

ZONE NORD

Dossier N° 1 (60 points)

ÉNONCÉ

A l'occasion d'une visite d'embauche dans une usine avec risque d'exposition au benzène, Monsieur X., 20 ans, d'origine tunisienne, subit un hémogramme dont les résultats sont les suivants :

Sg Érythrocytes :	6,76	T/L
Sg Hématocrite :	0,42	
Sg Hémoglobine :	122	g/L
Sg Leucocytes :	6	G/L
Sg Thrombocytes :	275	G/L

L'étude du frottis sanguin montre une hypochromie, une microcytose et une poïkylocytose. Formule leucocytaire normale. L'examen clinique est normal.

QUESTION N° 1 : A partir des données de l'hémogramme calculer les indices érythrocytaires et commenter les résultats.

QUESTION N° 2 : En fonction du contexte clinique, biologique et de l'origine géographique du patient, quel est le diagnostic le plus probable ?

QUESTION N° 3 : Quel examen biologique proposez-vous pour confirmer le diagnostic évoqué et pour éliminer une cause carencielle ?

QUESTION N° 4 : Monsieur X. demande s'il doit suivre un traitement. Quelle réponse lui apporter ?

QUESTION N° 5 : Monsieur X. doit épouser une jeune fille également d'origine tunisienne. Celle-ci subit les mêmes examens biologiques que son fiancé et se révèle atteinte de la même affection. Quels sont les risques pour la descendance de ce futur couple et la prévention possible ?

QUESTION N° 6 : Au cours de cette visite d'embauche, le médecin du travail explique à Monsieur X. qu'il subira régulièrement, comme ses collègues, un hémogramme de contrôle dans le cadre de son activité avec risque d'exposition au benzène. Quels seraient les risques d'une intoxication chronique par le benzène sur le plan hématologique ?

Dossier N° 2 (60 points)

ÉNONCÉ

Madame L... habite la région lyonnaise et vient en consultation à la suite d'un syndrome fébrile à 38,5°C et de vomissements bilieux apparus 1 semaine avant.

L'examen retrouve une asthénie avec un amaigrissement de 4 kg. L'auscultation montre une légère hépatomégalie et un foie douloureux à la palpation.

L'interrogatoire de la patiente révèle que la veille, elle a présenté une poussée urticarienne. D'autre part, on apprend qu'elle consomme de manière assez fréquente des salades de pissenlits sauvages.

L'échographie hépatique est normale. L'examen coprologique des selles est négatif. Par contre, les tests sérologiques sont positifs et permettent de poser le diagnostic d'une fasciolose.

QUESTION N° 1 : Quel est le parasite en cause et pourquoi l'examen des selles est-il négatif ?

QUESTION N° 2 : Quelles perturbations de l'hémogramme sont associées à ce stade de la maladie ?

QUESTION N° 3 : De quelle manière Madame L... a pu s'infester et quelle est la forme parasitaire infestante ?

QUESTION N° 4 : a) Quelle est la thérapeutique qu'il faut mettre en œuvre ?
b) Comment peut-on contrôler son efficacité ?

QUESTION N° 5 : Quelle est l'attitude à adopter vis-à-vis de l'entourage de la malade ?

Dossier N° 3 (80 points)

ÉNONCÉ

F.P., âgé de 45, ans a consulté récemment pour trouble obsessionnel compulsif. Son médecin lui a proposé un traitement à base de clomipramine (ANAFRANIL®) à la dose de 225 mg par jour, associé à de l'oxazépam (SÉRESTA®) : 10 mg trois fois par jour, ce dernier médicament étant prescrit pour une durée de 3 semaines. Le 6^e jour de traitement F.P. perd son frère de 50 ans dans un accident. Ce drame le fait basculer vers une tentative de suicide. En effet, il absorbe 3 grammes d'ANAFRANIL® et 80 comprimés à 10 mg de SÉRESTA®.

