

ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2001

Premier dossier N° 1326

ÉNONCÉ

Un jeune homme de 23 ans, aux antécédents d'alcoolisme chronique et de recours à des drogues illicites, est amené à 12h30 au service des urgences d'un CHU par ses parents, chez qui il résidait depuis plusieurs semaines. Laissé seul le matin vers 7h30 pour bricoler dans le garage familial, il a été retrouvé vers 12 heures, prostré, somnolent et tenant des propos incohérents. Un bidon ouvert, contenant de l'antigel, avait été remarqué dans le local.

L'examen clinique révèle un sujet léthargique, ataxique, répondant faiblement aux stimuli. L'haleine ne révèle pas d'odeur alcoolique. La pression artérielle est à 190/90 mmHg, le rythme cardiaque à 128 battements/min et la respiration à 30/min.

Un rapide bilan toxicologique (éthanol, méthanol, barbituriques, salicylés, psychotropes) est négatif.

Le bilan biologique donne les résultats suivants:

Sg Leucocytes.....	12,5	G/L
Sg Érythrocytes.....	4,7	T/L
Sg Hématocrite.....	0,44	
Sg Hémoglobine.....	152	g/L
SgA pH (à 37°C).....	7,17	
SgA pO ₂	120	mmHg
SgA pCO ₂	13	mmHg
Pl Sodium.....	144	mmol/L
Pl Potassium.....	5,6	mmol/L
Pl Chlorure.....	105	mmol/L
Pl Calcium.....	1,97	mmol/L
Pl CO ₂ total.....	4	mmol/L
Se Créatinine.....	230	µmol/L
Se Protéines.....	72	g/L
Se Créatine kinase (30°C SFBC).....	266	UI/L

Le sujet n'est pas diabétique. Le lendemain de l'hospitalisation apparaît une oligurie ; il est noté une protéinurie modérée. Le sédiment urinaire présente quelques hématies et des cristaux d'oxalate de calcium.

QUESTION N° 1 : Commenter le tableau clinique.

QUESTION N° 2 : Formuler une hypothèse étiologique. Justifier votre réponse, en vous appuyant notamment sur les données du bilan biologique et en les rapportant au métabolisme de l'agent causal vraisemblable.

QUESTION N° 3 : Quelle(s) recherche(s) complémentaire(s) permettrai(en)t de confirmer l'hypothèse ?

QUESTION N° 4 : Quelle est la démarche thérapeutique ? Justifier.

QUESTION N° 5 : Quelle pourrait être l'évolution de ce patient ?

Deuxième dossier N° 1333

ÉNONCÉ

Monsieur X., 35 ans, ingénieur en poste en Afrique centrale, consulte à l'occasion d'un voyage en France. Il se plaint d'une fatigue chronique, accompagnant un amaigrissement, et plus récemment de l'apparition de lésions buccales (dépôts blanchâtres). La recherche d'une contamination par le VIH s'avère positive.

QUESTION N° 1 : Sur quelle(s) méthode(s) repose le diagnostic de l'infection par le VIH ?

QUESTION N° 2 : L'examen des lésions buccales révèle une mycose retrouvée également au niveau de l'œsophage. Quelle est cette mycose très fréquente dans l'infection par le VIH ? Quel en est l'agent responsable probable et quels sont les examens mis en œuvre pour l'identifier ?

QUESTION N° 3 : Quels sont les médicaments habituellement proposés pour traiter cette mycose ? Préciser les formes pharmaceutiques utilisées.

QUESTION N° 4 : La symptomatologie est évocatrice de l'évolution de l'infection à VIH. Quel(s) examen(s) peut (peuvent) apporter des informations sur le statut virologique et immunologique du patient ?

QUESTION N° 5 : Comment surveille-t-on le traitement, et quels sont les critères d'efficacité à retenir ?

QUESTION N° 6 : Une trithérapie antivirale est instaurée, incluant de l'AZT. A quelle classe thérapeutique appartient ce médicament, quelle est sa cible ? Quelles sont les différentes raisons qui peuvent conduire à l'arrêt de l'AZT ?

QUESTION N° 7 : Dans les mois qui suivent, le patient développe une encéphalite. Quel protozoaire peut être responsable, et comment l'expliquez-vous ?

QUESTION N° 8 : Quelle stratégie thérapeutique peut être adoptée chez ce patient, face à l'encéphalite parasitaire ?

QUESTION N° 9 : Quel est le traitement utilisé en prophylaxie primaire de l'encéphalite parasitaire ?

Premier dossier N° 1286

ÉNONCÉ

Une femme de 38 ans consulte son médecin en raison d'une asthénie associée à une anorexie et à une perte de poids. L'hémogramme réalisé montre les résultats suivants :

Sg Érythrocytes :	4,2	T/L
Sg Hémoglobine :	135	g/L
Sg Hématocrite :	0,40	
Sg Thrombocytes :	480	G/L
Sg Leucocytes :	137	G/L

Formule leucocytaire : (valeur relative)

Polynucléaires neutrophiles :	0,42	Métamyélocytes :	0,24
Polynucléaires éosinophiles :	0,06	Myélocytes :	0,12
Polynucléaires basophiles :	0,05	Promyélocytes :	0,05
Lymphocytes :	0,02	Myéloblastes :	0,03
Monocytes :	0,01		

Le médecin note une augmentation de volume de la rate mais pas d'adénopathie.

QUESTION N° 1 : Commenter les résultats de l'hémogramme.

QUESTION N° 2 : Préciser les éléments clinico-biologiques permettant l'orientation diagnostique la plus probable.

QUESTION N° 3 : Quels sont les examens indispensables au diagnostic et les résultats probables dans le cas de l'affection soupçonnée ?

QUESTION N° 4 : Quels sont les moyens thérapeutiques utilisables ?

QUESTION N° 5 : Quel est le risque majeur de l'affection ?

