

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 1

ENONCE

Une adolescente de 15 ans, accompagnée de sa mère, est reçue en consultation de gynécologie pour des ménorragies apparues depuis ses premières règles.

L'interrogatoire retrouve chez elle la notion d'épistaxis fréquentes et une tendance aux ecchymoses. Il n'existe pas d'antécédents chirurgicaux. La mère déclare avoir eu, elle-même, des règles abondantes jusqu'à ce qu'un traitement oestroprogestatif ait été instauré.

Le bilan biologique pratiqué chez l'adolescente, à l'issue de la consultation, montre les résultats suivants :

Hémogramme :

Sg Erythrocytes.....	4	T/L
Sg Hémoglobine.....	90	g/L
Sg Hématocrite.....	0,31	
Sg Leucocytes.....	6,8	G/L
Sg Thrombocytes.....	220	G/L
Sg Formule leucocytaire :	normale.	

Se Fer.....	7	µmol/L
Se Ferritine.....	10	µg/L

Bilan d'hémostase :

Sg Temps de saignement (IVY incision).....	14	min
Pl Temps de céphaline activée (malade/témoin)...	1,5	
Pl Taux du complexe prothrombinique.....	87	%
Pl Fibrinogène.....	2,70	g/L.

QUESTION n°: 1

Commenter le bilan biologique en fonction des valeurs usuelles que vous préciserez.

QUESTION n°: 2

Compte tenu du contexte clinique, personnel et familial, comment interpréter ces résultats biologiques ?

QUESTION n°: 3

Citer les examens complémentaires permettant de confirmer le diagnostic probable de la maladie et de préciser son type.

QUESTION n°: 4

Sachant que la maladie présentée par l'adolescente est classée "type 1", préciser les caractéristiques de ce type et indiquer brièvement les principales possibilités thérapeutiques en cas d'accident hémorragique.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 2

ENONCE

Coralie T. âgée de 38 ans doit subir une intervention chirurgicale et une autotransfusion est envisagée. Le dépistage VIH qui est prescrit s'avère positif. L'interrogatoire de la patiente révèle dans les antécédents une toxicomanie par voie intraveineuse quelques années auparavant.

QUESTION n°: 1

Indiquer la démarche complète du diagnostic de la séropositivité VIH chez cette patiente, les techniques à utiliser et l'interprétation de leurs résultats.

QUESTION n°: 2

Quelle est probablement l'origine de la contamination de Coralie T. par le VIH ?
Quelles sont les autres voies de transmission de ce virus ?

QUESTION n°: 3

D'autres sérologies virales devraient être prescrites à cette patiente. Lesquelles ?

QUESTION n°: 4

Quels paramètres biologiques seront particulièrement surveillés chez cette patiente qui n'a encore reçu aucune thérapeutique antirétrovirale ?

QUESTION n°: 5

Citer les différentes classes de médicaments antirétroviraux et indiquer brièvement leur mécanisme d'action.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 3

ENONCE

Mademoiselle B., âgée de 19 ans, pesant 55 kg, sans antécédents médicaux, est amenée vers 21h30 au service des urgences par son compagnon qui déclare que la jeune femme, de nature dépressive, a volontairement ingéré une quantité massive de Dafalgan®. La quantité réellement ingérée par Mademoiselle B. n'est pas connue avec précision car celle-ci refuse de répondre aux questions du médecin. Son compagnon affirme avoir retrouvé 3 boîtes vides de 16 gélules de Dafalgan® dosées à 500 mg de paracétamol. Il estime que l'ingestion a eu lieu entre 19 et 20 heures, après une dispute.

A son arrivée à l'hôpital, Mademoiselle B. est consciente. Sa tension artérielle est de 140/95 mm de Hg, sa fréquence cardiaque 72 battements/min, sa fréquence respiratoire 16 mouvements/min, sa température corporelle 37,1°C.

