

# ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2007

## ZONE NORD

### EXERCICE N° 1 (40 points)

#### ÉPREUVE DE DOSSIER

#### Dossier N° 1 (60 points)

#### ÉNONCÉ

Une patiente de 81 ans est hospitalisée pour le traitement d'une pneumopathie aiguë. A l'admission, l'ensemble du bilan biologique est sans particularité.

En raison d'une fibrillation auriculaire, un traitement préventif par héparine est instauré.

Sept jours après, la patiente développe une symptomatologie d'obstruction artérielle du membre supérieur droit. L'hémogramme pratiqué alors montre les résultats suivants :

Sg Érythrocytes : .....	4,29	T/L
Sg Hémoglobine : .....	135	g/L
Sg Hématocrite : .....	0,40	
Sg Leucocytes : .....	8	G/L
Sg Thrombocytes : .....	45	G/L

Formule leucocytaire :

- Polynucléaires neutrophiles : .....	0,63
- Polynucléaires éosinophiles : .....	0,02
- Polynucléaires basophiles : .....	0,01
- Lymphocytes : .....	0,30
- Monocytes : .....	0,04

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

**QUESTION N° 2 :** Dans le contexte indiqué, quelle est l'explication la plus vraisemblable à l'anomalie de l'hémogramme constatée ? Expliciter votre réponse. Quels tests biologiques pourraient confirmer cette hypothèse ?

**QUESTION N° 3 :** Préciser le mode de survenue et le mécanisme de l'anomalie constatée chez cette patiente.

**QUESTION N° 4 :** Quels sont les risques liés à ce type d'anomalie dans le contexte indiqué ?

**QUESTION N° 5 :** Attitude thérapeutique en cas de survenue de telle anomalie.

ÉNONCÉ

Madame B. présente depuis 3 semaines des maux de tête violents et des nausées avec vomissements, essentiellement le matin au lever. Étant enceinte de 22 semaines, elle a consulté son médecin traitant qui a estimé que Madame B. était victime d'une gastro-entérite. En raison de sa grossesse, il lui a prescrit un traitement d'une semaine à base de trimébutine (DÉBRIDAT®) 1 comprimé avant les repas et de paracétamol.

Malgré le traitement, les symptômes matinaux de Madame B. ne disparaissent pas et ont même tendance à s'accroître, mais, c'est surtout une perte de connaissance passagère, un matin au lever, qui l'amène à s'adresser au service des urgences.

À son arrivée à l'hôpital, sa tension artérielle est de 140/95 mm de Hg, sa fréquence cardiaque de 77 battements/min, sa fréquence respiratoire de 19 mouvements/min, sa température corporelle 36,9°C. L'examen oculaire initial est normal. L'examen du tracé électrocardiographique fait apparaître des troubles de la repolarisation (modification du segment ST).

Un bilan biologique demandé d'urgence, donne les résultats suivants :

PI Sodium : .....	135	mmol/L
PI Potassium : .....	4,4	mmol/L
PI Urée : .....	4,3	mmol/L
PI Glucose : .....	5,40	mmol/L
PI Chlorure : .....	102	mmol/L
PI CO <sub>2</sub> total : .....	18	mmol/L
SgV Lactate : .....	3,5	mmol/L
SgA pH (à 37°C) : .....	7,30	
SgA pCO <sub>2</sub> : .....	37	mmHg
SgA pO <sub>2</sub> : .....	84	mmHg
SgA Oxyhémoglobine/hémoglobine totale (SaO <sub>2</sub> ) : .....	0,82	

**QUESTION N° 1 :** Commenter le bilan biologique

**QUESTION N° 2 :** Un dosage d'urgence de la carboxyhémoglobine (% HbCO) est demandé et révèle un taux de 26%.

Quelle conclusion en tirez-vous quant à la cause des symptômes observés ? Quel est le mécanisme d'action de l'agent causal des symptômes ?

**QUESTION N° 3 :** Quelle est l'origine des troubles cardiovasculaires observés sur l'électrocardiogramme ? Quel(s) dosage(s) complémentaire(s) peut (peuvent) être demandé(s) pour confirmer cet effet toxique tissulaire ?

