

ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2002

ZONE SUD

Dossier N° 1 (60 points)

ÉNONCÉ

Le médecin est appelé en urgence pour Madame S., 35 ans, qui se plaint de violentes céphalées apparues brusquement deux heures auparavant. Sa température est de 39,5°C, et elle vomit.

L'interrogatoire de Madame S. rapporte l'existence depuis une dizaine de jours d'une sinusite avec écoulement nasal purulent, toux grasse, apparemment pas ou peu de fièvre. Cet épisode infectieux a été négligé par Madame S.

A l'examen clinique, le médecin constate une raideur très nette de la nuque et une photophobie.

Devant le tableau clinique, le médecin traitant fait hospitaliser Madame S. immédiatement.

QUESTION N° 1 : Quel est le motif le plus probable de l'hospitalisation de Madame S. ?

QUESTION N° 2 : L'examen cyto bactériologique du LCR à l'état frais permet de décompter 2400 leucocytes/mm³ et met en évidence de très nombreux diplocoques; la coloration montre qu'il s'agit de germes à Gram positif. L'analyse biochimique du LCR indique une protéinorachie à 2,3 g/L et une glycorachie à 1,8 mmol/L.

Quel est le germe très vraisemblablement en cause ?

Quelle est son origine ?

QUESTION N° 3 : Commenter les résultats de l'analyse biochimique et de l'analyse cytologique du LCR.

Quel est le type cellulaire probablement prédominant dans le LCR ?

QUESTION N° 4 : Quel est la famille d'antibiotiques la plus couramment utilisée dans ce type d'infection imputable à ce germe ? Citer deux exemples d'antibiotiques utilisables.

QUESTION N° 5 : Quelles sont les modalités d'administration de ces antibiotiques dans le cadre de ce tableau infectieux ? Justifier votre réponse sur des arguments pharmacocinétiques.

QUESTION N° 6 : Quel est le mécanisme de résistance acquise aux antibiotiques de cette famille chez le germe présumé responsable de ce tableau infectieux ?

QUESTION N° 7 : Si le germe isolé présente ce mécanisme de résistance, quel antibiotique peut être associé au traitement précédemment proposé ? Indiquer ses principaux effets indésirables.

QUESTION N° 8 : Quelle prévention spécifique contre les infections dues à la bactérie présumée responsable du syndrome infectieux peut être proposée pour les personnes à risque ?

Dossier N° 2 (60 points)

ÉNONCÉ

A l'occasion d'une visite médicale systématique, une hypertension artérielle modérée (150/95 mm de Hg) est découverte chez un homme de 46 ans. A l'interrogatoire, il dit présenter depuis plusieurs mois une asthénie chronique, des crampes et des fourmillements dans les extrémités. Il ne présente pas d'œdème.

Les examens sanguins et urinaires sont les suivants :

- Sang :

Pl	Sodium :	144	mmol/L
Pl	Potassium :	2,2	mmol/L
Pl	Chlorure :	95	mmol/L
Pl	CO ₂ total :	32	mmol/L
SgA	pH :	7,49	
Se	Protéines :	70	g/L
Sg	Hématocrite :	0,43	
Pl	Glucose :	5,1	mmol/L
Pl	Urée :	4,5	mmol/L
Pl	Créatinine :	74	μmol/L

- Urine :

U	Sodium :	40	mmol/L
U	Potassium :	60	mmol/L

QUESTION N° 1 : Commenter l'ensemble des résultats biologiques; quelles sont les valeurs usuelles chez l'adulte de chacun des paramètres sanguins indiqués pour ce patient ?

QUESTION N° 2 : Au vu des signes biologiques et cliniques, quelle serait l'étiologie la plus probable de l'hypertension artérielle ?

QUESTION N° 3 : Quels examens complémentaires vous paraissent utiles pour confirmer et préciser le diagnostic ?

QUESTION N° 4 : Dans un premier temps, un diurétique est prescrit. Quel type de diurétique est-il souhaitable de choisir ? Pourquoi ? Préciser son mécanisme d'action et ses effets indésirables potentiels.

QUESTION N° 5 : Citer les grandes classes de médicaments antihypertenseurs indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en précisant celle(s) pouvant être responsable(s) de perturbations hydroélectrolytiques (et la nature de la perturbation).