L'examen biologique d'urgence montre les résultats suivants :

SgA pH (à 37°C)	7,37	
SgA pO2	82	mmHg
SgA pCO2	36	mmHg
Pl Sodium	140	mmol/L
Pl Potassium	4,1	mmol/L
Pl Chlorure	102	mmol/L
Pl CO2 total *	23	mmol/L
Se Protéines	68	g/L
Pl Créatinine	82	µmol/L
Pl Calcium	2,31	mmol/L
Pl Glucose	4,6	mmol/L
Pl Urée	6,4	mmol/L
Se Alanine aminotransférase (ALAT, TGP) 30°C SFBC	25	UI/L
Se Aspartate aminotransférase (ASAT, TGO) 30°C SFBC	22	UI/L

Un dosage de paracétamolémie est demandé en urgence et fait apparaître une concentration de 246 mg/L.

QUESTION n°: 1

Commenter le bilan biologique et clinique. Est-il en relation avec l'ingestion massive suspectée de Dafalgan® ?

QUESTION n°: 2

Quel est le mécanisme d'action toxique du paracétamol ?

QUESTION n°: 3

Un traitement immédiat, avant tout autre résultat analytique, doit-il être mis en œuvre ? Si oui, lequel ?

QUESTION n°: 4

Devant le mutisme de Mademoiselle B., le médecin interroge son compagnon sur un traitement médicamenteux éventuellement suivi par celle-ci. Pourquoi ?

QUESTION n°: 5

Quels sont les examens biologiques qui devront être régulièrement pratiqués dans les prochaines heures ? Justifiez-les.

* Lire CO2 total = bicarbonates

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 4

ENONCE

Paul, âgé de 6 mois, a été hospitalisé d'urgence en raison de fièvre et respiration rapide. Jusqu'alors, il avait été bien portant et avait reçu les vaccins habituels sans complication. Les antécédents familiaux n'apprenaient rien de particulier. Sa sœur, âgée de 4 ans était en bonne santé. Dans ses antécédents personnels, on pouvait toutefois noter l'absence d'amygdales.

Une radiographie du thorax a mis en évidence une pneumonie interstitielle. L'examen bactériologique de l'expectoration par coloration au Gram a révélé une flore normale. Cependant, l'analyse bactériologique de l'expectoration a révélé la présence de *Streptococcus pneumoniae*.

Le bilan biologique a souligné les points suivants :

- un taux d'hémoglobine dans la limite de la normale
- une formule leucocytaire perturbée et présentant une lymphopénie, avec en particulier l'absence de lymphocytes B circulants,
- des concentrations en IgA, IgM et IgD inférieures aux seuils de détection. Seules de très faibles concentrations en IgG étaient mesurées, de l'ordre de 0,8 g/L. Les anticorps spécifiques des différents antigènes vaccinaux étaient absents.

QUESTION n°: 1

De quel type de déficit immunitaire s'agit-il ?

Donner les éléments permettant de justifier votre réponse.

QUESTION n°: 2

Par quelle technique est réalisée l'analyse des populations lymphocytaires et sur quels principes repose-t-elle ?

QUESTION n°: 3

Par quelle technique est réalisé le dosage pondéral des IgG, IgA et IgM sériques ; donnez-en brièvement le principe et l'ordre de sensibilité.

QUESTION n°: 4

Quelle est la prise en charge thérapeutique de la pneumonie à Streptocoque ?

QUESTION n°: 5

Quelle devra être l'attitude thérapeutique face à ce type de déficit immunitaire ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 5

ENONCE

Une femme de 65 ans, traitée par DAONIL FAIBLE® (glibenclamide 1,25 mg), 2 cps/j, et par GLUCOPHAGE® 1 g (metformine), 2 cps/j, est hospitalisée pour une douleur thoracique angineuse constrictive avec irradiation dans le dos et au niveau du bras gauche associée à des palpitations. L'ECG montre une fibrillation auriculaire rapide à 180 battements/min.

Le rapport HbA1c/Hb totale est égal à 7,8 %. La clairance de la créatinine est égale à 40 ml/min.

L'administration de 2 ampoules de CORDARONE® (amiodarone 150 mg) permet de réduire la fibrillation auriculaire. Un traitement anticoagulant par héparine sodique à la posologie de 18 UI/kg/h est réalisé. Le traitement par amiodarone est poursuivi par voie orale et est associé à TENORMINE® (aténolol 50 mg), 0,5 cp 2 fois/j.