**QUESTION N° 4 :** Quel est le principe de la méthode de mesure du pourcentage de HbCO utilisée en urgence à l'hôpital ?

**QUESTION N° 5 :** Le fait que Madame B. soit enceinte constitue-t-il un facteur de risque spécifique ?

Quelles sont les conséquences redoutées ?

**QUESTION N° 6 :** Quel traitement hospitalier doit être mis en œuvre ? Justifier votre réponse en prenant en considération le cas particulier représenté par l'état de grossesse de Madame B.

**QUESTION N° 7 :** Quelle est la cause la plus fréquente d'intoxication oxycarbonée en France, vraisemblablement responsable des symptômes présentés par Madame B. ?

**Dossier N° 3 (80 points)**

**ÉNONCÉ**

Un homme de 32 ans, toxicomane, est hospitalisé pour fièvre, altération de l'état général, splénomégalie. Trois hémocultures sont pratiquées dans la première journée d'hospitalisation, dont deux sont positives dès le lendemain à *Staphylococcus aureus*.

Une échographie transœsophagienne révèle une végétation au niveau de la valve tricuspide, permettant de poser le diagnostic d'endocardite bactérienne. Une échographie abdominale montre une hépatosplénomégalie.

Une bithérapie par voie intraveineuse est instaurée par cloxacilline (ORBÉNINE®) (150 mg/kg/24 h) + nétilmicine (NÉTROMYCINE®) (4 mg/kg/24 h).

**QUESTION N° 1 :** Quels sont les caractères bactériologiques ayant permis d'orienter le diagnostic vers une infection à *Staphylococcus aureus* ?

**QUESTION N° 2 :** Justifier le choix de cette antibiothérapie en fonction du type de pathologie et de l'espèce bactérienne en cause. Préciser les mécanismes d'action des 2 antibiotiques.

**QUESTION N° 3 :** L'antibiogramme réalisé sur la souche de *Staphylococcus aureus* montre le phénotype suivant :

- pénicilline G : résistant
- méticilline : résistant
- nétilmicine : sensible
- ciprofloxacine : résistant
- vancomycine : sensible

Quels sont les mécanismes de résistance de cette souche de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques testés ? Le traitement initial doit-il être modifié ?

**QUESTION N° 4 :** Quels sont les principaux paramètres biologiques d'efficacité et de surveillance du traitement ?

**QUESTION N° 5 :** Un bilan virologique est pratiqué chez ce patient toxicomane pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC). Les sérologies VIH et VHB sont négatives, mais la sérologie VHC est positive. Quel est, d'une manière générale, le risque évolutif d'une hépatite à VHC et comment l'évaluer sur le plan biologique ?

**QUESTION N° 6 :** Le diagnostic d'hépatite chronique à VHC est établi. Quel traitement doit être proposé ? Quelles sont les modalités de suivi de la réponse à ce traitement ? Quels sont les principaux effets indésirables attendus ?

**Dossier N° 4 (40 points)**

**ÉNONCÉ**

Madame V., 58 ans, suivie pour cirrhose d'origine alcoolique, est admise aux urgences pour douleurs épigastriques intenses accompagnées de vomissements.

Madame V. présente un état d'ébriété important, une tension artérielle à 105/65 mmHg et une tachycardie:

Un bilan biologique demandé par l'interne de garde donne les résultats suivants :

Pl Sodium :	140	mmol/L
Pl Potassium :	2,9	mmol/L
Pl Chlorure :	93	mmol/L
Pl CO <sub>2</sub> total :	34	mmol/L
Pl Protéines :	82	g/L
Pl Urée :	19,0	mmol/L
Pl Créatinine :	122	µmol/L
Pl Glucose :	5,2	mmol/L
Pl Osmolalité :	330	mOsm/kg d'eau
Se ALAT :	60	UI/L
Se ASAT :	80	UI/L
Se Amylase :	750	UI/L (valeurs usuelles < 60 UI/L)
Alcoolémie :	1,0	g/L

Le clinicien diagnostique une pancréatite aiguë et le traitement suivant est instauré :

- PLASMION® en perfusion : 1 L/24 h.
- Aspiration gastrique.
- Suppression de toute nutrition entérale.
- Mise en route d'une nutrition parentérale hypercalorique et hyperprotidique totale.
- Morphine : 2 mg I.V. à renouveler après 4 heures si nécessaire.