Dossier N° 3 (80 points)

ÉNONCÉ

Mademoiselle B..., 25 ans, revient d'un voyage dans le sud-est asiatique. Elle a suivi, pendant son séjour, une chimioprophylaxie à la méfloquine (LARIAM®) arrêtée une semaine après son retour en France. Un mois plus tard, elle présente une fièvre irrégulière avec obnubilation et céphalées, associée à des troubles digestifs.

QUESTION N° 1 : Quelle parasitose doit être immédiatement recherchée et pourquoi ?

QUESTION N° 2 : Quelle(s) technique(s) devez-vous utiliser pour la mise en évidence du parasite ?

QUESTION N° 3 : Sur quels éléments parasitaires pouvez-vous poser le diagnostic de certitude ?

QUESTION N° 4 : Comment expliquez-vous l'apparition de cette parasitose chez cette patiente ?

QUESTION N° 5 : Quel traitement spécifique doit être envisagé ? Préciser la voie d'administration.

QUESTION N° 6 : Concernant la chimioprophylaxie sous LARIAM® : à quelle précaution supplémentaire a été contrainte Mademoiselle B... ?

QUESTION N° 7 : Concernant la chimioprophylaxie sous LARIAM® : quelle est la molécule contre-indiquée ? Pourquoi ?

QUESTION N° 8 : Quelles sont les autres molécules utilisées en chimioprophylaxie ?

QUESTION N° 9 : Comment Mademoiselle B... a-t-elle contracté cette parasitose ?

QUESTION N° 10 : Outre la chimioprophylaxie, quelles mesures préventives Mademoiselle B... aurait-elle pu suivre pour se protéger ?

Dossier N° 4 (60 points)

ÉNONCÉ

Un homme de 65 ans consulte son médecin pour une asthénie marquée et l'apparition de petites adénopathies cervicales, axillaires et inguinales. A l'auscultation, on lui découvre également une splénomégalie. Les examens de laboratoire prescrits lors de la consultation montrent les résultats suivants :

Sg Leucocytes :	35	G/L
Sg Érythrocytes :	4,6	T/L
Sg Hémoglobine :	130	g/L
Sg Hématocrite :	0,40	
Sg Thrombocytes :	200	G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles :	0,10
Polynucléaires éosinophiles :	0,01
Lymphocytes :	0,87
Monocytes :	0,02

Aucune anomalie morphologique des éléments n'est observée.

QUESTION N° 1 : Analyser l'hémogramme.

QUESTION N° 2 : Quel est le diagnostic le plus probable ? Quels sont les résultats attendus du myélogramme dans cette maladie ?

QUESTION N° 3 : Quelles sont les caractéristiques immunologiques des éléments nucléés majoritairement présents dans le sang ?

QUESTION N° 4 : Un traitement est envisagé. Quels sont les médicaments les plus fréquemment utilisés ?

QUESTION N° 5 : Le traitement induit une rémission, mais après 4 ans d'évolution, on découvre au cours d'un hémogramme de contrôle une anémie.

Hémogramme :

Sg Leucocytes :	9	G/L
Sg Érythrocytes :	3,1	T/L
Sg Hémoglobine :	106	g/L
Sg Hématocrite :	0,32	
Sg Thrombocytes :	160	G/L
Sg Réticulocytes :	180	G/L

Après avoir calculé les constantes érythrocytaires, caractériser l'anémie. Quelle est son origine la plus probable ? Quel examen biologique permettra de confirmer cette origine ? Quel médicament administrer ?

Dossier N° 5 (40 points)

ÉNONCÉ

Madame C. âgée de 34 ans, agent d'entretien dans une cuisine collective, a fait, lors d'une intervention d'appendicectomie en urgence, une chute tensionnelle importante (maxima < 6 cm Hg) accompagnée d'un érythème de la partie supérieure du corps. L'accident est survenu 20 minutes après le début de l'anesthésie et 6 minutes après l'injection d'un curarisant (CÉLOCURINE® : iodure de succicurarium).

L'accident a été rapidement traité avec succès par l'association d'adrénaline et d'un corticoïde d'action rapide (SOLUMÉDROL®).

