

ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2007

ZONE SUD

Dossier N° 1 (60 points)

ÉNONCÉ

Paul, 25 ans, héroïnomanie (pratique par voie intraveineuse) revient du Sud de l'Inde. Il est hospitalisé pour une diarrhée importante et aqueuse (environ 6 litres par jour).

Il est apyrétique et a perdu 12 kg en 6 semaines.

L'examen des selles est négatif en bactériologie mais révèle la présence de nombreux oocystes de 5 µm.

QUESTION N° 1 : Quel est le parasite responsable ? Quelle est sa position en systématique ?

QUESTION N° 2 : Décrire le cycle.

QUESTION N° 3 : Quelle est la technique permettant le diagnostic de certitude ?

QUESTION N° 4 : Quelle est la thérapeutique classique ?

QUESTION N° 5 : Les résultats de la numération et de la formule sanguine sont :

- Érythrocytes : 4,6 T/L
- Leucocytes : 3,15 G/L
- Thrombocytes : 110 G/L
- Formule leucocytaire (concentration absolue en G/L) :
 - Polynucléaires neutrophiles : 2,2
 - Polynucléaires éosinophiles : 0,05
 - Lymphocytes : 0,5
 - Monocytes : 0,4

Donner les valeurs usuelles de la formule leucocytaire (adulte). Interpréter les résultats hématologiques du patient.

QUESTION N° 6 : Compte tenu du terrain et des résultats hématologiques, à quelle affection est classiquement associé ce parasite ?

QUESTION N° 7 : Quels examens biologiques permettent de confirmer ce second diagnostic ? Préciser la démarche.

QUESTION N° 8 : Quelles sont les autres affections transmises par voie sanguine à rechercher chez ce toxicomane ?

QUESTION N° 9 : Quelles mycoses opportunistes sont à redouter chez ce patient ?

Dossier N° 2 (60 points)

ÉNONCÉ

Léonie, âgée de 69 ans, est hospitalisée en urgence pour des céphalées associées à une fièvre élevée (39,5°C) et des frissons. Elle présente, à l'admission, des troubles de la conscience et une légère raideur de la nuque.

L'électro-encéphalogramme montre un tracé désorganisé avec des signes de souffrance encéphalique diffuse.

Les résultats biologiques sont :

– **Numération formule sanguine :**

• **Sg Leucocytes :** 15 G/L

• **Formule :**

Polynucléaires neutrophiles : 0,80

Lymphocytes : 0,17

Monocytes : 0,03

– **Liquide céphalorachidien :**

– **Aspect trouble**

– **Biochimie**

→ Protéine : 3,3 g/L

→ Glucose : 2 mmol/L (glycémie : 7 mmol/L)

– **Examen cytologique**

→ 30 hématies/mm³

→ 450 éléments nucléés/mm³ avec : 45 % de polynucléaires neutrophiles, 49 % de lymphocytes et 6 % de monocytes

– **Examen bactériologique**

A la coloration de Gram, on trouve quelques petits bacilles à Gram positif.

Deux hémocultures seront positives le lendemain avec à l'examen direct des petits bacilles à Gram positif.

QUESTION N° 1 : Quel est le diagnostic à envisager ? Argumenter votre réponse. Quel micro-organisme doit-on évoquer ?

QUESTION N° 2 : Donner les principes et les modalités de l'hémoculture.

QUESTION N° 3 : Quel est le traitement à instaurer et la voie d'administration utilisée ?

QUESTION N° 4 : Quelles sont les personnes les plus exposées aux infections par cette espèce bactérienne ?

QUESTION N° 5 : Quels sont les risques si une infection avec la même bactérie survient chez une femme enceinte ?

QUESTION N° 6 : Quelle est la porte d'entrée de ce micro-organisme ? Quel est le principal mode de contamination ? Argumenter votre réponse.

QUESTION N° 7 : Quelles sont les mesures préventives à préconiser chez une femme enceinte ?

