihexyphenidyle est un antagoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques qui passe bien la barrière hémato-méningée et qui s'oppose à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques du striatum, secondaire à la dégénérescence de la voie dopaminergique.

2) Le ropinirole est un agoniste dopaminergique qui stimule les récepteurs D2 du système nerveux central.

##### **REPONSES n°: 4**

L'âge moyen de début d'une maladie de Parkinson est d'environ 60 ans. Mr J. a 58 ans et se plaint d'une gêne fonctionnelle (surtout des tremblements). Il pourra donc être traité par des anticholinergiques, actifs sur les tremblements. La stratégie actuelle en cas de Parkinson débutant chez un sujet de moins de 70 ans est d'"économiser" la lévodopa et d'utiliser un agoniste dopaminergique pour pallier la dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée.

##### **REPONSES n°: 5**

Les nausées et vomissements sont dus à la stimulation des récepteurs dopaminergiques de la zone bulbaire du vomissement par le ropinirole. La dompéridone peut être proposée comme anti-émétique à Mr J. car elle bloque ces récepteurs sans passer la barrière hémato-encéphalique et donc sans bloquer les récepteurs dopaminergiques centraux. Contrairement à d'autres anti-émétiques de la même classe, il n'est d'ailleurs pas contre-indiqué en association avec les agonistes dopaminergiques.

##### **REPONSES n°: 6**

Les principaux effets indésirables du trihexyphenidyle sont des effets anticholinergiques périphériques surtout observés chez les patients âgés : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, constipation. Des hallucinations et confusions mentales sont également possibles.

##### **REPONSES n°: 7**

Les agonistes dopaminergiques peuvent être responsables d'une somnolence et d'accès de sommeil d'apparition soudaine. Tous les agonistes dopaminergiques et les anticholinergiques peuvent provoquer des hallucinations.

### **REPONSES n°: 8**

Le bensérazide inhibe la décarboxylation périphérique de la lévodopa ce qui permet d'augmenter sa biodisponibilité au niveau central et d'améliorer sa tolérance périphérique.

Il faut maintenir la dompéridone car la lévodopa provoque aussi des nausées et vomissements.

### **REPONSES n°: 9**

Les effets indésirables sont :

1) Effets on-off : les blocages surviennent de façon brutale et parfois imprévisible avec réapparition de la triade symptomatique, liés à des fluctuations des taux plasmatiques de lévodopa. Il faut fractionner la dose de lévodopa, utiliser la forme LP de lévodopa et l'apomorphine.

Dans ce cas :

- augmentation du nombre ou de la posologie des prises de lévodopa
- utilisation des formes de lévodopa à libération prolongée,
- association d'un IMAO-B (sélégiline) ou d'un ICOMT (entacapone ou tolcapone) ou d'un agoniste dopaminergique à la lévodopa (indication en association dite tardive)

2) Freezing : trouble de l'initiation de la marche sans réapparition de la triade symptomatique.

3) Mouvements anormaux involontaires

- \* Dystonies "off"
- \* Dyskinésie de milieu de dose
- \* Dyskinésies de début et de fin de dose

Ces effets indésirables peuvent être atténués en augmentant la stimulation dopaminergique (posologie de la lévodopa, agonistes dopaminergiques).

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 1

**REPONSES n°: 1**

Les résultats biologiques font apparaître essentiellement une acidose métabolique et une hypoglycémie sévère.

- Acidose métabolique :

Le pH sanguin montre une acidose marquée (valeur normale  $\text{pH } 7,35-7,45$ ). Il s'agit d'une acidose métabolique marquée par une baisse de la concentration de bicarbonates et une hyperventilation compensatrice (diminution  $\text{pCO}_2$  et augmentation  $\text{pO}_2$ ).

On constate une augmentation du trou anionique  $\text{TA} = (\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{bicarbonate total}) = 33,2 \text{ mmol/L}$ .

L'analyse du désordre acido-basique doit être complétée par le calcul du trou osmolaire, différence entre l'osmolalité mesurée ( $321 \text{ mOsm/kg d'eau}$ ) et l'osmolarité calculée  $= 2\text{Na} + \text{urée} + \text{glycémie} = 282,7 \text{ mmol/L}$ . Le trou osmolaire  $= 38,3$  est augmenté ( $>10$ ), ce qui peut être lié à la présence d'une molécule exogène en forte concentration.

- Hypoglycémie :

L'hypoglycémie est sévère (valeur normale  $3,9 - 5,5 \text{ mmol/L}$ ). L'absence d'antécédents médicaux doit faire évoquer une cause toxique. Le tableau clinique montre une pression artérielle, un rythme cardiaque et une fréquence respiratoire qui sont dans les valeurs de normalité. Le coma profond et calme signe une dépression aggravée du système nerveux central. Par ailleurs, la victime présente un état d'hypothermie sévère qui signe une intoxication grave. L'hyperkaliémie observée est sûrement consécutive à l'acidose.

**REPONSES n°: 2**

L'acidose métabolique avec élévation du trou anionique plasmatique et du trou osmolaire doit faire penser à une intoxication. L'enfant a probablement ingéré une quantité relativement importante de la solution de bain de bouche. Ce type de solution peut renfermer une concentration forte en alcool éthylique. Par ailleurs, le goût agréable et la coloration attractive constituent des facteurs de risque d'ingestion par les enfants. Cette hypothèse d'intoxication éthylique est confortée par les troubles marqués de la conscience, par l'hypoglycémie assez fréquemment rencontrée dans les intoxications éthyliques chez l'enfant et enfin par l'hypothermie fréquente et précoce chez l'enfant. L'absence d'haleine caractéristique de l'alcool éthylique est dans ce cas due à l'odeur masquante de menthe. Au cours d'une intoxication alcoolique aiguë, l'acidose métabolique susceptible d'apparaître résulte de l'accumulation d'acides cétoniques et/ou d'acide lactique.

**REPONSES n°: 3**

Dosage de l'éthanolémie.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

#### **REPONSES n°: 4**

L'intoxication éthylique nécessite une hospitalisation et une surveillance médicale, en particulier chez un jeune enfant.

En raison de la rapidité d'absorption de l'éthanol, l'évacuation gastrique est généralement inefficace, sauf si elle est pratiquée très précocement.

Par ailleurs, le charbon activé n'agit pratiquement pas sur la résorption de l'éthanol.

En l'absence de traitement spécifique, l'intoxication aiguë alcoolique doit faire l'objet d'un traitement symptomatique comportant plusieurs aspects :

- réchauffage progressif pour lutter contre l'hypothermie,
- correction de l'hypoglycémie par perfusion de sérum glucosé à 20 ou 30 %,
- prévention des troubles respiratoires (comme pour tout trouble de conscience important) par mise en position latérale de sécurité, oxygénothérapie et, si besoin, intubation et ventilation mécanique,
- injection de thiamine (vitamine B1) 100 mg associée à une polyvitaminothérapie (B6, PP...) avant la perfusion de glucose,
- épuration extrarénale (hémodialyse, dialyse péritonéale) dans les formes très graves.

#### **REPONSES n°: 5**

L'intoxication éthylique aiguë chez l'enfant peut être due à l'ingestion de boissons alcoolisées mais aussi de solutions diverses (dentaire, cosmétique, antiseptique...). L'hypoglycémie survient beaucoup plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte. Elle n'est pas corrélée à l'éthanolémie mais serait en relation avec une inhibition de la néoglucogenèse hépatique. Elle peut entraîner coma et convulsions et sa prolongation peut laisser des séquelles. L'acidose métabolique est très fréquente. Elle est marquée chez l'enfant et corrélée à l'éthanolémie.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2012

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 2

#### REPONSES n°: 1

- cyclophosphamide : oxazaphosphorine, moutarde azotée, agent alkylant : forme des adduits au niveau de l'ADN (formation de pont intra- ou inter-caténaire entre 2 guanines)
- doxorubicine : anthracycline, intercalant et inhibiteur de la topo-isomérase 2
- cisplatine : dérivé du platine : agent alkylant : forme des adduits au niveau de l'ADN

#### REPONSES n°: 2

Le cyclophosphamide appartient à la famille chimique des oxazaphosphorines. Il s'agit d'un promédicament (ou prodrogue) qui a besoin d'être hydroxylé au niveau hépatique notamment, pour aboutir, en fin de réaction, à la moutarde phosphoramide.

#### REPONSES n°: 3

Principaux effets indésirables du cyclophosphamide :

- risque de cystite hémorragique à forte dose et/ou traitement prolongé. Prévention par administration préalable de Mesna (UROMITEXAN®) qui est un antidote de l'acroléine, métabolite vésical irritant du cyclophosphamide.
- neutropénie pouvant être prévenue par administration de G-CSF (NEUPOGEN®), facteur de croissance hématopoïétique
- thrombopénie

Principaux effets indésirables du cisplatine :

- Nausées, vomissements survenant très fréquemment, prescription d'anti-émétiques de la classe des sétrons, antagonistes des récepteurs 5HT3.
- Toxicité rénale d'où hyperhydratation de façon à avoir une diurèse = 3 L/24 h. Prévention par l'amifostine (ETHYOL®) qui est déphosphorylé dans les cellules saines en un métabolite thiol libre responsable de la protection.
- Toxicité auditive.
- Toxicité neurologique
- Toxicité hématologique en particulier anémie, donc utilisation d'érythropoïétine, facteur de croissance hématopoïétique.

Principaux effets indésirables de la doxorubicine :

- Toxicité cardiaque (risque de myocardite congestive) : pratiquer un ECG avant chaque cure ; dose totale max 550 mg/m<sup>2</sup>. Prévention par le dexrazoxane (CARDIOXANE®) qui prévient la formation de radicaux libres cardiotoxiques
- Toxicité hématologique
- Alopécie.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

#### **REPONSES n°: 4**

- Tazocilline® : pipéracilline + tazobactam ; famille des uréidopénicillines + inhibiteur de bêta-lactamases

Spectre large : gram+ aérobies sauf staph méti R

Gram- aérobie KES, *pseudomonas*, salmonelles, proteus

Gram- anaérobie

- amikacine : famille des aminosides

Spectre BGN surtout

Risque accru de néphro- et oto-toxicité lors de l'association amikacine et cisplatine.

#### **REPONSES n°: 5**

Famille des taxanes : stabilisation des microtubules.

Principaux effets indésirables du paclitaxel :

toxicité hématologique marquée, portant surtout sur la lignée blanche, alopecie marquée,

toxicité neurologique apparaissant progressivement,

phénomènes allergiques prévenus par une prémédication.

Prémédication :

Corticoïde per os avant la chimiothérapie, anti-histaminiques dans l'heure qui précède la chimiothérapie.



## DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2012

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### Dossier 3

##### **REPONSES n°: 1**

- Troponine (T ou I)
- Myoglobine
- Les examens doivent être réalisés dans ce contexte pour l'exploration d'une éventuelle nécrose myocardique.

##### **REPONSES n°: 2**

Augmentation du nombre des érythrocytes (N : 4,5 à 5,7 T/L), du taux d'hémoglobine (N: 130 à 170 g/L) et de l'hématocrite (N : 0,42 à 0,54).  
VGM (90 fL) et CCMH (32,4%) sont normaux.

Conclusion : polyglobulie. Hyperleucocytose modérée (N : 4 à 10 G/L) avec Polynucléose neutrophile 8,7 G/L, (N : 2 à 7,5) et basophilie (0,3 G/L, N : < 0,1). Thrombocytose à 540 G/L (N : 150 à 450 G/L).

##### **REPONSES n°: 3**

Le diagnostic à envisager est celui de Polyglobulie Primitive (maladie de Vaquez).

Arguments en faveur du diagnostic : polyglobulie, splénomégalie, hyperplaquettose supérieure à 450 G/L, hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et basophilie qui a d'autant plus de valeur en l'absence de tabagisme. Les céphalées avec vertiges et bourdonnements d'oreille orientent également vers ce diagnostic.

Examens complémentaires requis :

- Pour affirmer la polyglobulie : Mesure du Volume Globulaire Total par méthode de dilution isotopique (doit être supérieur à 36 mL/kg chez l'homme. N < 30 mL/kg de masse corporelle)
- Pour orienter vers une polyglobulie primitive :
  - \* Biopsie médullaire.

Elle montre dans les polyglobulies primitives une moelle hyperplasique sur les 3 lignées, et surtout une hyperplasie mégacaryocytaire. Ces signes ne sont pas spécifiques de la polyglobulie primitive car ils sont retrouvés dans les autres syndromes myéloprolifératifs. Cependant, leur constatation chez un malade polyglobulique oriente vers une polyglobulie primitive.

\* Recherche de la mutation V617F du gène JAK-2 (au niveau sanguin ou médullaire) : positive dans 90 % des cas ; non spécifique de la maladie de Vaquez car retrouvée dans d'autres syndromes myéloprolifératifs.

\* Culture des progéniteurs érythropoïétiques : croissance spontanée des progéniteurs (BFU-E, CFU-E) en l'absence d'EPO.

**\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.**

- Pour éliminer une polyglobulie d'origine secondaire :

\* Mesure de saturation en oxygène du sang artériel (doit être normale, supérieure à 92 %) : destinée à éliminer les polyglobulies par hypoxie

\* Recherche des causes tumorales (tumeurs du cervelet, de l'ovaire, du foie, rénales...).

#### **REPONSES n°: 4**

Saignées :

- Moyen le plus rapide pour obtenir une diminution de l'hématocrite, essentiellement indiquées en urgence.

En dehors de l'urgence, les indications à un recours exclusif aux saignées sont limitées au traitement du sujet jeune (en raison notamment de l'absence d'augmentation du risque de leucémie de ce traitement).

Traitements myélosuppresseurs :

- Phosphore 32 : traitement généralement bien toléré mais risque leucémogène.

- Hydroxy-urée (Hydrea®) : Per os. Efficace, généralement bien toléré.

Surveillance hématologique régulière nécessaire.

- Pipobroman (Vercyte®) : modalités d'emploi similaires à l'hydroxy-urée.

Chez ce patient, en raison de son âge, le traitement consistera essentiellement en des saignées répétées éventuellement complétées par un cytostatique (hydroxy-urée ou pipobroman) en cas de réponse insuffisante.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

## DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2012

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### Dossier 4

##### REPONSES n°: 1

- Hémogramme :

Sg Erythrocytes .....	4,5	-	5,7	T/L
Sg Hématocrite .....	0,42	-	0,54	
Sg Hémoglobine .....	130	-	170	g/L
Sg Leucocytes .....	4,0	-	10	G/L
Sg Thrombocytes .....	150	-	450	G/L

- Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles .....	2	-	7,5	G/L
Polynucléaires éosinophiles .....	0,04	-	0,5	G/L
Polynucléaires basophiles .....	< 0,10			G/L
Lymphocytes .....	1	-	4	G/L
Monocytes .....	0,2	-	1	G/L

- Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1ère heure) : 2 - 5 mm

- Se Protéine C Réactive : ..... < 5 mg/L.

##### REPONSES n°: 2

*Entamoeba histolytica*.

##### REPONSES n°: 3

Shigelles, salmonelles, *E. coli* entéro-invasifs.

##### REPONSES n°: 4

Formes végétatives (ou trophozoïtes) d'une amibe hématophage, de 15 à 40 µm, mobile (pseudopodes).

##### REPONSES n°: 5

M.I.F. coloration (merthiolate, iode, formol).