QUESTION N° 1 : Quel type d'accident évoquent ces manifestations ?
Quels sont les éléments qui supportent votre réponse ?

QUESTION N° 2 : C'était la première anesthésie chez cette patiente. La recherche d'antécédents met en évidence un terrain atopique avec des manifestations mineures non signalées à l'examen pré-anesthésique.

Quelles sont les principales caractéristiques de l'atopie ?

QUESTION N° 3 : Dans le cas de Madame C., quelles raisons rendent possible la responsabilité du curare en l'absence d'anesthésie antérieure ?

QUESTION N° 4 : Pour préciser la substance réellement responsable de l'accident survenu au cours de l'anesthésie, quels tests à la fois réalisables et informatifs peuvent être utilisés ?

QUESTION N° 5 : Une nouvelle anesthésie générale est prévue pour une intervention gynécologique dans quelques mois. Les résultats de l'exploration clinico-biologique ont démontré la responsabilité du succicurarium. Quelles devront être les précautions à prendre dans le choix des anesthésiques ?

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

ZONE SUD

DOSSIER N° 1 (60 points)

QUESTION N° 1 :

Tableau clinique très évocateur d'une méningite.

QUESTION N° 2 :

Il s'agit certainement de *Streptococcus pneumoniae*. L'atteinte méningée est probablement consécutive à la sinusite non traitée.

QUESTION N° 3 :

L'hyperprotéïnorrhée et l'hypoglycorachie sont deux caractéristiques des méningites purulentes d'origine bactérienne. La population leucocytaire prédominante est probablement constituée de polynucléaires neutrophiles.

QUESTION N° 4 :

Bêta-lactamines : céphalosporines de 3^e génération : céfotaxime ou ceftriaxone.

Les aminopénicillines ne sont pas indiquées en première intention vue la diminution de sensibilité des pneumocoques. Administration possible en fonction des résultats de la CMI.

QUESTION N° 5 :

- Voie IV et forte posologie
- La diffusion des bêta-lactamines est faible lorsque la barrière hémato-méningée est intacte, mais cette diffusion est augmentée en cas de méningite. Il faut donc utiliser des posologies supérieures aux posologies standard.

QUESTION N° 6 :

Modification des PLP (protéines de liaison aux pénicillines) par transformation et recombinaison ou mutation.

QUESTION N° 7 :

- Vancomycine
- Effets indésirables : ototoxicité, néphrotoxicité, hypersensibilité

***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° 8 :

Vaccination pneumococcique à base d'antigènes capsulaires polysaccharidiques (23 valences)

Primovaccination = 1 injection.

Personnes à risque : splénectomisés, drépanocytaires, insuffisants respiratoires, insuffisants cardiaques, personnes âgées, terrain alcoolo-tabagique...

DOSSIER N° 2 (60 points)

QUESTION N° 1 :

PI Sodium :	_____	135	-	145	mmol/L
PI Potassium :	_____	3,5	-	4,5	mmol/L
PI Chlorure :	_____	95	-	105	mmol/L
PI CO ₂ total :	_____	22	-	28	mmol/L
SgA pH :	_____	7,35	-	7,45	
Se Protéines :	_____	65	-	80	g/L
Sg Hématocrite :	_____	0,42	-	0,54	
PI Glucose :	_____	3,90	-	5,30	mmol/L
PI Urée :	_____	2,5	-	7,5	mmol/L
PI Créatinine :	_____	60	-	115	μmol/L

Sont observées chez ce patient une hypokaliémie sévère, une alcalose métabolique (augmentation du pH et CO₂ total) ainsi qu'une inversion du rapport Na⁺/K⁺ urinaire.

QUESTION N° 2 :

L'hypothèse d'un hyperaldostéronisme est évoquée par :

- * L'hypertension artérielle, les signes musculaires (crampes, fourmillements), l'asthénie diffuse.
- * Les signes biologiques d'hypokaliémie, d'alcalose métabolique (augmentation du pH et CO₂ total), et l'inversion du rapport urinaire Na⁺/K⁺.

