

ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2004

ZONE SUD

Dossier N° 1 (60 points)

ÉNONCÉ

Une femme de 30 ans consulte en urgence pour fièvre (40°C) d'installation brutale et accompagnée de frissons.

48 heures plus tôt, elle avait présenté le même tableau associant frissons puis sueurs, ces signes ayant régressé au cours de la nuit.

Lors de l'examen clinique, la patiente est consciente et non désorientée.

L'abdomen est modérément douloureux, sans défense. Une légère splénomégalie est décelée.

L'interrogatoire ne met en évidence aucun antécédent médical mais révèle un séjour de 2 ans au Vietnam. 2 mois avant le retour en France, la patiente avait présenté un accès palustre traité par une molécule non précisée. Au cours des 2 derniers mois du séjour, elle prenait régulièrement une chimioprophylaxie par LARIAM® (méfloquine).

La patiente est de retour en France depuis 1 an.

Les résultats de l'hémogramme sont les suivants :

- Sg Érythrocytes : 4,6 T/L
- Lignée blanche normale
- Sg thrombocytes : 90 G/L

Devant cette fièvre élevée, plusieurs diagnostics sont évoqués et éliminés :

- angiocholite (hypochondre droit normal et pas d'hyperleucocytose),
- absence d'infection urinaire,
- 3 hémocultures effectuées se sont avérées négatives.

Le diagnostic de paludisme est évoqué.

QUESTION N° 1 : Quel(s) examen(s) biologique(s) pratiquer pour confirmer ce diagnostic ?
Le (les) décrire succinctement.

QUESTION N° 2 : Les résultats biologiques ont révélé la présence de *Plasmodium vivax*.
Citer et décrire les stades parasitaires ayant permis cette diagnose d'espèce.

QUESTION N° 3 : Donner les valeurs usuelles des érythrocytes, de l'hémoglobine et des plaquettes chez une femme.

QUESTION N° 4 : Comment expliquer cet accès à *Plasmodium vivax* un an après le retour en France ?

QUESTION N° 5 : Quel est le traitement de première intention de cet accès à *Plasmodium vivax* ?

QUESTION N° 6 : Sur quels stades parasitaires cette molécule est-elle active ?

QUESTION N° 7 : Concernant la chimioprophylaxie sous LARIAM® : à quelle précaution a été contrainte la patiente ?

QUESTION N° 8 : Concernant la chimioprophylaxie sous LARIAM® : quelle est la contre-indication médicamenteuse majeure ?

QUESTION N° 9 : Comment la patiente a-t-elle contracté cette parasitose ?

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

Dossier N° 2 (80 points)

ÉNONCÉ

Monsieur X., 35 ans, a récemment perdu 10 % de son poids; il a depuis deux mois de la fièvre en fin de journée, des sueurs nocturnes, de la toux associée à des expectorations purulentes.

A l'interrogatoire, il dit avoir autrefois vécu avec une tante, aujourd'hui décédée, qui aurait eu une tuberculose. Il dit par ailleurs ne consommer de l'alcool que très occasionnellement, ne pas utiliser de drogues par voie parentérale, ne pas avoir eu de relations homosexuelles, mais avoir eu ces dernières années des partenaires féminines multiples.

Une radiographie pulmonaire est réalisée, et montre une infiltration bilatérale des sommets pulmonaires évoquant une tuberculose pulmonaire. Un examen cyto-bactériologique des crachats est demandé pour confirmer le diagnostic.

QUESTION N° 1 : Quel examen microscopique permet d'orienter le diagnostic? Quelle est la bactérie responsable? Comment mettre en œuvre la culture pour confirmer le diagnostic?

QUESTION N° 2 : Quelles méthodes rapides, alternatives à la culture conventionnelle, peuvent permettre de détecter un bacille tuberculeux dans des expectorations?

QUESTION N° 3 : Donner les principales caractéristiques du traitement antituberculeux à mettre en place chez ce patient (schéma thérapeutique, médicaments).

QUESTION N° 4 : Quels sont les conseils afférents au traitement?

QUESTION N° 5 : En quoi consiste le suivi (biologique et thérapeutique) d'un tel traitement. Justifier les explorations.

QUESTION N° 6 : Le médecin prescrit une sérologie VIH, dont la réponse est positive en VIH1. Quel est le principe des tests préconisés, et les critères permettant d'affirmer une séropositivité VIH?