Le SAMU le secourt à domicile, 2 heures plus tard. F.P. est retrouvé comateux, non réactif aux stimulations nociceptives, calme, avec un tonus musculaire normal, un rythme cardiaque à 130 battements par minute; il existe une mydriase bilatérale faiblement réactive, un globe vésical. L'ECG révèle un espace PR à 0,16 seconde (Normal : 0,12 seconde), un QRS à 0,10 seconde (Normal : 0,04 seconde).

La pression artérielle est à 100/60 mm Hg.

Le patient subit une intubation orotrachéale et une ventilation mécanique.

QUESTION N° 1 : Commenter l'association de ces deux médicaments chez Monsieur F.P.

QUESTION N° 2 : Quelles sont les doses maximales pour l'adulte (voie orale) de la clomipramine (chlorhydrate) ?

La quantité de clomipramine ingérée par le patient représente-t-elle une dose pouvant mettre en jeu le pronostic vital ?

QUESTION N° 3 : Quels sont les signes qui vont orienter le clinicien vers une forte participation de la clomipramine dans l'intoxication de F.P. ?

QUESTION N° 4 : Le médecin réanimateur du SAMU refuse le traitement de F.P. par le flumazénil (ANEXATE®).

a) Quel est le mécanisme d'action de ce médicament ?

b) Quelle en serait son utilité ?

c) Pourquoi le médecin refuse-t-il de l'utiliser ?

d) Quelles en seraient les conséquences délétères pour le malade, sur le plan clinique et sur le plan biologique ?

QUESTION N° 5 : A l'arrivée à l'hôpital, 4 heures après l'ingestion des médicaments, le bilan sanguin de F.P. est le suivant :

SgA pH (à 37°C) :	7,39	
SgA pCO ₂ :	5,2	kPa (soit 39 mm Hg)
SgA pO ₂ :	13,3	kPa (soit 100 mm Hg)
SgA Bicarbonate :	24	mmol/L
Pl Créatinine :	100	µmol/L
Pl Urée :	5,0	mmol/L
Pl Glucose :	5,0	mmol/L
Pl Sodium :	140	mmol/L
Pl Potassium :	3,2	mmol/L
Pl Chlorure :	100	mmol/L
Se Protéines :	70	g/L
Se Alanine aminotransférase (30°C, SFBC) :	25	UI/L
Se Aspartate aminotransférase (30°C, SFBC) :	20	UI/L
Se Créatine kinase (30°C, SFBC) :	100	UI/L

Commenter ce bilan biologique.

QUESTION N° 6 : Monsieur F.P. subit ensuite un lavage gastrique.

- a. Suite à celui-ci, quel traitement limitant la résorption des médicaments pourra être mis en œuvre ?
- b) Quel sera le traitement institué en vue de corriger les troubles électrocardiographiques présentés par ce patient ?

Dossier N° 4 (60 points)

ÉNONCÉ

Depuis la survenue d'une dyspnée aiguë, il y a 2 mois, un garçon de 5 ans (18 kg) est traité par ZADITEN® (kétotifène), VENTOLINE® spray (salbutamol) et BÉCOTIDE® (béclométasone). Malgré ce traitement d'entretien, des épisodes dyspnéiques persistent et l'exploration fonctionnelle respiratoire montre un trouble obstructif sur les petites bronches (Volume Expiratoire Maximal en une Seconde: 72% et Débit Expiratoire Maximal 50: 59% des valeurs théoriques), partiellement réversible sous salbutamol.

Un nouveau traitement est institué : SEREVENT® aérosol (salmétérol) : 2 bouffées matin et soir ; BÉCOTIDE 250 µg® : 2 bouffées matin et soir avec la chambre d'inhalation ; EUPHYLLINE® L.A. (théophylline) 150 mg à 8 heures et à 20 heures ; VENTOLINE® spray en cas de gêne respiratoire : 3 bouffées avec la chambre d'inhalation.