QUESTION N° 3 :

- 1 - Dosages de l'aldostérone et de la rénine plasmatiques
 - 2 - Imagerie médicale
 - 3 - Épreuves dynamiques
- L'hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn) et l'hyperaldostéronisme secondaire présentent tous deux une élévation de l'aldostéronémie. Les éléments suivants peuvent permettre le diagnostic différentiel :
- * L'absence d'œdème est en faveur du syndrome de Conn ainsi que l'absence de déshydratation extracellulaire (protéines et hématocrite normaux).
 - * La rénine plasmatique sera diminuée dans le syndrome de Conn et augmentée dans l'hyperaldostéronisme secondaire. Le pseudo-hyperaldostéronisme par intoxication à la glycyrrhizine présente également une HTA et une hypokaliémie mais l'aldostéronémie est effondrée.
 - * L'adénome surrénalien : l'aldostéronémie sera très élevée et non freinable par les épreuves dynamiques (exemple : captopril, charge sodée)
 - * L'hyperplasie surrénalienne bilatérale : l'aldostéronémie sera modérément élevée et freinable par les épreuves dynamiques.

QUESTION N° 4 :

Le choix thérapeutique se porte sur les antialdostérones d'action directe comme la spironolactone (ALDACTONE®). Ce médicament se fixe sur les récepteurs intracellulaires de l'aldostérone et inhibe la réabsorption tubulaire distale de Na^+ et entraîne une rétention de K^+ et d'ions H^+ dans l'organisme.

Les effets indésirables potentiels sont :

- Hyperkaliémie du fait de l'inhibition de la pompe Na^+/K^+ .
- Gynécomastie, impuissance, troubles des règles du fait de la structure stéroïdienne de ce dérivé.

QUESTION N° 5 :

Les bêta-bloquants, les antagonistes calciques ne sont pas responsables de perturbations hydroélectrolytiques.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent être responsables d'une hyperkaliémie.

Parmi les diurétiques, la nature des perturbations observées sur la kaliémie dépend de la classe :

- Les thiazidiques et diurétiques de l'anse de Henlé : hypokaliémie
- Les antialdostérones et MODAMIDE® : hyperkaliémie.

De plus, tous les diurétiques peuvent entraîner une hyponatrémie et une déshydratation.

DOSSIER N° 3 (80 points)

QUESTION N° 1 :

La recherche de paludisme, en urgence.

Après un séjour en zone d'endémie palustre, la fièvre accompagnée de céphalées, l'embarras gastrique et l'obnubilation font évoquer *Plasmodium falciparum* qui peut rapidement évoluer vers un accès gravissime, voire mortel.

QUESTION N° 2 :

Frottis ET goutte épaisse.

QUESTION N° 3 :

Les stades asexués, généralement jeunes trophozoïtes en ("bague à chaton"), exceptionnellement schizontes.

QUESTION N° 4 :

Par l'arrêt prématuré de la chimioprophylaxie (1 semaine après le retour au lieu de 4)

- Possibilité dans le Sud-Est asiatique de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la méfloquine, et dans ce cas, incubation plus longue que la moyenne (15 jours environ).

QUESTION N° 5 :

Quinine I.V. (associée à la tétracycline dans certains cas)
(artémether = PALUTHER®, ATU voie I.M.)

QUESTION N° 6 :

Contraception efficace qui doit être poursuivie pendant 3 mois après l'arrêt de la chimio-prophylaxie.

QUESTION N° 7 :

Valproate de sodium (DÉPAKINE®) en raison du risque de convulsions.

QUESTION N° 8 :

Chloroquine (NIVAQUINE®)
Proguanil (PALUDRINE®)
Association des 2 précédentes molécules (SAVARINE®)
Doxycycline (VIBRAMYCINE®) dans des cas précis.

QUESTION N° 9 :

Par piqûre (solénoptère) d'un anophèle femelle

QUESTION N° 10 :

- Dès la tombée de la nuit (les insectes vecteurs commencent à piquer vers 18 heures) elle aurait dû prendre des mesures de protection contre les moustiques :
- Utilisation correcte de répulsifs à concentrations efficaces et d'insecticides efficaces
- Port de vêtements amples et couvrants (pouvant être imprégnés de perméthrine ou avoir été pulvérisés par ce produit)
- Mise en place, dès que cela est possible, d'une moustiquaire imprégnée d'un insecticide (exemple : deltaméthrine = K - OTHRINE®).