Dossier N° 3 (40 points)

ÉNONCÉ

Monsieur R., âgé de 50 ans, est hospitalisé pour douleurs abdominales et vomissements depuis 24 heures.

A l'arrivée, sa température est de 39,5°C. On note dans ses antécédents une tuberculose pulmonaire à l'âge de 20 ans. L'examen clinique montre une coloration brune des plis des coudes et des genoux.

Les examens biologiques sanguins montrent les résultats suivants :

PI Sodium :	120	mmol/L
PI Potassium :	5,7	mmol/L
Se Protéines :	88	g/L
PI Glucose :	3,0	mmol/L
PI Calcium :	2,65	mmol/L
PI CO ₂ total :	20	mmol/L

Le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë est évoqué.

QUESTION N° 1 : Interpréter la valeur de la calcémie.

QUESTION N° 2 : Préciser la nature du trouble hydro-électrolytique et acido-basique.

QUESTION N° 3 : Rappeler les actions de l'aldostérone au niveau rénal. Quelles sont les conséquences biologiques d'un hypo-aldostéronisme ?

QUESTION N° 4 : Quels sont les arguments biologiques en faveur du diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë ?

QUESTION N° 5 : Quels examens biologiques hormonaux statiques et/ou dynamiques permettent d'affirmer le diagnostic ?

QUESTION N° 6 : Quel risque ce patient si un traitement hormonal substitutif n'est pas rapidement instauré ?

Dossier N° 4 (60 points)

ÉNONCÉ

L'épouse de Marcel, 57 ans, appelle leur médecin le 7 janvier car il présente une asthénie intense associée à une toux, une fièvre élevée à 40°C avec des frissons. Il se plaint également d'un catarrhe nasal, de céphalées avec photophobie et de courbatures généralisées. Les symptômes sont apparus brusquement la veille au soir. Il fume 1,5 paquet de cigarettes par jour et a une surconsommation d'alcool. Il présente un surpoids : 97 kg pour 1,75 m. On ne note pas d'autres antécédents médicaux. Deux collègues de Marcel étaient en arrêt maladie la veille de l'appel pour des grippe.

QUESTION N° 1 : Quels sont les éléments cliniques et épidémiologiques en faveur de l'origine grippale de ce syndrome ?

QUESTION N° 2 : Le médecin appelé appartient aux Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe (GROG) et dans ce cadre doit confirmer biologiquement son diagnostic clinique. Quel est le prélèvement de choix à réaliser ?
Quels sont les examens biologiques permettant de confirmer le diagnostic de grippe ?

QUESTION N° 3 : La souche virale identifiée chez Marcel a été typée dans un but épidémiologique. Elle est nommée : A/Moscow/10/99/H3N2.
Expliciter cette nomenclature.

QUESTION N° 4 : Quels sont les deux grands types de modifications génétiques subis par le virus grippal et leurs conséquences épidémiologiques ?

QUESTION N° 5 : Du repos et un traitement symptomatique sont prescrits à Marcel. Après 7 jours d'évolution, une fièvre à 38°C et une toux productive persistent. L'auscultation est en faveur d'une surinfection bronchopulmonaire.
Quels sont les germes pouvant être impliqués ?

QUESTION N° 6 : Mauricette, la belle-mère de Marcel, 94 ans, habite chez lui. Elle est atteinte d'une insuffisance cardiaque bien compensée actuellement. Elle n'a malheureusement pas été vaccinée contre la grippe cette année.
Quels sont les sujets pour lesquels la vaccination grippale est vivement recommandée ?

QUESTION N° 7 : Devant le risque important de contamination par le virus grippal et l'état de santé de Mauricette, le médecin décide de lui prescrire un traitement antigrippal.
Quelles sont les molécules disponibles et leurs mécanismes d'action ?

Dossier N° 5 (80 points)

ÉNONCÉ

Monsieur R. est âgé de 71 ans, pèse 69 kg et mesure 1,70 m. Il est hospitalisé pour une pneumopathie infectieuse.