##### REPONSES n°: 6

Chromatine tapissant la membrane nucléaire, "périphérique" et caryosome petit = genre *Entamoeba*,

Chromatine périphérique régulière (fin liseré, fin piqueté) et caryosome punctiforme = espèce *histolytica*.

##### REPONSES n°: 7

Sur un milieu diphasique (dérivant de celui de Dobell et Laidlaw,...).

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

### **REPONSES n°: 8**

Forme kystique (kyste) présente dans l'eau et les aliments.

### **REPONSES n°: 9**

Par des amœbicides diffusibles ou tissulaires.

Dérivés 5-nitro-imidazolés.

Chef de file : métronidazole (FLAGYL®), pendant 7 à 10 jours.

D'autres dérivés ont la même efficacité pour une durée d'utilisation plus brève.

### **REPONSES n°: 10**

- Effet antabuse avec l'alcool
- Disulfirame (Esperal®) : bouffées délirantes, état confusionnel

### **REPONSES n°: 11**

- *Giardia intestinalis*,
- *Trichomonas vaginalis*,
- Bactéries anaérobies.

### **REPONSES n°: 12**

Par une cure d'amœbicide de contact. En France actuellement on utilise l'association tibroquinol-tiliquinol (INTETRIX®) pendant 10 jours.

On s'assure de l'éradication du parasite par la négativation des examens parasitologiques des selles.

### **REPONSES n°: 13**

- Réduire le risque de piqûres de moustiques. Protection maximale entre le coucher et le lever du soleil
- Vêtements longs le soir imprégnés de perméthrine
- Dormir dans des pièces dont les ouvertures (fenêtres, portes) sont protégées par des grillages-moustiquaires en bon état
- Dormir sous une moustiquaire, en bon état, imprégnée de pyréthriinoïdes
- Utiliser des insecticides dans les chambres, des tortillons fumigènes à l'extérieur
- Toiles de tente peuvent être imprégnées de perméthrine
- Utiliser des répulsifs à concentration efficace sur les parties découvertes du corps (exemple DEET-30 à 50 %, 35/35-20 %...). La durée de protection varie de 2 à 5 heures, en fonction de la température extérieure. Les produits sont renouvelés en fonction de la transpiration, des bains et des douches.
- Prendre une chimioprophylaxie (pays du groupe 3) : pour un adulte :
  - a) - LARIAM® (méfloquine) 1 comprimé à 250 mg une fois par semaine pour un adulte d'au moins 50 kg (en fait 4 à 5 mg/kg/semaine, posologie non demandée).  
Débuter au moins 10 jours avant le départ pour apprécier la tolérance.  
Poursuivre 3 semaines après le retour.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

b) - MALARONE® : 1 cp (à 250 mg d'atovaquone + 100 mg de proguanil, posologie non demandée) par jour. Débuter la veille du départ, poursuivre 7 jours après le retour.

c) - DOXYPALU® (doxycycline) (100 mg/j, posologie non demandée) sous forme de monohydrate mais risque de photosensibilisation. Débuter la veille du départ, poursuivre 4 semaines après le retour.

***\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 5

**REPONSES n°: 1**

*Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. Les mycobactéries sont des Bacilles Acido-Alcool-Résistants ou BAAR après coloration de Ziehl-Neelsen.

*Mycobacterium tuberculosis* cultive lentement en 3 semaines sur milieux spécifiques à l'oeuf (milieu de Lowenstein-Jensen, Coletsos) et plus rapidement (10 - 15 j) en milieu liquide.

**REPONSES n°: 2**

Recherche de *Mycobacterium tuberculosis* dans des crachats ou tubages gastriques si le patient ne crache pas. Les prélèvements sont réalisés le matin à jeun pendant trois jours de suite pour augmenter la sensibilité de détection. Les étapes de l'examen cytbactériologique des crachats ou du tubage gastrique sont :

1) examen direct après coloration à l'auramine pour mise en évidence de bacilles fluorescents, puis examen direct après coloration de Ziehl-Neelsen pour mise en évidence de BAAR. L'examen direct positif est rendu immédiatement au clinicien car il confirme le diagnostic et la contagiosité du patient.

2) Décontamination de la flore oropharyngée par traitement chimique puis concentration et ensemencement du culot décontaminé sur milieux spéciaux type Lowenstein-Jensen ou Coletsos ou milieux liquides spécifiques.

3) Incubation à 37°C pendant 3 mois. L'observation des cultures est réalisée 2 à 3 fois par semaine. Des milieux de culture liquides sont incubés dans des automates pour détecter rapidement une croissance bactérienne objectivée par un dégagement de CO<sub>2</sub> et/ou une modification de pH.

4) Identification des cultures positives suspectes : aspect des cultures en milieux solides (colonies rugueuses jaune chamois, culture en 3 semaines) ; identification biochimique ou moléculaire à l'aide de sondes spécifiques de l'espèce *Mycobacterium tuberculosis*.

5) Antibiogramme par la méthode des proportions en milieu solide ou antibiogramme en milieu liquide (méthode manuelle ou automatisée).

**REPONSES n°: 3**

Association d'antibiotiques pour éviter la sélection de mutants résistants vu le nombre important de bacilles dans une lésion tuberculeuse et le risque de sélectionner des mutants en monothérapie. Le traitement consiste en une quadrithérapie les 2 premiers mois associant isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide puis une bithérapie avec isoniazide et rifampicine pendant les 4 mois suivants soit au total 6 mois de traitement. La posologie est adaptée au poids et tous les antibiotiques sont à prendre per os en une seule fois le matin à jeun.

Ces antibiotiques sont choisis pour leur activité sur le BK. Il existe des résistances qui seront révélées par l'antibiogramme, qui, en cas de multirésistance, permettra de modifier le traitement classique.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

#### **REPONSES n°: 4**

Isoniazide : neuropathie périphérique, hépatite cytolytique

Rifampicine : coloration des sécrétions en orange. Puissant inducteur enzymatique qui peut rendre inactifs des médicaments à métabolisme hépatique. Hépatotoxicité.

Ethambutol : toxicité oculaire, risque de névrite optique.

Pyrazinamide : hépatite cytolytique, hyperuricémie.

#### **REPONSES n°: 5**

Le patient est donc contagieux, un isolement respiratoire doit être mis en place : chambre seule, fermée mais aérée (ou mieux en pression négative), port de masques pour le patient et les soignants. Limiter les déplacements du patient.

L'isolement est à maintenir jusqu'à la négativation de l'examen direct.

#### **REPONSES n°: 6**

Rechercher les cas secondaires dans l'entourage du patient : examen clinique, radiologique et IDR.

Si cas secondaires, un traitement efficace permettra de rompre la chaîne de transmission.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE NORD

## Dossier 1

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 1

60 - 115 µmol/L : Pl créatinine

La clairance de la créatinine est calculée à 45 mL/min.

$$[\text{Clairance calculée} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie (µmol/L)}} \times 1,25 \text{ (chez l'homme)}]$$

#### REPONSES n°: 2

La créatininémie est fonction du débit de filtration glomérulaire rénal mais aussi de la production de la créatinine, qui elle-même dépend de la masse musculaire squelettique. Un individu ayant une faible masse squelettique peut présenter une fonction rénale altérée et avoir pour autant une créatininémie "normale". La formule de Cockcroft-Gault prend en considération des caractéristiques dont dépendent la masse musculaire squelettique, permettant ainsi d'évaluer plus correctement la fonction glomérulaire que la seule créatininémie. Ici c'est l'âge du patient (82 ans) associé à une faible masse musculaire qui entraîne une valeur normale de la créatininémie alors que la clairance de la créatinine est véritablement abaissée. Cependant la formule de Cockcroft-Gault pour calculer la clairance de la créatinine sous-estime la fonction rénale chez le patient âgé (plus de 65 ans).

#### REPONSES n°: 3

L'énalapril diminue le travail cardiaque :

- par un effet veinodilatateur veineux diminuant la pré-charge
- par diminution des résistances périphériques totales et donc de la post-charge.

De surcroît, l'énalapril s'oppose aux phénomènes de remodelage du tissu musculaire cardiaque consécutifs à l'infarctus du myocarde, qui sont médiés par l'angiotensine II. Ces phénomènes sont péjoratifs et impliqués dans la constitution de l'insuffisance cardiaque.

Enfin, l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une augmentation d'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, elle-même péjorative car responsable d'œdème et de rétention hydrosodée.

L'énalapril va diminuer la production d'aldostérone et la mise en jeu du système sympathique délétère sur le plan cardiaque.

#### REPONSES n°: 4

Les indications cardiovasculaires de la spironolactone sont soit de limiter les hypokaliémies consécutives aux diurétiques de l'anse (furosémide) ou diurétiques thiazidiques, soit de limiter les effets de l'aldostérone dans le cadre d'un hyperaldostéronisme lui-même consécutif à une augmentation d'activité du système rénine-angiotensine chez un patient présentant une insuffisance cardiaque sévère et donc une diminution de la perfusion rénale.



## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE NORD

### Dossier 1 (suite)

### PROPOSITIONS DE REPONSES

De plus, des essais cliniques ont montré l'effet bénéfique en termes de morbi-mortalité de la spironolactone à la dose de 25 mg/j dans l'insuffisance cardiaque. L'association énalapril - spironolactone qui permet de "bloquer" l'hyperactivité du SRAA et l'hyperaldostéronisme s'accompagne également d'un risque d'augmenter la kaliémie. Aucune hyperkaliémie n'est observée chez ce patient, mais la prescription impose une surveillance régulière de la kaliémie ainsi que de la fonction rénale (l'insuffisance rénale favorisant elle-même l'hyperkaliémie). Cette association est d'ailleurs déconseillée en dehors du traitement de l'insuffisance cardiaque.

#### REPONSES n°: 5

L'absence d'amélioration des symptômes infectieux indique que l'amoxicilline n'était pas adaptée au germe que le médecin avait suspecté lors de la première consultation : *Streptococcus pneumoniae*. Cette persistance des symptômes ainsi que la toux sèche suggèrent une pneumonie atypique dont les germes bactériens impliqués peuvent être *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* ou *Mycoplasma pneumoniae*. Tous sont des germes intracellulaires sensibles aux macrolides (azithromycine), résistants aux bêtalactamines (amoxicilline).

#### REPONSES n°: 6

Si l'azithromycine, macrolide, peut être responsable d'une inhibition de certains systèmes enzymatiques (cytochromes P450) impliqués dans le métabolisme d'autres médicaments qui lui seraient associés, l'énalapril est bien métabolisé en énalaprilate (forme active du médicament) mais le système enzymatique impliqué (différentes estérases) n'est pas "touché" par les macrolides.

#### REPONSES n°: 7

L'azithromycine ne nécessite qu'une prise par jour (la demi-vie plasmatique de l'azithromycine est de 2 à 4 jours), alors que pour la plupart des autres macrolides, dont le temps de demi-vie d'élimination plasmatique est plus court, 2 voire 3 prises par jour s'imposent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 1

#### REPONSES n°: 1

Mme Y souffre d'asthme persistant sévère car elle est sous corticothérapie orale et présente un débit expiratoire de pointe < 60 % des valeurs normales.

- Traitement de son asthme persistant sévère avec un bêta2 mimétique, la VENTOLINE® et un anticholinergique l'ATROVENT® qui présentent une synergie d'action bronchodilatatrice. Le SOLUPRED® est un anti-inflammatoire stéroïdien qui permet de diminuer l'hyperréactivité bronchique.
- Traitement de son ostéoporose avec un biphosphonate, le DIDRONEL® qui est un anti-ostéoclastique et une association de calcium et de vitamine D, l'IDEOS®.
- Traitement pour éradiquer le *Pseudomonas aeruginosa* avec une association de deux antibiotiques : fluoroquinolone (CIFLOX® 500 mg) et céphalosporine de 3ème génération (FORTUM®).
- Traitement d'une anxiété avec le lorazépam, benzodiazépine anxiolytique (TEMESTA®). Le patient prend un anti-ulcéreux inhibiteur de la pompe à protons (MOPRAL®) en prévision d'ulcérations digestives susceptibles d'être induites par les corticoïdes.

#### REPONSES n°: 2

- L'amikacine est un aminoside qui est néphrotoxique et éliminé sous forme inchangée dans les urines. Lors d'insuffisance rénale (cas de Mme Y), l'utilisation de l'amikacine est déconseillée.
- Les aminosides ont une mauvaise diffusion au niveau des voies respiratoires (- les résultats de l'antibiogramme ont peut-être influencé ce choix).

#### REPONSES n°: 3

- Le DIDRONEL® se prend 2 heures avant les repas car son absorption est fortement diminuée s'il se trouve en présence d'aliments dans l'estomac.
- De plus, le DIDRONEL® ne doit pas être ingéré simultanément avec du calcium (aliments lactés, IDEOS®). L'IDEOS® se prend en dehors des repas et à un intervalle de 3 heures après le DIDRONEL®.

#### REPONSES n°: 4

- 1- Désordres hydro-électrolytiques
  - a) rétention hydro-sodée d'où prise de poids, HTA et insuffisance cardiaque congestive
  - b) hypokaliémie
  - c) alcalose métabolique
- 2- Troubles endocriniens et métaboliques : Cushing, atrophie corticosurrénalienne, hyperglycémie, hyperlipidémie
- 3- Troubles musculo-squelettiques : fonte musculaire, ostéoporose
- 4- Troubles digestifs ulcéreux

**\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent**

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 1 (suite)

- 5- Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnies
- 6- Troubles cutanés : cicatrisation, hypertrichose
- 7- Troubles oculaires : glaucome, cataracte.

### REPONSES n°: 5

Les corticoïdes inhalés dans l'asthme persistant sévère permettent de réduire progressivement la corticothérapie orale et donc ses effets indésirables. Ceux qui peuvent être utilisés par cette voie sont : bécloéthasone, fluticasone, budésonide. La principale précaution concerne le risque de candidose oropharyngée qui peut être prévenue en se rinçant la bouche après inhalation.

### REPONSES n°: 6

- 1- Bêta2 stimulants inhalés de courte ou longue durée d'action, environ 12 h (salmétérol, formétérol)
- 2- Bêta2 stimulants par voie injectable ou de longue durée d'action par voie orale (terbutaline LP, bambutérol). Ces bêta2 stimulants sont des agonistes des récepteurs beta2 noradrénergiques des fibres lisses bronchiques. La stimulation de ces récepteurs provoque l'activation de l'adényl cyclase qui conduit à une augmentation de l'AMPc dans les cellules musculaires lisses et donc à leur relaxation.
- 3- Théophylline de longue durée d'action environ 24 h (Euphylline®, Dilatrane®) qui inhibe les phosphodiésterases bronchiques et induit également une accumulation d'AMPc à ce niveau.
- 4- Montelukast (Singulair®) qui est un antagoniste des récepteurs des cystéinyl-leucotriènes et inhibe la bronchoconstriction et l'inflammation provoquées par ces médiateurs.
- 5- Anticholinergiques (oxitropium, ipratropium) = antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ; inhibition de la bronchoconstriction cholinergique.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE NORD

## Dossier 2

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 1

- zidovudine, lamivudine : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH.
- Lopinavir : inhibiteur de la protéase du VIH.
- Ritonavir : inhibiteur de protéase utilisé comme compétiteur pour la dégradation d'une autre antiprotéase, ce qui augmente la concentration plasmatique de cette dernière. (Potentialisation des effets du lopinavir).
- Autres molécules à mécanisme d'action différent : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH1, inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse du VIH, inhibiteur de la liaison au corécepteur CCR5, inhibiteurs de l'intégrase du VIH, inhibiteurs de la fusion.