Un hémogramme est effectué et montre les résultats suivants :

Sg Leucocytes :.....	9,8	G/L
Sg Érythrocytes :.....	4,19	T/L
Sg Hémoglobine :.....	115	g/L
Sg Hématocrite :.....	0,34	
Sg VGM :.....	81	fL
Sg Thrombocytes :.....	341	G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles :.....	0,38
Polynucléaires éosinophiles :.....	0,10
Polynucléaires basophiles :.....	0,01
Lymphocytes :.....	0,42
Monocytes :.....	0,09

QUESTION N° 1 : Commenter ce bilan hématologique et indiquer les dosages biologiques et les tests qui permettront d'incriminer une étiologie allergique de la dyspnée.

QUESTION N° 2 : Quelles précautions doit-on prendre avant de réaliser les tests, et que peut-on attendre des résultats ?

QUESTION N° 3 : Justifier le mode d'administration du BÉCOTIDE®.

QUESTION N° 4 : Quels sont les doses usuelles recommandées chez l'enfant et les effets secondaires possibles du traitement par EUPHYLLINE® ?

Quel est l'intérêt et la modalité de la détermination de la théophyllinémie chez cet enfant ?

QUESTION N° 5 : Quels sont les mécanismes d'action du salbutamol et du salmétérol dans cette indication ? Quel est l'objectif de leur prescription ?

Dossier N° 5 (40 points)

ÉNONCÉ

Un enfant de 6 mois est hospitalisé pour diarrhée profuse accompagnée de déshydratation. La fièvre est élevée : 39°C.

Une coproculture et un examen parasitologique des selles sont demandés. Le traitement instauré consiste en une réhydratation avec antibiothérapie par ceftriaxone (ROCÉPHINE®).

72 heures plus tard, l'enfant va mieux et le résultat de la coproculture est le suivant :

- *Salmonella*: positive
- Identification : *Salmonella enterica subspecies enterica* sérotype Typhimurium

L'examen parasitologique des selles est négatif.

QUESTION N° 1 : Quel est le principe de la coproculture ? Quels sont les milieux de culture généralement utilisés ? Sur quels types de caractères l'identification de la bactérie a-t-elle été fondée ?

QUESTION N° 2 : Justifier le schéma thérapeutique instauré et le choix de l'antibiotique.

QUESTION N° 3 : Quel bilan biochimique doit être demandé ?
Quelles en sont les perturbations attendues ?

QUESTION N° 4 : Quelles sont les mesures d'hygiène à prendre ?

QUESTION N° 5 : Citer d'autres agents responsables de ce type d'infection.

ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2002 PROPOSITIONS DE RÉPONSES^(*)

ZONE NORD

DOSSIER N° 1 (60 points)

QUESTION N° 1 :

CCMH = Hémoglobine/Hématocrite
TCMH = Hémoglobine/nombre d'érythrocytes
VGM = Hématocrite/nombre d'érythrocytes

Les résultats manquants sont :

CCMH = 29 %
TCMH = 18 pg
VGM = 62 fL.

Augmentation du nombre d'érythrocytes et confirmation de la microcytose et de l'hypochromie.

QUESTION N° 2 :

Il s'agit d'un sujet issu du pourtour du bassin méditerranéen, asymptomatique présentant une polyglobulie (6,76 T/L), hypochrome (TCMH : 18 pg et CCMH : 29 %), microcytaire (62 fL). Ces données permettent d'évoquer une β -thalassémie mineure chez un hétérozygote.

QUESTION N° 3 :

- Une électrophorèse de l'hémoglobine sera pratiquée. Dans le cas d'une β -thalassémie mineure, on observe habituellement :
 - * Une élévation du taux d'Hb A₂
 - * Un taux d'Hb F normal ou légèrement augmenté
- Ces mêmes résultats peuvent être obtenus par technique d'électro-focalisation.
- Un dosage de ferritine, dont le taux sera normal, éliminera une carence martiale.

QUESTION N° 4 :

Aucun traitement de la β -thalassémie hétérozygote n'est nécessaire.