Ses antécédents sont les suivants :

- épilepsie de type grand mal traitée depuis 9 ans
- insuffisance cardiaque
- épisodes de fibrillation auriculaire
- anxiété génératrice d'insomnie.

Examens biologiques à l'entrée :

- **ionogramme et bilan hépatique normaux**

Se créatinine à 71 $\mu\text{mol/L}$, clairance de la créatinine calculée = 84 mL/min

- **NFS**

• Sg Érythrocytes :	5,2 T/L
• Sg Leucocytes :	12,4 G/L
polynucléaires neutrophiles :	0,85
polynucléaires basophiles :	0,01
polynucléaires éosinophiles :	0,04
lymphocytes :	0,08
monocytes :	0,02

Traitement prescrit :

AUGMENTIN® 500 mg (amoxicilline + acide clavulanique) :	1 cp matin, midi et soir
DÉPAKINE® CHRONO LP 500 mg (acide valproïque) :	1 cp le matin
DIGOXINE® 0,25 mg (digoxine) :	1 cp le matin
GARDÉNAL® 100 mg (phénobarbital) :	1 cp le matin
SINTROM® (acénocoumarol) :	1 cp matin et soir
PÉFLACINE® 400 (péfloxacin) :	1 cp matin et soir
TÉMESTA® 1 mg (lorazépam) :	1/2 cp le soir
TÉGRÉTOL® LP 500 mg (cârbamazépine) :	1 cp matin et soir

QUESTION N° 1 : Quels sont les objectifs thérapeutiques de cette prescription (faire correspondre médicaments et pathologies de ce patient).

QUESTION N° 2 : A quelles classes pharmacologiques appartiennent les médicaments prescrits à Monsieur R. ?

QUESTION N° 3 : Cette ordonnance contient-elle des médicaments à marge thérapeutique étroite ? Quel est le risque en cas de surdosage avec ces médicaments ? En quoi consiste le suivi thérapeutique de ces différents médicaments ?

QUESTION N° 4 : Parmi les anticonvulsivants prescrits lesquels peuvent modifier le métabolisme des médicaments associés ? Préciser la nature de la modification.

QUESTION N° 5 : Discuter la prescription de PÉFLACINE® en tenant compte des caractéristiques du patient, des antécédents et de son traitement.

QUESTION N° 6 : Quelle recommandation peut-on renouveler au patient concernant son traitement anti-épileptique ?

QUESTION N° 7 : Une aspiration bronchique est réalisée.

L'examen cyto bactériologique révèle la présence en quantité significative de l'espèce *Streptococcus pneumoniae*.

Le traitement antibiotique instauré est-il efficace vis à vis de cette espèce bactérienne ?

Quel traitement est à proposer compte tenu de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez cette espèce ?

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

ZONE SUD

DOSSIER N° 1 (60 points)

QUESTION N° 1 :

Cryptosporidium.
Protozoaire, Apicomplexa, Coccidie.

QUESTION N° 2 :

Infestation par les oocystes : ingestion, inhalation.
Développement dans les entérocytes :
- pénétration des sporozoïtes
- schizogonie
- gamogonie.
Emission d'oocystes sporulés.

QUESTION N° 3 :

Coloration de Ziehl-Nielsen (ou Henriksen) modifiée (principe : acido-alcoolrésistance de la paroi kystique).

QUESTION N° 4 :

- Traitement symptomatique de la diarrhée.
- Aucune molécule réellement efficace.
- Actuellement en ATU : NITAZOXANIDE.

QUESTION N° 5 :

Polynucléaires neutrophiles : 2 - 7,5 G/L
Polynucléaires éosinophiles : 0,04 - 0,8 G/L
Polynucléaires basophiles : < 0,10 G/L
Lymphocytes : 2 - 4 G/L
Monocytes : 0,2 - 1 G/L
Leucopénie et thrombopénie
Leucopénie touche les lymphocytes.

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° 6 :

VIH.