#### REPONSES n°: 2

- Bloquer la réplication virale = ARN plasmatique inférieur au seuil de détection.
- Reconstitution immune = augmentation du taux de lymphocytes TCD4.

#### REPONSES n°: 3

- Elévation de l'ARN plasmatique du VIH-1 depuis 6 mois.
- Taux de lymphocytes TCD4 en diminution, notamment depuis 3 mois, en rapport avec l'augmentation de la multiplication virale.
- Arrêt du traitement ou mauvaise compliance.
- Modification de l'absorption digestive.
- Interactions médicamenteuses.
- Emergence de virus résistants.

#### REPONSES n°: 4

- Charge virale VIH très élevée, avec diminution très importante du taux de lymphocytes TCD4
- l'étiologie la plus probable est une rétinite à CMV, pathogène opportuniste très fréquemment impliqué chez les sujets sidéens ayant moins de 0,1 G/L lymphocytes TCD4. La présentation clinique la plus fréquente est la rétinite. Le diagnostic repose sur l'examen du fond d'oeil et la mesure de la charge virale CMV sur sang total.

#### REPONSES n°: 5

- Le ganciclovir est un analogue nucléosidique qui bloque la réplication de l'ADN viral. Il doit être phosphorylé 3 fois (dont 1 fois par une enzyme virale) pour être actif. Son principal effet indésirable est la survenue de neutropénies, qui peuvent conduire à l'arrêt du traitement ou à la prescription de G-CSF.
- Autres molécules utilisables dans cette indication :
  - \* foscarnet en IV
  - \* cidofovir en IV

*\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.*

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 2

#### **REPONSES n°: 1**

L'anguillulose à *Strongyloides stercoralis*. Il s'agit ici d'une forme invasive grave telle qu'elle peut survenir chez des patients ayant une anguillulose chronique soumis à un traitement corticoïde au long cours comme c'est le cas chez cet asthmatique.

En outre la morphologie décrite correspond à la larve rhabditoïde de cette espèce qui appartient au phylum des némathelminthes, classe des nématodes.

#### **REPONSES n°: 2**

Etant donné la longévité de cette parasitose chez l'homme (plus de 20 ans) et sa distribution surtout tropicale, la contamination de Monsieur E... doit avoir eu lieu en Martinique.

#### **REPONSES n°: 3**

L'infestation est due à la pénétration transcutanée des larves strongyloïdes.

#### **REPONSES n°: 4**

La technique de Baermann est une technique d'extraction des larves mettant à profit l'hygrothermotropisme de celles-ci.

#### **REPONSES n°: 5**

Diminution de la  $pO_2$  et de la  $SO_2$ .  $pCO_2$  et bicarbonates augmentés laissant présager la présence d'une acidose respiratoire. La détermination du pH sanguin confirmerait cette hypothèse.

#### **REPONSES n°: 6**

La formule leucocytaire est normale.

Il n'y a pas d'hyperéosinophilie sanguine. Ceci s'explique par le traitement prolongé à la prednisone.

Remarque comme l'éosinophilie sanguine est fluctuante au cours de l'anguillulose, il peut arriver que, même en l'absence de toute corticothérapie, des malades ne présentent pas d'hyperéosinophilie.

#### **REPONSES n°: 7**

L'albendazole (ZENTEL®) peut aussi être proposé (moins efficace).

#### **REPONSES n°: 8**

Hyperglycémie dont l'origine est probablement la corticothérapie.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE NORD

## Dossier 3

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 1

Commentaires des résultats : Le patient souffre d'une forte hypercalcémie (valeurs usuelles : 2,20 - 2,60 mmol/L) associée à une légère hyperalbuminémie (valeurs usuelles : 38 - 48 g/L) et à une hyperprotidémie importante (valeurs usuelles : 65 - 80 g/L). Il a par ailleurs une insuffisance rénale (Pl urée : 2,5 - 7,5 mmol/L et Pl créatinine : 60 - 115 µmol/L) qu'il faudra explorer dans un deuxième temps et une anémie normochrome, normocytaire (Sg hémoglobine : 130 - 170 g/L). L'association d'une VS très accélérée (VS 1 h : normale < 5 mm) et d'une CRP modérément augmentée est en faveur d'une inflammation non infectieuse (leucocytes et formule normale). Interprétation des signes cliniques à partir des résultats biologiques pathologiques: L'hypercalcémie est à l'origine des vomissements et des douleurs abdominales ; elle entraîne une polyurie avec déshydratation extracellulaire (présence d'une hyperprotidémie avec hyperalbuminémie) comme en témoignent une bouche sèche, un pli cutané et la tachycardie. La fièvre peut être en rapport avec l'hypercalcémie. Enfin, l'hypercalcémie peut être la cause d'une confusion. L'asthénie s'explique par l'hypercalcémie, la maladie sous jacente ou l'anémie.

#### REPONSES n°: 2

Plusieurs hypothèses sont à envisager pour expliquer l'hypercalcémie :

- une hypervitaminose D et une hyperparathyroïdie primaire seront exclues facilement par le dosage de la 25-OH vitamine D et de la PTH
- un myélome (maladie de Kahler) est à envisager en raison de l'âge, d'une hyperprotidémie avec une hypercalcémie et d'une VS à 120 associées à une anémie, une insuffisance rénale et des douleurs rachidiennes chroniques qui semblent s'aggraver, - des métastases osseuses d'un cancer non connu (en raison des douleurs rachidiennes) et une hypercalcémie d'un syndrome paranéoplasique ne peuvent pas être éliminées. Un dosage de la calcémie ionisée pourrait confirmer l'hypercalcémie totale. Un ionogramme urinaire permettra de préciser l'origine de l'insuffisance rénale (insuffisance rénale organique ? insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ?) L'électrophorèse des protéines et l'immunofixation vont permettre de confirmer l'existence d'une immunoglobuline monoclonale et son type ; une recherche de protéinurie de Bence Jones est également importante pour préciser l'atteinte rénale. En cas de présence d'immunoglobuline monoclonale, un myélogramme est indispensable pour voir s'il existe une plasmocytose médullaire et comment se comportent les autres lignées.

#### REPONSES n°: 3

La digoxine est contre-indiquée en cas d'hypercalcémie en raison du risque d'allongement de QT et de torsades de pointe. Elle doit être arrêtée impérativement. Le traitement antithrombotique (aspirine) est maintenu. Par ailleurs, il faut prendre en charge la douleur de ce patient, dans un premier temps avec des antalgiques palier 2 tant que le patient est confus.

L'alitement peut éventuellement améliorer les douleurs. Il faut également surveiller son état neurologique.

*\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.*

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 3

#### REPONSES n°: 1

Pneumonie franche lobaire aiguë (de Laennec) due à *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque (cocci à Gram positif en diplocoques lancéolés) ; signes cliniques et radiologiques évocateurs. Fièvre élevée d'apparition brutale avec douleurs thoraciques, expectorations purulentes et rouillées. Signes à l'auscultation et radiographie évocateurs.

#### REPONSES n°: 2

Prélever par paire (flacon aérobie et anaérobie) avant toute antibiothérapie au moment des pics fébriles. Prélever 3 paires espacées de 30 min à 1 h, après désinfection soigneuse de la peau à l'alcool iodé de préférence pour éliminer le risque de contamination. Environ 10 mL de sang sont prélevés et introduit dans les flacons à l'aide du dispositif de prélèvement adapté. Cette dilution du sang est nécessaire pour neutraliser les substances inhibitrices de la croissance bactérienne. La quantité de 10 mL est nécessaire pour avoir une bonne sensibilité de détection (cf faible nombre de bactéries/mL de sang).

#### REPONSES n°: 3

Antibiogramme ; méthode classique par diffusion en milieu gélosé de Muller-Hinton enrichi en sang étant donné les exigences nutritives du pneumocoque. Les pneumocoques présentent souvent une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, il est pour cela nécessaire de déterminer les CMI à : pénicilline, amoxicilline et céphalosporine de 3ème génération (céfotaxime ou ceftriaxone). Plusieurs méthodes existent : dilution en milieu liquide ou milieu solide ou méthode E-test.

#### REPONSES n°: 4

Le traitement des pneumonies aiguës communautaires à pneumocoque repose sur l'emploi de bêta-lactamines. Différentes molécules peuvent être utilisées : amoxicilline, céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone).

Les fluoroquinolones à activité anti-pneumococcique peuvent aussi être utilisées telles que lévofloxacine et moxifloxacine.

Le choix se fera en fonction de l'âge du patient, de la gravité de l'infection et de facteurs de comorbidité.

Comme il s'agit d'un sujet âgé (65 ans), avec comorbidité (alcoolisme) et d'une pneumonie aiguë communautaire sévère (hémocultures positives), le traitement associera une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone) par voie IV et une fluoroquinolone à activité antipneumococcique en attendant les résultats de la sensibilité de la souche isolée aux bêta-lactamines.

#### REPONSES n°: 5

Résistance aux bêta-lactamines par modification des PLP (PBP) avec moindre affinité pour les bêta-lactamines. Modification par un phénomène de transformation entre pneumocoques et streptocoques commensaux du rhinopharynx.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE NORD

## Dossier 4

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 1

- Pas d'anémie (Hb: 125 g/L)
- Indices érythrocytaires normaux : VGM : 91 fL, TCMH : 30 pg, CCMH : 32,9 %
- Leucopénie (0,7 G/L) avec neutropénie. On peut parler d'agranulocytose, nombre de polynucléaires neutrophiles < 0,2 G/L (0,014 G/L chez cette patiente). Légère lymphopénie.
- Chiffre de plaquettes normal.

Il s'agit d'une agranulocytose.

#### REPONSES n°: 2

Dans le cadre de survenue d'une agranulocytose, on retient la prise de Néomercazole® dont les effets indésirables, notamment d'ordre hématologique avec atteinte de la lignée granuleuse sont connus. Dans la majorité des cas, ces effets surviennent au cours du 1er trimestre de traitement. On peut donc rattacher l'agranulocytose de la patiente à une cause iatrogénique.

#### REPONSES n°: 3

Un myélogramme doit être effectué ; il montrera, en cas d'agranulocytose :

- une hypoplasie de la lignée granuleuse avec le plus souvent un blocage de maturation au stade promyélocyte
- des lignées érythroblastique et mégacaryocytaire normales
- une absence de cellules pathologiques.

#### REPONSES n°: 4

- Hospitalisation en milieu hospitalier spécialisé (isolement)
- Arrêt immédiat et définitif du Néomercazole® et envisager d'autres options thérapeutiques.
- Antibiothérapie à large spectre en attendant les résultats des prélèvements bactériologiques réalisés dès l'admission, à adapter dans un second temps en fonction de l'antibiogramme.

#### REPONSES n°: 5

Les textes officiels font obligation de notifier à un Centre Régional de Pharmacovigilance toute manifestation clinique et/ou biologique qu'il juge secondaire à la prise d'un médicament. Les informations apportées permettront d'établir les critères d'imputabilité, intrinsèques et extrinsèques.

Dans le cas où l'imputabilité est établie, une information sera délivrée au patient pour le mettre en garde sur le risque de récurrence en cas de nouvelle prise du médicament en cause.

#### REPONSES n°: 6

- Signes cliniques : tachycardie, diarrhée, amaigrissement
- TSH fortement diminuée.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.



# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 4

#### REPONSES n°: 1

Le bilan biologique révèle un syndrome inflammatoire : augmentation de la VS et de la CRP. L'hyperleucocytose liée à une polynucléose neutrophile et la thrombocytose confirment le syndrome inflammatoire. L'hypothèse diagnostique la plus probable est une polyarthrite rhumatoïde (PR). En effet, il existe :

- un syndrome inflammatoire,
- des douleurs articulaires bilatérales (2 genoux) touchant plusieurs articulations avec l'atteinte classique des métacarpophalangiennes
- l'horaire des douleurs (réveil nocturne) et la raideur matinale
- une discrète synovite.

Il faut, en outre, noter que cette pathologie touche une femme (trois fois plus touchées que les hommes) et se révèle souvent entre 40 et 50 ans.

#### REPONSES n°: 2

Les examens biologiques complémentaires vont comporter une recherche de facteurs rhumatoïdes (auto-Ac anti IgG, en général de classe IgM). Ils ne sont pas spécifiques de la PR et leur sensibilité est de 60 à 70 %. Ils peuvent être recherchés par des techniques immunonéphélométriques et par technique ELISA (surtout pour rechercher d'autres anticorps que des IgM). Les techniques d'agglutination sur lame, Latex ou Waaler-Rose, ne sont plus recommandées.

Une recherche d'Ac anti-peptides citrullinés (anti-CCP) est également réalisée par une technique ELISA. Elle est positive dans 60 à 70 % des cas et très spécifique. Les Ac anti-nucléaires (recherchés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2) ne sont positifs que dans 20 à 40 % des PR et à un titre faible. Il n'y a pas d'Ac anti ADN natif ce qui contribue à exclure un lupus systémique.

#### REPONSES n°: 3

Dans ce contexte, les effets secondaires du méthotrexate les plus fréquents sont :

- digestifs : nausées, diarrhée, stomatite
- hépatiques : augmentation des transaminases (arrêt transitoire ou définitif si  $> 3$  N), fibrose exceptionnelle
- pulmonaires : pneumopathie interstitielle
- hématologiques : leucopénie, thrombopénie, pancytopénie
- infectieuses : infections opportunistes.

La toxicité rénale apparaît pour des durées de traitement plus longues et/ou des doses plus importantes.

La surveillance biologique est indispensable et comporte numération et formule sanguine, transaminases, créatininémie toutes les semaines puis tous les mois.

#### REPONSES n°: 4

La réaction inflammatoire s'est accentuée depuis le premier examen et il est apparu une anémie. L'hyperprotidémie et l'hypercellularité avec prédominance de polynucléaires neutrophiles dans le liquide articulaire témoignent d'une réaction inflammatoire locale.

S'il s'agissait d'une synovite septique, la cellularité serait plus élevée, généralement  $> 50$  G/L.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 4 (suite)

#### REPONSES n°: 5

Le phénomène initial est une inflammation provoquée par un agent inconnu (agents bactériens, viraux...), suivie par le recrutement de lymphocytes T et B, dont des lymphocytes autoréactifs.

Dans un environnement inflammatoire, ces lymphocytes sont activables par les auto antigènes accessibles localement, se différencient en cellules effectrices productrices de cytokines (lymphocytes T, type Th1 : interféron gamma et TNF) et d'auto-anticorps (lymphocytes B).

L'activation des macrophages (interféron gamma) et la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1 et IL-6) entretiennent les phénomènes inflammatoires locaux, la prolifération des synoviocytes et des fibroblastes.

Les lésions cartilagineuses et osseuses sont dues à l'action de nombreuses enzymes (métalloprotéases) et à l'activation des ostéoclastes.

#### REPONSES n°: 6

La biothérapie instaurée est représentée par des médicaments anti-TNF. Ces molécules vont agir en neutralisant l'activité du TNFalpha qui est impliqué dans la physiopathologie de la PR.

Les molécules utilisées sont :

- un Ac monoclonal chimérique "infliximab" (Rémicade®)
- un Ac monoclonal humain "adalimumab" (Humira®)
- une protéine de fusion : la chaîne p75 du récepteur du TNF associée au domaine Fc d'une IgG1 humaine : "etanercept" (Enbrel®).