Le lendemain un traitement par acétylsalicylate de lysine (KARDEGIC® 300 mg/j) par voie orale est installé et un relais de l'héparinothérapie est réalisé par PREVISCAN® (fluindione) 1 cp/j.

Le surlendemain l'héparine est arrêtée. Un hématome apparaît au niveau du bras gauche. L'INR est égal à 5.

QUESTION n°: 1

A quelles classes pharmacothérapeutiques appartiennent le glibenclamide et la metformine ? Quels sont leurs mécanismes d'action ?

QUESTION n°: 2

Compte tenu de la fonction rénale de cette personne, commenter la prescription médicamenteuse (à l'exclusion de l'amiodarone), en précisant le risque majeur.

QUESTION n°: 3

Comment peut-on juger de l'efficacité du traitement antidiabétique pour cette patiente ? Qu'en pensez-vous ?

QUESTION n°: 4

Que pensez-vous de l'utilisation de l'aténolol chez cette patiente ?

QUESTION n°: 5

Quel est le mécanisme de l'action anticoagulante de l'héparine et comment ajuster sa posologie ?

QUESTION n°: 6

Quel est le mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique dans ce contexte ?

QUESTION n°: 7

Quelles interactions médicamenteuses peuvent être à l'origine de l'hématome au niveau du bras et de la valeur de l'INR ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 1

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 1

- L'hémogramme met en évidence une anémie (hémoglobine : 90 g/L). Le calcul des indices érythrocytaires indique qu'il s'agit d'une anémie microcytaire (VGM : 77 fL, hypochrome (CCMH : 29 %, TCMH : 22,5 pg). La numération des leucocytes est normale (6,8 G/L, valeurs usuelles : 4 à 10 G/L) de même que celle des thrombocytes (220 G/L, valeurs usuelles : 150 à 400 G/L).

- En raison de l'abaissement du fer sérique (7 µmol/L, valeurs usuelles pour la femme : 9 - 29 µmol/L) et surtout de la ferritine (10 µg/L, valeurs usuelles pour la femme 15 - 150 µg/L), cette anémie peut être considérée comme anémie ferriprive.

- Le bilan d'hémostase montre un allongement du temps de saignement selon la technique d'IVY incision (14 min, temps normal < 10 min) et du temps de céphaline activée (malade/témoin : 1,5, valeurs usuelles : 0,8 à 1,2). Le taux du complexe prothrombinique est normal (87 %, valeurs usuelles : 75 à 100 %), la concentration en fibrinogène est également normale (2,70 g/L, valeurs usuelles de 2 à 4 g/L).

REPONSES n°: 2

- Les ménorragies de même que les saignements répétés sous forme d'épistaxis permettent d'expliquer l'anémie hypochrome microcytaire par carence en fer.

- L'allongement du temps de saignement associé ici à un nombre de thrombocytes normal exclut un trouble de l'hémostase primaire en relation avec une thrombopénie. Cet allongement du temps de saignement est à rapprocher de l'anomalie de la voie intrinsèque de la coagulation objectivée par l'allongement du TCA. On peut alors suspecter une anomalie du facteur Willebrand qui intervient dans l'hémostase primaire et également dans la coagulation comme transporteur du facteur VIII.

- L'hypothèse d'une maladie de Willebrand est compatible avec l'existence d'hémorragies muqueuses (épistaxis, ménorragies) et cutanées (ecchymoses) signalées par la patiente. On note également des antécédents familiaux (ménorragies maternelles). Les anomalies biologiques associées aux antécédents hémorragiques personnels et familiaux font évoquer une maladie de Willebrand.

REPONSES n°: 3

Afin de confirmer le diagnostic de maladie de Willebrand chez la patiente, on réalisera :

- un dosage du facteur VIII
- Le dosage de l'activité co-facteur de la ristocétine du facteur Willebrand
- le dosage immunologique du facteur Willebrand
- éventuellement la mesure de l'activité facteur Willebrand par test de liaison au collagène et l'étude de la distribution des multimères du facteur Willebrand.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 1 (suite)

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 4

- La maladie de Willebrand de type 1 correspond à un déficit quantitatif partiel en facteur Willebrand avec réduction parallèle dans le plasma de l'activité du facteur Willebrand et de sa composant antigénique. Par conséquent, l'activité du facteur VIII est diminuée. On note une distribution homogène de tous les multimères de facteur Willebrand. C'est le type le plus fréquent.

