

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 1

ENONCE

Monsieur X., 18 ans, présente un asthme depuis l'enfance. Il est équilibré par la prise de salbutamol (Ventoline®) suspension pour inhalation 100 µg à la demande, en préventif, à l'effort ou en cas de crise. Il utilise la Ventoline® 2 à 3 fois par mois.

Depuis 8 jours, il a besoin de prendre de la Ventoline® plusieurs fois par jour. Il est réveillé la nuit par des crises d'asthme. Il est gêné pour les efforts de la vie courante.

Il consulte son médecin qui constate l'existence de râles sifflants bilatéraux, avec une toux productive ramenant des crachats purulents.

La radio pulmonaire est normale.

La formule leucocytaire est la suivante:

Polynucléaires neutrophiles 13,54 G/L

Polynucléaires éosinophiles 1,44 G/L

Polynucléaires basophiles 0,08 G/L

Lymphocytes 2,88 G/L

Monocytes 0,51 G/L

Les prick tests cutanés sont positifs aux acariens.

Un traitement est proposé:

- Augmentin®(Amoxicilline + acide clavulanique) : 1 g/125 mg, 2 fois par jour.

- Solupred®(prednisolone): 1mg/kg/jour pendant 5 jours.

QUESTION n°: 1

Commenter le bilan biologique.

QUESTION n°: 2

Commenter le traitement et justifier chaque prescription.

QUESTION n°: 3

Au bout de 15 jours, à l'arrêt de ce traitement, la dyspnée d'effort a disparu, il persiste 2-3 crises par jour et un réveil nocturne. Le débit expiratoire de pointe est compris entre 60 et 80% de la normale. Un nouveau traitement est proposé:

- Pulmicort® (budésonide) turbuhaler: 2 bouffées matin et soir.

- Serevent®(salmétérol): 1 dose matin et soir.

- Ventoline®(salbutamol) suspension pour inhalation 100 µg : en cas de crise.

Commenter cette prescription. Vous paraît-elle justifiée ?

Au-delà du traitement médicamenteux, que pourrait-on proposer de plus à ce patient?

QUESTION n°: 4

Quels sont les effets indésirables du Pulmicort® et le moyen pour les limiter?

QUESTION n°: 5

Devant l'insuffisance de contrôle des crises de Mr X., Singulair® (Montélukast) est prescrit à la posologie de 1 comprimé de 10 mg le soir. Donner le mécanisme d'action de ce médicament en rappelant les bases physiopathologiques de l'asthme allergique.

QUESTION n°: 6

Quelles sont les indications thérapeutiques de SINGULAIR® ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 1

ENONCE

Monsieur X., 18 ans, présente un asthme depuis l'enfance. Il est équilibré par la prise de salbutamol (Ventoline®) suspension pour inhalation 100 µg à la demande, en préventif, à l'effort ou en cas de crise. Il utilise la Ventoline® 2 à 3 fois par mois.

Depuis 8 jours, il a besoin de prendre de la Ventoline® plusieurs fois par jour. Il est réveillé la nuit par des crises d'asthme. Il est gêné pour les efforts de la vie courante.

Il consulte son médecin qui constate l'existence de râles sifflants bilatéraux, avec une toux productive ramenant des crachats purulents.

La radio pulmonaire est normale.

La formule leucocytaire est la suivante:

Polynucléaires neutrophiles 13,54 G/L

Polynucléaires éosinophiles 1,44 G/L

Polynucléaires basophiles 0,08 G/L

Lymphocytes 2,88 G/L

Monocytes 0,51 G/L

Les prick tests cutanés sont positifs aux acariens.

Un traitement est proposé:

- Augmentin®(Amoxicilline + acide clavulanique) : 1 g/125 mg, 2 fois par jour.

- Solupred®(prednisolone): 1mg/kg/jour pendant 5 jours.

QUESTION n°: 1

Commenter le bilan biologique.