***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.

QUESTION N° 5 :

Si Monsieur X., hétérozygote pour la β -thalassémie, épouse une femme également hétérozygote, le risque pour le couple est celui de la naissance d'un enfant homozygote.

Pour chaque naissance, le risque est le suivant :

- Enfant normal : 25 %
- Enfant hétérozygote : 50 %
- Enfant homozygote : 25 %

La forme homozygote correspond à la maladie de Cooley.
Un diagnostic prénatal pourra être proposé.

QUESTION N° 6 :

Le benzène est un toxique à action centrale sur l'hématopoïèse.

D'où :

- Risque d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire se manifestant au niveau périphérique par une anémie, une leucopénie, une thrombopénie
- Risque leucémogène, pouvant se traduire notamment par un syndrome myéloprolifératif chronique (leucémie myéloïde chronique...), ou une leucémie aiguë.

DOSSIER N° 2 (60 points)

QUESTION N° 1 :

Le parasite est la grande douve du foie : *Fasciola hepatica*

On ne retrouve pas d'œufs dans les selles, car les douves ne sont pas arrivées à maturité. La présence éventuelle d'œufs dans les selles ne sera effective qu'environ 2 mois et demi à 3 mois après l'infestation. Il s'agit ici d'une infestation récente en phase toxi-infectieuse.

QUESTION N° 2 :

Au début de la parasitose les vers immatures dans le parenchyme hépatique entretiennent une réaction inflammatoire avec :

- hyperleucocytose
- hyperéosinophilie

(N.B. : à ce stade la VS est accélérée)

QUESTION N° 3 :

Madame L... s'est contaminée lors de l'ingestion de pissenlits présentant des métacercaires.

QUESTION N° 4 :

- a) Le traitement classique est basé sur l'usage de la déhydroémétine qui n'est plus commercialisée. On utilise actuellement le triclabendazole (FASCINEX®) qui demande l'obtention d'une A.T.U.
- b) Contrôle de l'efficacité de la thérapeutique par le suivi de la sérologie et la normalisation du taux des éosinophiles.

QUESTION N° 5 :

Pratiquer des réactions sérologiques sur l'entourage et en cas de réactions positives, traiter les personnes atteintes.

DOSSIER N° 3 (80 points)

QUESTION N° 1 :

Le traitement antidépresseur par la clomipramine, antidépresseur tricyclique, peut être associé à une benzodiazépine anxiolytique, ici l'oxazépam. Cette association en début de traitement n'est pas systématique (RMO) mais peut se justifier en raison de l'importance des troubles obsessionnels et du risque de levée d'inhibition. La durée du traitement anxiolytique doit être courte, ce qui est le cas chez ce patient (3 semaines).

QUESTION N° 2 :

Doses maximales du chlorhydrate de clomipramine par voie orale chez l'adulte : 75 mg pour une dose ; 300 mg pour 24 heures.

Oui, chez l'adulte, le pronostic vital est mis en jeu pour des doses supérieures à 2 grammes.

QUESTION N° 3 :

Les signes :

- Anticholinergiques observés lors des intoxications par les antidépresseurs tricycliques : mydriase bilatérale faiblement réactive, tachycardie (130/min), globe vésical.
- Électrocardiographiques : la dépression de la conduction par les antidépresseurs tricycliques, qui possèdent un effet "quinidine-like", se traduit à l'ECG par un allongement de PR (bloc auriculo-ventriculaire) et un élargissement du complexe QRS (bloc intra-ventriculaire) qui est l'anomalie électrique la plus caractéristique de ce type d'intoxication.