**QUESTION N° 1 :** Quelles sont les origines des pancréatites aiguës ?  
Quelle est celle qui peut être retenue chez Madame V. ?

**QUESTION N° 2 :** Dans quelles circonstances pathologiques, autre que la pancréatite aiguë, observe-t-on une hyperamylasémie ?

**QUESTION N° 3 :** Quel examen biologique complémentaire doit être réalisé pour préciser l'origine pancréatique de l'hyperamylasémie ?

**QUESTION N° 4 :** Préciser, chez Madame V., la nature et l'origine :  
- des troubles hydro-électrolytique et acido-basique,  
- de l'atteinte rénale.

**QUESTION N° 5 :** Quelle fonction est-il nécessaire de surveiller lors de l'utilisation de morphine injectable et pourquoi ?

## Dossier N° 5 (60 points)

### ÉNONCÉ

Monsieur X., 52 ans, souffre de maladie de Parkinson idiopatique depuis l'âge de 32 ans. Au début, les manifestations principales de sa maladie étaient essentiellement des tremblements traités par le trihexyphénidyle (ARTANE®).

**QUESTION N° 1 :** Quel est le mécanisme d'action du trihexyphénidyle? Quels sont les principaux effets indésirables de ce médicament?

**QUESTION N° 2 :** Le traitement antiparkinsonien a été modifié, le trihexyphénidyle est remplacé par l'association lévodopa-bensérazide (MODOPAR®). Que peut-on attendre de l'adjonction du bensérazide à la lévodopa? Justifier votre réponse.

**QUESTION N° 3 :** Actuellement Monsieur X. reçoit :

MODOPAR® 200 mg/50 mg gélule : 1 gélule à 6 h 30

MODOPAR® LP 100 mg/25 mg gélule : 1 gélule à 20 h 30 et 1 à 22 h 30

MODOPAR® 100 mg/25 mg dispersible :

- 1 cp à 8 h 30

- 2 cps à 10 h 30

- 1 cp à 12 h

- 2 cps à 14 h

- 1 cp à 16 h 30

- 2 cps à 19 h

MODOPAR® 100 mg/25 mg gélule : 1 gélule à 8 h 30, 1 à 12 h et 1 à 16 h 30.

Des dyskinésies apparaissent en milieu de dose, mais elles sont ici modérées et peu invalidantes.

Quelle est l'origine de ces dyskinésies? Comment peut-on intervenir pour les diminuer?

**QUESTION N° 4 :** Des fluctuations motrices (akinésie et rigidité) existent au cours de la journée, mais sont surtout invalidantes le matin au réveil.

A quoi peut-on attribuer ces fluctuations motrices et spécialement l'akinésie?

**QUESTION N° 5 :** L'entacapone (COMTAN®) est ajoutée à la posologie de 1 cp à 200 mg pris en même temps que le MODOPAR® à 8 h 30, à 12 h, à 16 h 30, à 20 h 30 et à 22 h 30.

Quel est le mécanisme d'action de l'entacapone et son intérêt dans le traitement des fluctuations motrices?

**QUESTION N° 6 :** Quelle autre classe pharmacologique aurait pu être associée à la lévodopa pour limiter les fluctuations motrices?

**QUESTION N° 7 :** Un bilan biologique est réalisé :

Pl Sodium : ..... 142 mmol/L

Pl Potassium : ..... 3,7 mmol/L

Pl Chlorure : ..... 98 mmol/L

Pl Créatinine : ..... 82 µmol/L

Pl Urée : ..... 3,5 mmol/L

Se Protéines : ..... 59 g/L

Se Albumine : ..... 32 g/L

Se ALAT : ..... 58 UI/L

Se ASAT : ..... 38 UI/L

Se γGT : ..... 110 UI/L

Se PAL : ..... 97 UI/L

Commenter ce bilan. Indiquer les paramètres biologiques dont on doit tenir compte au regard de la thérapeutique de Monsieur X.

# ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2007 PROPOSITIONS DE RÉPONSES(\*)

## ZONE NORD

### DOSSIER N° 1 (60 points)

#### QUESTION N° 1 :

Pas d'anémie. Nombre de leucocytes normal. Formule leucocytaire normale. On retient essentiellement la thrombopénie isolée à 45 G/L (valeur usuelle : 150 à 400 G/L).

#### QUESTION N° 2 :

Il s'agit d'une patiente traitée par une héparine, Le risque de thrombopénie à l'héparine, notamment à l'héparine standard, est bien connu. Le bilan biologique étant normal à l'admission, la thrombopénie est apparue suite à l'instauration de l'héparinothérapie.

Le test d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine et/ou une recherche d'anticorps anti-PF4 (méthode immuno-enzymatique) peut (ou peuvent) être réalisé(s).

#### QUESTION N° 3 :

Les thrombopénies à l'héparine surviennent avec une fréquence maximum entre le 5<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour. La numération des thrombocytes est donc obligatoire avant traitement et 2 fois par semaine.

Le mécanisme est de type immuno-allergique, lié à l'existence d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire héparine dépendants (de type IgG le plus souvent).

#### QUESTION N° 4 :

Les risques sont de 2 ordres :

- hémorragiques (exceptionnel)
- mais surtout complications thrombotiques : thromboses veineuses profondes ou artérielles, voire Coagulation Intra Vasculaire.

#### QUESTION N° 5 :

- Arrêt immédiat de l'héparinothérapie
- Relais par un Anti-Vitamine K
- Recours à d'autres thérapeutiques anticoagulantes : hirudine (REFLUDAN®) ou danaparoiide (ORGARAN®)

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

## DOSSIER N° 2 (60 points)

### QUESTION N° 1 :

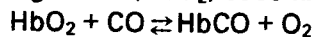
Les résultats biologiques font apparaître une acidose métabolique avec augmentation du trou anionique. L'acidose métabolique (SgA pH 7,30) est marquée par une baisse du pH et du taux du CO<sub>2</sub> total (PI CO<sub>2</sub> total : 18 mmol/L) mais sans perturbation de la pCO<sub>2</sub> et de la pO<sub>2</sub>. On constate une augmentation du trou anionique [TA = (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) - (Cl<sup>-</sup> + CO<sub>2</sub> total) = 19,4 mmol/L].

Il s'agit d'une acidose normochlorémique avec augmentation du taux de lactate (SgV Lactate 3,5 mmol/L) conséquence d'une hypoxie tissulaire.

Les gaz du sang artériel montrent une diminution de la SaO<sub>2</sub> tandis que la pO<sub>2</sub> et la pCO<sub>2</sub> sont normales.

### QUESTION N° 2 :

Il s'agit d'une intoxication oxycarbonée sévère (% HbCO = 26%) correspondant à une intoxication aiguë dans laquelle on rencontre habituellement et graduellement des maux de tête, vomissements, vertiges, perte de connaissance et troubles cardiaques. La molécule de monoxyde de carbone possède une grande affinité pour le fer Fe<sup>2+</sup> des hémoprotéines, en particulier de l'hémoglobine sanguine. Elle déplace la molécule d'oxygène (O<sub>2</sub>) de l'oxy-hémoglobine (HbO<sub>2</sub>) et se fixe à sa place selon la réaction :



L'affinité de l'hémoglobine humaine pour le CO étant environ 210 fois supérieure que pour l'O<sub>2</sub>, il en résulte un blocage fonctionnel de l'hémoglobine qui n'est alors plus capable de fixer l'oxygène et de le distribuer aux tissus, d'où une hypoxie tissulaire à laquelle le cœur et le cerveau sont très sensibles.

### QUESTION N° 3 :

Le tracé de l'électrocardiogramme montre des troubles de la repolarisation de type ischémique en relation avec l'hypoxie myocardique. La souffrance myocardique peut être confirmée biologiquement par une élévation de la troponine, créatine kinase (CK) et des transaminases (aspartate aminotransférase ASAT surtout).