Deuxième dossier N° 1354

ÉNONCÉ

Madame Y. M., 35 ans, 51 kg pour 1,65 m, consulte pour des gonflements des articulations des mains, persistant depuis plusieurs semaines. La patiente se plaint également de douleurs articulaires, maximales au réveil, entraînant une raideur matinale et qui cèdent habituellement dans la journée. Ces manifestations douloureuses qui concernent les mains, les poignets et plusieurs articulations des pieds sont apparues après la naissance de son deuxième enfant. Elle avait déjà présenté des symptômes similaires mais de moindre importance avant sa dernière grossesse, qui avaient cédé spontanément lorsqu'elle s'était trouvée enceinte. Depuis la naissance de son fils, elle rencontre à nouveau des difficultés pour réaliser les tâches qui requièrent une bonne coordination des gestes, comme le tricot, son passe-temps favori. Les manifestations sont associées à une discrète altération de l'état général, avec fébricule à 38°C, et asthénie. Le bilan radiographique est normal ; le bilan biologique donne les résultats suivants :

Sg Hémoglobine :	101 g/L
Sg Erythrocytes :	3,9 T/L
Sg Hématocrite :	37 %
Sg Plaquettes :	600 G/L
Sg Leucocytes :	12,2 G/L
Polynucléaires neutrophiles :	9,2 G/L
Polynucléaires éosinophiles :	0,3 G/L
Polynucléaires basophiles :	0
Lymphocytes :	2,1 G/L
Monocytes :	0,6 G/L
Vitesse de sédimentation :	35 mm (1 ^{re} heure)
CRP (protéine C réactive) :	18 mg/L
Protéinogramme :	
Protéines totales :	75,8 g/L
Électrophorèse des protéines :	
• Albumine :	34,9 g/L
• α_1 globulines :	2,2 g/L
• α_2 globulines :	12 g/L
• β globulines :	7,6 g/L
• γ globulines :	19,1 g/L

QUESTION N° 1 : Commenter les résultats du bilan biologique.

QUESTION N° 2 : Devant ce tableau évocateur d'une polyarthrite rhumatoïde (PR), une recherche de facteurs rhumatoïdes est demandée. Qu'est-ce que recouvre le terme facteurs rhumatoïdes et quelles sont les méthodes utilisées pour leur détection ? Quel en est l'intérêt diagnostique ?

QUESTION N° 3 : Après trois mois de traitement à visée symptomatique, associant paracétamol (DAFALGAN® 2 g/j) et un anti-inflammatoire non stéroïdien (VOLTARÈNE LP®), et de fond par PLAQUENIL®, la patiente retourne chez le médecin. Les douleurs ont disparu, mais les atteintes articulaires affectent maintenant les genoux. On remplace alors le PLAQUENIL® par l'ALLOCHRYSSINE® IM, une injection par semaine. Quels sont les effets indésirables de ce traitement de fond et les mécanismes habituellement mis en cause? Quelle surveillance biologique doit-on impérativement mettre en place?

QUESTION N° 4 : A ce traitement de fond sera associée une corticothérapie orale à faible dose (SOLUPRED® 10 mg/j). Justifier l'indication des corticoïdes à ce stade de la maladie, et indiquer les précautions d'emploi.

QUESTION N° 5 : Après un an de traitement, Madame Y... M... ne va pas bien. Elle est dépressive, souffre de douleurs la réveillant parfois la nuit et qui touchent maintenant les 2 poignets, les épaules, les genoux et l'avant pied droit. La marche est devenue difficile. Du fait de son inefficacité à contrôler la progression de la maladie, visualisée par les images radiographiques qui montrent des signes d'érosion osseuse au niveau de plusieurs articulations des mains, la chrysothérapie sera arrêtée et remplacée par sulfasalazine : (SALAZOPYRINE®) 2 g/j, dose atteinte par paliers, en un mois, au bout duquel apparaissent des éruptions cutanées, ainsi qu'une toux avec dyspnée. Quelle peut être l'origine de ces manifestations, et quelle est la conduite à tenir?

QUESTION N° 6 : Vers quelle famille de médicaments est-on en droit de se tourner, devant cette forme d'aggravation rapide (réfractaire au traitement de fond). Exposer brièvement les mécanismes d'action des médicaments utilisables sur la base d'arguments physiopathologiques.

Premier dossier N° 1307

ÉNONCÉ

Une jeune femme de 19 ans vient consulter pour un état fébrile, associé à une angine et une asthénie persistante. L'examen clinique met en évidence la présence d'une angine érythémato-pultacée, d'adénopathies cervicales et d'une discrète splénomégalie. Le bilan biologique donne les résultats suivants :

ALAT (30°C SFBC) :	113	UI/L
ASAT (30°C SFBC) :	74	UI/L
Phosphatase alcaline (30°C SFBC) :	200	UI/L
Bilirubine totale :	30	µmol/L
Bilirubine conjuguée :	28	µmol/L
Érythrocytes :	4,3	T/L
Leucocytes :	15,4	G/L
Formule leucocytaire :		
• polynucléaires neutrophiles :	0,15	
• polynucléaires éosinophiles :	0,00	
• polynucléaires basophiles :	0,00	
• lymphocytes :	0,49	
• monocytes :	0,04	
• lymphocytes hyperbasophiles :	0,32	
Thrombocytes :	200	G/L

QUESTION N° 1 : Commenter les données du bilan biologique. Quelle(s) étiologie(s) virale(s) peut(vent) être évoquée(s) en tenant compte de ces données et des signes cliniques?

QUESTION N° 2 : Les sérologies virales suivantes ont été effectuées :

- Antigène HBs : négatif
 - Anticorps anti-HBc (IgG et IgM) : négatif
 - Anticorps anti-HBs : positif
 - MNI-test : positif
 - Anticorps anti-CMV (IgG et IgM) : négatif
- Commenter ces résultats.