Ces médicaments sont réservés au traitement des PR sévères, actives et réfractaires aux traitements de fond dont le méthotrexate (ou en première intention devant l'existence initiale de signes de sévérité : lésions structurales). Ils sont toujours associés à l'administration de méthotrexate.

Les effets secondaires observés sont :

- inflammation locale au point d'injection, surtout pour l'Etanercept,
- céphalées, nausées, fièvre,
- production d'Ac neutralisants pour les Ac non humanisés,
- production d'auto-Ac en particulier Ac anti-ADN qui disparaissent à l'arrêt du traitement,
- complications infectieuses en particulier réactivation d'une tuberculose latente et infections opportunistes,
- neuropathies démyélinisantes.

Avant de prescrire un de ces médicaments, il faut exclure l'existence d'une tuberculose latente (examen radiologique, intra-dermoréaction à la tuberculine, tests in vitro permettant de détecter la production d'IFN-gamma par les lymphocytes activés par des antigènes spécifiques de Mycobactéries tuberculeuses). En cas de doute, un traitement anti-tuberculeux est instauré avant de démarrer le traitement par anti-TNF.

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### Dossier 4 (suite)

#### **REPONSES n°: 7**

Chez les patients en échec d'au moins un traitement par anti-TNF, on dispose de :

- l'anti-CD20 (rituximab, Mabthéra®), anticorps monoclonal humain dirigé contre les lymphocytes B. Il n'est utilisé qu'en association avec le méthotrexate (en 2009). Pour limiter les réactions allergiques, une perfusion de méthylprednisolone est systématiquement associée.
- IL-1Ra (anakinra, Kineret®), antagoniste du récepteur de l'IL-1 est également utilisable en association avec le méthotrexate chez des patients pour lesquels la réponse au méthotrexate seule n'est pas satisfaisante.
- CTLA4-Ig (abatacept, Orencia®), ligand soluble du récepteur CD28 des lymphocytes T, bloquant les signaux de costimulation.
- Anti-IL-6 (tocilizumab, Roactemra®), anticorps monoclonal neutralisant l'IL-6.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE NORD

## Dossier 5

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 1

Les résultats biologiques montrent une acidose métabolique avec augmentation du trou anionique. L'acidose métabolique (SgA pH 7,28) est marquée par une baisse du taux de bicarbonates (SgA Bicarbonates 18 mmol/L) avec baisse de la SgA pCO<sub>2</sub> consécutive à une hyperventilation (compensation respiratoire). On constate une augmentation du trou anionique  $TA = (Na + K) - (Cl + CO_2 t) = 29,1$  (avec lactates glucose et créatinine normaux) que l'on peut attribuer à l'accumulation d'un anion non métabolisé, par exemple corps cétoniques.

#### REPONSES n°: 2

L'intoxication par l'aspirine évolue selon 3 étapes successives :

- début par une alcalose respiratoire par stimulation directe du centre de la respiration par l'aspirine,
- puis une alcalose respiratoire avec acidose métabolique, associée à une augmentation du trou anionique plasmatique,
- enfin une acidose mixte, métabolique et gazeuse par dépression secondaire des centres respiratoires.

#### REPONSES n°: 3

Les signes cliniques permettant de conforter l'hypothèse d'une intoxication par l'aspirine sont :

- une polypnée modérée (augmentation de la fréquence respiratoire),
- des troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies),
- des troubles neurologiques (céphalées, vertiges, troubles de la conscience, acouphènes),
- une hyperthermie,
- une hypersudation.

#### REPONSES n°: 4

La concentration plasmatique de salicylés est un élément important de pronostic. Les premiers symptômes apparaissent pour une salicylémie de l'ordre de 500 mg/L. Au-delà de 900 mg/L, il s'agit d'une intoxication sévère et un risque mortel doit être envisagé pour une salicylémie supérieure à 1200 mg/L.

La concentration de 845 mg/L retrouvée chez Mademoiselle V.T. confirme une intoxication sévère par l'aspirine.

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE NORD

### Dossier 5 (suite)

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### **REPONSES n°: 5**

Le traitement de l'intoxication salicylée repose sur :

- libération des voies aériennes supérieures, intubation trachéale, oxygénothérapie
- lavage gastrique ou charbon activé si intoxication récente (intérêt discuté)
- réhydratation intra-veineuse : perfusion de sérum glucosé isotonique
- traitement de l'hyperthermie : couverture froide, glace
- diurèse alcaline : perfusion de soluté de bicarbonate de sodium pour obtenir un pH urinaire supérieur à 7,5
- administration de vitamine K
- en cas de convulsions : benzodiazépine
  - si intoxication sévère : épuration extrarénale (hémodialyse).

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

## PROPOSITIONS DE REPONSES

### Dossier 5

#### REPONSES n°: 1

- Amlodipine : antagoniste calcique du groupe des dihydropyridines
- Périndopril : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I.

#### REPONSES n°: 2

Légère hyperkaliémie (valeurs usuelles : 3,5 - 4,5 mmol/L). Cette hyperkaliémie aurait pour origine le traitement par IEC (diminution des taux d'aldostérone à l'origine d'une baisse de l'élimination tubulaire rénale du potassium). Les autres paramètres du bilan biologique sont compris dans l'intervalle des valeurs usuelles.

Au cours d'une nécrose myocardique, la troponine Ic augmente dans le plasma à partir de la 3ème heure. Il ne faut donc pas hésiter à répéter le dosage si le prélèvement a été effectué trop précocement.

#### REPONSES n°: 3

Cholestérol LDL = Cholestérol total (mmol/L) - Cholestérol HDL (mmol/L) - Triglycérides (mmol/L) / 2,2 Cholestérol LDL = 6,7 mmol/L Le cholestérol LDL ne peut pas être calculé si la triglycéridémie est > 3,75 mmol/L (3,4 g/L). Le calcul du cholestérol LDL pourra être remplacé par le dosage "direct" du cholestérol LDL ou par celui de l'apolipoprotéine B.

Ce patient présente une hyperlipoprotéïnémie de type IIa.

#### REPONSES n°: 4

Mr V. présente les facteurs de risque cardio-vasculaires suivants : homme de plus de 50 ans, hyperLDLémie, tabagisme ancien arrêté depuis moins de 3 ans, hypertension artérielle (sédentarité). En revanche, Mr V. ne présente pas d'antécédents familiaux, ni de surpoids (IMC = 23,5 kg/m<sup>2</sup>). Il n'est pas diabétique (glycémie normale) et son cholestérol HDL n'est pas diminué.

#### REPONSES n°: 5

- Plavix® et Kardégic® : anti-agrégants plaquettaires pour prévenir la resténose.
- Ténormine® : bêta-bloquant cardiosélectif. Permet de réduire les besoins en oxygène du muscle cardiaque.
- Coversyl® : antihypertenseur (diminution de la dose à 2 mg/jour au lieu de 4 mg/jour en raison de l'hyperkaliémie).
- Amlor® : antihypertenseur ; posologie également diminuée compte tenu de l'adjonction du bêta-bloquant.
- Zocor® : statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase). En prévention secondaire (c'est maintenant le cas chez Mr V.), il faut instaurer une thérapeutique hypocholestérolémiante quelle que soit la valeur du cholestérol LDL et le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire.

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### Dossier 5 (suite)

#### REPONSES n°: 6

- Bilan lipidique : cholestérol total, triglycérides, cholestérol HDL et calcul du cholestérol LDL. L'objectif thérapeutique du traitement hypocholestérolémiant en prévention secondaire est d'obtenir une valeur du cholestérol LDL la plus faible possible (les recommandations de 2005 fixent un seuil de 2,60 mmol/L soit 1,0 g/L). La toxicité hépatique et musculaire des statines étant dose dépendante, le rapport bénéfice/risque doit être adapté à chaque patient.
- Bilan hépatique (ALAT, ASAT, GGT, PAL et bilirubine) pour évaluer la toxicité hépatique de la statine.
- CK pour évaluer la toxicité musculaire de la statine.
- Ionogramme sanguin et créatininémie pour évaluer le retentissement du traitement antihypertenseur sur les électrolytes sanguins et la fonction rénale.
- Protéinurie ou microalbuminurie (si la protéinurie est négative) pour apprécier un éventuel retentissement glomérulaire de l'hypertension artérielle et l'efficacité du traitement antihypertenseur.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

## DOSSIER 1

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 1

- L'hémogramme met en évidence une anémie (hémoglobine : 90 g/L). Le calcul des indices érythrocytaires indique qu'il s'agit d'une anémie microcytaire (VGM : 77 fL, hypochrome (CCMH : 29 %, TCMH : 22,5 pg). La numération des leucocytes est normale (6,8 G/L, valeurs usuelles : 4 à 10 G/L) de même que celle des thrombocytes (220 G/L, valeurs usuelles : 150 à 400 G/L).
- En raison de l'abaissement du fer sérique (7  $\mu$ mol/L, valeurs usuelles pour la femme : 9 - 29  $\mu$ mol/L) et surtout de la ferritine (10  $\mu$ g/L, valeurs usuelles pour la femme 15 - 150  $\mu$ g/L), cette anémie peut être considérée comme anémie ferriprive.
- Le bilan d'hémostase montre un allongement du temps de saignement selon la technique d'IVY incision (14 min, temps normal < 10 min) et du temps de céphaline activée (malade/témoin : 1,5, valeurs usuelles : 0,8 à 1,2). Le taux du complexe prothrombinique est normal (87 %, valeurs usuelles : 75 à 100 %), la concentration en fibrinogène est également normale (2,70 g/L, valeurs usuelles de 2 à 4 g/L).

#### REPONSES n°: 2

- Les ménorragies de même que les saignements répétés sous forme d'épistaxis permettent d'expliquer l'anémie hypochrome microcytaire par carence en fer.
- L'allongement du temps de saignement associé ici à un nombre de thrombocytes normal exclut un trouble de l'hémostase primaire en relation avec une thrombopénie. Cet allongement du temps de saignement est à rapprocher de l'anomalie de la voie intrinsèque de la coagulation objectivée par l'allongement du TCA. On peut alors suspecter une anomalie du facteur Willebrand qui intervient dans l'hémostase primaire et également dans la coagulation comme transporteur du facteur VIII.
- L'hypothèse d'une maladie de Willebrand est compatible avec l'existence d'hémorragies muqueuses (épistaxis, ménorragies) et cutanées (ecchymoses) signalées par la patiente. On note également des antécédents familiaux (ménorragies maternelles). Les anomalies biologiques associées aux antécédents hémorragiques personnels et familiaux font évoquer une maladie de Willebrand.

#### REPONSES n°: 3

- Afin de confirmer le diagnostic de maladie de Willebrand chez la patiente, on réalisera :
- un dosage du facteur VIII
  - Le dosage de l'activité co-facteur de la ristocétine du facteur Willebrand
  - le dosage immunologique du facteur Willebrand
  - éventuellement la mesure de l'activité facteur Willebrand par test de liaison au collagène et l'étude de la distribution des multimères du facteur Willebrand.



## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

### DOSSIER 1 (suite)

#### *PROPOSITIONS DE REPONSES*

##### **REPONSES n°: 4**

- La maladie de Willebrand de type 1 correspond à un déficit quantitatif partiel en facteur Willebrand avec réduction parallèle dans le plasma de l'activité du facteur Willebrand et de sa composant antigénique. Par conséquent, l'activité du facteur VIII est diminuée. On note une distribution homogène de tous les multimères de facteur Willebrand. C'est le type le plus fréquent.

- Les principales possibilités thérapeutiques sont représentées par :

- \* la DDAVP ou desmopressine qui induit la libération de facteur Willebrand et de facteur VIII à partir des compartiments cellulaires. On étudiera la réponse thérapeutique à la DDAVP lors du diagnostic.

- \* le concentré plasmatique de facteur Willebrand.

A la première injection, on associera éventuellement un concentré de facteur VIII.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE SUD

## DOSSIER 1

### Propositions de réponses

#### REPONSES n°: 1

Il existe une anémie modérée arégénérative, normochrome (CCMH : 32,8 %, TCMH : 28,4 pg), normocytaire (VGM : 86,5 fL). Présence d'une hyperlymphocytose à 13,6 G/L. Nombre de thrombocytes normal.

On évoque donc un syndrome lymphoprolifératif :

- leucémie lymphoïde chronique. Dans cette hypothèse, il faut s'assurer que les lymphocytes ont un aspect mature et normal.
- lymphome malin non hodgkinien avec hyperlymphocytose.

#### REPONSES n°: 2

L'immunophénotypage sanguin permettra en fait à lui seul de poser le diagnostic : les marqueurs des lymphocytes de leucémie lymphoïde chronique sont CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>. La monoclonalité de la population lymphocytaire sera affirmée par la présence d'une seule chaîne légère d'Immunoglobuline = Kappa ou Lambda.

Le myélogramme montrera une infiltration lymphocytaire supérieure à 30 %. Cet examen n'est pas indispensable au diagnostic

#### REPONSES n°: 3

Traitement :

LLC sujet jeune :

- traitement de référence : polychimiothérapie fludarabine (Fludara®) + rituximab (anti-CD20) + cyclophosphamide
- MabCampath (anti-CD52)
- autogreffe ou allogreffe si résistance au traitement

LLC, sujets âgés : chlorambucil (Chloraminophène®)

Autres syndrome lymphoprolifératif ou intolérance à la fludarabine : par exemple CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prédnisone) ou R(rituximab)-CHOP

#### REPONSES n°: 4

Il s'agit probablement d'une anémie hémolytique auto-immune que l'on confirmera par la réalisation d'un test direct à l'antiglobuline humaine (test de Coombs direct) qui sera positif. On traitera cette anémie par administration de corticoïdes.

#### REPONSES n°: 5

En première intention, chez un homme, toute infection urinaire est gérée comme une prostatite, il peut être proposé un traitement :

- soit par une fluoroquinolone (ciprofloxacine, levofloxacine ou ofloxacine)

Avantages : voie orale, bonne diffusion

Inconvénients : photosensibilisation, tendinopathies, réactions allergiques

- soit par une céphalosporine de 3ème génération : céfotaxime ou ceftriaxone

Avantages : CMI basse, spectre d'action large.

Inconvénients : voie injectable, réactions allergiques, moins bonne diffusion.

En cas de forme grave (signes infectieux sévères), associer pendant 1 à 3 jours un aminoside (gentamicine, métilmicine, tobramycine).

Avantages : augmentation de la bactéricidie, diminution de risque de sélection d'une souche résistante.

Inconvénients : ototoxicité, néphrotoxicité.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

**DOSSIER 2**

**PROPOSITIONS DE REPONSES**

**REPONSES n°: 1**

Démarche du diagnostic d'une séropositivité pour le VIH chez l'adulte :

Le diagnostic se fait en 2 étapes, l'une correspondant au dépistage et l'autre à la confirmation.

**\* Le dépistage :**

Le dépistage repose sur la recherche d'anticorps anti-VIH par les méthodes immuno-enzymatiques ELISA de type sandwich. Les Ag utilisés sont des protéines recombinantes ou des peptides de synthèse spécifiques des VIH-1 et VIH-2.

La législation française oblige à effectuer, pour chaque sérum, 2 tests agréés faisant appel à des réactifs différents.

Si les résultats des 2 tests effectués sur le même sérum sont négatifs, le résultat est considéré comme négatif. Si l'un des tests ou les deux sont positifs ou douteux, un test de confirmation doit être effectué. Au moins deux sérums différents doivent avoir fait l'objet d'un dépistage positif.