QUESTION N° 7 :

Dépistage VIH :
Recherche Anticorps VIH par 2 techniques; en cas de positivité, confirmation par Western Blot sur un deuxième sérum.

QUESTION N° 8 :

Virus de l'hépatite B et C.

QUESTION N° 9 :

Candidoses - Cryptococcose - Aspergillose.

DOSSIER N° 2 (60 points)

QUESTION N° 1 :

Méningo-encéphalite d'origine bactérienne : signes cliniques évocateurs et résultats biologiques en particulier du LCR en faveur d'une méningite avec formule panachée. La présence de bacilles à Gram positif permet d'orienter le diagnostic vers *Listeria monocytogenes*.

QUESTION N° 2 :

Mise en culture du sang dans des milieux liquides riches permettant la culture des bactéries exigeantes. Une aliquote de sang est prélevée de façon aseptique et est inoculée au lit du malade directement dans le flacon à hémoculture. La dilution du sang dans le flacon et la présence éventuelle de résine permettent d'éliminer les substances anti-microbiennes présentes dans le sang. En principe on effectue en parallèle une culture en aérobiose et une culture en anaérobiose. L'incubation dure environ 7 jours à 37°C.

On effectue au minimum 3 hémocultures successives chez les patients fébriles afin d'augmenter la sensibilité de détection : prélèvements au moment des pics fébriles ou au moment des hypothermies et avant toute antibiothérapie de préférence.

QUESTION N° 3 :

Association : amoxicilline à forte dose (les céphalosporines de 3^{ème} génération sont inefficaces sur *Listeria monocytogenes*) associée à un aminoside comme la gentamicine. Effet bactéricide de l'association.

Le triméthoprime-sulfaméthoxazole (bonne pénétration de la barrière hémoméningée et action sur les bactéries intracellulaires) peut être utilisé en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

La voie IV est indispensable.

QUESTION N° 4 :

Infections atteignant préférentiellement les femmes enceintes, les nouveau-nés, les personnes âgées et les sujets immunodéprimés.

QUESTION N° 5 :

Chez la femme enceinte, infection souvent bénigne avec épisode pseudo-grippal associé ou non à des troubles digestifs mineurs. Le risque est la transmission au fœtus avec possibilité d'avortement au cours des deux premiers trimestres ou d'accouchement prématuré au cours du troisième trimestre avec infection néonatale. Le nouveau-né peut faire une forme à début précoce avec atteinte multiviscérale ou une forme à début tardif avec atteinte méningée.

QUESTION N° 6 :

Porte d'entrée digestive. Dans certains cas, il y a translocation avec passage dans la circulation sanguine puis localisation secondaire méningo-encéphalique ou fœto-placentaire.

Contamination d'origine alimentaire.

Bactérie ubiquitaire largement répandue dans l'environnement, la terre, les végétaux. Elle est très résistante aux conditions du milieu extérieur (multiplication à +4°C). On peut la trouver dans la plupart des denrées alimentaires.

Aliments fréquemment incriminés : fromages au lait cru (vacherin, époisse, etc.), charcuterie (pâtés, rillettes, langue de porc en gelée), la viande hachée insuffisamment cuite, les salaisons (saumon fumé...), les légumes crus prêts à l'emploi et conservés à +4°C.

QUESTION N° 7 :

Règles diététiques : éviter la consommation de denrées alimentaires à risque : fromage au lait cru, charcuterie à la coupe, légumes crus conservés sous vide...

Règles d'hygiène :

- nettoyage régulier à l'eau javellisée du réfrigérateur
- séparation des aliments crus des aliments cuits...

DOSSIER N° 3 (40 points)

QUESTION N° 1 :

La calcémie totale est augmentée (valeurs usuelles : 2,25-2,62 mmol/L).

La valeur de la calcémie doit être interprétée en tenant compte de la protidémie. Ici, la calcémie corrigée est normale.

