

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

ENONCE

Dossier 1

Mme Y., 72 ans, 55 kg, est hospitalisée pour une altération de l'état général suite à une décompensation respiratoire liée à une infection par *Pseudomonas aeruginosa*.

ANTECEDENTS MEDICAUX :

- Asthme depuis 30 ans.
- Allergie à l'aspirine.
- Ostéoporose.

BILAN :

- Pl Na 142 mmol/L
- Pl K 3,6 mmol/L
- Pl Créatinine 150 μ mol/L
- SgA pO₂ 74 mm Hg
- SgA pCO₂ 60 mm Hg
- SgA pH 7,41
- NFS :
- Sg Leucocytes 6,1 G/L
- Sg Hémoglobine 134 g/L
- Sg Hématocrite 0,38
- Sg Thrombocytes 245 G/L
- Clairance de la créatinine 53 mL/min
- Débit respiratoire de pointe .. < 60 % des valeurs normales

TRAITEMENT :

- ATROVENT® (ipratropium) 0,5 mg/2 ml : 3 aérosols/j
- CIFLOX® (ciprofloxacine) 500 mg : 1 cp matin et soir
- DIDRONEL® (étidronate) 200 mg : 2 cp au déjeuner
- IDEOS® (calcium + vit.D) : 1 cp au déjeuner
- MOPRAL® (oméprazole) 20 mg : 1 gélule le soir
- SOLUPRED® (prednisolone) 20 mg : 2 cps le matin
- FORTUM® (ceftazidime) 1 g inj : 1 flacon à 00 h, 08 h et 16 h
- TEMESTA® (lorazépam) 1 mg : 1 cp au coucher
- VENTOLINE® (salbutamol) 2.5 mg/2.5 ml : 3 aérosols/j.

QUESTION n°: 1

Au vu de ce traitement, de quelle catégorie d'asthme souffre Mme Y ? Quels sont les objectifs thérapeutiques de l'ensemble du traitement et à quelles classes pharmacologiques appartiennent les médicaments prescrits ?

QUESTION n°: 2

Pour quelle(s) raison(s) l'association FORTUM® et CIFLOX® a été préférée à l'association FORTUM® et AMIKLIN® (amikacine) chez cette patiente ?

QUESTION n°: 3

Le DIDRONEL® et l'IDEOS® vous semblent-ils correctement prescrits ? Justifier votre réponse.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

Dossier 1 (suite)

QUESTION n°: 4

Quels sont les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours ?

QUESTION n°: 5

Pourrait-on envisager la prescription d'un corticoïde inhalé à Mme Y et si oui pourquoi ? Quels sont les corticoïdes utilisables par cette voie et quelle est la principale précaution d'emploi de ce type de traitement ?

QUESTION n°: 6

A sa sortie de l'hôpital, le médecin prescrit à Mme Y un traitement de fond bronchodilatateur. Quelles sont les classes pharmacologiques possédant cette propriété. Préciser leur mécanisme d'action et leur voie d'administration.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

ENONCE

Dossier 2

Monsieur E..., 50 ans, d'origine martiniquaise, réside en métropole depuis 20 ans. Il présente un asthme cortico-dépendant traité depuis 5 ans à la prednisone: CORTANCYL® 10 mg/j. Depuis environ 3 semaines, s'est manifestée une aggravation dyspnéique attribuée d'abord à une surinfection bronchique. L'absence d'amélioration malgré une antibiothérapie par macrolide puis amoxicilline et une augmentation de la corticothérapie motivent l'hospitalisation. Les examens biologiques, pratiqués le jour de l'admission, donnent les résultats suivants :

SgA pO ₂	59 mmHg
SgA pCO ₂	49 mmHg
SgA Oxyhémoglobine/hémoglobine totale (SaO ₂) ..	89 %
Pl Sodium	140 mmol/L
Pl Potassium	4,3 mmol/L
Pl Chlorure	96 mmol/L
Pl Bicarbonate	31 mmol/L
Pl Glucose	6,2 mmol/L
Sg Leucocytes	9 G/L
Formule leucocytaire :	
Polynucléaires neutrophiles	5,31 G/L
Polynucléaires éosinophiles	0,27 G/L
Lymphocytes	2,79 G/L
Monocytes	0,63 G/L

L'analyse bactériologique des expectorations ne permet pas d'isoler de germe prédominant. En revanche, leur examen parasitologique montre la présence de larves d'helminthe. L'examen coprologique alors prescrit, met en évidence, dès l'examen microscopique direct, de très nombreuses larves cylindriques de 250 à 350 µm de long présentant un tube digestif complet (avec une cavité buccale courte et un double renflement œsophagien) et une ébauche génitale bien visible.

Un traitement antiparasitaire par ivermectine (STROMEKTOL®) à la posologie de 200 µg/kg est instauré en prise unique. Ce traitement entraîne une disparition rapide des larves dans les selles et une évolution clinique favorable.

QUESTION n°: 1

Quelle est cette affection et quel est le parasite responsable ? Justifier votre réponse et donner la position systématique de cet helminthe.

QUESTION n°: 2

Quand Monsieur E... a-t-il dû contracter cette parasitose ?

QUESTION n°: 3

Quel est le mode d'infestation ?