QUESTION N° 7 : Comment expliquer l'histoire de l'infection tuberculeuse chez ce patient, compte-tenu de sa situation actuelle et de ses antécédents familiaux?

QUESTION N° 8 : Un traitement antirétroviral est entrepris chez ce patient. Quel en est le principe? Quels sont les mécanismes d'action des molécules utilisables? Citer une molécule pour chaque type de mécanisme. Quels sont les paramètres biologiques les plus importants pour suivre l'évolution de l'infection à VIH chez ce patient?

QUESTION N° 9 : L'apparition de troubles neurologiques et psychiatriques fait redouter une méningite tuberculeuse. Un prélèvement de liquide céphalorachidien est donc effectué par ponction lombaire et transmis au laboratoire. Quels paramètres macroscopiques, cytologiques et biochimiques (rappeler les valeurs normales) du liquide céphalorachidien seraient évocateurs d'une méningite tuberculeuse?

Dossier N° 3 (60 points)

ÉNONCÉ

Un homme de 27 ans, employé de bureau, pesant 75 kg, préalablement en bonne santé, est amené par son épouse un dimanche matin, vers 11 heures, au service des urgences. Il présente un état d'ébriété modérée accompagné de céphalées intenses et d'un syndrome abdominal douloureux avec nausées et vomissements. Il vient consulter car, depuis son réveil, il a constaté une baisse nette de son acuité visuelle avec une diminution de la vision des couleurs.

A son arrivée à l'hôpital, sa tension artérielle est de 158/96 mm de Hg, sa fréquence cardiaque 78 battements/min, sa fréquence respiratoire 18 mouvements/min, sa température corporelle 36,8°C. L'examen oculaire initial montre une mydriase fixe.

Interrogée, sa femme signale avoir laissé son mari, seul, la veille au soir, devant un match de football à la télévision et ne pas l'avoir entendu venir se coucher. Elle se souvient l'avoir vu se servir au moins 2 verres d'une bouteille de pastis "artisanal" que lui avait offerte un de ses collègues de travail.

Un examen biologique est immédiatement demandé et donne les résultats suivants :

Sg	Leucocytes :	7,1	G/L
Sg	Érythrocytes :	4,9	T/L
Sg	Hématocrite :	0,48	
Sg	Hémoglobine :	161	g/L
SgA	pH (à 37°C) :	7,13	
SgA	pO ₂ :	11,0	kPa (82 mmHg)
SgA	pCO ₂ :	4,8	kPa (36 mmHg)
Pl	Sodium :	140	mmol/L
Pl	Potassium :	4,1	mmol/L
Pl	Chlorure :	102	mmol/L
Pl	CO ₂ total :	16,1	mmol/L
Pl	Calcium :	2,11	mmol/L
Pl	Glucose :	4,6	mmol/L
Pl	Urée :	8,4	mmol/L
SgV	Lactate :	1,4	mmol/L
Se	Créatine kinase (CK) 30°C SFBC :	126	UI/L
Se	Lactate déshydrogénase (LDH) 30°C SFBC :	310	UI/L
Se	Amylase :	144	UI/L (N : < 200 UI/L)
Se	Lipase :	206	UI/L (N : < 220 UI/L)

L'osmolalité mesurée est de 325 mOsm/kg d'eau.

Les analyses toxicologiques pratiquées sur prélèvement sanguin donnent les résultats suivants : absence de médicament et de stupéfiant, éthanol 0,15 g/L, méthanol 1,05 g/L.

L'analyse des urines montre l'absence de corps cétoniques et de cristaux.

La cytologie urinaire est normale.

QUESTION N° 1 : Commenter les résultats biologiques et émettre une hypothèse sur l'agent responsable des désordres observés.

QUESTION N° 2 : Les signes cliniques sont-ils concordants avec les résultats biologiques et vous permettent-ils de confirmer le diagnostic ?

QUESTION N° 3 : Après avoir rappelé le métabolisme du composé évoqué dans ce cas, préciser quel métabolite plasmatique pourrait être dosé pour confirmer le diagnostic et évaluer la gravité de l'intoxication ?

QUESTION N° 4 : Quels antidotes peuvent être mis en œuvre dans ce type d'intoxication ? Quel en est le mécanisme d'action ?