**\* La confirmation :**

- La technique : La confirmation de la séropositivité repose sur le Western blot ou immunoblot qui met en évidence et caractérise les Ac dirigés contre les diverses protéines du virus. Les protéines issues de virions purifiés sont séparées par électrophorèse et transférées sur une bandelette de nitrocellulose. Le sérum du patient est mis en contact avec la bandelette et la technique se termine selon le principe d'une technique ELISA.

- Les résultats : Selon l'OMS, les critères de positivité d'un western blot VIH-1 sont la présence d'Ac dirigés contre 2 protéines d'enveloppe (gp 160, gp 120, gp 41) associés ou non à des Ac dirigés contre les protéines codées par le gène gag(p55, p24, p17) ou le gène pol (p66, p32).

**REPONSES n°: 2**

Origine de la contamination de Coralie T. : D'après l'interrogatoire, la patiente est une ancienne toxicomane par voie intraveineuse et il est probable que sa contamination par le VIH soit d'origine sanguine par ré-utilisation d'une seringue contenant du sang contaminé.

Les autres voies possibles de transmission sont :

- La voie sexuelle qui est d'ailleurs la voie principale de transmission de ce virus dans le monde.

- La transmission mère-enfant, principalement en fin de grossesse et lors de l'accouchement, et également en post-natal par l'allaitement maternel.

**REPONSES n°: 3**

Autres sérologies virales : Recherche d'une infection par les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC), en raison de leur transmission par le sang et du risque chez cette patiente d'une co-infection VIH/VHB et/ou VIH/VHC.

**REPONSES n°: 4**

Détermination tous les 2 à 4 mois du taux des lymphocytes T CD4+ et de la charge virale VIH-1 plasmatique permettant d'apprécier l'évolution de l'infection par le VIH.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

## DOSSIER 2 (suite)

### *PROPOSITIONS DE REPONSES*

#### **REPONSES n°: 5**

On distingue 4 classes de médicaments antirétroviraux.

- 1- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la reverse transcriptase (IN): inhibition compétitive de la transcriptase inverse : après phosphorylation, compétition avec les nucléosides naturels. Intégration dans l'ADN en cours de formation. Interruption de la réplication et blocage de la chaîne d'ADN viral.
- 2- Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INN) : liaison directe, sans phosphorylation préalable, à la transcriptase inverse du VIH-1 entraînant une perturbation du site catalytique de l'enzyme.
- 3- Antiprotéases (IP) : Inhibition de la protéase virale et en conséquence absence de clivage des précurseurs protéiques (GAG et POL) et donc formation de particules immatures non infectieuses.
- 4- Inhibiteur de fusion : blocage de la fusion des enveloppes virales et cellulaires par interaction avec la gp41 virale.
- 5- Inhibiteur d'intégrase : inhibition de l'intégration des 2 brins d'ADN viral dans le chromosome de la cellule hôte.
- 6- Antagoniste du récepteur de chimiokines CCR5 : blocage de l'entrée du virus dans la cellule hôte.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE SUD

## DOSSIER 2

### Propositions de réponses

#### REPONSES n°: 1

L'augmentation modérée de la créatinine et de l'urée plasmatique est le signe d'une insuffisance rénale. Cette insuffisance rénale peut être le signe d'un retentissement de l'insuffisance cardiaque sur le fonctionnement rénal, auquel cas on pourrait parler d'insuffisance rénale fonctionnelle (IRF). Pour ce faire, il est nécessaire de connaître les chiffres de la diurèse (abaissée) et les valeurs de la natriurèse et de la kaliurèse. En cas d'IRF, il existe une inversion du rapport Na/K urinaire. La kaliurèse peut devenir supérieure à la natriurèse, témoin du degré de rétention hydrosodée.

L'augmentation de la Se Protéine C réactive montre l'existence d'un syndrome inflammatoire. Ce patient présente une surinfection bronchique.

#### REPONSES n°: 2

Le diagnostic de décompensation cardiaque a été porté sur les signes cliniques tels que la dyspnée et l'expectoration mousseuse (qui évoque un oedème aigu du poumon à minima) qui constituent des signes de décompensation cardiaque G. Il existe également de discrets oedèmes des membres inférieurs. La confusion qui avait attiré l'attention du médecin traitant peut être (en partie du moins) expliquée par la chute du débit cardiaque.

Il s'agit d'un patient qui présente une coronaropathie (ATCD d'infarctus du myocarde) et une HTA qui constituent les 2 principales causes d'insuffisance cardiaque. Il est diabétique, ce qui majore les risques cardiovasculaires, on voit d'ailleurs qu'il présente une artériopathie des membres inférieurs. De plus, c'est un ancien gros fumeur.

Sur le plan biologique, le BNP (brain natriuretic peptide) élevé est le témoin de cette défaillance cardiaque. Il s'agit d'une hormone peptidique, qui possède des propriétés natriurétiques et vasodilatatrices. Il est libéré par les myocytes ventriculaires en cas d'insuffisance cardiaque, en réponse à une surcharge volumique. Sa valeur est proportionnelle à l'importance de l'insuffisance cardiaque G.

Ce test est important chez ce malade qui présente une surinfection bronchique qui participe à la dyspnée et il permet de mettre en évidence la part de l'origine cardiaque de la dyspnée.

Par contre, il n'existe pas de souffrance myocardique, puisque la valeur de troponine Ic, marqueur spécifique du muscle cardiaque, est normale.

#### REPONSES n°: 3

- ELISOR® 40 (pravastatine) est un inhibiteur compétitif réversible spécifique de l'HMG CoA réductase, enzyme agissant dans les lères étapes de la biosynthèse de cholestérol. La pravastatine entraîne une diminution modérée de la synthèse de cholestérol intracellulaire d'où une augmentation du nombre de récepteurs LDL à la surface des cellules entraînant une captation accrue du LDL-cholestérol circulant. En second lieu elle inhibe la synthèse hépatique en VLDL-cholestérol, précurseur du LDL-cholestérol. Elle possède l'indication à la fois en prévention primaire (si hypercholestérolémie en vue de la prévention d'un premier événement cardiovasculaire) et en prévention secondaire que le taux de cholestérol soit élevé ou normal (ce qui est le cas chez ce patient qui a déjà présenté un infarctus du myocarde) afin de réduire la mortalité et la morbidité cardiovasculaires.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE SUD

## DOSSIER 2 (suite)

### Propositions de réponses

- LASILIX® faible (furosémide) est un diurétique de l'anse de Henlé, qui inhibe les effets du cotransporteur  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  et va donc augmenter l'élimination de ces ions et de l'eau qui suit le sort du sodium. Ses indications correspondent au traitement de l'HTA et des oedèmes.
- RENITEC® 20 (énalapril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Il va donc réduire la production d'angiotensine 2 vasoconstrictrice et d'aldostérone, facteurs de rétention hydrosodée. Ses indications correspondent au traitement de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque (diminution de la charge cardiaque).
- PLAVIX® 75 (clopidogrel) est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Il inhibe de façon sélective la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP. Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements liés à la thrombose. Son intérêt chez ce patient est son efficacité dans les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs. Le clopidogrel est également indiqué chez des patients souffrant d'un infarctus du myocarde (IDM) mais sa prescription est limitée à des IDM de survenue récente.
- NITRIDERM TTS® (trinitrine) est un dérivé nitré donneur de monoxyde d'azote (NO) vasodilatateur veineux prédominant et donc responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque et donc d'une diminution de la précharge. Son indication est la prévention de l'angor.

### REPONSES n°: 4

Les bêtabloquants sont utilisés dans la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. Ils doivent faire l'objet de précautions d'emploi chez les patients diabétiques et sont contre-indiqués, y compris pour ceux qui possèdent comme indication l'insuffisance cardiaque, en cas d'insuffisance cardiaque non contrôlée.

### REPONSES n°: 5

- UMULINE® NPH est une insuline humaine d'action intermédiaire.
- ACTOS® (pioglitazone) est un antidiabétique oral (famille des glitazones). C'est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR Gamma, il diminue l'insulinorésistance.

### REPONSES n°: 6

L'HbA1c correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiées par fixation non enzymatique de glucose sur les fonctions aminées N terminales des chaînes bêta de la globine.

Le dosage de l'HbA1c permet la surveillance de vie de l'équilibre glycémique des 2 mois précédant le dosage. En effet la durée des globules rouges est de 120 jours (4 mois) et la fixation du glucose est irréversible. Dans la mesure où on obtient un bon équilibre glycémique, on peut espérer diminuer les risques de complications dégénératives (à long terme) liées au diabète.

Normalement la valeur d'HbA1c par rapport au taux d'Hb total doit être inférieure à 7 %, ce qui montre que l'équilibre glycémique n'est pas optimal chez ce patient.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

## DOSSIER 3

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 1

Le bilan biologique et clinique de Mademoiselle B. est normal. Dans sa phase initiale, l'intoxication peut être totalement asymptomatique ou marquée seulement par des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) qui apparaissent alors en moyenne entre 2 et 12 heures après l'ingestion. L'augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) est le signe de l'hépatotoxicité. Elles augmentent généralement au cours des premières 24 heures pour atteindre leur maximum dans les 72 à 96 heures suivant l'intoxication. Il est vraisemblable que, dans le cas présent, le délai (2 h environ) très court entre l'ingestion et l'examen biologique est trop court pour révéler l'atteinte hépatique.

La paracétamolémie est le meilleur indicateur de la gravité potentielle de l'intoxication si elle est réalisée dans les heures qui suivent l'ingestion médicamenteuse. Dans le cas de Mademoiselle B., la paracétamolémie est élevée (246 mg/L entre 2 et 3 heures après l'heure supposée d'intoxication).

#### REPONSES n°: 2

A dose thérapeutique le paracétamol est presque totalement métabolisé dans le foie (90 à 95 %) en dérivés glucurono (55 à 75 %) et sulfoconjugués (20 à 40 %) éliminés dans les urines, avec une très faible proportion sous forme inchangée. Ces formes inactives, qui représentent une forte proportion des métabolites, sont hydrosolubles et donc éliminées très rapidement par voie rénale, la 1/2 vie d'élimination du paracétamol étant de 2 à 3 heures chez l'adulte.

Les 5 à 10 % de paracétamol restant sont transformés par le système hépatique des mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP1A2, 2E1, 3A4) en N acétyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) qui est le métabolite hépatotoxique.

A dose thérapeutique, le NAPQI est normalement inactivé en se combinant au glutathion réduit pour donner des mercaptoconjugués éliminés par voie urinaire. Il s'agit d'une forme de détoxification efficace mais lors d'une ingestion massive de paracétamol, le système protecteur est dépassé (par épuisement des réserves de glutathion) et les métabolites toxiques, dont principalement le NAPQI, s'accumulent.

Etant très électrophile, le NAPQI se lie alors à des macromolécules hépatiques (protéines) de façon covalente, ce qui provoque une lyse cellulaire et donc une nécrose hépatique centrolobulaire.

#### REPONSES n°: 3

La conscience normale de la patiente et l'absence de signes précoces et spécifiques de l'hépatotoxicité ne doivent pas retarder la mise en oeuvre le plus tôt possible (avant la 3ème heure après l'ingestion) d'un traitement évacuateur basé sur un lavage gastrique qui pourra être complété par l'administration de charbon végétal activé.

La paracétamolémie élevée impose la mise en oeuvre d'un traitement antidotique qui a pour objectif de prévenir l'atteinte cytolytique hépatique et éventuellement rénale. Il consiste en l'administration précoce de précurseurs du glutathion ou de molécules riches en groupements thiols pour favoriser l'élimination du NAPQI. Le glutathion ne pouvant pas être directement utilisé en raison de sa faible diffusion cellulaire, le produit antidote le plus efficace est la N-acétylcystéine qui doit être administrée par perfusion IV en cas d'intoxication sévère avec troubles de la conscience. Elle peut aussi être administrée par voie orale.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

## DOSSIER 3 (suite)

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 4

Un certain nombre de médicaments (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, isoniazide, rifampicine...) constituent un facteur de majoration du risque hépatotoxique du paracétamol, essentiellement par effet inducteur enzymatique du système cytochrome P450. Ils entraînent alors une production accrue de NAPQI.

#### REPONSES n°: 5

Parmi les examens biologiques qui devront être régulièrement répétés dans les heures et les jours qui suivent l'intoxication, il faut citer :

- dosages de paracétamolémie : La mesure de la concentration sérique de paracétamol représente le marqueur le plus précis du risque d'atteinte hépatique en fonction du délai écoulé depuis l'ingestion. En se référant au nomogramme, son taux permet d'évaluer le risque hépatotoxique.

- bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT

L'atteinte hépatique se manifeste généralement dans les 12 à 24 heures après l'intoxication. Des bilans hépatiques vont permettre de suivre le risque d'hépatite cytolytique avec insuffisance hépatocellulaire qui représente la principale manifestation toxique du paracétamol.

- hémostase : TP, plaquettes, fibrinogène, facteurs de coagulation

Des troubles de la coagulation, de type thrombopénie, peuvent conduire dans certains cas à un syndrome de CIVD.

- bilan rénal : urée, créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie

Il permet de suivre le risque d'apparition d'une insuffisance rénale par néphropathie tubulaire aiguë marquée par une chute de la diurèse (oligurie et anurie dans les cas graves) accompagnée de douleurs lombaires bilatérales et objectivée par une mesure de la créatininémie.

- glycémie

Elle permet de prévenir le risque d'hypoglycémie.



# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE SUD

## DOSSIER 3

### Propositions de réponses

#### **REPONSES n°: 1**

Oui, présence de polynucléaires et présence isolée et en quantité élevée de E. coli significative d'une infection urinaire.

#### **REPONSES n°: 2**

Origine fécale, colonisation de l'urètre puis remontée de la bactérie dans les voies urinaires.

#### **REPONSES n°: 3**

Cotrimoxazole  
Fluoroquinolone  
Amoxicilline - acide clavulanique  
Traitement per os de 7 à 10 jours  
Un traitement par dose unique est contre-indiqué devant les récurrences.

#### **REPONSES n°: 4**

Boisson abondante (> 1,5 L/j), mictions fréquentes, port de vêtements non serrés...

#### **REPONSES n°: 5**

Infection urinaire haute : pyélonéphrite aiguë

#### **REPONSES n°: 6**

Inhibition de la biosynthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne, par inhibition de l'activité enzymatique (transpeptidase notamment) des PLP (protéines de liaison aux pénicillines).  
Sécrétion d'une pénicillinase à bas niveau (activité restaurée par l'acide clavulanique).  
Pénicillinase codée par un gène plasmidique.

#### **REPONSES n°: 7**

Amoxicilline : souche résistante, donc non utilisable  
Amoxicilline + acide clavulanique : souche sensible, et antibiotique administrable par voie orale, utilisable pendant la grossesse  
Cefotaxime : souche sensible, mais antibiotique utilisable uniquement par voie parentérale non justifiée pour une cystite  
Gentamicine : souche sensible, mais antibiotique utilisable uniquement par voie parentérale, non justifiée ici.  
Ofloxacin : souche sensible, mais antibiotique contre-indiqué pendant la grossesse.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de notation comme ils le souhaitent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

## DOSSIER 4

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 1

Il s'agit de l'agammaglobulinémie de Bruton ; ce déficit est classé dans les déficits immunitaires primitifs des lymphocytes B, habituellement lié à une anomalie génétique portée par le chromosome X (XLA pour X-linked agammaglobulinemia) : l'anomalie est portée par le gène btk (Bruton tyrosine kinase).