### QUESTION N° 4 :

L'évaluation directe du pourcentage de HbCO repose sur la dissociation des caractéristiques spectrales des différentes hémoglobines. L'HbO<sub>2</sub> présente 2 bandes d'absorption dans le visible (540 et 576 nm) qui, après action d'un réducteur, sont réduites en une seule bande (bande de Stockes) absorbant à 556 nm alors que l'HbCO présente également 2 bandes d'absorption légèrement décalées (538 et 570 nm) mais non modifiées sous l'effet d'un réducteur. On réalise une mesure spectrophotométrique différentielle à différentes longueurs d'onde dans un appareil automatisé (CO-oxymètre) qui permet d'obtenir un résultat rapide et ne nécessite qu'un très faible volume sanguin.

#### QUESTION N° 5 :

Le CO diffuse à travers le placenta et le taux d'HbCO est toujours plus élevé chez le fœtus que chez la mère, l'affinité de l'hémoglobine fœtale pour le CO étant supérieure à celle de l'adulte. L'intoxication oxycarbonée de la femme enceinte pose un problème sévère. Il n'existe pas de parallélisme entre l'état clinique de la mère et l'intoxication fœtale. Le pronostic est difficile à faire et l'intoxication fœtomaternelle peut conduire à la mort du fœtus (avortement spontané), à la prématurité, à des séquelles neurologiques (retard psychomoteur, convulsions) et à des malformations (atrophie cérébrale, microcéphalie).

#### QUESTION N° 6 :

Le traitement de l'intoxication oxycarbonée repose sur l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) à 2 ou 3 atmosphères pendant 1 à 2 heures en caisson. L'OHB permet de réduire la durée d'élimination du CO sanguin et d'augmenter la quantité d'O<sub>2</sub> dissoute dans le sang. L'OHB n'a pas d'effet délétère sur la grossesse et doit être réalisée au plus tôt chez la femme enceinte, quels que soient l'âge de la grossesse et la symptomatologie observée.

Parallèlement une surveillance étroite du système cardiovasculaire doit être pratiquée et un traitement symptomatique entrepris (ventilation contrôlée, remplissage par des solutés macromoléculaires, correction de l'acidose, administration de bêtamimétiques).

#### QUESTION N° 7 :

En milieu domestique (cas de Madame B.), la majorité des intoxications oxycarbonées a pour origine un appareil de chauffage défectueux. Les appareils de chauffage utilisant le gaz (chauffe-eau, chaudières...) sont le plus souvent en cause. Les accidents résultent d'une mauvaise évacuation des produits de combustion (conduit de cheminée obstrué), un défaut de ventilation dans la pièce où est installé l'appareil, un défaut d'entretien ou un problème de vétusté de l'appareil.

---

### DOSSIER N° 3 (80 points)

#### QUESTION N° 1 :

- Examen microscopique montrant des cocci à Gram positif, présentant des groupements en grappe de raisin (sur milieu gélosé).
- Recherche de la catalase (positive, contrairement aux bactéries du genre *Streptococcus*), recherche d'une activité coagulase libre ou coagulase liée.

#### QUESTION N° 2 :

Le traitement d'une endocardite bactérienne doit être un traitement bactéricide, car les bactéries sont localisées, au niveau des végétations bactériennes, à l'abri des cellules phagocytaires. Il faut donc faire appel à des antibiotiques bactéricides comme les bêtalactamines (cloxacilline) ou les aminosides (nétilmicine) dont l'association est synergique.

Les souches de *Streptococcus aureus* produisent le plus souvent une pénicillinase, codée par un gène plasmidique, inactivant la pénicilline G et l'amoxicilline. Il faut donc utiliser la cloxacilline, pénicilline du groupe M résistante à l'inactivation par la pénicillinase.

- La cloxacilline agit sur la paroi bactérienne en inhibant la synthèse du peptidoglycane.
- La nétilmicine inhibe la synthèse des protéines en agissant sur les fractions ribosomales 30S.