Dossier N° 4 (60 points)

ÉNONCÉ

Madame C. Anna, 94 ans, 65 kg, insuffisante cardiaque, est hospitalisée pour thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Un traitement par nadroparine calcique (FRAXIPARINE®) est instauré à raison de 5.700 UI (0,6 mL), 2 fois par jour. Par ailleurs, le traitement habituel de cette patiente est le suivant :

KARDEGIC® (acétylsalicylate de lysine) :	75 mg/j
DIGOXINE® (digoxine) :	1/2 cp/j 5 jours sur 7
LASILIX® (furosémide) :	20 mg/j
DIAFUSOR® (trinitrine) :	10 mg/j
LOPRIL® (captopril) :	25 mg/j

Trois jours après, la patiente développe un hématome de la cuisse gauche important et douloureux. Son état général est altéré et on note une pâleur cutanéomuqueuse. Le bilan biologique pratiqué alors montre les résultats suivants :

Sg Érythrocytes :	2,8	T/L
Sg Hématocrite :	0,35	
Sg Hémoglobine :	66	g/L
Sg VGM :	85	fL
Sg Leucocytes :	8	G/L
Sg Thrombocytes :	252	G/L
Clairance rénale de la créatinine :	25	mL/min.

FRAXIPARINE® et KARDEGIC® sont arrêtés. Deux culots globulaires sont transfusés. Un traitement par TOPALGIC® 50 mg (tramadol) (3/j) est instauré. Il n'est pas envisagé de reprendre FRAXIPARINE® mais de donner CALCIPARINE® à la place lorsque le saignement aura cessé.

QUESTION N° 1 : Au vu des signes cliniques et des examens biologiques pratiqués, commenter et justifier l'attitude thérapeutique initiale adoptée lors de la survenue de l'hématome. Commenter l'association FRAXIPARINE®/KARDEGIC® chez cette patiente.

QUESTION N° 2 : A quelle classe pharmacologique appartient FRAXIPARINE®, quel est son mécanisme d'action ?
Commenter son utilisation chez cette patiente.

QUESTION N° 3 : Quels sont les paramètres biologiques à surveiller sous traitement par FRAXIPARINE® ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 4 : Quel est le mécanisme d'action de l'acétylsalicylate de lysine dans le cadre de son utilisation chez cette patiente ?

QUESTION N° 5 : Préciser la classe pharmacologique des différents médicaments constituant le traitement habituel de la patiente.

QUESTION N° 6 : A quelle classe pharmacologique appartient le tramadol ? Quel est son mécanisme d'action ?

Dossier N° 5 (40 points)

ÉNONCÉ

Madame Y., 42 ans, est admise au service des urgences de l'hôpital, par SAMU, pour collapsus cardiovasculaire et coma. L'interrogatoire de son entourage nous apprend qu'elle présentait depuis quelques jours des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Madame Y. a pris pendant quelques semaines un traitement corticoïde (7 mg par jour de prednisonne), pour traiter une poussée de polyarthrite rhumatoïde. Devant les troubles digestifs, elle a arrêté brutalement son traitement. Son traitement d'entretien (qui lui, n'avait pas été interrompu) consiste en méthotrexate (10 mg par voie orale par semaine).

A l'entrée aux urgences, sa tension artérielle est de 90/60 mm de Hg, sa fréquence cardiaque est de 120/min, elle présente un coma agité.

Des examens biologiques plasmatiques sont pratiqués en urgence et montrent les résultats suivants :

Pl Sodium :	123	mmol/L
Pl Potassium :	6,5	mmol/L
Se Protéines :	92	g/L
Pl Créatinine :	170	µmol/L
Pl Urée :	18	mmol/L
Pl Glucose :	2,8	mmol/L

QUESTION N° 1 : Commenter les résultats biologiques. Comment les expliquer dans ce contexte? Au vu des données cliniques et biologiques, quelle pathologie peut-on évoquer?

QUESTION N° 2 : Quels examens complémentaires proposez-vous en urgence?

QUESTION N° 3 : Quels sont les glucocorticoïdes utilisés dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde? Quel est leur mode d'action?

QUESTION N° 4 : Quels sont les autres traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde?

ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2004 PROPOSITIONS DE RÉPONSES^(*)

ZONE SUD

DOSSIER N° 1 (60 points)

QUESTION N° 1 :

Frottis et Goutte épaisse, colorés par un équivalent du MGG, lus au microscope (objectif X 100 immersion) pendant 20 mn (ou mieux 30 mn) (Fr.) et 15 mn (GE).