QUESTION N° 2 :

- L'osmolalité plasmatique efficace calculée ($2 \text{ Na}^+ + \text{glucose}$) est diminuée. La baisse de l'osmolalité plasmatique provoque une hyperhydratation intracellulaire.
- L'hyperprotidémie est le signe d'une déshydratation extracellulaire.
- Le CO_2 total diminué peut traduire la présence d'une acidose métabolique ou d'une alcalose respiratoire. La première hypothèse doit être retenue chez un patient atteint d'une insuffisance surrénale aiguë.

QUESTION N° 3 :

L'aldostérone agit essentiellement au niveau du tube contourné distal. Elle favorise la réabsorption active du sodium et la sécrétion des ions K^+ et H^+ .

Au cours d'un hypo-aldostéronisme :

- la perte urinaire du sodium favorise une hyponatrémie
- la non sécrétion du potassium par le rein est à l'origine d'une hyperkaliémie
- la rétention des ions H^+ contribue à l'acidose métabolique (baisse du CO_2 total).

QUESTION N° 4 :

Les arguments biologiques en faveur de ce diagnostic sont la baisse de la natrémie, l'augmentation de la kaliémie, la baisse de la glycémie, la baisse du CO₂ total et l'hyperprotidémie (signe d'hémoconcentration).

QUESTION N° 5 :

- Le dosage du cortisol plasmatique le matin à 8 h montrerait un cortisol effondré, associé à une augmentation de l'ACTH. Si le dosage de l'aldostérone plasmatique est pratiqué, celui-ci montrerait une hypo-aldostéronémie.
- Un test dynamique au SYNACTHÈNE® (homologue de l'ACTH) montrerait une surrénale non activable.

QUESTION N° 6 :

L'insuffisance surrénale aiguë met en jeu le pronostic vital à court terme par collapsus cardiovasculaire.

DOSSIER N° 4 (60 points)**QUESTION N° 1 :**

Syndrome pseudogrippal franc d'apparition brusque, notion d'épidémie hivernale chez un sujet en bonne santé.

QUESTION N° 2 :

- Aspiration nasale.
- Recherche d'antigènes viraux par immunofluorescence ou test immuno-enzymatique rapide sur l'échantillon biologique.
- Recherche du génome viral par biologie moléculaire.
- Culture virale sur cellules *in vitro*, historiquement sur œufs embryonnés et hémasorption.
- Le diagnostic indirect par sérologie ne présente que peu d'intérêt ici, il est utilisé en diagnostic rétrospectif.

QUESTION N° 3 :

Il s'agit d'un virus influenza du type A possédant une hémagglutinine de sous-type 3 associée à une neuraminidase de sous-type 2. Comme son nom l'indique, cette souche a été isolée pour la première fois à Moscou en 1999.

QUESTION N° 4 :

Les glissements antigéniques provoqués par des mutations ponctuelles modifient légèrement la structure des neuraminidases et hémagglutinines virales. Ces modifications sont responsables des épidémies hivernales annuelles.

Les cassures antigéniques provoquées par des réassortiments (échanges de segments génomiques) induisent un changement complet de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase. Elles sont responsables des pandémies.

QUESTION N° 5 :

Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae...

QUESTION N° 6 :

Sujets de plus de 65 ans, sujets porteurs d'une affection chronique (bronchitiques chroniques, asthmatiques, cardiaques, insuffisants rénaux, diabétiques), les immunodéprimés, les femmes enceintes, les personnels de santé.

QUESTION N° 7 :

Amantadine : inhibiteur de la décapsidation du virus (bloque l'activité de canal ionique de la protéine virale M2). Actif uniquement sur le virus influenza A, actif essentiellement en prophylaxie post-exposition.

Oseltamivir et zanamivir : inhibiteurs de la libération virale par blocage du site catalytique de la neuraminidase virale. Actif sur les virus A et B, actif en prophylaxie post-exposition et en thérapeutique.