QUESTION n°: 2

Commenter le traitement et justifier chaque prescription.

QUESTION n°: 3

Au bout de 15 jours, à l'arrêt de ce traitement, la dyspnée d'effort a disparu, il persiste 2-3 crises par jour et un réveil nocturne. Le débit expiratoire de pointe est compris entre 60 et 80% de la normale. Un nouveau traitement est proposé:

- Pulmicort® (budésonide) turbuhaler: 2 bouffées matin et soir.

- Serevent®(salmétérol): 1 dose matin et soir.

- Ventoline®(salbutamol) suspension pour inhalation 100 µg : en cas de crise.

Commenter cette prescription. Vous paraît-elle justifiée ?

Au-delà du traitement médicamenteux, que pourrait-on proposer de plus à ce patient?

QUESTION n°: 4

Quels sont les effets indésirables du Pulmicort® et le moyen pour les limiter?

QUESTION n°: 5

Devant l'insuffisance de contrôle des crises de Mr X., Singulair® (Montélukast) est prescrit à la posologie de 1 comprimé de 10 mg le soir. Donner le mécanisme d'action de ce médicament en rappelant les bases physiopathologiques de l'asthme allergique.

QUESTION n°: 6

Quelles sont les indications thérapeutiques de SINGULAIR® ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 2

ENONCE

Revenue de vacances au Sénégal depuis 3 semaines, Madame V. 44 ans, consulte son médecin traitant pour asthénie et amaigrissement. Suivant les recommandations qui lui ont été faites, elle a suivi très correctement une chimioprophylaxie antipalustre.

L'examen clinique se révèle normal en dehors d'une splénomégalie isolée discrète. Les résultats du bilan biologique réalisé à l'issue de la consultation sont les suivants :

Hémogramme :

Sg Erythrocytes.....	3,9 T/L
Sg Hémoglobine.....	120 g/L
Sg Hématocrite.....	0,34
Sg Leucocytes.....	52 G/L
Sg Thrombocytes.....	510 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	0,45
Polynucléaires éosinophiles.....	0,04
Polynucléaires basophiles.....	0,05
Lymphocytes.....	0,05
Monocytes.....	0,03
Métamyélocytes.....	0,19
Myélocytes.....	0,11
Promyélocytes.....	0,06
Myéloblastes.....	0,02

Se Ferritine..... 53 µg/L

Se Protéine C réactive..... 7 mg/L

Recherche d'hématozoaires du paludisme : négative.

QUESTION n°: 1

Analyser et commenter le bilan biologique.

QUESTION n°: 2

Ayant pris connaissance du bilan biologique, le médecin adresse la patiente dans le service d'hématologie du centre hospitalier proche. Quelles données biologiques et cliniques ont conduit le médecin à prendre cette décision ?

QUESTION n°: 3

A son arrivée dans le service d'hématologie, un myélogramme est réalisé. Quels en sont les résultats probables ?

QUESTION n°: 4

Quels sont les examens complémentaires à réaliser sur le prélèvement de moelle osseuse pour étayer le diagnostic ?

QUESTION n°: 5

Suite à ces résultats, le médecin explique à Madame V., qu'un traitement par imatinib (Glivec®) va lui être administré.

Quel est le mécanisme d'action de ce médicament ? Quelle est l'évolution attendue sous traitement ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 3

ENONCE

François, 42 ans, est infecté par le VIH-1 depuis 11 ans. Il n'a jamais eu de traitement antirétroviral ni de suivi clinique et biologique depuis 3 ans. Il présente une altération de l'état général importante avec un amaigrissement de 10 kg en 6 mois, une asthénie, une fièvre à 38°C persistante et une toux. L'examen retrouve une hépato-splénomégalie et de multiples adénopathies. La charge virale VIH-1 réalisée le jour de la consultation est de 5,8 Log copies d'ARN VIH-1/mL de plasma et le taux de lymphocytes CD4+ à 0,24 G/L. Une tuberculose est suspectée chez ce patient.