- Les principales possibilités thérapeutiques sont représentées par :

- * la DDAVP ou desmopressine qui induit la libération de facteur Willebrand et de facteur VIII à partir des compartiments cellulaires. On étudiera la réponse thérapeutique à la DDAVP lors du diagnostic.

- * le concentré plasmatique de facteur Willebrand.

A la première injection, on associera éventuellement un concentré de facteur VIII.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 2

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 1

Démarche du diagnostic d'une séropositivité pour le VIH chez l'adulte :

Le diagnostic se fait en 2 étapes, l'une correspondant au dépistage et l'autre à la confirmation.

* Le dépistage :

Le dépistage repose sur la recherche d'anticorps anti-VIH par les méthodes immuno-enzymatiques ELISA de type sandwich. Les Ag utilisés sont des protéines recombinantes ou des peptides de synthèse spécifiques des VIH-1 et VIH-2.

La législation française oblige à effectuer, pour chaque sérum, 2 tests agréés faisant appel à des réactifs différents.

Si les résultats des 2 tests effectués sur le même sérum sont négatifs, le résultat est considéré comme négatif. Si l'un des tests ou les deux sont positifs ou douteux, un test de confirmation doit être effectué. Au moins deux sérums différents doivent avoir fait l'objet d'un dépistage positif.

* La confirmation :

- La technique : La confirmation de la séropositivité repose sur le Western blot ou immunoblot qui met en évidence et caractérise les Ac dirigés contre les diverses protéines du virus. Les protéines issues de virions purifiés sont séparées par électrophorèse et transférées sur une bandelette de nitrocellulose. Le sérum du patient est mis en contact avec la bandelette et la technique se termine selon le principe d'une technique ELISA.

- Les résultats : Selon l'OMS, les critères de positivité d'un western blot VIH-1 sont la présence d'Ac dirigés contre 2 protéines d'enveloppe (gp 160, gp 120, gp 41) associés ou non à des Ac dirigés contre les protéines codées par le gène gag(p55, p24, p17) ou le gène pol (p66, p32).

REPONSES n°: 2

Origine de la contamination de Coralie T. : D'après l'interrogatoire, la patiente est une ancienne toxicomane par voie intraveineuse et il est probable que sa contamination par le VIH soit d'origine sanguine par ré-utilisation d'une seringue contenant du sang contaminé.

Les autres voies possibles de transmission sont :

- La voie sexuelle qui est d'ailleurs la voie principale de transmission de ce virus dans le monde.

- La transmission mère-enfant, principalement en fin de grossesse et lors de l'accouchement, et également en post-natal par l'allaitement maternel.

REPONSES n°: 3

Autres sérologies virales : Recherche d'une infection par les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC), en raison de leur transmission par le sang et du risque chez cette patiente d'une co-infection VIH/VHB et/ou VIH/VHC.

REPONSES n°: 4

Détermination tous les 2 à 4 mois du taux des lymphocytes T CD4+ et de la charge virale VIH-1 plasmatique permettant d'apprécier l'évolution de l'infection par le VIH.

***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 2010 ZONE NORD

DOSSIER 2 (suite)

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 5

On distingue 4 classes de médicaments antirétroviraux.

- 1- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la reverse transcriptase (IN): inhibition compétitive de la transcriptase inverse : après phosphorylation, compétition avec les nucléosides naturels. Intégration dans l'ADN en cours de formation. Interruption de la réplication et blocage de la chaîne d'ADN viral.
- 2- Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INN) : liaison directe, sans phosphorylation préalable, à la transcriptase inverse du VIH-1 entraînant une perturbation du site catalytique de l'enzyme.
- 3- Antiprotéases (IP) : Inhibition de la protéase virale et en conséquence absence de clivage des précurseurs protéiques (GAG et POL) et donc formation de particules immatures non infectieuses.
- 4- Inhibiteur de fusion : blocage de la fusion des enveloppes virales et cellulaires par interaction avec la gp41 virale.
- 5- Inhibiteur d'intégrase : inhibition de l'intégration des 2 brins d'ADN viral dans le chromosome de la cellule hôte.
- 6- Antagoniste du récepteur de chimiokines CCR5 : blocage de l'entrée du virus dans la cellule hôte.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 3