DOSSIER N° 4 (60 points)

QUESTION N° 1 :

Hyperleucocytose
Hyperlymphocytose en valeur absolue - > 30,4 G/L (N = 2 à 4 G/L) - Les autres éléments sont normaux.

QUESTION N° 2 :

Après avoir écarté une maladie virale qui s'accompagne en général d'un nombre de leucocytes moins élevé et de la présence de lymphocytes stimulés, on évoque comme diagnostic le plus probable un syndrome lymphoprolifératif. Les données clinico-biologiques orientent plutôt vers une leucémie lymphoïde chronique.

Le myélogramme doit montrer une infiltration lymphocytaire supérieure à 30 %.

QUESTION N° 3 :

Ce sont des lymphocytes de type B dans 90 % des cas (CD19+, CD20+ et CD5+)

QUESTION N° 4 :

- En première intention monochimiothérapie avec CHLORAMINOPHÈNE® (chlorambucil) et si aggravation : polychimiothérapie selon protocole type CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisone)
- Dans les formes résistantes au chloraminophène recours à la fludarabine (FLUDARA®).

QUESTION N° 5 :

Calculs du VGM = Hématocrite/Érythrocytes = 103 fL..... (N = 80 à 100)
TCMH = Hémoglobine/Érythrocytes = 34 pg..... (N = 27 à 32)
CCMH = Hémoglobine/Hématocrite = 33 g/100 mL ou 33 % (N = 32 à 35)

Il s'agit d'une anémie légèrement macrocytaire (VGM augmenté) normochrome (CCMH normale) régénérative (réticulocyte > 80 G/L), d'origine auto-immune classique dans la LLC en cours d'évolution.

Cette origine sera confirmée par un test de Coombs.

Une corticothérapie est indiquée.

DOSSIER N° 5 (40 points)

QUESTION N° 1 :

Choc anaphylactique :

- Rapidité (caractère immédiat) = réaction survenant dans les minutes qui suivent l'injection du myorelaxant
- Association choc + éruption cutanée
- Réversibilité sous adrénaline et corticoïdes
- Classe du médicament utilisé : les curares sont actuellement la cause majeure des chocs anaphylactiques en anesthésie.

QUESTION N° 2 :

L'atopie se caractérise habituellement par une aptitude particulière à faire des dermatites (eczéma et urticaire), de l'asthme, des conjonctivites, des rhinites et des allergies alimentaires.

Un taux élevé d'IgE sériques a été associé à l'atopie, mais le caractère est inconstant. L'hérédité joue un rôle important, et on parle de terrain atopique.

QUESTION N° 3 :

L'allergie aux curares (famille des leptocurares) est possible en l'absence d'anesthésie antérieure car ces molécules comportent un ammonium quaternaire : réactions "croisées" avec des produits à usage ménager qui ont pu (immuniser) sensibiliser la malade.

QUESTION N° 4 :

Tests cutanés (Prick-tests) avec les substances utilisées au cours de l'intervention chirurgicale, diluées à très faible dose (curare utilisé, autres anesthésiques utilisés et connus pour être responsables d'accidents), latex (incriminé par contact avec les gants du chirurgien ou le matériel chirurgical).

Recherche des IgE spécifiques des substances incriminées lors des tests cutanés par des méthodes ELISA (qui remplacent les méthodes RIA). Le dosage des IgE sériques (IgE totales) qui reflètent le terrain atopique n'est d'aucune utilité pour le diagnostic étiologique d'une manifestation allergique.

Le dosage de médiateurs (histamine) libérés et le TDBH (test de dégranulation des basophiles humains) après activation in vitro des basophiles sanguins par l'allergène peuvent être utilisés dans le cadre de l'enquête étiologique. Ces tests mettront en évidence la présence d'IgE fixées sur les basophiles.

Le dosage d'histamine ou de tryptase sérique peut être demandé en vue de caractériser la nature allergique du choc, mais ne constitue pas un élément de diagnostic de la responsabilité d'un anesthésique.

QUESTION N° 5 :

Exclure définitivement l'utilisation des curares de la famille des leptocurares et exclure les anesthésiques présentant une communauté de structure (réactivité croisée) et réalisation d'un bilan allergologique (tests cutanés) à l'occasion du bilan pré-opératoire.