QUESTION N° 3 : Quel traitement peut-on proposer à cette patiente ? Une prescription d'antibiotique vous paraît-elle justifiée ?

QUESTION N° 4 : Trois semaines après, un hémogramme de contrôle montre un nombre d'érythrocytes identique, de leucocytes à 11 G/L (avec correction partielle de la formule leucocytaire) et de thrombocytes à 50 G/L. Commenter cette évolution. Indiquer la conduite à tenir.

QUESTION N° 5 : En admettant que tous les examens de sérologie virale réalisés aient donné des résultats négatifs et que cette jeune femme ait eu un rapport sexuel non protégé environ 3 semaines avant le début des symptômes, quelle autre étiologie aurait pu être suspectée ? Quel(s) examen(s) complémentaire(s) aurait-il alors fallu réaliser ?

Deuxième dossier N° 1342

ÉNONCÉ

Dans une crèche, une puéricultrice remarque que plusieurs enfants dorment mal pendant la sieste et présentent des épisodes diarrhéiques.

Le médecin prescrit des examens de selles. Seuls, les examens parasitologiques s'avèrent positifs et révèlent une épidémie de giardiase.

QUESTION N° 1 : Sur quel(s) élément(s) peut-on poser le diagnostic ?

QUESTION N° 2 : Décrire la forme infestante de ce parasite.

QUESTION N° 3 : Dans certaines selles, on identifie en outre *Enterobius vermicularis*. A quel groupe zoologique appartient ce parasite et de quelle parasitose est-il responsable ?

QUESTION N° 4 : A quel(s) stade(s) a pu être identifié *E. vermicularis* ?

QUESTION N° 5 : Quel est le meilleur examen parasitologique permettant de déterminer la prévalence d'*Enterobius vermicularis* dans la crèche ?

QUESTION N° 6 : Quel(s) médicament(s) utilise-t-on pour traiter la giardiase ?

QUESTION N° 7 : Citer 2 médicaments actifs sur *E. vermicularis*.

QUESTION N° 8 : Donner la conduite du traitement et les règles prophylactiques contre *E. vermicularis*.

Premier dossier N° 1271

ÉNONCÉ

Madame J, 42 ans, consulte pour amaigrissement de 6 kg en 2 mois et tendance dépressive. L'interrogatoire retrouve la notion d'une hystérectomie à l'âge de 26 ans pour fibrome. Aucun autre antécédent médical ou chirurgical n'est retrouvé.

Examen clinique :

Poids : 49 kg, taille : 1,58 m, tension artérielle : 130/80 mmHg, pouls : 140/min régulier. Le corps thyroïde, à la palpation, est augmenté de volume dans son ensemble et homogène.

QUESTION N° 1 : Quels signes fonctionnels et physiques recherchez-vous pour étayer le diagnostic d'une éventuelle hyperthyroïdie ?

QUESTION N° 2 : Quels examens biologiques hormonaux demandez-vous dans un but diagnostique ? Quels résultats obtenez-vous (sens de variations) ?

QUESTION N° 3 : Une scintigraphie thyroïdienne à l'iode 131 est pratiquée : elle montre un goitre homogène (un corps thyroïde opacifié de façon homogène). Quelle est l'étiologie probable de cette dysthyroïdie ? Quel en est le mécanisme ?

QUESTION N° 4 : Quels sont les traitements envisagés ? Quelle est la surveillance thérapeutique envisagée et par quels examens ?

Deuxième dossier N° 1282

ÉNONCÉ

Une jeune femme de 20 ans, sans antécédent, se plaint de douleurs du bas ventre, de mictions fréquentes et de brûlures au moment de celles-ci. La température est à 37°C.

Un traitement par ofloxacine (MONOFLOCET®) est prescrit en dose unique de 400 mg. Un examen cytbactériologique des urines est prescrit pour être pratiqué au bout de 5 jours. Les douleurs et les troubles mictionnels disparaissent suite au traitement.

QUESTION N° 1 : De quelle pathologie paraît-il s'agir ? Quel est le germe le plus fréquemment en cause dans de telles circonstances ? En donner les principales caractéristiques.

QUESTION N° 2 : A quelle famille d'antibiotique appartient l'ofloxacine ? Discuter le choix du médicament prescrit et les modalités de prescription.

QUESTION N° 3 : Quels résultats doit-on obtenir à l'examen cytbactériologique des urines pour affirmer que le traitement a été efficace ?

QUESTION N° 4 : Si cette jeune femme était enceinte, le traitement serait-il le même ? Sinon, quelle serait l'antibiothérapie la plus appropriée ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 5 : Quels sont, de manière générale, les effets indésirables principaux et les contre-indications de l'ofloxacine ? Quelle mise en garde faut-il formuler auprès du patient ?

QUESTION N° 6 : Quelles règles hygiéno-diététiques doivent être suivies afin de favoriser le succès du traitement et prévenir les récurrences ?

Premier dossier N° 1287

ÉNONCÉ

Un enfant de 4 ans, Jean Pierre, aîné d'une petite sœur en bonne santé, subit un bilan d'hémostase avant une appendicectomie. Ce bilan comprend les tests suivants :

- Temps de saignement (technique d'IVY incision)
- Numération des thrombocytes
- Taux du complexe prothrombinique
- Temps de céphaline activée (malade/témoin)
- Fibrinogène

En raison d'anomalies constatées dans ce bilan, des examens complémentaires sont réalisés, conduisant à un diagnostic d'hémophilie A chez ce jeune patient.

QUESTION N° 1 : Compléter le bilan d'hémostase indiqué ci-dessus, en précisant pour chaque test le résultat (valeur chiffrée et unités) compatible avec un diagnostic d'hémophilie A

QUESTION N° 2 : Suite au diagnostic d'hémophilie A révélé par le bilan d'hémostase, quelles manifestations cliniques va rechercher l'interrogatoire qui conforteront le diagnostic ?