Arguments :

- lymphopénie avec absence de lymphocytes B circulants,
- absence d'immunoglobulines : le taux d'IgG est compatible avec un taux résiduel d'IgG maternelles
- absence d'amygdales (car absence de lymphocytes B) malgré les infections
- absence d'anticorps de vaccination
- survenue de la pneumopathie à l'âge de 6 mois, en raison de la perte de protection par les Ig maternelles
- l'absence de pathologie chez sa soeur oriente vers le XLA.

#### REPONSES n°: 2

L'analyse est réalisée en immunofluorescence avec analyse cytofluorométrique.

Les populations cellulaires sont identifiées sur des caractéristiques morphologiques (taille, granularité) et phénotypiques (marqueurs de surface).

Les molécules "marqueurs" sont reconnues par des anticorps (le plus souvent monoclonaux) couplés à des fluorochromes. La fluorescence propre aux cellules (autofluorescence) et la fluorescence conférée aux cellules par la liaison de l'anticorps sont analysées à l'aide du cytofluoromètre :

les cellules sont soumises à l'analyse individuellement lors de leur passage dans l'axe d'un faisceau laser (cytométrie en flux). Les signaux émis sont captés par des photomultiplicateurs et traités par différents logiciels d'analyse. Les résultats sont exprimés en % de cellules exprimant le marqueur choisi (marqueurs des lymphocytes T, B ou sous-populations...) parmi les cellules sélectionnées sur des critères morphologiques (par ex : cellules lymphoïdes).

#### REPONSES n°: 3

Le dosage pondéral des IgGAM est réalisé par néphélométrie ; il repose sur le principe de l'immuno-précipitation en milieu liquide, à l'aide d'anticorps anti IgG, anti IgA et anti IgM, et sa sensibilité est de l'ordre de 0,1 g/L.

#### REPONSES n°: 4

Le traitement initial des pneumopathies communautaires est probabiliste : pas de molécule efficace en toutes circonstances.

En première intention : amoxicilline (céphalosporines), macrolides... par exemple.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

## DOSSIER 4 (suite)

### *PROPOSITIONS DE REPONSES*

#### **REPONSES n°: 5**

- Le traitement repose essentiellement sur l'administration à vie d'Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ou sous-cutanées, par exemple : Tégéline®, Endobuline®, gammagard®...

Les Ig sont préparées à partir du plasma prélevé chez un grand nombre de donneurs, par fractionnement éthanolique.

Il s'agit de maintenir un taux résiduel sérique de 6 g/L. Toutefois, les nouvelles recommandations préconisent de maintenir un taux sérique de 8 à 10 g/L en cas de persistance des infections. La posologie sera de 200 à 800 mg/kg toutes les 2 à 4 semaines.

- Prévention des infections par une antibiothérapie et hygiène de vie stricte.

- Dans ce type de déficit immunitaire, la greffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas indiquée.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE SUD

## DOSSIER 4

### **Propositions de réponses**

#### **REPONSES n°: 1**

Présence d'une hypo-albuminémie (valeurs usuelles : 38 - 48 g/L).

Principale cause d'une hyper-albuminémie : déshydratation extracellulaire (DEC).

Principales causes d'une hypo-albuminémie :

- défaut de synthèse : insuffisance hépatocellulaire, inflammation, hémopathies, carences en acides aminés et protéines, analbuminémie congénitale.
- hypercatabolisme protéique : hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, syndrome inflammatoire sévère ;
- pertes rénales (syndrome néphrotique) ou cutanées (brûlures) ;
- hyperhydratation extracellulaire (HEC) ;
- augmentation de la perméabilité vasculaire (extravasation).

#### **REPONSES n°: 2**

Une hypoalbuminémie associée à une protéinurie > 3 g/24 h définit un syndrome néphrotique. La présence d'une hématurie, d'une hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale (créatininémie = 170  $\mu$ mol/L) permet de qualifier ce syndrome néphrotique d'impur.

Examens complémentaires rentrant dans le cadre de l'exploration d'un syndrome néphrotique :

- bilan lipidique (pour mettre en évidence une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie)
- électrophorèse des protéines urinaires (protéinurie le plus souvent non sélective si le syndrome néphrotique est impur).

Des examens complémentaires à visée étiologique peuvent être demandés pour diagnostiquer une affection, en dehors du diabète, à l'origine d'un syndrome néphrotique chez l'adulte : infections (VIH, VHC,...), maladies de système (LED), amylose, hémopathies, cancers, etc.

#### **REPONSES n°: 3**

Principal mécanisme : l'hypo-albuminémie est à l'origine d'une baisse de la pression oncotique. Cette baisse provoque une accumulation d'eau dans le secteur interstitiel, dans la mesure où la réabsorption d'eau est diminuée au niveau des capillaires alors que la pression hydrostatique est normale.

#### **REPONSES n°: 4**

Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (IRAF). Les oedèmes sont à l'origine d'une hypovolémie efficace (création d'un 3ème secteur). Cette IRAF est objectivée par l'oligurie, la présence d'urines concentrées (rapport U/P élevé pour l'urée et la créatinine) et l'inversion du rapport Na/K dans les urines ;

Après correction de l'IRAF, d'autres examens complémentaires sont nécessaires afin d'éliminer une IRC débutante.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE SUD

## DOSSIER 4 (suite)

### *Propositions de réponses*

#### **REPONSES n°: 5**

L'IRAF est à l'origine d'un hyperaldostéronisme secondaire qui provoque la réabsorption tubulaire de sodium et l'élimination de potassium (présence d'une hypokaliémie) et d'ions  $H^+$  (présence d'une petite alcalose métabolique objectivée par un  $CO_2$  total = 30 mmol/L). La réabsorption de sodium s'accompagne d'une réabsorption d'eau. Cet hyperaldostéronisme entretient donc les oedèmes. Un régime hyposodé permettrait de limiter l'apport de sodium au niveau tubulaire et secondairement diminuerait la réabsorption d'eau.

#### **REPONSES n°: 6**

Le traitement doit être interrompu du fait de l'insuffisance rénale responsable d'une accumulation de la metformine et d'un risque d'acidose lactique sévère (voire coma).

#### **REPONSES n°: 7**

Traitement par insuline.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

## DOSSIER 5

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 1

- le glibenclamide est un sulfamide hypoglycémiant qui entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP dépendants et la dépolarisation au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Secondairement les canaux calciques voltage dépendants s'ouvrent ce qui provoque un afflux de calcium dans le cytoplasme et l'augmentation de libération d'insuline.
- la metformine est un biguanide normoglycémiant qui diminue la glucogénèse hépatique et augmente l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques.

#### REPONSES n°: 2

Cette patiente est en insuffisance rénale (Clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min). Parmi les médicaments, deux sont éliminés principalement (aténolol) ou totalement (metformine) par les reins, ce qui peut entraîner des surdosages. Le risque majeur concerne la metformine qui peut exposer le patient à une acidose lactique.

#### REPONSES n°: 3

- L'HbA1c est supérieure à 7 %. L'hémoglobine glyquée permet d'estimer la glycémie des 3 mois précédents (l'HbA1c est le produit de la glycosylation de la chaîne bêta de l'hémoglobine par le glucose plasmatique). Pour cette patiente le contrôle de sa glycémie à long terme est donc mauvais et le traitement est inefficace ou mal suivi.

#### REPONSES n°: 4

Chez cette patiente diabétique, l'aténolol qui est un bêta bloquant va masquer les signes annonciateurs d'une hypoglycémie (possible chez le diabétique en cas de surdosage en hypoglycémiant ou de jeûne) par inhibition des effets des catécholamines (palpitations, sueurs, anxiété, céphalées...). Un bêta bloquant est donc utilisable chez le diabétique à condition d'avertir le patient de la disparition de ces signes, de bien respecter le traitement hypoglycémiant et de surveiller la glycémie capillaire. L'aténolol est un bêta bloquant cardiosélectif, le risque de blocage des récepteurs bêta2 est donc faible.

L'inhibition de la glycogénolyse hépatique par le blocage bêta2 est moins à craindre, la majoration de l'hypoglycémie en cas de surdosage par sulfamide n'apparaîtra pas. Les bêta bloquants cardiosélectifs sont préférables chez le diabétique.

- L'association de l'aténolol-amiodarone peut entraîner des troubles graves de l'automatisme, de la contractilité et de la conduction électrique cardiaque ainsi qu'une bradycardie excessive par addition des effets chronotropes négatifs de ces deux médicaments. L'association est déconseillée mais peut être réalisée sous surveillance cardiaque.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

## DOSSIER 5 (suite)

### PROPOSITIONS DE REPONSES

#### REPONSES n°: 5

- L'héparine augmente la vitesse de formation du complexe antithrombine-thrombine ce qui entraîne une inactivation de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation. L'inactivation de la thrombine empêche la transformation du fibrinogène en fibrine et la formation du caillot.
- La surveillance du traitement par héparine sodique est réalisée par la mesure du TCA ou temps de céphaline activée qui est le temps de coagulation du plasma citraté additionné de céphaline et de calcium. Le TCA du malade doit être compris entre 2 et 3 fois le témoin.

#### REPONSES n°: 6

- L'acide acétylsalicylique inhibe de façon irréversible les cyclo-oxygénases et donc la transformation d'acide arachidonique en endoperoxydes. Les endoperoxydes peuvent être transformés en thromboxane A2 au niveau plaquettaire, qui est pro-agrégant et vasoconstricteur et va contribuer à la formation du thrombus. L'aspirine va donc inhiber l'agrégation plaquettaire.

#### REPONSES n°: 7

- Dans la majorité des situations un INR compris entre 2 et 3 sous traitement antivitamine K (fluindione) est recherché. Le patient est surdosé (INR = 5) comme le montre l'apparition d'un hématome.  
L'association de fluindione et d'aspirine à faible dose est possible mais majore le risque hémorragique du à l'action antiagrégante de l'aspirine, il est nécessaire de surveiller également le temps de saignement.  
La prescription de fluindione chez un patient recevant déjà de l'amiodarone constitue une précaution d'emploi.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE SUD

## DOSSIER 5

### **Propositions de réponses**

#### **REPONSES n°: 1**

Cryptococcose à *Cryptococcus neoformans*

#### **REPONSES n°: 2**

Prélèvement du liquide céphalo-rachidien (LCR)

#### **REPONSES n°: 3**

1ère étape : Centrifugation du LCR et examen du culot à l'encre de Chine.

Résultat : Présence de levures bourgeonnantes entourées d'une capsule (halo clair).

2ème étape : Mise en culture du LCR sur gélose Sabouraud-chloramphénicol et/ou gentamicine sans cycloheximide à 30 et 37°C.

Résultat : au bout de 2 à 5 jours, colonies crémeuses beige ocre. A partir de cette culture on pourra réaliser des tests de caractérisation biochimique.

3ème étape : Recherche des antigènes solubles dans le LCR. Agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux.

#### **REPONSES n°: 4**

1. Amphotéricine B : Polyène formant des pores dans la membrane plasmique. Elle peut être associée à la flucytosine : ANCOTIL® agissant sur la biosynthèse des acides nucléiques.

2. Azolés (tri-azolés) : le fluconazole : TRIFLUCAN® qui est le plus utilisé. Ils inhibent la biosynthèse de l'ergostérol membranaire.

#### **REPONSES n°: 5**

- *Toxoplasma gondii* (Apicomplexa)
- *Leishmania infantum* (Flagellé, Kinetoplastida)

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.



# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

## DOSSIER N°: 1

### Propositions de réponses

#### REPONSES n°: 1

Bilan biologique:

Ce patient présente vraisemblablement une infection bactérienne, à l'origine de l'hyperleucocytose ( $> 10$  G/L). L'existence d'une allergie aux acariens, mise en évidence par les tests cutanés, associée à une hyperéosinophilie ( $>0,8$  G/L) signent l'origine allergique de l'asthme.

#### REPONSES n°: 2

- Le tableau clinique et biologique évoque une surinfection bronchique à germes pyogènes (crachats purulents, radiographie normale). Le traitement probabiliste par Augmentin® est présumé efficace sur le pneumocoque grâce à l'amoxicilline et sur les germes producteurs de pénicillinase (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*...) grâce à l'association.

La posologie de l'Augmentin® pourra être augmentée en cas de suspicion d'infection à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

On peut remarquer que la durée du traitement par Augmentin® n'est pas précisée.

- La corticothérapie par voie générale en cure courte de 5 jours (pas au-delà de 10 jours) à la dose de 1 mg/kg/j est justifiée devant l'aggravation de son asthme.

#### REPONSES n°: 3

Ce patient présente un asthme persistant modéré (de type III) qui nécessite un traitement anti inflammatoire de fond par corticothérapie inhalée (Pulmicort® à raison de 500 à 1000 µg/j) en association avec un bêta2 de longue durée d'action (Serevent®) à la dose de 50 µg 2 fois par jour (conférence de consensus sur le traitement de l'asthme) par voie inhalée.

On peut lui recommander de prendre des mesures rigoureuses d'éviction des acariens; et en cas de monosensibilisation démontrée (par des tests cutanés et biologiques: recherche d'IgE spécifiques), on peut discuter de l'intérêt d'une désensibilisation spécifique.

#### REPONSES n°: 4

Raucité de la voix (atrophie possible des cordes vocales), candidoses bucco-pharyngées (liées à l'effet immuno-suppresseur local). Ces effets peuvent être limités par un rinçage de la bouche après inhalation. Les effets systémiques du Budésonide ne sont pas à craindre pour des posologies inhalées, inférieures à 2000 µg par jour.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

### DOSSIER N°: 1 (suite)

#### Propositions de réponses

##### **REPONSES n°: 5**

Le montélukast est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, médiateurs de l'inflammation participant au recrutement des cellules à l'origine des lésions irréversibles de la paroi bronchique qui caractérisent l'asthme allergique.

Les lésions de la paroi bronchique sont la conséquence :

- des expositions répétées à l'allergène (ou aux allergènes) par inhalation, ayant induit la production d'IgE spécifiques et leur fixation sur des récepteurs (récepteurs de type I, FcERI, de haute affinité) des mastocytes.
- la libération des médiateurs stockés dans les mastocytes, par stimulation des complexes IgE/FcERI, responsables des manifestations immédiates (histamine) et de l'activation des cellules endothéliales (TNF)
- la libération des dérivés de l'acide arachidonique (ou de précurseurs) responsables des modifications de la perméabilité vasculaire, du recrutement des cellules inflammatoires (polynucléaires, macrophages, lymphocytes T), de l'oedème et de l'épaississement de la paroi bronchique : les prostaglandines, leucotriènes et PAF.
- la libération des médiateurs toxiques (en particulier par les éosinophiles), responsables des lésions de l'épithélium et de l'hyperréactivité bronchique.

##### **REPONSES n°: 6**

- Traitement additif de l'asthme chez le patient présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés à la demande n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

**DOSSIER N°: 1**

**Propositions de réponses**

**REPONSES n°: 1**

Calcul des constantes érythrocytaires:

TCMH=Hb/nombre d'érythrocytes = 28,5 pg

CCMH=Hb/hématocrite = 33 %

VGM=Hématocrite/érythrocytes = 85,7 fL

Calcul des réticulocytes en valeur absolue : 196 G/L

Il s'agit d'une anémie normochrome puisque la TCMH (N: 27 à 32 pg) et la CCMH (N:32 à 35%) sont dans l'intervalle des variations normales. L'anémie est normocytaire puisque le VGM est compris entre 80 et 100 fL. C'est une anémie régénérative puisque le nombre de réticulocytes en valeur absolue est supérieur à 80 G/L.