DOSSIER N° 5 (80 points)

QUESTION N° 1 :

- Prise en charge de la pneumopathie infectieuse :
 - * PÉFLACINE®
 - * AUGMENTIN®
- Prise en charge de l'insuffisance cardiaque et de la fibrillation auriculaire :
 - * DIGOXINE®
- Prévention du risque thrombo-embolique lié à la fibrillation auriculaire :
 - * SINTROM®
- Prise en charge de l'épilepsie :
 - * DÉPAKINE®
 - * GARDÉNAL®
 - * TÉGRÉTOL®
- Prise en charge de l'insomnie liée à une anxiété :
 - * TÉMESTA®

QUESTION N° 2 :

- * PÉFLACINE® : antibiotique de la famille des fluoroquinolones à activité systémique.
- * AUGMENTIN® : antibiotique, pénicilline de type A + inhibiteur de bêtalactamase.
- * DIGOXINE® : cardiotonique à effet inotrope positif.
- * GARDÉNAL®, TÉGRÉTOL®, DÉPAKINE® : anticonvulsivants majeurs.
- * TÉMESTA® : benzodiazépine à visée anxiolytique.
- * SINTROM® : anticoagulant oral du groupe des antivitamines K (coumariniques).

QUESTION N° 3 :

Digoxine :

- En cas de surdosage on observe :
- des troubles digestifs : vomissements, nausées...
 - des troubles neuro-sensoriels : vertiges, céphalées, troubles de la vision des couleurs
 - des troubles de la conduction et de l'excitabilité cardiaques : bradycardie, extrasystole ventriculaire, tachycardie ventriculaire, voire fibrillation ventriculaire.

Phénobarbital :

En cas de surdosage : sédation excessive (coma), syndrome neurovégétatif (bradypnée, encombrement trachéobronchique, hypotension).

Carbamazépine :

En cas de surdosage : symptômes neuromusculaires (agitation motrice, secousses musculaires, tremblements, ataxie, vertiges, mydriase, nystagmus) ainsi que des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma profond avec modifications de l'électro-encéphalogramme. Les troubles cardiovasculaires sont en général de nature diverse : tachycardie, hypotension, modifications de l'électrocardiogramme (troubles de la conduction le plus souvent), état de choc.

Acide valproïque :

En cas de surdosage : coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire.

Acénocoumarol :

En cas de surdosage il y a un risque hémorragique.

Le suivi thérapeutique de ces traitements est basé sur le dosage plasmatique de la digoxine et des anticonvulsivants alors que pour l'acénocoumarol il convient de déterminer l'INR (valeurs cibles 2-3).

QUESTION N° 4 :

Phénobarbital : inducteur enzymatique (auto-induction également possible).

Carbamazépine : inducteur enzymatique.

QUESTION N° 5 :

Monsieur B. ayant plus de 70 ans, la péfloxacin aurait dû lui être prescrite à demi-dose (2 x 200 mg/j). En effet, de trop fortes posologies peuvent être responsables de l'apparition d'effets indésirables (notamment tendinites pouvant conduire à des ruptures tendineuses).

Compte tenu de ses effets indésirables neurologiques, la péfloxacin doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents de convulsions.

Enfin, la péfloxacin inhibe le métabolisme de l'acénocoumarol et augmente donc le risque hémorragique.

QUESTION N° 6 :

Il convient de rappeler au patient d'éviter de consommer de l'alcool qui majore l'effet sédatif du phénobarbital (association déconseillée).

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

QUESTION N° 7 :

AUGMENTIN® correspond à l'association amoxicilline + acide clavulanique : l'amoxicilline est active sur le pneumocoque à condition de prescrire une dose suffisante, compte tenu de l'existence de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

PÉFLACINE® est inactive sur le pneumocoque.

Compte tenu de l'existence de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline il est recommandé d'utiliser l'amoxicilline (dose minimum 3 g/jour) ou une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone I.M. ou céfotaxime I.V.).

Une autre possibilité est d'utiliser une fluoroquinolone à activité anti-pneumococcique (lévofloxacin ou moxifloxacin par exemple).