QUESTION N° 3 : Quel mode de raisonnement concernant la recherche d'une cause d'anomalie de la voie intrinsèque peut avoir conduit au diagnostic d'hémophilie A ?

QUESTION N° 4 : L'interrogatoire vous apprend que le grand-père maternel, aujourd'hui décédé, présentait aussi des signes hémorragiques mineurs. Quelle est la probabilité pour que la tante maternelle de cet enfant soit conductrice d'hémophilie ?

QUESTION N° 5 : S'agissant d'une hémophilie A modérée, quel est le médicament indiqué en première intention pour prévenir ou traiter une hémorragie ? Préciser son mécanisme d'action et ses précautions d'emploi.

QUESTION N° 6 : Quels sont les traitements substitutifs actuellement disponibles en France en ce qui concerne l'hémophilie A et les risques liés à ces traitements ?

Deuxième dossier N° 1316

ÉNONCÉ

Un sportif de 25 ans, pratiquant régulièrement du football en club, ressent depuis plusieurs semaines une douleur au gros orteil du pied droit. A peine gênante au départ et attribuée à la pratique du sport, cette douleur commence à limiter son activité sportive et est aussi ressentie lors du port de chaussures de ville. Cet homme constate par ailleurs une modification de l'ongle de cet orteil.

Il va consulter son médecin traitant. A l'examen, l'ongle du gros orteil droit apparaît épaissi dans son tiers distal et friable à l'extrémité du bord libre. Suspectant une étiologie fongique, le praticien adresse le patient à un laboratoire pour prélèvement unguéal et recherche de mycose.

QUESTION N° 1 : Quelles sont les modalités de prélèvements des lésions ?

QUESTION N° 2 : Lors du prélèvement, le biologiste constate des fissures inter-orteils qu'il prélève également. Quel est l'agent pathogène le plus souvent incriminé dans ce type de lésions ?

QUESTION N° 3 : Quelles sont les différentes étapes de l'examen mycologique de ces prélèvements ?

QUESTION N° 4 : Quel est le délai pour l'isolement et l'identification par le laboratoire ?

QUESTION N° 5 : Quels sont les médicaments habituellement prescrits et la durée minimale du traitement ?

QUESTION N° 6 : Comment ce patient a-t-il pu se contaminer ? Quelles sont les règles prophylactiques à respecter ?

Premier dossier N° 1309

ÉNONCÉ

A l'occasion d'un épisode de surdité brusque chez un homme de 58 ans, non fumeur, en bonne santé apparente et sans antécédent notable, un hémogramme a été pratiqué. Les résultats sont les suivants :

- Érythrocytes :	5,9 T/L
- Hématocrite :	0,56
- Hémoglobine :	180 g/L
- Leucocytes :	8,8 G/L
- Thrombocytes :	580 G/L
- Formule leucocytaire :	normale.

Un mois plus tard, lors d'un hémogramme de contrôle, les mêmes résultats sont observés. Un hémogramme systématique pratiqué 5 ans auparavant était strictement normal.

QUESTION N° 1 : Commenter cet hémogramme. Quel examen biologique complémentaire est indispensable pour authentifier l'anomalie que vous soupçonnez ?

QUESTION N° 2 : Quelles sont les étiologies possibles de cette anomalie si elle est confirmée ? Par quels examens complémentaires, biologiques et d'imagerie, le médecin va-t-il commencer son enquête ?

QUESTION N° 3 : Aucune cause évidente n'est retrouvée au terme de l'enquête biologique. On note une légère augmentation du volume de la rate. Quelle affection hématologique peut-on retenir ? Quelle est l'évolution à long terme de cette affection si elle n'est pas traitée ?

QUESTION N° 4 : Quelles sont les options thérapeutiques possibles et quelle est celle qui sera plus volontiers retenue dans ce cas, compte tenu du contexte clinique ?

Deuxième dossier N° 1362

ÉNONCÉ

Monsieur X., né en 1965, est hospitalisé suite à des hémoptysies répétées de faible abondance. Depuis 3 mois, ce patient se plaint d'asthénie, il a maigri de 6 kg et présente une toux persistante. Ce patient est originaire d'Afrique noire ; il est en France dans la région parisienne depuis 5 ans et vit dans un foyer de travailleurs.

Le clinicien prescrit un cliché pulmonaire. La radiographie visualise des opacités bilatérales dont une excavée au niveau du lobe supérieur droit. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire est évoqué.

QUESTION N° 1 : Quels sont les critères orientant ce diagnostic ? Quel est l'agent de cette maladie et ses modalités de transmission ?

QUESTION N° 2 : Quel test cutané aurait pu faire le clinicien pour étayer le diagnostic ?

QUESTION N° 3 : Quels sont les examens bactériologiques obligatoires à effectuer ? Décrivez-les en indiquant leurs objectifs.

QUESTION N° 4 : Quel est le traitement à instaurer ? Pourquoi ? Quelles en sont les modalités ?

QUESTION N° 5 : Quels sont les effets indésirables de ce traitement et le suivi thérapeutique qui en découle ?

QUESTION N° 6 : Quelle est la formalité administrative que doit effectuer le clinicien ? Quel est son but ?

Premier dossier N° 1299

ÉNONCÉ

Monsieur Jean X. présente depuis 3 jours une urétrite et une dysurie modérée. Ces manifestations se sont développées 15 jours après qu'il ait eu des relations sexuelles avec une nouvelle partenaire. Il n'a reçu, à ce jour, aucun traitement pour cette pathologie. Le médecin qu'il consulte note que Jean X. présente un écoulement urétral peu abondant mucopurulent. Il prescrit un examen cytbactériologique des urines (ECBU) et un examen bactériologique urétral, à la recherche de bactéries responsables de maladies sexuellement transmissibles.