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 1

Le bilan biologique et clinique de Mademoiselle B. est normal. Dans sa phase initiale, l'intoxication peut être totalement asymptomatique ou marquée seulement par des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) qui apparaissent alors en moyenne entre 2 et 12 heures après l'ingestion. L'augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) est le signe de l'hépatotoxicité. Elles augmentent généralement au cours des premières 24 heures pour atteindre leur maximum dans les 72 à 96 heures suivant l'intoxication. Il est vraisemblable que, dans le cas présent, le délai (2 h environ) très court entre l'ingestion et l'examen biologique est trop court pour révéler l'atteinte hépatique.

La paracétamolémie est le meilleur indicateur de la gravité potentielle de l'intoxication si elle est réalisée dans les heures qui suivent l'ingestion médicamenteuse. Dans le cas de Mademoiselle B., la paracétamolémie est élevée (246 mg/L entre 2 et 3 heures après l'heure supposée d'intoxication).

REPONSES n°: 2

A dose thérapeutique le paracétamol est presque totalement métabolisé dans le foie (90 à 95 %) en dérivés glucurono (55 à 75 %) et sulfoconjugués (20 à 40 %) éliminés dans les urines, avec une très faible proportion sous forme inchangée. Ces formes inactives, qui représentent une forte proportion des métabolites, sont hydrosolubles et donc éliminées très rapidement par voie rénale, la 1/2 vie d'élimination du paracétamol étant de 2 à 3 heures chez l'adulte.

Les 5 à 10 % de paracétamol restant sont transformés par le système hépatique des mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP1A2, 2E1, 3A4) en N acétyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) qui est le métabolite hépatotoxique.

A dose thérapeutique, le NAPQI est normalement inactivé en se combinant au glutathion réduit pour donner des mercaptoconjugués éliminés par voie urinaire. Il s'agit d'une forme de détoxification efficace mais lors d'une ingestion massive de paracétamol, le système protecteur est dépassé (par épuisement des réserves de glutathion) et les métabolites toxiques, dont principalement le NAPQI, s'accumulent.

Etant très électrophile, le NAPQI se lie alors à des macromolécules hépatiques (protéines) de façon covalente, ce qui provoque une lyse cellulaire et donc une nécrose hépatique centrolobulaire.

REPONSES n°: 3

La conscience normale de la patiente et l'absence de signes précoces et spécifiques de l'hépatotoxicité ne doivent pas retarder la mise en oeuvre le plus tôt possible (avant la 3ème heure après l'ingestion) d'un traitement évacuateur basé sur un lavage gastrique qui pourra être complété par l'administration de charbon végétal activé.

La paracétamolémie élevée impose la mise en oeuvre d'un traitement antidotique qui a pour objectif de prévenir l'atteinte cytolytique hépatique et éventuellement rénale. Il consiste en l'administration précoce de précurseurs du glutathion ou de molécules riches en groupements thiols pour favoriser l'élimination du NAPQI. Le glutathion ne pouvant pas être directement utilisé en raison de sa faible diffusion cellulaire, le produit antidote le plus efficace est la N-acétylcystéine qui doit être administrée par perfusion IV en cas d'intoxication sévère avec troubles de la conscience. Elle peut aussi être administrée par voie orale.

***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 2010 ZONE NORD

DOSSIER 3 (suite)

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 4

Un certain nombre de médicaments (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, isoniazide, rifampicine...) constituent un facteur de majoration du risque hépatotoxique du paracétamol, essentiellement par effet inducteur enzymatique du système cytochrome P450. Ils entraînent alors une production accrue de NAPQI.