QUESTION n°: 1

Quelles sont les infections respiratoires pouvant être rencontrées chez un patient au stade SIDA de l'infection à VIH ?

QUESTION n°: 2

Quels sont les prélèvements à effectuer pour le diagnostic de tuberculose pulmonaire.

Quels examens biologiques spécifiques seront à effectuer ? Quels en sont les principes ?

QUESTION n°: 3

Quel est le protocole thérapeutique habituel d'une tuberculose ? Justifier ce protocole.

QUESTION n°: 4

Quelles recommandations et autres informations pourriez-vous donner au patient concernant ce traitement?

QUESTION n°: 5

Quels sont les principaux effets indésirables du traitement antituberculeux et quelles sont les modalités du suivi biologique ?

QUESTION n°: 6

Les paramètres clinico-biologiques de François justifient sa mise sous traitement antirétroviral.

Quelle est la principale interaction médicamenteuse entre le traitement antituberculeux et les antirétroviraux ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 4

ENONCE

Mr B., 86 ans, est hospitalisé aux urgences suite à une chute à domicile. Son état général est fortement altéré. Il présente les antécédents suivants :

- Insuffisance cardiaque avec hypertension artérielle pulmonaire
- Embolie pulmonaire en 2001
- Insuffisance respiratoire chronique suite à une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Diabète de type 2
- Hypercholestérolémie de type IIa

TRAITEMENT :

Oxygène.....	1 L/min de 15 h à 24 h
Glucophage® 850 (metformine).....	1 cp midi et soir
Digoxine Nativelle® 0.25 mg (digoxine).....	1 cp/jour
Cordipatch® 5 mg (trinitine).....	1 patch/jour
Aldalix®(spironolactone + furosémide).....	1 gel/jour
Coversyl® 2 mg (périndopril).....	1/2 cp le soir
Mopral® 20 mg (oméprazole).....	1 gel matin et soir
Lasilix® 40 mg (furosémide).....	1 cp le midi
Bronchokod®(carbocystéine).....	1 mesure matin et midi
Sintrom® 4 mg (acénocoumarol).....	1/2 cp le soir
Oxeol® 10 mg (bambutérol).....	1 cp le soir
Zocor® 40 mg (simvastatine).....	1 cp le soir

BILAN BIOCHIMIQUE :

Pl Sodium.....	136 mmol/L
Pl Potassium.....	5,4 mmol/L
Pl Chlorure.....	93 mmol/L
Pl CO2 total.....	8 mmol/L
Pl Protéines.....	66 g/L
Pl Glucose.....	8,6 mmol/L
Pl Créatinine.....	136 µmol/L
Clairance rénale de la créatinine.....	27 mL/min

Bilan de coagulation

INR : 5,19

DIGOXINEMIE : 3,4 ng/mL (Valeurs thérapeutiques 0,8 - 2)

QUESTION n°: 1

Interpréter les paramètres du bilan biochimique. Calculer le trou anionique plasmatique. Préciser la nature du trouble acido-basique.

QUESTION n°: 2

Quels sont les objectifs thérapeutiques de l'ordonnance de Mr B ? Préciser la classe pharmacologique des médicaments prescrits.

QUESTION n°: 3

Quels sont les médicaments dont la prescription et/ou la posologie peuvent être discutées ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD
DOSSIER N°: 4 (suite)

QUESTION n°: 4

Quelles sont les interactions médicamenteuses potentielles de l'ordonnance?

QUESTION n°: 5

Mr B se plaint d'une toux sèche.

A quel médicament prescrit peut-elle être imputable ? Justifier votre réponse.

QUESTION n°: 6

Mr B développe une candidose buccale que son médecin décide de traiter par Triflucan® 50 mg (fluconazole), 1 cp matin et soir.