Les résultats du laboratoire sont les suivants :

ECBU :

- $5 \cdot 10^4$ leucocytes par mL
- $< 10^4$ hématies par mL
- absence de bactérie au Gram
- $< 10^4$ bactéries par mL, sur milieux standard

Prélèvement urétral :

- Quelques polynucléaires
- Rares cocci à Gram positif
- Présence de *Staphylococcus coagulase négative*
- Recherche de *Neisseria gonorrhoeae* négative
- Recherche de mycoplasmes négative

QUESTION N° 1 : Commenter les résultats bactériologiques en tenant compte des renseignements cliniques.

QUESTION N° 2 : Quelles ont été les conditions de culture utilisées pour rechercher le gonocoque ?

QUESTION N° 3 : Quel est l'agent bactérien le plus probablement en cause dans cette infection ? Argumenter votre réponse.

Expliquer le cycle de multiplication particulier de ce micro-organisme.

QUESTION N° 4 : Quelles précautions doit-on prendre dans la réalisation d'un prélèvement urétral pour faire le diagnostic direct de l'infection due à cette bactérie ? Quelles sont les différentes méthodes permettant de mettre en évidence la bactérie ?

QUESTION N° 5 : Le sujet sera traité pour l'infection bactérienne suspectée.

Préciser à quelles familles appartiennent les substances suivantes : doxycycline ; isoniazide ; amoxicilline ; ofloxacine ; azithromycine ; gentamicine.

Donner les antibiotiques qui peuvent être retenus pour traiter M. Jean X.

QUESTION N° 6 : La doxycycline est retenue pour ce patient. Préciser les modalités d'administration de ce médicament. Donner ses principaux effets indésirables et ses contre-indications.

Deuxième dossier N° 1320

ÉNONCÉ

Monsieur C., âgé de 72 ans, 1,60 m est amené par son fils, au service des urgences à 20 h 20. En effet, vers 20 h, il a été pris d'une douleur thoracique brutale alors qu'il faisait sa vaisselle.

Maçon à la retraite, plutôt sédentaire, divorcé, Monsieur C. vit seul ; il ne fume pas, ne boit pas d'alcool mais présente un surpoids (72 kg).

Aucun antécédent familial n'est relevé chez ce patient ; dans ses antécédents personnels, on note : une HTA modérée depuis 10 ans.

Aux urgences, de la trinitrine en sub-linguale lui est administrée mais la douleur persiste. L'électrocardiogramme (E.C.G.) permet de diagnostiquer un primo-infarctus du myocarde septo-apical.

Son bilan biologique à l'entrée est le suivant :

Se ALAT 30°C SFBC.....	32	UI/L
Se ASAT 30°C SFBC.....	16	UI/L
Se CK 30°C SFBC.....	53	UI/L
Se Myoglobine.....	639	µg/L (N:1 à 100 µg/L)
PI Taux du complexe prothrombinique.....	100	%
PI Temps de céphaline activée.....	30s	(T=31s)
PI Fibrinogène.....	3,3	g/L

Deux heures après le début de la douleur, Monsieur C. est thrombolysé par altéplase (ACTILYSE®). De l'héparine non fractionnée et du métoprolol injectable (SELOKEN®) lui sont prescrits.

En post-thrombolyse, les dosages suivants sont réalisés (résultats) :

Se CK 30°C SFBC.....	204 UI/L
Se Myoglobine.....	1 540 µg/L

Trois jours après, le patient est de nouveau pris par des douleurs thoraciques typiques partiellement soulagées par la trinitrine injectable. L'E.C.G. confirme une récurrence d'infarctus du myocarde qui est thrombolysé selon les mêmes modalités.

Son traitement comporte alors :

- héparine non fractionnée (HNF) (I.V.).....	48 000 U.I./j
- aspirine (ASPEGIC 250®).....	1 sachet/j
- métoprolol (SELOKEN 100®).....	1/2 cp x 2/j
- captopril (LOPRIL 25®).....	1/4 cp x 3/j

Une coronarographie est réalisée 5 jours après la seconde thrombolyse ; une dilatation coronaire est envisagée.

QUESTION N° 1 : Quels sont les éléments du bilan d'entrée confirmant le diagnostic posé après E.C.G. ?

QUESTION N° 2 : Quels sont les autres marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde susceptibles d'être prescrits ?

QUESTION N° 3 : Commenter les résultats biologiques de la post-thrombolyse.

QUESTION N° 4 : Commenter le choix et les modalités d'administration de l'altéplase.

QUESTION N° 5 : Quels sont les modalités de surveillance de l'héparinothérapie par HNF ?

QUESTION N° 6 : Justifier la prescription d'aspirine, de métoprolol et de captopril.

QUESTION N° 7 : Quelles sont les principales contre-indications du métoprolol ?
En présence de l'une de celles-ci, quel antagoniste calcique pourrait être administré à la place de celui-ci ?

ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2001

PROPOSITIONS DE RÉPONSES(*)

DOSSIER N° 1326

QUESTION N° 1 :

Sur le plan clinique, la dépression du SNC pourrait faire penser à une intoxication aiguë par l'éthanol mais l'odeur caractéristique de l'haleine est ici absente. La pression artérielle est élevée, les rythmes cardiaque et respiratoire sont augmentés. La diurèse est réduite.

QUESTION N° 2 :

La possibilité d'absorption d'antigel (qui contient de l'éthylène glycol, EG) et le tableau clinique (intoxication de type alcoolique sans haleine caractéristique ni confirmation par l'éthanolémie) font formuler l'hypothèse d'intoxication aiguë par l'EG (confortée par l'augmentation des rythmes cardiaque et respiratoire, la diminution de la diurèse, la présence d'hématies et de cristaux d'oxalate de calcium dans le sédiment urinaire). Sur le plan biologique, on note une acidose métabolique avec hyperkaliémie (pH diminué, pCO₂ diminuée, CO₂ total diminué et pO₂ augmentée).