QUESTION N° 4 :

- a) Le flumazénil est un antagoniste spécifique des benzodiazépines au niveau de leurs récepteurs cérébraux.
- b) L'injection de faibles doses de flumazénil permettrait le réveil et le retour à la conscience du patient.
- c) Le médecin doit suspecter fortement une intoxication par antidépresseur tricyclique associée à une intoxication par benzodiazépine. Les éléments dont il dispose sont très évocateurs : les signes cliniques et électrocardiographiques. L'injection de flumazénil peut être dangereuse chez ce patient car elle va lever les effets de la benzodiazépine, en particulier l'effet anticonvulsivant favorable pour ce patient.
- d) Conséquences délétères pour le malade : crise convulsive généralisée (qui devra être traitée par diazépam ou clonazépam) ; rhabdomyolyse (très fréquente après crises convulsives). Sur le plan biologique, la crise convulsive conduit à une acidose métabolique, la rhabdomyolyse à une augmentation des CK et à une insuffisance rénale aiguë.

QUESTION N° 5 :

Bilan normal, en dehors d'une hypokaliémie.

QUESTION N° 6 :

- a) Le charbon activé, qui réduit l'absorption intestinale des médicaments. Il est administré par sonde nasogastrique à la dose initiale de 50 g, répétée toutes les 4 heures pendant 24 à 48 heures (à dose moindre : 25 g).
- b) Pour traiter les troubles de la conduction (élargissement du QRS) on utilisera le lactate (ou le bicarbonate) de sodium molaire. Les sels de sodium ont une action directe sur le courant sodique des cellules myocardiques au cours de la phase initiale du potentiel d'action. La perfusion sera administrée en dose fractionnée (100 à 200 mL); elle doit s'accompagner d'un apport de potassium (2 à 4 g de KCl) car le lactate ou le bicarbonate de sodium entraînent une hypokaliémie. Cet apport de potassium est aussi impératif chez ce patient qui présente une hypokaliémie.

DOSSIER N° 4 (60 points)

QUESTION N° 1 :

Ce bilan hématologique est normal pour un enfant de 5 ans hormis l'hyperéosinophilie (0,98 G/L pour une limite normale supérieure de 0,5 G/L). L'asthme de cet enfant est vraisemblablement d'origine allergique. L'enquête allergologique incluant un interrogatoire clinique (antécédents, environnement, facteurs allergènes déclenchants, hérédité), complétée par les tests cutanés de dépistage et la confirmation par la recherche d'IgE spécifiques visera à identifier le ou les allergènes en cause.

La détermination de la concentration sérique en IgE (IgE totales), souvent augmentée dans l'asthme présente un intérêt pour confirmer l'étiologie allergique (à la différence des autres manifestations de l'allergie).

QUESTION N° 2 :

Il conviendra de respecter un délai d'au moins 15 jours entre l'arrêt du ZADITEN® et les tests cutanés d'allergie afin d'éviter que ces tests soient faussement négatifs. Les corticoïdes ne sont susceptibles de perturber ces tests que prescrits à haute dose. Théophylline et β_2 -adrénergiques n'interfèrent pas.

L'identification de l'allergène est susceptible de conduire à son éviction et de ce fait de limiter les conséquences pathologiques des expositions répétées.

QUESTION N° 3 :

La béclométasone est un glucocorticoïde. Son administration par inhalation dans le traitement continu de l'asthme permet d'augmenter son index thérapeutique : l'efficacité est équivalente à un traitement par voie orale et les effets secondaires de la corticothérapie prolongée sont évités. Il est particulièrement important chez cet enfant de ne pas provoquer de blocage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec ses conséquences sur la croissance. De plus, l'utilisation d'une chambre d'inhalation limite les dépôts buccaux de corticoïdes et par là, les risques de candidose buccale. La chambre est également conseillée chez l'enfant en fonction du risque d'incoordination main-poumon.

QUESTION N° 4 :

Les doses à répartir sur 24 heures sont chez l'enfant de 1 à 30 mois, de 10 mg/kg, et de 30 mois à 15 ans de 10 à 20 mg/kg, par voie orale.

Les effets secondaires de la théophylline sont digestifs (gastralgies, nausées, vomissements), cardiaques (tachycardie, troubles du rythme ventriculaire), neurologiques (excitations, céphalées, voire convulsions).