Quels sont les risques liés à la prescription de fluconazole chez Mr B ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 5

ENONCE

Une adolescente de 17 ans, sans antécédent particulier et en bonne santé, dit avoir pris, à une heure qu'elle ne veut pas révéler, dans un but autolytique 4 à 5 comprimés de Mogadon[®] (nitrazépam, 5 mg par comprimé) et un nombre indéterminé de gélules de Dafalgan[®] (paracétamol, 500 mg par gélule). Elle n'a été découverte qu'après son réveil (difficile) du sommeil induit par l'hypnotique. Le délai entre la prise médicamenteuse et l'hospitalisation est évalué (sans certitude) entre 9 heures et 12 heures. Dès l'arrivée à l'hôpital, un bilan biologique sanguin est pratiqué. Les résultats sont les suivants :

Pl Glucose.....	3,95 mmol/L
Pl Créatinine.....	72 µmol/L
Pl Sodium.....	141 mmol/L
Pl Potassium.....	4,2 mmol/L
Pl CO2 total.....	25 mmol/L
Se Aspartate aminotransférase 30° C SFBC.....	33 UI/L
Se Alanine aminotransférase 30° C SFBC.....	35 UI/L
Pl Bilirubine totale.....	12 µmol/L
Pl Taux du complexe prothrombinique.....	0,97
Présence de Benzodiazépine(s) (méthode immunoenzymatique)	
Paracétamolémie.....	71,0 mg/L.

Avant la connaissance du résultat de la paracétamolémie un traitement par antidote favorisant une voie de détoxication du paracétamol est commencé.

QUESTION n°: 1

Interpréter le bilan biologique.

QUESTION n°: 2

Décrire la nature et l'intérêt du traitement antidotique qui a été commencé.

QUESTION n°: 3

Quel serait l'intérêt de réaliser une seconde paracétamolémie dans les heures qui suivent la première détermination ?

QUESTION n°: 4

Si l'intoxication au paracétamol est grave, parmi les paramètres biologiques dosés, quels sont ceux qui pourraient (notamment en l'absence de traitement) être modifiés dans le temps ? Pourquoi ?

QUESTION n°: 5

Quelles sont les influences respectives sur la toxicité du paracétamol d'une consommation chronique et excessive d'éthanol d'une part et d'une intoxication alcoolique aiguë d'autre part ?

QUESTION n°: 6

Quelle est la dose toxique en une seule prise du paracétamol chez l'adulte?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 1

Propositions de réponses

REPONSES n°: 1

Bilan biologique:

Ce patient présente vraisemblablement une infection bactérienne, à l'origine de l'hyperleucocytose (> 10 G/L). L'existence d'une allergie aux acariens, mise en évidence par les tests cutanés, associée à une hyperéosinophilie (>0,8 G/L) signent l'origine allergique de l'asthme.

REPONSES n°: 2

- Le tableau clinique et biologique évoque une surinfection bronchique à germes pyogènes (crachats purulents, radiographie normale). Le traitement probabiliste par Augmentin® est présumé efficace sur le pneumocoque grâce à l'amoxicilline et sur les germes producteurs de pénicillinase (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*...) grâce à l'association.

La posologie de l'Augmentin® pourra être augmentée en cas de suspicion d'infection à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

On peut remarquer que la durée du traitement par Augmentin® n'est pas précisée.

- La corticothérapie par voie générale en cure courte de 5 jours (pas au-delà de 10 jours) à la dose de 1 mg/kg/j est justifiée devant l'aggravation de son asthme.

REPONSES n°: 3

Ce patient présente un asthme persistant modéré (de type III) qui nécessite un traitement anti inflammatoire de fond par corticothérapie inhalée (Pulmicort® à raison de 500 à 1000 µg/j) en association avec un bêta2 de longue durée d'action (Serevent®) à la dose de 50 µg 2 fois par jour (conférence de consensus sur le traitement de l'asthme) par voie inhalée.

On peut lui recommander de prendre des mesures rigoureuses d'éviction des acariens; et en cas de monosensibilisation démontrée (par des tests cutanés et biologiques: recherche d'IgE spécifiques), on peut discuter de l'intérêt d'une désensibilisation spécifique.