Cette acidose métabolique est accompagnée d'un trou anionique augmenté $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{CO}_2 \text{ total}) = 149,6 - 109 = 40,6$ (normale : 12 ± 4 mmol/L). Ceci est compatible avec une intoxication par l'éthylène glycol (EG) dont les métabolites et principalement l'acide glycolique sont responsables de l'acidose métabolique. Un autre métabolite de l'EG : en l'occurrence l'acide oxalique est responsable de la présence de cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine, de l'hypocalcémie et de l'insuffisance rénale (créatinine augmentée). Ces derniers signes confortent l'hypothèse d'une intoxication aiguë par l'éthylène glycol.

QUESTION N° 3 :

Dosage de l'EG sanguin (par CPG par ex.), dont le taux est à suivre pour apprécier l'efficacité du traitement, éventuellement complété par le dosage de l'acide glycolique plasmatique et la vérification de l'absence de corps cétoniques dans le sang et l'urine.

QUESTION N° 4 :

Élimination par lavage gastrique si intervention précoce; efficacité du charbon disponible envers l'EG.

Correction de l'acidose métabolique (indispensable si le pH sanguin est <7,2) par le bicarbonate de sodium IV. Restauration de la calcémie.

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

Hémodialyse (efficace en raison du volume de distribution relativement faible de l'EG - environ 800 mL/kg de poids corporel - et de sa solubilité dans l'eau).

Antidote compétitif : alcool éthylique IV ou voie orale pour saturer les voies métaboliques (réduction de la formation des métabolites toxiques) et augmenter la 1/2 vie de l'EG (normalement 3 heures environ). Maintien d'une alcoolémie d'au moins 1 g/L.

Le 4-MP (4-méthylpyrazole) antidote qui semble efficace (inhibiteur puissant de l'alcool-déshydrogénase -> blocage du métabolisme de l'EG). Cet antidote diminuerait le temps de séjour en réanimation et les besoins en hémodialyse. Il serait plus facile à manipuler que l'éthanol et présenterait moins d'effets indésirables (imprégnation alcoolique).

QUESTION N° 5 :

Risque léthal si la dose ingérée est supérieure à 100 mL d'EG.

Après correction de l'acidose métabolique, le risque majeur est l'atteinte de la fonction rénale (nécrose tubulaire aiguë). Si le traitement est efficace (et notamment si bonne prise en charge par hémodialyse), le retour à une fonction rénale normale ou presque normale peut être néanmoins espéré.

DOSSIER N° 1333

QUESTION N° 1 :

Le diagnostic de l'infection par le VIH est sérologique : les anticorps témoins de la contamination sont recherchés par méthode immunoenzymatique : 2 tests ELISA différents sont obligatoires. Un dépistage positif doit toujours être confirmé sur un 2^e prélèvement. Un Western-Blot (qui détermine le type et la spécificité des anticorps vis-à-vis de différentes protéines des VIH-1 et VIH-2) devra être également effectué.

QUESTION N° 2 :

Candidose à *Candida*, mycose très fréquente dans l'infection VIH, dont l'identification est réalisée par :

- Examen direct : levures ± pseudomycélium
- Ensemencement : culture (Sabouraud + antibiotiques)
- Identification :
 - Examen macroscopique : 24 h à 48 h, 30 ou 37°C, colonies blanchâtres
 - Examen microscopique : test de filamentation
 - Galerie biochimique d'identification : auxanogramme

QUESTION N° 3 :

- Médicaments les plus utilisés pour traiter la candidose buccale :
 - Polyènes : amphotéricine B (FUNGIZONE®), éventuellement nystatine (MYCOSTATINE®) : suspension orale et comprimés gynécologiques
 - Azolés : fluconazole (TRIFLUCAN®) gélule et suspension buvable, kétoconazole (NIZORAL®) comprimés et suspension buvable.

QUESTION N° 4 :

- Il est possible, par des techniques de biologie moléculaire (par exemple RT - PCR) de quantifier l'ARN virale plasmatique, assimilé à la "charge virale"; exprimé en nombre de copies/mL de plasma (nombre absolu ou logarithme décimal); l'ARN viral est un bon

marqueur de la progression de la maladie. Il n'existe cependant pas de valeur seuil au dessous de laquelle il n'existerait pas de progression clinique, par contre les variations de la charge virale sont informatives.

- Le nombre de lymphocytes T CD4 du sang est également un bon marqueur pour prédire la progression, particulièrement quand il descend en dessous de 0,4 G/L (les valeurs considérées comme normales se situent entre 0,5 et 1,6 G/L). Chez le sujet cliniquement stable (dit non progressateur), le nombre de lymphocytes T CD4 peut rester stable pendant des années.

QUESTION N° 5 :

A côté des critères cliniques, symptômes liés à l'évolution de la maladie VIH, et des signes biologiques (essentiellement hématologiques et élévation des transaminases pour l'AZT) ou cliniques d'intolérance aux médicaments qui demeurent essentiels, les critères de suivi et de choix des thérapeutiques seront virologiques et immunologiques :

- critères virologiques : la charge virale sera suivie, dans la mesure du possible avec la même technique à un rythme régulier ; des intervalles de 3 à 6 mois – sauf cas particulier – semblent suffisants. Sous traitement, et en l'absence de résistance, elle décroît progressivement et durablement, pour s'abaisser au dessous du seuil de détection des tests ;
- critères immunologiques : le nombre de CD4, qui reflète l'atteinte du système immunitaire, augmente sous trithérapie ; cette augmentation est prédictive de l'efficacité clinique du traitement, d'autant que le nombre était bas lors de son instauration. La surveillance du nombre de CD4 est également essentielle pour commencer, si nécessaire ($N < 0,2$ G/L), la prophylaxie des infections opportunistes.