QUESTION N° 2 :

Tous les stades présents chez l'hôte vertébré peuvent être observés (frottis "panaché") dans les hématies.

- Trophozoïtes :

* jeunes ("bague à chaton") : 1 noyau rouge arrondi, anneau de cytoplasme bleu, grande vacuole centrale non colorée, environ 1/3 du volume de l'hématie (qui est déjà un peu augmentée de volume/aux hématies saines).

* âgés : plus grands (dans une hématie augmentée de volume, à contour plus ou moins polygonal et pouvant présenter des granulations de SCHUFFNER), cytoplasme déformé ("corps amiboïde") et présence de pigment malarique brun-jaune (hémozoïne), 1 noyau étiré et vacuole fragmentée.

- Schizontes :

* immatures : avec au moins 2 noyaux, hémozoïne et SCHUFFNER dans l'hématie toujours hypertrophiée.

* mûrs (corps en rosace) : occupant presque tout le volume de l'hématie hypertrophiée (SCHUFFNER), pouvant avoir 16 à 24 noyaux, hémozoïne en amas.

- **Gamétocytes mâles et femelles** : occupant presque tout le volume de l'hématie hypertrophiée (SCHUFFNER), arrondis, cytoplasme bleuté (femelle) ou plus rose (mâle), hémozoïne sous forme de nombreux petits "bacilles", 1 noyau assez gros (souvent en position marginale) rose soutenu entouré d'une vacuole nucléaire rose.

QUESTION N° 3 :

- Sg Érythrocytes : 4,2 - 5,2 T/L
- Sg Hémoglobine : 120 - 150 g/L
- Sg Thrombocytes : 150 - 400 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.

QUESTION N° 4 :

Présence d'hypnozoïtes, stades intrahépatocytaires quiescents pouvant provoquer des rechutes pendant 4 ans (accès de reviviscence).

QUESTION N° 5 :

NIVAQUINE® (chloroquine) : 25 mg/kg en 3 j (10, 10,5 mg/kg/j) per os.

QUESTION N° 6 :

Schizonticide actif sur les trophozoïtes érythrocytaires.

QUESTION N° 7 :

Contraception efficace poursuivie pendant 3 mois après l'arrêt de la chimioprophylaxie.

QUESTION N° 8 :

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

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, exemples :
Diéthyl-méthylbenzamide = Diéthyltoluamide = DEET, Ethylhexanediol = EHD,
Diméthylphtalate = DMP et insecticides efficaces.
- port de vêtements amples et couvrants (pouvant être imprégnés de Permethrine ou avoir été pulvérisés par ce produit).
- mise en place, dès que cela est possible, d'une moustiquaire imprégnée d'un répulsif (Deltaméthrine = K-OTHRINE®).

DOSSIER N° 2 (80 points)

QUESTION N° 1 :

L'examen microscopique permettant d'orienter le diagnostic consiste à rechercher la présence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) par coloration de Ziehl-Neelsen. Le résultat doit être communiqué au clinicien, mentionnant une appréciation semi-quantitative en cas de présence de BAAR. La bactérie responsable est *Mycobacterium tuberculosis*. Compte tenu du caractère naturellement polymicrobien des expectorations et du risque d'envahissement des cultures par la flore commensale, il faut procéder à une décontamination des expectorations, de façon à détruire la flore commensale tout en respectant la viabilité du bacille tuberculeux. Cette décontamination peut se faire en traitant l'expectora-

tion par la soude (puis neutralisation avant mise en culture) ou par des détergents anioniques (laurylsulfate) ou cationiques (chlorure de benzalkonium) éventuellement associés à un agent mucolytique (acétylcystéine) pour fluidifier le prélèvement. Le prélèvement est ensuite ensemencé sur milieu de Löwenstein-Jensen ou milieu de Coletso, et incubé à 37°C pendant 1 à 2 mois.

QUESTION N° 2 :

La culture conventionnelle étant longue, on peut proposer :

- une recherche de mycobactéries du groupe *tuberculosis* par PCR (amplification génique) directement à partir des expectorations,
- une mise en culture dans des dispositifs permettant une détection précoce de la croissance bactérienne :
 - * par méthode fluorimétrique (incubation en présence d'un substrat devenant fluorescent au cours de la croissance),
 - * par méthode radiométrique (incubation en présence d'acide palmitique radiomarké, libérant du CO₂ radiomarké au cours de la croissance).