Le nombre de leucocytes et de thrombocytes est normal.

**REPONSES n°: 2**

Il s'agit d'une anémie régénérative ayant donc pour cause soit une hémolyse soit une hémorragie. L'origine ethnique et les signes cliniques: crises abdominales répétées sont en faveur d'une drépanocytose.

**REPONSES n°: 3**

L'anomalie à rechercher sur le frottis est la présence d'érythrocytes falciformes ou drépanocytes qui sont directement visibles sur le frottis de sujets homozygotes. Le mécanisme de l'anomalie s'explique par la présence d'une hémoglobine anormale (HbS) qui précipite en l'absence d'oxygène et explique la déformation des érythrocytes.

L'existence d'une hémoglobine anormale résulte d'une mutation sur le gène de la globine (A->T), entraînant la substitution d'un acide aminé par un autre sur la chaîne bêta de la globine (glu6->val)

**REPONSES n°: 4**

Les examens complémentaires à effectuer sont:

- Dosage de la bilirubine non conjuguée dont la concentration est augmentée, signe de l'hémolyse

- Dosage de l'haptoglobine dont la concentration va être très abaissée

- Détermination de l'activité LDH (augmentation si hémolyse)

- Electrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin, puis pH acide qui permet la séparation de l'hémoglobine S d'autres hémoglobines anormales : D....

L'iso-électrofocalisation peut également être utilisée.

L'HbS est dosée par chromatographie HPLC -> un taux supérieur à 60% chez l'homozygote.

**REPONSES n°: 5**

- Pour la crise actuelle: antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens, hyperhydratation, éventuellement transfusion de concentrés érythrocytaires

- Comme traitement de fond: hydroxyurée (Hydréa®) pour augmenter le taux d'Hb F.

**REPONSES n°: 6**

Vaccinations anti-pneumococcique, anti-hémophilus, anti-méningocoque.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

**Propositions de réponses**

**REPONSES n°: 1**

Il existe une hyperleucocytose importante, ainsi qu'une thrombocytose. La formule leucocytaire révèle une myélémie, c'est-à-dire la présence d'éléments immatures de la lignée granuleuse allant jusqu'aux myéloblastes, eux-mêmes faiblement représentés. On retient aussi une éosinophilie et une basophilie inhabituelles.

Les valeurs de ferritine et de protéine C réactive se situent :

- Dans l'intervalle de variation normal, soit entre 15 et 150 µg/L pour la ferritine, chez la femme,
- Dans la zone normale, correspondant aux concentrations < 10 mg/L pour la protéine C réactive.

On note que la recherche d'hématozoaires du paludisme s'est avérée négative.

**REPONSES n°: 2**

Il s'agit d'une patiente jeune qui présente des signes évocateurs d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) justifiant sa prise en charge dans un service spécialisé d'hématologie :

- Hyperleucocytose avec myélémie sans hiatus, éosinophilie et basophilie.
- Thrombocytose.
- Asthénie, amaigrissement, splénomégalie isolée.

Le diagnostic de paludisme est écarté en raison de la négativité de la recherche de paludisme.

**REPONSES n°: 3**

En cas de LMC, le myélogramme va montrer une moelle riche avec 80 à 90 % de cellules de la lignée granuleuse, sans blastose significative et sans hiatus (maturation normale jusqu'aux polynucléaires neutrophiles). L'éosinophilie et la basophilie sont habituelles. On note une hyperplasie mégacaryocytaire. Le pourcentage d'érythroblastes est très diminué (< 5 %). Le prélèvement médullaire permet également de réaliser l'examen cytogénétique.

**REPONSES n°: 4**

Une partie des cellules médullaires prélevées va servir à l'établissement du caryotype médullaire. En cas de LMC, le caryotype va montrer, chez 90 à 95 % des patients, l'existence d'un chromosome Philadelphie, Ph 1 : il s'agit d'un chromosome 22 de petite taille, 22q-, résultant d'une translocation réciproque habituellement entre les portions distales des bras longs des chromosomes 9 et 22. Cette translocation aboutit à la formation d'un gène hybride bcr-abl codant pour une protéine à forte activité tyrosine-kinase, responsable de la prolifération maligne.

**REPONSES n°: 5**

L'imatinib est un inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase de la protéine bcr-abl ; il agit donc spécifiquement sur le clone leucémique. La rémission hématologique et cytogénétique est obtenue dans une large majorité des cas en quelques mois. Cependant il existe un risque de rechute correspondant à l'acquisition d'une résistance à l'imatinib. La LMC se transforme alors rapidement en leucémie aiguë de mauvais pronostic.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Propositions de réponses

**REPONSES n°: 1**

La ciclosporine est un immunosuppresseur indiqué chez ce patient qui a subi une greffe rénale. Elle inhibe la production et la libération de lymphokines, notamment d'interleukine 2, en inhibant une protéine intracellulaire : la calcineurine qui joue un rôle important dans l'activation de la transcription des gènes.

Le mycophénolate mofétil, utilisé en association avec la ciclosporine et les corticoïdes est un inhibiteur de la synthèse d'ADN : il inhibe la synthèse "de novo" des nucléotides à base de guanine par le biais de l'inhibition de l'IMP déshydrogénase.

La prednisone est un glucocorticoïde de synthèse utilisé chez ce patient en association avec les 2 médicaments précédents pour diminuer la réponse immunitaire.

La simvastatine est un inhibiteur de l'HMG-Co-A réductase, inhibant la transformation de l'HMG-Co-A en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol. Ce patient présente en effet une hypercholestérolémie.

Le furosémide est un diurétique de l'anse qui inhibe l'effet du cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ , en inhibant la réabsorption de ces ions. Il est utilisé dans le traitement de l'HTA et des oedèmes d'origine cardiaque ou rénale.

L'ISOPTINE® est un inhibiteur calcique à effet cardiaque prédominant. Il est utilisé selon le cas comme antihypertenseur (ce patient est hypertendu), anti-angoreux ou anti-arythmique.

Le COZAAR® est un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Il va donc s'opposer aux effets de l'angiotensine II, puissant agent vasoconstricteur et qui entraîne la libération d'aldostérone (facteur de rétention hydrosodée). Son indication chez ce patient est le traitement de l'HTA.

CALCIDIA® est utilisé pour corriger vraisemblablement l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie de l'insuffisance rénale chronique de ce patient.

**REPONSES n°: 2**

Ce patient présente une élévation des enzymes musculaires CK, ASAT et LDH.

Il existe également une insuffisance rénale (élévation de la créatininémie et de l'urée plasmatique).

Les valeurs normales sont les suivantes :

- CK	30	- 200	UI/L
- Se ASAT	4	- 40	UI/L
- Se LDH	100	- 350	UI/L
- Se ou Pl Créatinine (homme)	60	- 115	$\mu\text{mol/L}$
- Se ou Pl Urée	2,5	- 7,5	$\text{mmol/L}$

**REPONSES n°: 3**

- Rhabdomyolyse
- Insuffisance rénale probablement aiguë

## **EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE SUD**

### **DOSSIER N°: 2 (suite)**

#### **Propositions de réponses**

##### **REPONSES n°: 4**

Dans l'hypothèse d'une origine iatrogène, on peut penser à un effet indésirable de la simvastatine qui présente comme toutes les statines une toxicité musculaire. Il existe de plus une interaction médicamenteuse avec le vérapamil et la ciclosporine qui tous deux diminuent le métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant qui utilise le CYP3A4, vérapamil et ciclosporine se comportant du moins en partie comme des inhibiteurs de ce cytochrome. Le verapamil et la ciclosporine sont également des inhibiteurs de la glycoprotéine P. Il est recommandé d'utiliser des doses plus faibles de simvastatine en cas d'association avec ces 2 médicaments. La toxicité des statines est en effet dose-dépendante. On peut remarquer que 3 semaines après l'arrêt du ZOCOR® les CK sont redevenues normales.

##### **REPONSES n°: 5**

Le NEORAL® se distingue par sa formulation sous forme micronisée qui permet une plus grande dispersion de la ciclosporine qui présente un caractère lipophile marqué.

L'absorption est plus régulière et complète qu'avec SANDIMMUN® et son profil ne dépend pas des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'absorption des aliments (moindre variabilité inter et intra-individuelle).

Un contrôle régulier de la créatininémie doit être systématiquement effectué ainsi qu'un contrôle régulier de la pression artérielle + détermination des concentrations sanguines de ciclosporine sur sang total, avant la prise et 2 heures après la prise.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

## DOSSIER N°: 3

### Propositions de réponses

#### REPONSES n°: 1

Pneumocystose, tuberculose ou mycobactérioses atypiques, toxoplasmose, pneumopathies à cytomégalovirus ou à herpès simplex.

#### REPONSES n°: 2

- Prélèvement d'échantillons biologiques provenant de crachats, de tubages gastriques réalisés le matin à jeun (à répéter 3 fois), de liquide de lavage alvéolaire.

- Réalisation sur les échantillons biologiques d'un examen direct après coloration de Ziehl-Neelsen ou à l'auramine, isolement de *Mycobacterium tuberculosis* (ou autres mycobactéries) par culture sur milieux spécifiques (Lowenstein-Jensen, Coletsos), après décontamination des prélèvements (soude, détergents anioniques ou cationiques) pour inhiber la contamination des milieux de culture par la flore commensale.

- Détection du génome bactérien par PCR.

#### REPONSES n°: 3

Quadrithérapie associant la rifampicine, le pyrazinamide, l'éthambutol et l'isoniazide pendant 2 mois puis bithérapie (rifampicine et isoniazide) pendant au moins 4 mois (6 mois au total).

La quadrithérapie initiale permet de réduire la taille de population bactérienne en réduisant le risque d'émergence de bactéries résistantes. Statistiquement dans une population bactérienne importante des mutants résistants à 1 ou 2 antituberculeux existent. L'utilisation de 4 antibiotiques empêche leur sélection. Ceci ne se justifie plus après 2 mois de traitement car les bactéries résiduelles sont peu nombreuses.

#### REPONSES n°: 4

- prise à jeun le matin, compliance indispensable du fait du risque de résistance bactérienne

- coloration systématique des urines et autres liquides corporels en rouge (rifampicine)

#### REPONSES n°: 5

Rifampicine : réactions d'origine immunoallergique, accidents hépatiques et hématologiques.

Isoniazide : toxicité hépatique type cytolytique, troubles neuro-psychiques (neuropathies périphériques, convulsions...), accidents d'hypersensibilité.

Ethambutol : troubles oculaires à type de névrite optique.

Pyrazinamide : toxicité hépatique type cytolytique, hyperuricémie et arthralgies.

Il est nécessaire de surveiller la fonction hépatique, la fonction rénale (risque d'accumulation de pyrazinamide et d'isoniazide), la concentration d'acide urique.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

### DOSSIER N°: 3 (suite)

#### Propositions de réponses

##### **REPONSES n°: 6**

La rifampicine est un puissant inducteur du cytochrome p450 (isoforme 3A4) et va donc accélérer le métabolisme des antirétroviraux métabolisés par cette voie, en particulier des antiprotéases et à un moindre niveau des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'association rifampicine et antiprotéases est donc en principe contre-indiquée. Elle peut être substituée par une autre rifamycine, la rifabutine, sous réserve d'un dosage de ces substances. Il y a en effet augmentation des concentrations de la rifamycine (inhibition compétitive du métabolisme) et baisse de celle de l'antiprotéase.

En pratique :

- soit utilisation d'une trithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques
- soit augmenter les doses d'antiprotéases et ajouter du ritonavir comme booster en diminuant les doses de rifamycine.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.



**DOSSIER N°: 3**

**Propositions de réponses**

**REPONSES n°: 1**

Il n'existe pas d'anomalie évidente de développement des cellules hématopoïétiques, au vu de la numération-formule sanguine, et l'hyperleucocytose, due à une augmentation du nombre de polynucléaires, peut être liée à l'épisode infectieux en cours (fièvre persistante). La concentration en immunoglobulines sériques, et la réponse aux antigènes vaccinaux (diphtérie, tétanos) permettent d'exclure un déficit de l'immunité spécifique, en particulier humorale. Le type d'infections, bactériennes récidivantes, et leur localisation (abcès), orienteront le diagnostic vers une anomalie des cellules phagocytaires. Cette anomalie est fonctionnelle, les cellules étant par ailleurs en nombre normal voire augmenté.

**REPONSES n°: 2**

Les cellules phagocytaires interviennent en première ligne pour assurer l'immunité innée (non spécifique), lors d'une agression autorisant la pénétration d'un microorganisme. Elles sont recrutées au cours de la réaction inflammatoire, provoquée par l'agression, et migrent sur le site en réponse aux différents facteurs chimiotactiques libérés localement, en se déplaçant par adhérence aux cellules endothéliales (transmigration) puis à la matrice extracellulaire.

Elles internalisent les microorganismes et débris cellulaires sur le site de l'inflammation, et les dégradent. Elles possèdent des propriétés bactéricides (NADPH-oxydase, protéines cationiques, défensines) et des systèmes enzymatiques capables de dégrader le "matériel internalisé". La phagocytose est facilitée par l'intervention de récepteurs membranaires : récepteurs de composants génériques des microorganismes (PPRs dont les Toll-like receptors, récepteurs de mannose, de fMLP), ou d'opsonines (récepteurs du complément et FcR), qui activent les fonctions des cellules phagocytaires : phagocytose, bactéricidie, et la libération de médiateurs - médiateurs lipidiques et cytokines - impliqués dans le recrutement d'autres cellules. Ces fonctions sont stimulées dans le cadre d'une réaction immunitaire spécifique - adaptative - par les cytokines sécrétées par des lymphocytes T, telles que l'IFN $\gamma$ .

**REPONSES n°: 3**

On explore la phagocytose des leucocytes du sang par la mesure de leur capacité d'englober des particules, billes de latex, levures ou bactéries, "visibles" après coloration des suspensions cellulaires sur lame, ou conférant une fluorescence aux cellules qui les ont phagocytés, mesurable en cytofluorométrie, dans le cas de bactéries fluorescentes.

Les propriétés bactéricides (activité des oxydases) sont appréciées par le test de réduction du NBT (nitrobleu de tétrazolium) en précipité bleu (formazan) après coloration des cellules au MGG ; ou mieux, par la réduction de la dihydrorhodamine en un composé fluorescent détectable en cytofluorométrie, sous l'action des formes réactives de l'oxygène (FRO) libérées dans les cellules activées par la phagocytose de bactéries, ou par des activateurs non spécifiques (type PMA). La production des FRO peut également être quantifiée par mesure de chimiluminescence.

Pour mesurer le chimiotactisme, les suspensions de leucocytes sont soumises au pouvoir attractant de substances chimiotactiques (tels que fMLP, zymosan...) introduites dans la gélose recouvrant le support sur lequel s'effectue le déplacement, à partir du puits de dépôt des cellules ; ou dans le puits vers lequel les cellules se précipiteront en empruntant les pores de la membrane qui les sépare.