QUESTION N° 6 :

L'AZT ou zidovudine (RETROVIR®) est un analogue nucléosidique de la thymidine, inhibiteur de la transcriptase inverse (RT = reverse transcriptase). Plusieurs raisons peuvent conduire à interrompre le traitement : sa toxicité, en particulier hématopoïétique, qui peut être sévère, touchant les différentes lignées cellulaires (responsable d'anémie, neutropénie, thrombopénie) et dose dépendante, ainsi que la toxicité hépatique. L'émergence de souches résistantes se traduira par une perte d'efficacité qui nécessite de recourir à d'autres associations d'antiviraux.

QUESTION N° 7 :

La toxoplasmose est une infection parasitaire très fréquente, due à *Toxoplasma gondii*, qui persiste dans l'organisme à l'état de kystes microscopiques chez l'individu sain (à sérologie de toxoplasmose positive) tant que le système immunitaire est performant. Lors de l'installation d'un déficit immunitaire, le parasite prolifère dans les organes qui l'hébergent, en particulier le cerveau, provoquant maux de tête, fièvre, troubles de la vision. Un échec thérapeutique peut être à l'origine de cette infection opportuniste survenant chez un patient immunodéprimé.

L'homme qui n'a jamais été en contact avec le parasite antérieurement (sérologie négative), peut également se contaminer par ingestion d'aliments souillés ou par contact avec les chats (surtout leurs excréments), et développer une infection clinique, s'il est immunodéprimé.

QUESTION N° 8 :

Chez ce patient :

Traitement curatif et prophylaxie secondaire de la toxoplasmose, par : pyriméthamine (MALOCIDE®) + sulfadiazine (ADIAZINE®) ou pyriméthamine (MALOCIDE®) + clindamycine (DALACINE®).

L'acide folinique est associé à ces deux thérapeutiques pour pallier les effets indésirables de la pyriméthamine.

QUESTION N° 9 :

En prophylaxie primaire, chez les patients à risque de développer des infections opportunistes, lorsque le taux des CD4 est $< 0,2$ G/L, la prophylaxie est triméthoprime/sulfaméthoxazole = TMP/SMX (BACTRIM®, EUSAPRIM®).

DOSSIER N° 1286

QUESTION N° 1 :

- Pas d'anémie (taux d'hémoglobine normal)
- Hyperleucocytose très forte (valeur normale des leucocytes : 4 à 10 G/L)
- Thrombocytes en nombre augmenté (valeur normale : 150 à 400 G/L)
- A noter l'existence d'une myélocytose importante, avec éosinophilie et basophilie

QUESTION N° 2 :

Chez une femme, adulte jeune (38 ans) asthénique, anorexique, avec splénomégalie, une hyperleucocytose majeure (> 100 G/L) avec myélocytose, éosinophilie et basophilie orientée vers une leucémie myéloïde chronique.

QUESTION N° 3 :

Myélogramme : hyperplasie de la lignée granuleuse à tous les stades de maturation. Excès de granuleux éosinophiles et basophiles.

Biopsie médullaire

Confirme l'hyperplasie granuleuse, montre une disparition presque totale des adipocytes.

Étude cytogénétique de la moelle osseuse

- présence de chromosome Philadelphie ou chromosome 22 de taille réduite en raison d'une translocation t(9 ; 22) le plus souvent visible dans 95 % des cas
- éventuellement si l'étude cytogénétique est négative, possibilité de faire une étude en biologie moléculaire.

Score PAL (phosphatases alcalines leucocytaires)

- score faible ou nul en cas de LMC
- examen en pratique rarement réalisé, utilisé seulement en cas de diagnostic différentiel, notamment avec une splénomégalie myéloïde.

QUESTION N° 4 :

• Moyens thérapeutiques :

- MONOCHIMIOTHÉRAPIE

Essentiellement à base d'hydroxyurée (HYDREA®) *per os* 50 mg/kg/j qui induit une rémission complète en 1 à 4 semaines (hémogramme normal, rate de volume normal).

Un traitement d'entretien à doses variables est poursuivi.

Le busulfan (MYLÉLAN®) est de moins en moins prescrit.

Surveiller régulièrement hémogramme et uricémie.

- INTERFÉRON alpha
 - L'intérêt de l'INF alpha étant sa capacité à :
 - induire une rémission
 - supprimer partiellement, voire complètement le chromosome Philadelphie
 - Dose : 5×10^6 UI/m² en sous-cutané
 - Administration sous surveillance hématologique et cytogénétique.
- GREFFE DE MOELLE
 - Suivant les possibilités :
 - greffe de moelle géno-identique ou phéno-identique
 - autogreffes de cellules souches sanguines ou médullaires, prélevées en phase chronique et en période de rémission.

QUESTION N° 5 :

Transformation en leucémie aiguë après un temps variable (2 à 4 ans en moyenne).

DOSSIER N° 1354

QUESTION N° 1 :

- Syndrome inflammatoire :
 - Augmentation de la VS : 35 mm (N < 7 mm)
 - Concentration sérique de la CRP augmentée
 - Hyper γ globulinémie
 - Augmentation des α_2 globulines
- L'hémogramme montre une discrète anémie, d'origine vraisemblablement inflammatoire ainsi qu'une hyperleucocytose : 12,2 G/L avec augmentation des polynucléaires neutrophiles (9,2 G/L) et une hyperplaquettose à 600 G/L.

QUESTION N° 2 :

Par le vocable de facteurs rhumatoïdes (FR) on désigne des anticorps anti-IgG qui reconnaissent des épitopes de la partie constante (partie Fc) des immunoglobulines humaines et animales. Ils sont mis en évidence par agglutination de globules rouges (réaction de Waaler-Rose) ou de particules de latex (test au latex) recouverts d'IgG ; ces méthodes ne détectent que les anticorps agglutinants, appartenant à la classe des IgM, les plus fréquents. Les FR d'autres classes - IgG, IgA, IgE - seront recherchés par immunoprécipitation (néphélométrie) ou par des méthodes immunoenzymatiques (ELISA) qui détectent toutes les classes d'anticorps.