QUESTION N° 3 :

Le traitement antituberculeux est basé sur une polychimiothérapie visant à prévenir la sélection de mutants résistants au cours du traitement. La tuberculose pulmonaire est traitée par quadrithérapie : isoniazide (INH), rifampicine, pyrazinamide, éthambutol pendant 2 mois suivis de 4 mois avec INH et rifampicine. Les premières phases de traitement permettent de couvrir un éventuel bacille tuberculeux présentant une résistance primaire à l'isoniazide ou à la rifampicine.

QUESTION N° 4 :

L'observance du traitement est essentielle à une bonne efficacité. Prise des médicaments tous les jours, le matin à jeun (30 min. avant le petit déjeuner). Prévenir de la coloration des urines et des larmes en rouge orangé. Prévenir du risque de troubles digestifs qui peuvent traduire une hépatotoxicité.

L'hospitalisation en début de traitement (chambre individuelle) permet de prévenir la transmission à l'entourage, notamment familial (jeunes enfants) du patient.

QUESTION N° 5 :

Des examens cyto-bactériologiques des crachats seront pratiqués périodiquement pour suivre la négativation de l'examen direct et des cultures.

Suivi radiologique pulmonaire.

Bilan hépatique du fait de la toxicité hépatique de l'association rifampicine + isoniazide et du pyrazinamide.

Bilan ophtalmique du fait de la toxicité oculaire de l'éthambutol.

Surveillance de l'uricémie (cf. pyrazinamide).

QUESTION N° 6 :

Le dépistage de l'infection à VIH doit être effectué par deux techniques immuno-enzymatiques différentes appliquées au même sérum. En cas de positivité d'au moins l'une des deux techniques, une technique de confirmation est indispensable, faisant appel à la technique du Western-blot : incubation de bandelettes de nitrocellulose (portant l'empreinte des antigènes viraux préalablement séparés par électrophorèse) avec le sérum du patient, puis avec un conjugué marqué par une enzyme. La présence d'anticorps dans le sérum du patient est

révéllée par l'apparition de bandes colorées au niveau des antigènes viraux correspondants. Un Western-blot est considéré comme positif s'il révèle au moins un anticorps anti-glycoprotéine d'enveloppe (gp 41, gp 120, gp 160) associé à un anticorps anti-capside ou un anticorps anti-pol. L'infection à VIH ne pourra être affirmée qu'après analyse concordante de deux sérums différents.

QUESTION N° 7 :

On peut penser que ce patient a fait autrefois une primo-infection tuberculeuse, par contamination interhumaine (voie respiratoire) au contact de sa tante qui avait une tuberculose malade. Cette primo-infection est ensuite restée latente pendant de nombreuses années du fait de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, mais l'immunodépression actuelle probable de ce patient (infection à VIH) a favorisé la réactivation endogène avec multiplication de bacilles restés quiescents dans les macrophages.

QUESTION N° 8 :

Le principe est d'administrer une multithérapie associant des molécules de mécanisme d'action différent : inhibiteurs nucléosidiques et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, inhibiteurs de la protéase du VIH.

Exemples de molécules :

- analogues nucléosidiques : Zidovudine
- inhibiteurs non nucléosidiques : nevirapine
- antiprotéase : indinavir.

Le traitement doit comporter une association d'antirétroviraux d'au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + soit un inhibiteur non nucléosidique, soit au moins un inhibiteur de la protéase.

Ce patient devra être suivi périodiquement par numération des lymphocytes CD4 et détermination de la charge virale (nombre de copies du génome viral par mL de plasma).

QUESTION N° 9 :

La méningite tuberculeuse est une méningite lymphocytaire : le liquide céphalorachidien reste clair, la numération leucocytaire révèle une réaction cellulaire modérée (quelques dizaines à quelques centaines de leucocytes par mm³, essentiellement des lymphocytes). L'analyse biochimique du liquide céphalorachidien révèle une hyperprotéinorachie (valeur normale 0,15-0,30 g/L), une hypoglycorachie (valeur normale 2,50-3,50 mmol/L ou 60 % de la valeur de la glycémie) à la différence des méningites lymphocytaires d'étiologie virale et une hypochlorurorachie (valeur normale 120-130 mmol/L) à la différence des autres méningites bactériennes.