REPONSES n°: 4

Raucité de la voix (atrophie possible des cordes vocales), candidoses bucco-pharyngées (liées à l'effet immuno-suppresseur local). Ces effets peuvent être limités par un rinçage de la bouche après inhalation. Les effets systémiques du Budésonide ne sont pas à craindre pour des posologies inhalées, inférieures à 2000 µg par jour.

***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.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 1 (suite)

Propositions de réponses

REPONSES n°: 5

Le montélukast est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, médiateurs de l'inflammation participant au recrutement des cellules à l'origine des lésions irréversibles de la paroi bronchique qui caractérisent l'asthme allergique.

Les lésions de la paroi bronchique sont la conséquence :

- des expositions répétées à l'allergène (ou aux allergènes) par inhalation, ayant induit la production d'IgE spécifiques et leur fixation sur des récepteurs (récepteurs de type I, FcERI, de haute affinité) des mastocytes.
- la libération des médiateurs stockés dans les mastocytes, par stimulation des complexes IgE/FcERI, responsables des manifestations immédiates (histamine) et de l'activation des cellules endothéliales (TNF)
- la libération des dérivés de l'acide arachidonique (ou de précurseurs) responsables des modifications de la perméabilité vasculaire, du recrutement des cellules inflammatoires (polynucléaires, macrophages, lymphocytes T), de l'oedème et de l'épaississement de la paroi bronchique : les prostaglandines, leucotriènes et PAF.
- la libération des médiateurs toxiques (en particulier par les éosinophiles), responsables des lésions de l'épithélium et de l'hyperréactivité bronchique.

REPONSES n°: 6

- Traitement additif de l'asthme chez le patient présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés à la demande n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

***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.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 2

Propositions de réponses

REPONSES n°: 1

Il existe une hyperleucocytose importante, ainsi qu'une thrombocytose. La formule leucocytaire révèle une myélémie, c'est-à-dire la présence d'éléments immatures de la lignée granuleuse allant jusqu'aux myéloblastes, eux-mêmes faiblement représentés. On retient aussi une éosinophilie et une basophilie inhabituelles.

Les valeurs de ferritine et de protéine C réactive se situent :

- Dans l'intervalle de variation normal, soit entre 15 et 150 µg/L pour la ferritine, chez la femme,
- Dans la zone normale, correspondant aux concentrations < 10 mg/L pour la protéine C réactive.

On note que la recherche d'hématozoaires du paludisme s'est avérée négative.

REPONSES n°: 2

Il s'agit d'une patiente jeune qui présente des signes évocateurs d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) justifiant sa prise en charge dans un service spécialisé d'hématologie :

- Hyperleucocytose avec myélémie sans hiatus, éosinophilie et basophilie.
- Thrombocytose.
- Asthénie, amaigrissement, splénomégalie isolée.

Le diagnostic de paludisme est écarté en raison de la négativité de la recherche de paludisme.

REPONSES n°: 3

En cas de LMC, le myélogramme va montrer une moelle riche avec 80 à 90 % de cellules de la lignée granuleuse, sans blastose significative et sans hiatus (maturation normale jusqu'aux polynucléaires neutrophiles). L'éosinophilie et la basophilie sont habituelles. On note une hyperplasie mégacaryocytaire. Le pourcentage d'érythroblastes est très diminué (< 5 %). Le prélèvement médullaire permet également de réaliser l'examen cytogénétique.

REPONSES n°: 4

Une partie des cellules médullaires prélevées va servir à l'établissement du caryotype médullaire. En cas de LMC, le caryotype va montrer, chez 90 à 95 % des patients, l'existence d'un chromosome Philadelphie, Ph 1 : il s'agit d'un chromosome 22 de petite taille, 22q-, résultant d'une translocation réciproque habituellement entre les portions distales des bras longs des chromosomes 9 et 22. Cette translocation aboutit à la formation d'un gène hybride bcr-abl codant pour une protéine à forte activité tyrosine-kinase, responsable de la prolifération maligne.