La recherche de FR se positive en moyenne au bout d'un an d'évolution de la PR. Ils sont présents à la phase d'état chez 70-80 % des patients atteints de PR dite "séropositive". Leur présence n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic de PR, car on les trouve dans de nombreuses pathologies auto-immunes (par exemple le lupus érythémateux disséminé : LED); mais leur présence à un titre élevé dès le début de la maladie est un élément de mauvais pronostic.

QUESTION N° 3 :

En raison du risque de cytopénie d'origine immunologique ou d'atteinte rénale, dues à des réactions d'hypersensibilité par anticorps et/ou complexes immuns, une surveillance biologique, hématologique (NFS - plaquettes) et de la fonction rénale (protéinurie/bandelettes) est recommandée lors de l'utilisation des sels d'or.

QUESTION N° 4 :

En période évolutive de la maladie, les corticoïdes par leur action anti-inflammatoire puissante, vont permettre à la patiente d'attendre les effets du nouveau traitement de fond visant à stopper l'évolution de la maladie, mais qui peuvent mettre plusieurs mois (3 à 6 mois) avant de se manifester. En plus d'un effet "suspensif" sur les symptômes, on leur attribue actuellement un rôle bénéfique (immunosuppression) sur l'évolution, lorsqu'ils sont administrés de façon prolongée à faible dose. La prévention des troubles métaboliques liés à la corticothérapie repose sur un régime désodé et, si elle est prolongée, une supplémentation vitamino-calcique.

QUESTION N° 5 :

Les signes d'intolérance (éruptions cutanées et survenue d'une toux-dyspnée) impliquant vraisemblablement des mécanismes d'hypersensibilité, obligent à interrompre le traitement, en particulier du fait d'un risque d'évolution vers une fibrose pulmonaire.

QUESTION N° 6 :

Les immunosuppresseurs. La PR est une maladie auto-immune, et bien que l'antigène activateur du processus d'autodestruction ne soit pas connu, il est admis qu'une réaction inflammatoire auto-entretenu est responsable des lésions qui caractérisent la maladie. Le méthotrexate est le traitement de référence des PR qualifiées de réfractaires, résistant aux traitements de fond. Administré par voie orale (le plus souvent) et à dose faible (7-15 mg/semaine), son effet est rapide : anti-inflammatoire et immunosuppresseur. En inhibant la synthèse des acides nucléiques (ARN et ADN), il agit sur la production de nombreuses cytokines comme sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T. Mais ces effets, comme ceux des autres antimétabolites : azathioprine (IMUREL®) ou alkylants : cyclophosphamide (ENDOXAN®) ne sont pas spécifiques des cellules immunocompétentes. Aussi ne sont-ils utilisés que dans des indications limitées.

La ciclosporine A (NEORAL® ou SANDIMMUN®) a une action plus spécifique sur les lymphocytes T activés : inhibition de la transcription du gène de l'interleukine 2 (IL-2) et des autres cytokines (inhibition de la calcineurine). Elle est également indiquée dans les formes sévères de PR. Elle n'a qu'un effet suspensif sur l'évolution, la maladie reprenant son cours à l'arrêt du traitement.

DOSSIER N° 1307

QUESTION N° 1 :

Élévation significative mais modérée des transaminases pouvant évoquer une hépatite virale. Hyperleucocytose avec présence de lymphocytes hyperbasophiles évoquant un syndrome mononucléosique. Conclusion : syndrome mononucléosique pouvant être associé à une hépatite lors d'une infection par l'EBV (virus Epstein-Barr). La splénomégalie est plus fréquemment rencontrée lors des primo-infections associées à l'EBV. La présence d'une angine est plus en faveur d'une primo-infection par l'EBV, agent étiologique de la mononucléose infectieuse.

QUESTION N° 2 :

Les résultats de la sérologie de l'hépatite B montrent l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B (AgHBs et Ac anti-HBc négatifs). La présence d'Ac anti-HBs évoque vraisemblablement une immunisation par vaccination. La sérologie CMV est négative.

La positivité du MNI test confirme l'étiologie de mononucléose infectieuse liée au virus Epstein-Barr, précédemment évoquée sur les arguments clinico-biologiques.

QUESTION N° 3 :

- La mononucléose infectieuse ne nécessite habituellement qu'un traitement symptomatique. On conseille au patient un repos suffisant. La fièvre et la pharyngite sont d'ordinaire améliorées par le paracétamol. Les corticoïdes ne sont justifiés que pour certaines complications spécifiques de la MNI.
- La prescription d'antibiotiques n'est pas justifiée, en particulier celle d'aminopénicillines : type ampicilline ou amoxicilline, en raison du risque accru de phénomènes cutanés, lors de la mononucléose infectieuse (contre-indication).

QUESTION N° 4 :

On constate une amélioration partielle de la leucocytose et du syndrome mononucléosique, le retour à la normale pouvant demander plusieurs semaines. En revanche, il existe une thrombopénie franche, probablement post-virale, qui exige une surveillance hebdomadaire mais pas de traitement spécifique. En principe les thrombopénies virales régressent spontanément.

QUESTION N° 5 :

Primo-infection VIH. Examens à réaliser : recherche d'anticorps anti-VIH à contrôler 3 mois plus tard en cas de négativité.

DOSSIER N° 1342

QUESTION N° 1 :

Forme végétative et/ou kyste de *Giardia intestinalis* (ou *Giardia duodenalis*).

QUESTION N° 2 :

Kyste de *Giardia intestinalis* :
Ovale, incolore