### QUESTION N° 3 :

Cette souche est résistante à la pénicilline G par production de pénicillinase, et résistante à la méticilline (résistance croisée à l'ensemble des bêtalactamines) par synthèse d'une protéine de liaison aux pénicillines additionnelles, la PLP2a, de faible affinité pour les bêtalactamines. Elle est résistante aux fluoroquinolones (ciprofloxacine) par mutation du gène codant l'ADN-gyrase.

La souche n'étant sensible à aucune bêtalactamine, il faut remplacer la cloxacilline par la vancomycine, glycopeptide présentant également une activité bactéricide, et pouvant être associé à la nêtilmicine.

### QUESTION N° 4 :

- Négativation des hémocultures prélevées, par exemple après 48-72 heures et 7 jours de traitement.
- La nêtilmicine et la vancomycine étant des antibiotiques néphrotoxiques, il faut pratiquer des dosages sériques afin d'ajuster la posologie, et surveiller les fonctions rénales (urémie, créatininémie, clairance de la créatinine).

### QUESTION N° 5 :

- L'hépatite aiguë à VHC évolue dans 80 à 90 % des cas vers une forme chronique, symptomatique ou asymptomatique, mais pouvant elle-même permettre le développement d'une cirrhose, voire d'un hépatocarcinome.
- La surveillance de l'évolution d'une hépatite chronique est fondée sur le dosage des transaminases hépatiques (ALAT), la recherche qualitative et quantitative de l'ARN viral (charge virale). La ponction biopsie hépatique est également justifiée. Un génotypage de la souche a une valeur indicatrice de la réponse au traitement.

### QUESTION N° 6 :

- Le traitement préconisé pour une hépatite chronique à VHC est basé sur l'association interféron alpha pégylé associé à la ribavirine, pour une durée habituelle d'au moins 6 mois.
- L'efficacité du traitement est suivie par le dosage des transaminases et la détermination de la charge virale.
- Les principaux effets indésirables dus au traitement par interféron sont :
  - Syndrome pseudo-grippal, prévenu par la prise de paracétamol.
  - Troubles digestifs (nausées, vomissements).
  - Syndrome dépressif, notamment chez des patients ayant ce type d'antécédent.
- Le principal effet indésirable dû au traitement par ribavirine est la survenue d'une anémie hémolytique.

---

## DOSSIER N° 4 (40 points)

### QUESTION N° 1 :

Deux principales origines : lithiase biliaire et alcoolisme (souvent secondaire à une ingestion aiguë et importante d'alcool). Cette dernière cause est à envisager chez Madame V. (cirrhose d'origine alcoolique, alcoolémie élevée).

Autres origines : hypertriglycéridémie, hypercalcémie, interventions chirurgicales, infections, médicaments (exemple : antirétroviraux)...

#### QUESTION N° 2 :

- Macroamylasémie : complexe circulant associant une macromolécule (exemple : immunoglobuline) et l'amylase (iso-enzyme pancréatique ou de type salivaire).
- Atteinte des glandes salivaires (oreillons).
- Cancers bronchiques, ovariens.
- Insuffisance rénale.

#### QUESTION N° 3 :

Lipasémie.

#### QUESTION N° 4 :

1 - Troubles hydro-électrolytique et acido-basique consécutifs aux vomissements à l'origine d'une perte en eau, sodium, potassium et acide chlorhydrique.

La perte en eau provoque une déshydratation extracellulaire (DEC) objectivée par l'hyperprotidémie et certains signes cliniques caractéristiques d'une DEC (hypotension, tachycardie).

La valeur de l'osmolalité calculée globale (2 Na + urée + glucose correspondent à environ 304 mosm/kg d'eau) est bien inférieure à celle de l'osmolalité mesurée (330 mosm/kg d'eau; valeurs usuelles : 295-310 mosm/kg d'eau); le trou osmolaire observé (26 mosm/kg d'eau) ayant pour origine l'éthanol (1 g/L = 22 mosm/kg d'eau). L'urée et l'éthanol n'interviennent pas dans la tonicité et comme la natrémie et la glycémie sont normales, on peut supposer qu'il n'y a pas de déshydratation intracellulaire (DIC).