REPONSES n°: 5

Parmi les examens biologiques qui devront être régulièrement répétés dans les heures et les jours qui suivent l'intoxication, il faut citer :

- dosages de paracétamolémie : La mesure de la concentration sérique de paracétamol représente le marqueur le plus précis du risque d'atteinte hépatique en fonction du délai écoulé depuis l'ingestion. En se référant au nomogramme, son taux permet d'évaluer le risque hépatotoxique.

- bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT

L'atteinte hépatique se manifeste généralement dans les 12 à 24 heures après l'intoxication. Des bilans hépatiques vont permettre de suivre le risque d'hépatite cytolytique avec insuffisance hépatocellulaire qui représente la principale manifestation toxique du paracétamol.

- hémostase : TP, plaquettes, fibrinogène, facteurs de coagulation

Des troubles de la coagulation, de type thrombopénie, peuvent conduire dans certains cas à un syndrome de CIVD.

- bilan rénal : urée, créatininémie, clairance de la créatinine, protéinurie

Il permet de suivre le risque d'apparition d'une insuffisance rénale par néphropathie tubulaire aiguë marquée par une chute de la diurèse (oligurie et anurie dans les cas graves) accompagnée de douleurs lombaires bilatérales et objectivée par une mesure de la créatininémie.

- glycémie

Elle permet de prévenir le risque d'hypoglycémie.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 4

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 1

Il s'agit de l'agammaglobulinémie de Bruton ; ce déficit est classé dans les déficits immunitaires primitifs des lymphocytes B, habituellement lié à une anomalie génétique portée par le chromosome X (XLA pour X-linked agammaglobulinemia) : l'anomalie est portée par le gène btk (Bruton tyrosine kinase).

Arguments :

- lymphopénie avec absence de lymphocytes B circulants,
- absence d'immunoglobulines : le taux d'IgG est compatible avec un taux résiduel d'IgG maternelles
- absence d'amygdales (car absence de lymphocytes B) malgré les infections
- absence d'anticorps de vaccination
- survenue de la pneumopathie à l'âge de 6 mois, en raison de la perte de protection par les Ig maternelles
- l'absence de pathologie chez sa soeur oriente vers le XLA.

REPONSES n°: 2

L'analyse est réalisée en immunofluorescence avec analyse cytofluorométrique.

Les populations cellulaires sont identifiées sur des caractéristiques morphologiques (taille, granularité) et phénotypiques (marqueurs de surface).

Les molécules "marqueurs" sont reconnues par des anticorps (le plus souvent monoclonaux) couplés à des fluorochromes. La fluorescence propre aux cellules (autofluorescence) et la fluorescence conférée aux cellules par la liaison de l'anticorps sont analysées à l'aide du cytofluoromètre :

les cellules sont soumises à l'analyse individuellement lors de leur passage dans l'axe d'un faisceau laser (cytométrie en flux). Les signaux émis sont captés par des photomultiplicateurs et traités par différents logiciels d'analyse. Les résultats sont exprimés en % de cellules exprimant le marqueur choisi (marqueurs des lymphocytes T, B ou sous-populations...) parmi les cellules sélectionnées sur des critères morphologiques (par ex : cellules lymphoïdes).

REPONSES n°: 3

Le dosage pondéral des IgGAM est réalisé par néphélométrie ; il repose sur le principe de l'immuno-précipitation en milieu liquide, à l'aide d'anticorps anti IgG, anti IgA et anti IgM, et sa sensibilité est de l'ordre de 0,1 g/L.

REPONSES n°: 4

Le traitement initial des pneumopathies communautaires est probabiliste : pas de molécule efficace en toutes circonstances.

En première intention : amoxicilline (céphalosporines), macrolides... par exemple.

***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 2010 ZONE NORD

DOSSIER 4 (suite)

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 5

- Le traitement repose essentiellement sur l'administration à vie d'Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ou sous-cutanées, par exemple : Tégéline®, Endobuline®, gammagard®...

Les Ig sont préparées à partir du plasma prélevé chez un grand nombre de donneurs, par fractionnement éthanolique.

Il s'agit de maintenir un taux résiduel sérique de 6 g/L. Toutefois, les nouvelles recommandations préconisent de maintenir un taux sérique de 8 à 10 g/L en cas de persistance des infections. La posologie sera de 200 à 800 mg/kg toutes les 2 à 4 semaines.