REPONSES n°: 5

L'imatinib est un inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase de la protéine bcr-abl ; il agit donc spécifiquement sur le clone leucémique. La rémission hématologique et cytogénétique est obtenue dans une large majorité des cas en quelques mois. Cependant il existe un risque de rechute correspondant à l'acquisition d'une résistance à l'imatinib. La LMC se transforme alors rapidement en leucémie aiguë de mauvais pronostic.

***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.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 3

Propositions de réponses

REPONSES n°: 1

Pneumocystose, tuberculose ou mycobactérioses atypiques, toxoplasme, pneumopathies à cytomégalovirus ou à herpès simplex.

REPONSES n°: 2

- Prélèvement d'échantillons biologiques provenant de crachats, de tubages gastriques réalisés le matin à jeun (à répéter 3 fois), de liquide de lavage alvéolaire.

- Réalisation sur les échantillons biologiques d'un examen direct après coloration de Ziehl-Neelsen ou à l'auramine, isolement de Mycobacterium tuberculosis (ou autres mycobactéries) par culture sur milieux spécifiques (Lowenstein-Jensen, Coletsos), après décontamination des prélèvements (soude, détergents anioniques ou cationiques) pour inhiber la contamination des milieux de culture par la flore commensale.

- Détection du génome bactérien par PCR.

REPONSES n°: 3

Quadrithérapie associant la rifampicine, le pyrazinamide, l'éthambutol et l'isoniazide pendant 2 mois puis bithérapie (rifampicine et isoniazide) pendant au moins 4 mois (6 mois au total).

La quadrithérapie initiale permet de réduire la taille de population bactérienne en réduisant le risque d'émergence de bactéries résistantes. Statistiquement dans une population bactérienne importante des mutants résistants à 1 ou 2 antituberculeux existent. L'utilisation de 4 antibiotiques empêche leur sélection. Ceci ne se justifie plus après 2 mois de traitement car les bactéries résiduelles sont peu nombreuses.

REPONSES n°: 4

- prise à jeun le matin, compliance indispensable du fait du risque de résistance bactérienne

- coloration systématique des urines et autres liquides corporels en rouge (rifampicine)

REPONSES n°: 5

Rifampicine : réactions d'origine immunoallergique, accidents hépatiques et hématologiques.

Isoniazide : toxicité hépatique type cytolytique, troubles neuro-psychiques (neuropathies périphériques, convulsions...), accidents d'hypersensibilité.

Ethambutol : troubles oculaires à type de névrite optique.

Pyrazinamide : toxicité hépatique type cytolytique, hyperuricémie et arthralgies.

Il est nécessaire de surveiller la fonction hépatique, la fonction rénale (risque d'accumulation de pyrazinamide et d'isoniazide), la concentration d'acide urique.

***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.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 3 (suite)

Propositions de réponses

REPONSES n°: 6

La rifampicine est un puissant inducteur du cytochrome p450 (isoforme 3A4) et va donc accélérer le métabolisme des antirétroviraux métabolisés par cette voie, en particulier des antiprotéases et à un moindre niveau des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'association rifampicine et antiprotéases est donc en principe contre-indiquée. Elle peut être substituée par une autre rifamycine, la rifabutine, sous réserve d'un dosage de ces substances. Il y a en effet augmentation des concentrations de la rifamycine (inhibition compétitive du métabolisme) et baisse de celle de l'antiprotéase.

En pratique :

- soit utilisation d'une trithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques
- soit augmenter les doses d'antiprotéases et ajouter du ritonavir comme booster en diminuant les doses de rifamycine.

***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.

DOSSIER N°: 4

Propositions de réponses

REPONSES n°: 1

La natrémie et les protéines totales sont normales.