DOSSIER N° 3 (60 points)

QUESTION N° 1 :

Les résultats biologiques font apparaître essentiellement une acidose métabolique avec trou anionique et trou osmolaire augmentés.

L'acidose métabolique (SgA pH = 7,13) est marquée par une baisse du taux de bicarbonates plasmatiques (PI CO₂ total = 16,1 mmol/L) mais sans perturbation de la pCO₂ et de la pO₂.

On constate une augmentation du trou anionique.

Le trou anionique TA = (Na + K) - (Cl + CO₂ total) = 26 mmol/L alors que la valeur normale est de 10 à 16 mmol/L. Les taux de chlorure et de lactate sont normaux. Une acidose métabolique avec TA augmenté correspond à une augmentation d'anions non dosés dans l'ionogramme sanguin et doit donc faire évoquer une origine exogène, donc une intoxication.

L'analyse du trou osmolaire est la différence entre l'osmolarité calculée (325 mOsm/kg d'eau x 0,93 = 302 mOsm/L) et l'osmolarité calculée (1,86 Na + urée + glucose = 273 mOsm/L). Le trou osmolaire (29 mOsm/L) est augmenté (>10 mOsm/L) en cas de présence de substances étrangères osmotiquement actives qui sont généralement des toxiques de bas poids moléculaire, comme les alcools et les glycols.

Les résultats de l'analyse toxicologique confirment le bilan biologique marqué par une acidose métabolique avec trou anionique et trou osmolaire augmentés. En effet, l'éthanolémie est modérée mais la méthanolémie mesurée à 1,05 g/L confirme une intoxication au méthanol (risque toxique au-delà de 0,25 g/L).

QUESTION N° 2 :

Le méthanol présente une toxicité neurologique et provoque une ébriété faible comparativement à l'éthanol.

Les troubles digestifs, liés au caractère irritant du méthanol pour les muqueuses, sont également signalés dans le cas étudié (nausées, vomissements). Les signes les plus évocateurs d'une intoxication méthylique sont représentés par les troubles oculaires caractéristiques avec baisse progressive de l'acuité visuelle, diminution de la perception des couleurs et souvent apparition d'une mydriase avec aréflexie.

La toxicité du méthanol étant principalement liée aux produits de métabolisation, en particulier les formiates, les signes cliniques apparaissent après un délai de latence relativement long (environ 12 heures dans ce cas) correspondant à la dégradation du produit dans l'organisme.

Ces différents signes cliniques (état ébrié, troubles digestifs, délai de latence et surtout troubles oculaires) confirment le diagnostic d'une intoxication par le méthanol. Par ailleurs, la victime a consommé, la veille au soir, une quantité non connue mais sans doute importante, de pastis artisanal certainement frelaté avec du méthanol.

QUESTION N° 3 :

Le méthanol est peu toxique par lui-même, comme en témoigne le délai de latence d'une douzaine d'heures séparant l'ingestion et l'apparition des premiers symptômes toxiques. Les effets toxiques du méthanol sont dus aux métabolites.

Le méthanol subit un métabolisme oxydatif, essentiellement localisé au niveau hépatique, conduisant dans un 1^{er} temps, au formaldéhyde sous l'action de l'alcool déshydrogénase ADH, enzyme non spécifique, saturable et NAD⁺ dépendante.

Dans un 2^e temps, le formaldéhyde est oxydé en acide formique sous l'action de l'aldéhyde déshydrogénase ALDH, enzyme non spécifique, saturable et NAD⁺ dépendante.

Dans un 3^e temps, l'acide formique peut être oxydé en dioxyde de carbone et en eau après fixation du radical formyle sur l'acide tétrahydrofolique THF. Le méthanol induit une acidose métabolique essentiellement due aux métabolites à fonction acide (acide formique). La toxicité du méthanol est liée à la formation d'acide formique responsable de l'atteinte rétinienne et neurologique.

Le dosage des formiates plasmatiques permet dévaluer la gravité de l'intoxication par le méthanol. Un taux de formiates supérieur à 0,5 g/L signe une intoxication méthylique sévère.

QUESTION N° 4 :

Le traitement antidotique a pour but de bloquer l'oxydation du méthanol et de limiter la formation des métabolites toxiques, aldéhyde et acide formiques.