- Prévention des infections par une antibiothérapie et hygiène de vie stricte.

- Dans ce type de déficit immunitaire, la greffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas indiquée.

***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 2010 ZONE NORD

DOSSIER 5

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 1

- le glibenclamide est un sulfamide hypoglycémiant qui entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP dépendants et la dépolarisation au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Secondairement les canaux calciques voltage dépendants s'ouvrent ce qui provoque un afflux de calcium dans le cytoplasme et l'augmentation de libération d'insuline.
- la metformine est un biguanide normoglycémiant qui diminue la glucogénèse hépatique et augmente l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques.

REPONSES n°: 2

Cette patiente est en insuffisance rénale (Clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min). Parmi les médicaments, deux sont éliminés principalement (aténolol) ou totalement (metformine) par les reins, ce qui peut entraîner des surdosages. Le risque majeur concerne la metformine qui peut exposer le patient à une acidose lactique.

REPONSES n°: 3

- L'HbA1c est supérieure à 7 %. L'hémoglobine glyquée permet d'estimer la glycémie des 3 mois précédents (l'HbA1c est le produit de la glycosylation de la chaîne bêta de l'hémoglobine par le glucose plasmatique). Pour cette patiente le contrôle de sa glycémie à long terme est donc mauvais et le traitement est inefficace ou mal suivi.

REPONSES n°: 4

Chez cette patiente diabétique, l'aténolol qui est un bêta bloquant va masquer les signes annonciateurs d'une hypoglycémie (possible chez le diabétique en cas de surdosage en hypoglycémiant ou de jeûne) par inhibition des effets des catécholamines (palpitations, sueurs, anxiété, céphalées...). Un bêta bloquant est donc utilisable chez le diabétique à condition d'avertir le patient de la disparition de ces signes, de bien respecter le traitement hypoglycémiant et de surveiller la glycémie capillaire. L'aténolol est un bêta bloquant cardiosélectif, le risque de blocage des récepteurs bêta2 est donc faible.

L'inhibition de la glycogénolyse hépatique par le blocage bêta2 est moins à craindre, la majoration de l'hypoglycémie en cas de surdosage par sulfamide n'apparaîtra pas. Les bêta bloquants cardiosélectifs sont préférables chez le diabétique.

- L'association de l'aténolol-amiodarone peut entraîner des troubles graves de l'automatisme, de la contractilité et de la conduction électrique cardiaque ainsi qu'une bradycardie excessive par addition des effets chronotropes négatifs de ces deux médicaments. L'association est déconseillée mais peut être réalisée sous surveillance cardiaque.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2010 ZONE NORD

DOSSIER 5 (suite)

PROPOSITIONS DE REPONSES

REPONSES n°: 5

- L'héparine augmente la vitesse de formation du complexe antithrombine-thrombine ce qui entraîne une inactivation de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation. L'inactivation de la thrombine empêche la transformation du fibrinogène en fibrine et la formation du caillot.
- La surveillance du traitement par héparine sodique est réalisée par la mesure du TCA ou temps de céphaline activée qui est le temps de coagulation du plasma citraté additionné de céphaline et de calcium. Le TCA du malade doit être compris entre 2 et 3 fois le témoin.

REPONSES n°: 6

- L'acide acétylsalicylique inhibe de façon irréversible les cyclo-oxygénases et donc la transformation d'acide arachidonique en endoperoxydes. Les endoperoxydes peuvent être transformés en thromboxane A2 au niveau plaquettaire, qui est pro-agrégant et vasoconstricteur et va contribuer à la formation du thrombus. L'aspirine va donc inhiber l'agrégation plaquettaire.

REPONSES n°: 7

- Dans la majorité des situations un INR compris entre 2 et 3 sous traitement antivitamine K (fluindione) est recherché. Le patient est surdosé (INR = 5) comme le montre l'apparition d'un hématome.
L'association de fluindione et d'aspirine à faible dose est possible mais majore le risque hémorragique du à l'action antiagrégante de l'aspirine, il est nécessaire de surveiller également le temps de saignement.
La prescription de fluindione chez un patient recevant déjà de l'amiodarone constitue une précaution d'emploi.