La kaliémie, la glycémie et la créatininémie sont augmentées.

La chlorémie, le CO₂ total et la clairance de la créatinine sont diminués.

Quelle que soit la formule de calcul utilisée, le trou anionique plasmatique est augmenté. Par exemple, $Na - (Cl + CO_2t) = 35$ mmol/L (valeurs usuelles : 10 - 20 mmol/L). La baisse du CO₂ total associée à l'hyperkaliémie signe la présence d'une acidose métabolique.

REPONSES n°: 2

- Traitement de l'insuffisance cardiaque :

Cordipatch®(dérivé nitré par voie transcutanée) - Coversyl® 2 mg (inhibiteur de l'enzyme de conversion)- Digoxine® (hétéroside tonocardiaque)- Aldalix®(association d'un diurétique épargneur de potassium antialdostérone = spironolactone et d'un diurétique de l'anse hypokaliémiant = furosémide).

- Traitement de l'insuffisance respiratoire :

Oxygène et Oxéol® 10 mg (bronchodilatateur bêta-stimulant)
Bronchokod® (mucolytique)

- Prévention de la maladie thrombo-embolique :

Sintrom® 4 mg (anticoagulant oral, antivitamine K)

- Traitement du diabète de type 2 :

Glucophage® 850 mg (antidiabétique oral de la famille des biguanides)

- Prévention des lésions gastroduodénales iatrogènes :

Mopral®(antisécrétoire gastrique du groupe des inhibiteurs de la pompe à protons)

- Traitement de l'hypercholestérolémie :

Zocor® 40 mg (simvastatine, normolipémiant de la classe des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase).

REPONSES n°: 3

Le Glucophage® 850 mg est contre-indiqué chez ce patient en raison de son insuffisance cardiaque, respiratoire et rénale. En effet, l'insuffisance rénale expose à un risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique caractérisée : trou anionique important. L'insuffisance cardiaque et l'insuffisance respiratoire provoquent une hypoxie majorant le risque d'acidose lactique.

Aldalix® est CI en cas d'insuffisance rénale sévère en raison de la présence de spironolactone. L'insuffisance rénale du patient nécessite une réduction de la posologie de l'Oxéol®. Le patient ne doit prendre qu'un demi comprimé par jour.

Mopral® : le patient n'a pas d'antécédents ulcéreux et les médicaments prescrits n'ont pas de toxicité digestive. On peut donc remettre en question la prévention des lésions ulcéreuses. De plus, dans l'indication préventive, une posologie de 40 mg/jour de Mopral® semble trop élevée, il faudrait passer à 20 mg/jour.

La digoxinémie est trop élevée en raison de l'insuffisance rénale du patient et la posologie de digoxine devrait être diminuée (1/2 cp/j ou 1 cp/j Hémigoxine®).

Sintrom 4 mg : l'INR trop élevé (zone thérapeutique comprise entre 2 et 3 pour la maladie thromboembolique) devrait conduire à diminuer la posologie de Sintrom®.

Remarque : l'action du SINTROM® persiste 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 4 (suite)

Propositions de réponses

REPONSES n°: 4

Diurétiques hypokaliémiants/Coversyl® 2 mg :

Synergie d'action hypotensive (les diurétiques provoquent une élimination rénale de Na qui induit une augmentation de l'ARP (activité rénine plasmatique) qui majore l'effet vasodilatateur des IEC). Il existe un risque d'hypotension uniquement lors de l'instauration du traitement (posologies progressivement croissantes) ce qui n'est pas le cas de Mr B.

Spironolactone/Coversyl : risque d'hyperkaliémie. Surveillance de la kaliémie.

Digoxine® 0,25 mg/diurétiques hypokaliémiants :

Risque d'hyperkaliémie augmentant les effets toxiques de la digoxine.
Surveillance de la kaliémie.

Glucophage® 850 mg/diurétiques :

Augmentation du risque d'acidose lactique causée par la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques.