La théophylline est un médicament à marge thérapeutique étroite pour lequel il existe, de plus, de grandes variations pharmacocinétiques interindividuelles (particulièrement pour ce qui concerne sa clairance d'élimination). Les concentrations thérapeutiques sont 10-15 mg/L et des concentrations > 20 mg/L sont considérées comme toxiques. La surveillance des taux plasmatiques de théophylline permettra de prévenir la survenue de ces effets secondaires ou d'augmenter la posologie si elle est insuffisante. La forme à libération prolongée prescrite à cet enfant diminue la fluctuation des taux et la détermination d'une seule concentration est nécessaire (habituellement valeur résiduelle, prélèvement immédiatement avant la prise). La demi-vie d'élimination plasmatique de la théophylline chez l'enfant bien que très variable, est inférieure à 10 heures, ainsi après trois jours de traitement, l'état d'équilibre des concentrations est atteint et la théophyllinémie peut être déterminée.

QUESTION N° 5 :

Ce sont des sympathomimétiques β (particulièrement β_2); la stimulation de ces récepteurs s'accompagne d'un relâchement du muscle lisse bronchique (bronchodilatation). De plus, la stimulation de ces récepteurs au niveau des mastocytes et des polynucléaires basophiles diminue les phénomènes de dégranulation.

Le salmétérol a un effet plus prolongé que le salbutamol.

Le salmétérol est indiqué pour la prévention des crises d'asthme.

Le salbutamol est indiqué pour le traitement des crises.

DOSSIER N° 5 (40 points)

QUESTION N° 1 :

La flore fécale étant polymicrobienne, il est nécessaire d'ensemencer sur des milieux sélectifs et d'effectuer une recherche orientée vers une bactérie entéropathogène (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*).

Les milieux généralement utilisés sont des milieux d'isolement sélectifs pour *Salmonella*, *Shigella* (milieu SS, milieu Hektoen, milieu Drigalski) et un milieu d'enrichissement (milieu Müller-Kauffman, bouillon au sélénite).

L'identification de la bactérie a reposé sur :

- des caractères biochimiques (genre et espèce)
 - des caractères antigéniques (antigènes somatiques O et antigènes flagellaires H).
- Techniques par agglutination des bactéries en présence d'immunsérum.

QUESTION N° 2 :

- Le traitement antibiotique est nécessaire en raison de l'intensité des symptômes (hyperthermie, diarrhée profuse) et de l'âge.
- La réhydratation est nécessaire chez ce jeune enfant présentant une diarrhée profuse. Il convient d'administrer une solution pour réhydratation type ADIARIL®, LYTREN®...
- Les fluoroquinolones (indiquées chez l'adulte) sont contre-indiquées chez l'enfant.

La ceftriaxone est préférée à l'amoxicilline en raison de la possibilité de production de bêta-lactamase par les salmonelles.

Le cotrimoxazole représente une alternative possible.

QUESTION N° 3 :

Bilan hydro-électrolytique et éventuellement acido-basique.

- L'ionogramme sanguin pourrait révéler une hyponatrémie (associée à une hypoosmolarité : présence d'une déshydratation intracellulaire), une hyperprotidémie (signe d'une déshydratation extracellulaire), une kaliémie augmentée, normale ou diminuée, un CO₂ total diminué (signe d'une acidose métabolique), l'absence d'un trou anionique plasmatique.
- La gazométrie artérielle mettra en évidence une baisse du pH et des bicarbonates, une pCO₂ diminuée (compensation respiratoire) et une pO₂ normale ou légèrement augmentée.

QUESTION N° 4 :

Éviter le manuportage (lavage des mains).

QUESTION N° 5 :

- Autres salmonelles mineures
- Autres bactéries :
Campylobacter, *Shigella*, *E. coli* (ETEC, EIEC, EPEC...), *Yersinia* sp., *Vibrio* sp.,
Aeromonas hydrophila
- Virus : rotavirus
- Parasites : *Giardia* - *Amoeba*...