Les pertes digestives d'acide chlorhydrique provoquent une alcalose métabolique (le CO<sub>2</sub> total est augmenté, mais il manque le pH sanguin pour éliminer une acidose respiratoire). L'hypokaliémie a pour origine les pertes digestives, l'alcalose métabolique (transfert cellulaire avec les protons) et l'hyperaldostérionisme secondaire à la DEC (réabsorption tubulaire de sodium et perte de potassium).

2 - L'insuffisance rénale observée est modérée (créatininémie à 122 µmol/L). Elle est probablement aiguë et d'origine fonctionnelle (IRAF) car l'élévation plasmatique de l'urée est plus importante que celle de la créatinine, mais il faudrait les paramètres urinaires pour le confirmer. L'IRAF est consécutive à la DEC.

#### QUESTION N° 5 :

Surveillance de la fonction respiratoire car la morphine déprime le centre respiratoire.

---

### DOSSIER N° 5 (60 points)

#### QUESTION N° 1 :

Le trihexyphénidyle est antagoniste des récepteurs muscariniques et diminue l'hyperactivité cholinergique au niveau striatal. Les effets indésirables centraux de ce médicament sont des troubles de la mémoire et la confusion mentale. Les effets anticholinergiques périphériques du trihexyphénidyle se manifestent par une sécheresse buccale, une constipation, une rétention urinaire et des troubles d'accommodation visuelle.

### QUESTION N° 2 :

Le benserazide améliore l'efficacité de la dopathérapie en inhibant essentiellement la dopadécarboxylase périphérique et donc la transformation de lévodopa en dopamine au niveau périphérique. La biodisponibilité de la lévodopa au niveau cérébral est donc augmentée.

La diminution de formation de dopamine périphérique minimise les effets délétères vasculaires (vasodilatation et hypotension orthostatique) ainsi que les effets digestifs (nausées, vomissements).

### QUESTION N° 3 :

Les dyskinésies sont dues à l'hyperactivité dopaminergique centrale. Elles apparaissent généralement en milieu de dose et sont reliées aux pics plasmatiques de lévodopa.

Pour limiter ces pics plasmatiques, on peut :

- essayer de diminuer la posologie journalière de lévodopa
- fractionner les prises de lévodopa (ce qui a déjà été réalisé ici)
- utiliser des formes LP de lévodopa.

### QUESTION N° 4 :

L'akinésie (difficulté pour débiter un mouvement) observée souvent en fin de dose est liée à une hypo-activité dopaminergique. Cet effet indésirable est fréquemment observé au bout de quelques années de traitement du fait de l'épuisement progressif de la stimulation dopaminergique lié à la disparition progressive des neurones dopaminergiques striataux.

### QUESTION N° 5 :

L'entacapone inhibe la COMT périphérique et empêche la dégradation de la lévodopa périphérique. Le temps de demi-vie plasmatique ainsi que l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de la lévodopa augmentent et sa biodisponibilité au niveau du système nerveux central également, ce qui limite l'hypo-activité dopaminergique. L'entacapone doit être administrée en même temps que la lévodopa.

### QUESTION N° 6 :

Les agonistes dopaminergiques tels que la bromocriptine (PARLODEL®), le lisuride (DOPERGINE®) ou le ropinirole (REQUIP®) peuvent être associés tardivement à la dopathérapie en cas de fluctuations motrices. Ils possèdent une demi-vie longue et peuvent renforcer l'action agoniste dopaminergique déficiente en fin de dose. La sélégiline (DÉPRÉNYL®) est un inhibiteur sélectif de la MAO B, ce qui diminue le catabolisme de la dopamine centrale.

L'association précoce de la sélégiline à la lévodopa au début de la maladie peut en freiner l'évolution et retarder l'apparition des fluctuations motrices. Les agonistes dopaminergiques ont l'AMM dans l'association "tardive" en cas de fluctuations motrices.

### QUESTION N° 7 :

Le bilan suggère une légère insuffisance hépatique :

- Protéines sériques et albumine sérique diminuées dans un contexte d'imprégnation alcoolique possible ( $\gamma$ GT augmentée).
- Légère augmentation des ALAT.

Le COMTAN® est contre-indiqué dans l'insuffisance hépatique. Il conviendra donc de surveiller l'évolution des paramètres des fonctions hépatiques.