REPONSES n°: 5

Il s'agit de Coversyl®, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui dégrade également la bradykinine, celle-ci étant impliquée dans la survenue de la toux.

REPONSES n°: 6

Le fluconazole étant un puissant inhibiteur enzymatique, il y a donc risque

- d'augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine par diminution de son métabolisme hépatique avec risque de rhabdomyolyse;
- d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant et donc du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.

***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.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 5

Propositions de réponses

REPONSES n°: 1

Les valeurs des paramètres biochimiques et d'hémostase : glucose, créatinine, sodium, potassium, CO₂ total, transaminases, bilirubine, complexe prothrombinique (=TP) sont dans les normales (valeurs usuelles).

L'analyse toxicologique confirme la prise de Benzodiazépine (le nitrazépan sûrement) et de Paracétamol.

REPONSES n°: 2

L'antidote des intoxications au paracétamol est la N-acétylcystéine (NAC) qui peut entrer facilement dans l'hépatocyte et servir de précurseur à la synthèse hépatique du glutathion réduit (GSH). Le GSH peut capter le métabolite toxique du paracétamol (N-acétyl-p-benzoquinone imine) (=NAPBQI). En cas de prise massive, les quantités hépatiques en GSH sont épuisées, la voie du GSH est donc débordée et la concentration en NAPBQI augmentée. La NAPBQI va alors se fixer sur les protéines hépatiques et induire une nécrose hépatocytaire.

La NAC peut être donnée par voie orale (140 mg/kg en dose de charge puis 70 mg/kg toutes les 4 heures) ou par voie IV (150 mg/kg en dose de charge puis 50 mg/kg en 4 heures...)

La voie IV s'impose en cas de prise de charbon activé ou de vomissements.

Ce traitement doit être initié le plus rapidement possible (en principe avant la 10^{ème} heure après la prise) mais il s'est montré efficace même en cas d'instauration plus tardive. C'est l'importance de la paracétamolémie (en fonction du temps) qui fait poursuivre ou non ce traitement.

REPONSES n°: 3

L'intérêt du dosage de la 2^{ème} paracétamolémie est de calculer la demi-vie du paracétamol car l'heure de la prise toxique n'est pas connue avec certitude, donc la 1^{ère} paracétamolémie ne peut être interprétée en fonction du nomogramme de référence (correspondant à une demi-vie de 4 heures).

REPONSES n°: 4

La cytololyse hépatique va : augmenter les transaminases (avec ALAT > ASAT), avec un maximum à J3, J4. L'atteinte hépatique va diminuer le TP : diminution de synthèse des facteurs du complexe prothrombinique.

Les bicarbonates pourront baisser en cas d'acidose lactique (avec hyperkaliémie éventuelle) qui peut survenir dans les intoxications sévères.

En cas d'atteinte rénale, la créatininémie augmentera.

Baisse de la glycémie, ictère, coagulation intravasculaire disséminée en cas d'hépatite fulminante.

***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.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2008-2009 ZONE NORD

DOSSIER N°: 5 (suite)

Propositions de réponses

REPONSES n°: 5

- La consommation chronique et excessive d'éthanol abaisse le seuil d'apparition des lésions hépatiques dues au paracétamol. Une dose thérapeutique peut être toxique. Certaines isoformes du cytochrome P450 (2E1 et 1A2) sont induites et il en résulte une synthèse plus importante de métabolite toxique. De plus, à cela, s'ajoute chez ces patients une baisse fréquente des réserves en glutathion.

- L'intoxication alcoolique aiguë associée à l'intoxication par le paracétamol ne constitue pas un risque supplémentaire d'hépatotoxicité. En effet il y a compétition métabolique au niveau du cytochrome P450 entre l'éthanol et le paracétamol. La quantité de NAPBQI produite est ainsi réduite. L'intoxication alcoolique aiguë serait plutôt protectrice.

REPONSES n°: 6

De l'ordre de 10 g.

***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.