La 1^{re} étape du métabolisme du méthanol (oxydation en formaldéhyde) est une étape fondamentale car limitante dans les biotransformations. L'enzyme impliquée, l'alcool

déshydrogénase ADH, est saturable et non spécifique. Son affinité pour l'éthanol est environ 9 fois supérieure à celle pour le méthanol. La saturation de l'ADH par l'éthanol permet d'inhiber, par compétition, l'action de l'ADH sur le méthanol qui n'est alors plus transformé en métabolites toxiques. L'éthanol doit être administré le plus précocement possible, par voie orale ou IV, en quantité suffisante pour obtenir et maintenir une éthanolémie d'environ 1 g/L qui permet de saturer l'ADH. La dose d'éthanol administrée doit être augmentée chez un sujet alcoolique ou en cas d'hémodialyse concomitante.

L'alcoolisation est une méthode non anodine présentant un certain nombre d'inconvénients : variabilité individuelle importante du métabolisme d'où posologie délicate, élimination rapide et surtout effet dépresseur central, ce qui limite son utilisation, essentiellement chez l'enfant.

Le 4-méthyl-pyrazole (fomépizole) est également un antidote agissant par inhibition de l'ADH mais qui, par rapport à l'éthanol, présente l'avantage de ne pas provoquer d'intoxication éthylique. Ses effets secondaires sont mineurs, liés à une éventuelle hypersensibilité. Il peut être administré par voie orale ou par voie IV.

Le traitement antidotique de cette intoxication est aussi basé sur l'utilisation d'acide folinique qui est métabolisé en acide méthyl-5-tétrahydrofolique qui favorise la dégradation de l'acide formique. Ce traitement par l'acide folinique est recommandé, en association avec l'éthanol ou le 4-méthylpyrazole.

DOSSIER N° 4 (60 points)

QUESTION N° 1 :

Cette patiente a présenté un hématome important qui a entraîné une déglobulisation comme en témoigne l'anémie présentée (hémoglobine à 66 g/L).

Deux médicaments ont été arrêtés car vraisemblablement à l'origine de l'hémorragie. FRAXIPARINE® possède des propriétés anticoagulantes, KARDEGIC® des propriétés antiagrégantes plaquettaires, leur association augmente le risque de saignement. Cette association n'est pas contre-indiquée mais est à prendre en compte. Deux culots globulaires ont été transfusés pour corriger l'anémie et améliorer l'état clinique de la patiente.

QUESTION N° 2 :

FRAXIPARINE® à dose curative a été utilisée pour traiter l'épisode thrombotique veineux. FRAXIPARINE® est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), caractérisée par une activité antithrombotique élevée (activité anti-Xa) et une activité antithrombinique (activité anti-IIa) faible.

Elle est utilisée à dose curative (ordre de 200 unités/kg/jour). Toutefois chez cette patiente qui présente une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), FRAXIPARINE® est contre-indiquée. Du fait de sa bio-disponibilité importante et de son élimination principalement par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée, elle est susceptible d'entraîner un surdosage, ce qui s'est produit vraisemblablement chez cette patiente. Sa prescription serait déconseillée dans les indications préventives. L'héparine non fractionnée (CALCIPARINE®) représente dans ces conditions une alternative possible à la prescription d'HBPM, car aux doses normales d'utilisation, les reins n'interviennent pas dans son élimination.

QUESTION N° 3 :

Il convient tout d'abord d'exercer une surveillance plaquettaire. Les HBPM peuvent entraîner comme les héparines classiques non fractionnées une thrombopénie, d'origine immuno-allergique, potentiellement grave (risque de complications thrombotiques). Ce risque apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (pic autour du 10^e jour). Ce risque existe que les HBPM soient données à doses préventives ou curatives.

En cas de traitement curatif, il est par ailleurs utile de contrôler l'activité anti-Xa pour détecter un surdosage en cas de :

- insuffisance rénale légère à modérée (cf. réponse 2^e question)
- poids inférieur à 40 kg
- hémorragie.

Ce contrôle n'est pas nécessaire en cas d'utilisation des HBPM à dose préventive.

QUESTION N° 4 :

Chez cette patiente l'acétylsalicylate de lysine est utilisé à faible dose (75 mg/j) en tant qu'anti-agrégant plaquettaire. Il inhibe spécifiquement l'agrégation plaquettaire liée au thromboxane A2. Le mécanisme d'action est l'acétylation de la cyclo-oxygénase plaquettaire d'où blocage de la formation de thromboxane A2, puissant agent pro-agrégant et vasoconstricteur. La plaquette ne possédant pas de noyau est incapable de synthétiser à nouveau la cyclo-oxygénase et ne peut plus exercer sa fonction hémostatique le reste de sa vie (8 à 10 jours).