Il est également possible d'étudier le niveau d'expression des molécules d'adhérence (les intégrines) qui conditionnent les déplacements et le recrutement des cellules par interaction avec leurs ligands sur les cellules endothéliales et/ou la matrice extracellulaire. L'analyse est réalisée en immunofluorescence indirecte, à l'aide d'anticorps spécifiques des "marqueurs" recherchés, couplée à une analyse cytofluorométrique.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE SUD

## DOSSIER N°: 3 (suite)

### Propositions de réponses

L'étude des capacités de production de cytokines ne se justifie pas ici : les dosages visent plutôt à l'inverse à rechercher des productions excessives ou inappropriées (dosage des cytokines pro-inflammatoires) dans les réactions d'hypersensibilité plus que dans les déficits immunitaires.

#### **REPONSES n°: 4**

Les infections fatales pour les frères de Marc, dans leur plus jeune âge, évoquent une maladie génétique, affectant préférentiellement les garçons, et vraisemblablement liée à l'X puisque ses 2 soeurs sont en bonne santé ; et la naissance par césarienne permet de réduire le risque infectieux dès les premières heures de la vie. La survenue d'abcès à répétition, dus à des staphylocoques, avec une concentration normale des immunoglobulines sériques permettant d'exclure un déficit de l'immunité humorale, suggère une atteinte des cellules phagocytaires.

Leur nombre étant normal, voire augmenté par le syndrome infectieux, il s'agit d'une atteinte fonctionnelle et non pas de développement, vraisemblablement la granulomatose septique.

Les anomalies génétiques responsables portent sur l'un ou l'autre des gènes codant les composants de la NADPH-oxydase. L'anomalie la plus fréquente (50% des cas) touche le gène codant l'un des composants du cyt b558, (p91phox) qui est situé sur le chromosome X.

#### **REPONSES n°: 5**

- A la naissance, traitement antimicrobien approprié et mesures de prophylaxie.
- Prophylaxie à long terme par Pénicilline M plus antifongique. Toutefois, on observe en général une réponse médiocre aux antibiotiques, liée à une mauvaise pénétration intracellulaire de ces derniers (probablement en relation avec le déficit enzymatique). Le traitement des infections aiguës doit être poursuivi au moins huit semaines.
- Interféron gamma (Imukin®), mais résultats décevants.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

**DOSSIER N°: 4**

**Propositions de réponses**

**REPONSES n°: 1**

La natrémie et les protéines totales sont normales.

La kaliémie, la glycémie et la créatininémie sont augmentées.

La chlorémie, le CO<sub>2</sub> total et la clairance de la créatinine sont diminués.

Quelle que soit la formule de calcul utilisée, le trou anionique plasmatique est augmenté. Par exemple,  $Na - (Cl + CO_2t) = 35 \text{ mmol/L}$  (valeurs usuelles : 10 - 20 mmol/L). La baisse du CO<sub>2</sub> total associée à l'hyperkaliémie signe la présence d'une acidose métabolique.

**REPONSES n°: 2**

- Traitement de l'insuffisance cardiaque :

Cordipatch®(dérivé nitré par voie transcutanée) - Coversyl® 2 mg (inhibiteur de l'enzyme de conversion)- Digoxine® (hétéroside tonocardiaque)- Aldalix®(association d'un diurétique épargneur de potassium antialdostérone = spironolactone et d'un diurétique de l'anse hypokaliémiant = furosémide).

- Traitement de l'insuffisance respiratoire :

Oxygène et Oxéol® 10 mg (bronchodilatateur bêta-stimulant)

Bronchokod® (mucolytique)

- Prévention de la maladie thrombo-embolique :

Sintrom® 4 mg (anticoagulant oral, antivitamine K)

- Traitement du diabète de type 2 :

Glucophage® 850 mg (antidiabétique oral de la famille des biguanides)

- Prévention des lésions gastroduodénales iatrogènes :

Mopral®(antisécrétoire gastrique du groupe des inhibiteurs de la pompe à protons)

- Traitement de l'hypercholestérolémie :

Zocor® 40 mg (simvastatine, normolipémiant de la classe des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase).

**REPONSES n°: 3**

Le Glucophage® 850 mg est contre-indiqué chez ce patient en raison de son insuffisance cardiaque, respiratoire et rénale. En effet, l'insuffisance rénale expose à un risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique caractérisée : trou anionique important. L'insuffisance cardiaque et l'insuffisance respiratoire provoquent une hypoxie majorant le risque d'acidose lactique.

Aldalix® est CI en cas d'insuffisance rénale sévère en raison de la présence de spironolactone. L'insuffisance rénale du patient nécessite une réduction de la posologie de l'Oxéol®. Le patient ne doit prendre qu'un demi comprimé par jour.

Mopral® : le patient n'a pas d'antécédents ulcéreux et les médicaments prescrits n'ont pas de toxicité digestive. On peut donc remettre en question la prévention des lésions ulcéreuses. De plus, dans l'indication préventive, une posologie de 40 mg/jour de Mopral® semble trop élevée, il faudrait passer à 20 mg/jour.

La digoxinémie est trop élevée en raison de l'insuffisance rénale du patient et la posologie de digoxine devrait être diminuée (1/2 cp/j ou 1 cp/j Hémigoxine®).

Sintrom 4 mg : l'INR trop élevé (zone thérapeutique comprise entre 2 et 3 pour la maladie thromboembolique) devrait conduire à diminuer la posologie de Sintrom®.

Remarque : l'action du SINTROM® persiste 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement.

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

### DOSSIER N°: 4 (suite)

#### Propositions de réponses

##### REPONSES n°: 4

Diurétiques hypokaliémiants/Coversyl® 2 mg :

Synergie d'action hypotensive (les diurétiques provoquent une élimination rénale de Na qui induit une augmentation de l'ARP (activité rénine plasmatique) qui majore l'effet vasodilatateur des IEC). Il existe un risque d'hypotension uniquement lors de l'instauration du traitement (posologies progressivement croissantes) ce qui n'est pas le cas de Mr B.

Spironolactone/Coversyl : risque d'hyperkaliémie. Surveillance de la kaliémie.

Digoxine® 0,25 mg/diurétiques hypokaliémiants :

Risque d'hypokaliémie augmentant les effets toxiques de la digoxine.  
Surveillance de la kaliémie.

Glucophage® 850 mg/diurétiques :

Augmentation du risque d'acidose lactique causée par la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques.

##### REPONSES n°: 5

Il s'agit de Coversyl®, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui dégrade également la bradykinine, celle-ci étant impliquée dans la survenue de la toux.

##### REPONSES n°: 6

Le fluconazole étant un puissant inhibiteur enzymatique, il y a donc risque

- d'augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine par diminution de son métabolisme hépatique avec risque de rhabdomyolyse;
- d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant et donc du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

**Propositions de réponses**

**REPONSES n°: 1**

Schistosoma mansoni  
Embranchement des Plathelminthes  
Classe des Trématodes

**REPONSES n°: 2**

Examen parasitologique des selles.

**REPONSES n°: 3**

- Frottis fécal épais, éclairci à la glycérine (1/2)  
- Oeufs : ovales, environ 150 x 60 µm, éperon latéral développé, oeuf vivant embryonné (miracidium)  
Toujours vérifier la viabilité de l'oeuf (observation du miracidium, test d'éclosion).

**REPONSES n°: 4**

Examen d'une biopsie de la muqueuse rectale.

**REPONSES n°: 5**

- Furcocercaire  
- Pénétration transcutanée à la faveur d'une baignade en eau douce.

**REPONSES n°: 6**

- Afrique  
- Amérique du Sud.

**REPONSES n°: 7**

Entamoeba histolytica.

**REPONSES n°: 8**

Praziquantel (BILTRICIDE®)

**REPONSES n°: 9**

- Hypertension portale  
- Rupture de varices oesophagiennes  
- Cirrhose "parasitaire".

**REPONSES n°: 10**

- Présence d'oeufs morts et/ou calcifiés  
- Oeufs noirâtres dont l'embryon est mort ou a disparu.

# EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

## DOSSIER N°: 5

### Propositions de réponses

#### REPONSES n°: 1

Les valeurs des paramètres biochimiques et d'hémostase : glucose, créatinine, sodium, potassium, CO<sub>2</sub> total, transaminases, bilirubine, complexe prothrombinique (=TP) sont dans les normales (valeurs usuelles).

L'analyse toxicologique confirme la prise de Benzodiazépine (le nitrazépam sûrement) et de Paracétamol.

#### REPONSES n°: 2

L'antidote des intoxications au paracétamol est la N-acétylcystéine (NAC) qui peut entrer facilement dans l'hépatocyte et servir de précurseur à la synthèse hépatique du glutathion réduit (GSH). Le GSH peut capter le métabolite toxique du paracétamol (N-acétyl-p-benzoquinone imine) (=NAPBQI). En cas de prise massive, les quantités hépatiques en GSH sont épuisées, la voie du GSH est donc débordée et la concentration en NAPBQI augmentée. La NAPBQI va alors se fixer sur les protéines hépatiques et induire une nécrose hépatocytaire.

La NAC peut être donnée par voie orale (140 mg/kg en dose de charge puis 70 mg/kg toutes les 4 heures) ou par voie IV (150 mg/kg en dose de charge puis 50 mg/kg en 4 heures...)

La voie IV s'impose en cas de prise de charbon activé ou de vomissements.

Ce traitement doit être initié le plus rapidement possible (en principe avant la 10<sup>ème</sup> heure après la prise) mais il s'est montré efficace même en cas d'instauration plus tardive. C'est l'importance de la paracétamolémie (en fonction du temps) qui fait poursuivre ou non ce traitement.

#### REPONSES n°: 3

L'intérêt du dosage de la 2<sup>ème</sup> paracétamolémie est de calculer la demi-vie du paracétamol car l'heure de la prise toxique n'est pas connue avec certitude, donc la 1<sup>ère</sup> paracétamolémie ne peut être interprétée en fonction du nomogramme de référence (correspondant à une demi-vie de 4 heures).

#### REPONSES n°: 4

La cytololyse hépatique va : augmenter les transaminases (avec ALAT > ASAT), avec un maximum à J3, J4. L'atteinte hépatique va diminuer le TP : diminution de synthèse des facteurs du complexe prothrombinique.

Les bicarbonates pourront baisser en cas d'acidose lactique (avec hyperkaliémie éventuelle) qui peut survenir dans les intoxications sévères.

En cas d'atteinte rénale, la créatininémie augmentera.

Baisse de la glycémie, ictère, coagulation intravasculaire disséminée en cas d'hépatite fulminante.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

**DOSSIER N°: 5 (suite)**

**Propositions de réponses**

**REPONSES n°: 5**

- La consommation chronique et excessive d'éthanol abaisse le seuil d'apparition des lésions hépatiques dues au paracétamol. Une dose thérapeutique peut être toxique. Certaines isoformes du cytochrome P450 (2E1 et 1A2) sont induites et il en résulte une synthèse plus importante de métabolite toxique. De plus, à cela, s'ajoute chez ces patients une baisse fréquente des réserves en glutathion.

- L'intoxication alcoolique aiguë associée à l'intoxication par le paracétamol ne constitue pas un risque supplémentaire d'hépatotoxicité. En effet il y a compétition métabolique au niveau du cytochrome P450 entre l'éthanol et le paracétamol. La quantité de NAPBQI produite est ainsi réduite. L'intoxication alcoolique aiguë serait plutôt protectrice.

**REPONSES n°: 6**

De l'ordre de 10 g.

**Propositions de réponses**

**REPONSES n°: 1**

- Augmentation de la créatininémie (N entre 45 et 105  $\mu\text{mol/L}$ ) par baisse de la filtration glomérulaire
- Augmentation de l'urée plasmatique (N entre 2,5 et 7,5  $\text{mmol/L}$ ) liée à la rétention des composés azotés chez l'insuffisant rénal chronique (IRC)
- Diminution de la calcémie (N entre 2,25 et 2,62  $\text{mmol/L}$ ) et augmentation de la phosphorémie (N entre 30 et 40  $\text{mg/L}$  ou entre 0,95 et 1,25  $\text{mmol/L}$ ). L'IRC entraîne une diminution de formation du calcitriol, métabolite actif de la vitamine D, et donc une diminution de l'absorption intestinale du calcium ce qui entraîne une hypocalcémie.

L'hyperphosphorémie est liée à la diminution de l'élimination de phosphore par les reins chez l'IRC. Une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie apparaît par la suite.

- Diminution de l'hémoglobine (normal femme : 120 à 150  $\text{g/L}$ ). La CCMH est normal (N entre 32 et 35 %) et le VGM normal (N entre 80 et 100  $\text{fL}$ ) ; il s'agit d'une anémie normochrome, normocytaire s'expliquant par la baisse de production d'érythropoïétine par le rein dans le cadre de l'IRC.

**REPONSES n°: 2**

- Le furosémide est un diurétique de l'anse de Henlé, il inhibe le cotransport  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  au niveau de la partie ascendante : à ce niveau, il exerce donc un effet natriurétique. Il facilite donc l'excrétion du sodium chez l'IRC, il lutte aussi contre l'HTA (16/10 ici) et les oedèmes d'origine rénale. Il permet ainsi de limiter l'aggravation de l'IRC par diminution de la tension artérielle, ainsi que l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive liée à la rétention hydrique.

**REPONSES n°: 3**

- L'hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique est peu efficace lorsque la fonction rénale est altérée. Il est contre indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30  $\text{mL/min}$ .

- La spironolactone, diurétique antialdostérone, est contre indiquée en cas d'IRC terminale (Cl créatinine inférieure à 30  $\text{mL/min}$ ) car elle risque d'entraîner une forte hyperkaliémie

**REPONSES n°: 4**

Le cilazapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine, il s'oppose à la formation de l'angiotensine II fortement vasoconstrictrice. Secondairement la production d'aldostérone est inhibée, ce qui entraîne une diminution de la rétention hydrosodée. D'autre part les IEC empêchent la dégradation de la bradykinine qui exerce une action vasodilatatrice.

Dans l'IRC, les IEC ont un rôle néphroprotecteur potentiel du fait de la diminution de la pression intraglomérulaire.

Chez les sujets déshydratés et/ou sous diurétiques et/ou souffrant de sténose bilatérale de l'artère rénale, on observe une forte stimulation du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA). Le blocage brutal du SRAA par un IEC peut entraîner une aggravation rapide de l'IR par une vasodilatation brutale des artères rénales, entraînant une chute rapide du débit de filtration glomérulaire. Il faut donc toujours débuter par des faibles doses d'IEC et surveiller la kaliémie (risque d'hyperkaliémie) et la clairance de la créatinine (risque de diminution de la clairance de la créatinine).



## **EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE SUD**

### **DOSSIER N°: 5 (suite)**

#### **Propositions de réponses**

##### **REPONSES n°: 5**

Le carbonate de calcium permet de réaliser une chélation du phosphore au niveau intestinal (formation de phosphate de calcium insoluble), elle permet de prévenir l'hyperphosphorémie, observée classiquement chez l'IRC.

L'administration de carbonate de calcium permet en plus de réaliser une supplémentation calcique pour lutter contre l'hypocalcémie.

Chez l'IRC pour limiter la déminéralisation osseuse et les lésions d'ostéodystrophie d'origine rénale, la supplémentation calcique est donc réalisée au moment des repas.

##### **REPONSES n°: 6**

- Déficit d'hydroxylation de la vitamine D par le rein,
- Augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne secondairement à l'hypocalcémie.

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.