L'acétylsalicylate de lysine bloque également la cyclo-oxygénase endothéliale et donc la production de prostacycline vasodilatatrice et anti-agrégante mais cet effet est réversible car à l'inverse de la plaquette anucléée, la cellule endothéliale peut fabriquer à nouveau de la cyclo-oxygénase.

Par ailleurs, l'acétylation de la cyclo-oxygénase plaquettaire serait obtenue avec de plus faibles doses que l'acétylation de la cyclo-oxygénase endothéliale.

QUESTION N° 5 :

Elle est traitée par DIGOXINE®, glucoside cardiotonique, utilisé dans l'insuffisance cardiaque mais aussi dans les troubles du rythme supraventriculaire. Elle est également sous furosémide (LASILIX®), diurétique de l'anse, utilisé dans le traitement des œdèmes notamment d'origine cardiaque et sous captopril (LOPRIL®) inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Il convient de signaler que LASILIX® et LOPRIL® sont également indiqués dans le traitement de l'HTA.

DIAFUSOR®, dérivé nitré présenté sous forme de patch, est utilisé dans le traitement préventif de la crise d'angor et KARDEGIC®, anti-agrégant plaquettaire, est utilisé en prévention secondaire après un premier accident ischémique notamment myocardique.

QUESTION N° 6 :

Le tramadol est un antalgique central (palier II) dont le mécanisme d'action est en rapport avec :

- un effet opioïde dû à la fixation sur les récepteurs opiacés de type μ .
- un effet monoaminergique central dû à une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive au niveau spinal.

DOSSIER N° 5 (40 points)

QUESTION N° 1 :

La patiente présente une hyponatrémie, une hyperkaliémie, une hypoglycémie et des taux anormalement élevés des protéines sériques, de la créatinine et de l'urée plasmatiques.

L'ensemble de ces perturbations biologiques (ainsi que les troubles cliniques) sont en faveur d'une insuffisance surrénalienne aiguë consécutive à l'arrêt brutal du traitement corticoïde instauré depuis plusieurs semaines. Le déficit en minéralocorticoïdes s'accompagne d'une hyponatrémie associée à une hyperkaliémie. L'insuffisance rénale (augmentation de la créatinine et particulièrement de l'urée plasmatique) est d'ordre fonctionnelle, conséquence des troubles hydroélectrolytiques (déshydratation extracellulaire montrée par la protidémie).

L'hypoglycémie est une conséquence du déficit en glucocorticoïdes (le cortisol est une hormone hyperglycémisante).

QUESTION N° 2 :

Il faut évaluer l'état hydroélectrolytique et métabolique de cette patiente. Une mesure de la natriurèse des 24 heures est nécessaire qui permettra d'ajuster les apports de sodium. Avant tout traitement il faut également réaliser en urgence un bilan acidobasique dont une mesure des gaz du sang artériel car l'insuffisance surrénale peut s'accompagner d'une acidose métabolique qui peut aggraver l'hyperkaliémie. Il faut également faire un prélèvement pour la mesure du cortisol avant injection de corticoïdes pour évaluer la réponse secondaire de la surrénale. On n'attendra pas, pour traiter, le résultat du cortisol.

QUESTION N° 3 :

Ce sont des glucocorticoïdes de synthèse, à l'exclusion des glucocorticoïdes naturels (cortisone et hydrocortisone). Ces glucocorticoïdes de synthèse ont un pouvoir minéralocorticoïde diminué et un effet glucocorticoïde augmenté.

Ce sont :

- la prednisone et la prednisolone;
- les dérivés fluorés, par exemple : la triamcinolone et la bêtaméthasone.

En pratique courante, prednisone et prednisolone présentent un rapport activité/tolérance supérieur.

Ils agissent sur des récepteurs intracellulaires et interfèrent avec des facteurs nucléaires de transcription des gènes (exemple : cytokines).

QUESTION N° 4 :

Ce sont principalement :

- la D-pénicillamine
- les sels d'or
- les antimalariques, par exemple : la nivaquine
- le méthotrexate (le plus utilisé actuellement)
- l'infliximab (REMICADE®) lorsque la réponse au traitement de fond par méthotrexate a été inappropriée.