QUESTION n°: 4

Quelle technique coprologique est utilisée pour le diagnostic de cette parasitose lorsque l'examen direct est négatif (nom et principe)?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

Dossier 2 (suite)

QUESTION n°: 5

Commenter les résultats des examens biochimiques.

QUESTION n°: 6

Commenter la formule leucocytaire. Quelle perturbation habituellement décrite dans cette parasitose n'apparaît pas chez ce patient ? Pourquoi ?

QUESTION n°: 7

Quel autre médicament efficace aurait pu être prescrit ?

QUESTION n°: 8

Discuter la valeur de la glycémie.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

ENONCE

Dossier 3

André, âgé de 65 ans, alcoolique, est hospitalisé suite à l'apparition subite d'une fièvre élevée (40°C) associée à une douleur thoracique, une dyspnée et des expectorations purulentes rouillées. L'auscultation révèle des râles crépitants. Le pouls est à 150/min et la fréquence respiratoire à 35/min. Une radiographie pulmonaire visualise une opacité lobulaire droite. Les examens biologiques suivants sont prescrits :

Hémogramme

Sg érythrocytes..... 5 T/L

Sg Leucocytes..... 17 G/L dont 95 % de polynucléaires neutrophiles.

Des hémocultures sont prescrites ainsi qu'un examen cyto bactériologique des crachats.

Les hémocultures seront positives montrant, à l'examen direct la présence de cocci à Gram positif en diplocoques lancéolés.

QUESTION n°: 1

Quel est le diagnostic à envisager ? Quels sont les critères orientant votre diagnostic ?

QUESTION n°: 2

Quelles sont les modalités de réalisation de l'hémoculture ?

QUESTION n°: 3

Les résultats des hémocultures et de l'analyse du crachat révèlent la même espèce dans les deux types de prélèvements.

Quel est l'examen bactériologique à effectuer pour guider le traitement et par quelles méthodes ?

QUESTION n°: 4

Quels antibiotiques peuvent être prescrits ?

QUESTION n°: 5

La souche isolée a une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Quel est le mécanisme de résistance développé par cette bactérie vis-à-vis de cette classe d'antibiotiques ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

ENONCE

Dossier 4

Madame T..., âgée de 45 ans, souffre depuis plusieurs semaines de douleurs articulaires qui s'accompagnent d'un gonflement symétrique des genoux et de tuméfactions métacarpo-phalangiennes. Les douleurs s'accompagnent de réveils nocturnes. Le matin, les articulations sont raides mais, après un dérouillage de 2 heures, les douleurs s'estompent. La patiente se présente à la consultation de rhumatologie. L'examen clinique révèle une douleur à la palpation des genoux qui sont le siège d'une discrète synovite.

Un bilan biologique est pratiqué :

Erythrocytes4.5 T/L

Hémoglobine125 g/L

Leucocytes12,7 G/L dont polynucléaires neutrophiles 72 %

Thrombocytes500 G/L

V.S. : 55 mm à la 1ère heure

CRP = 42 mg/L.

QUESTION n°: 1

Commenter ce bilan biologique et en fonction des éléments cliniques quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable ?

QUESTION n°: 2

Quels examens biologiques complémentaires proposez-vous pour confirmer cette hypothèse ? Donner les méthodes utilisées et leurs intérêts respectifs.

QUESTION n°: 3

La patiente est traitée par le methotrexate (15 mg/semaine), mais elle n'est pas soulagée après plusieurs semaines. Quels effets indésirables peuvent être observés chez cette patiente au cours des semaines consécutives à l'instauration du traitement? Quelle est la surveillance biologique habituelle ?

QUESTION n°: 4

La patiente consulte à nouveau pour des douleurs du genou droit qui rendent la marche très pénible. A l'examen clinique, le genou est très enflé. Une ponction articulaire est réalisée ainsi qu'un nouveau bilan biologique dont les résultats sont les suivants :

VS : 80 mm à la 1ère heure

CRP : 120 mg/L

ponction articulaire :

- leucocytes = 12,7 G/L dont 75 % de polynucléaires

- protéines totales = 40 g/L

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

Dossier 4 (suite)

Hémogramme :
Hémoglobine 107 g/L
Hématocrite 0,32
Erythrocytes 3,9 T/L
Plaquettes 490 G/L
Leucocytes 13,2 G/L dont polynucléaires neutrophiles 70 %

Quelle est votre interprétation de ce bilan ?

QUESTION n°: 5

Quels sont les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette synovite ?

QUESTION n°: 6

Le méthotrexate n'est pas suffisamment efficace. Il est alors proposé à la patiente un traitement par une biothérapie. Quelle thérapeutique va être instaurée en première intention ? Quel est le mode d'action et quels en sont les effets indésirables ? Quelles sont les précautions à prendre avant de débiter le traitement ?

QUESTION n°: 7

En cas d'échec de cette biothérapie, quelles autres biothérapies peuvent être instaurées ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

ENONCE

Dossier 5

Monsieur V. 62 ans, 1m75, 72 kg, a subi une épreuve d'effort qui a été interrompue en raison de très nombreuses perturbations électrocardiographiques. La coronarographie pratiquée en urgence a révélé une sténose importante de la coronaire circonflexe et une angioplastie transluminale par ballonnet avec mise en place d'une prothèse endovasculaire a été effectuée. Un bilan biologique pratiqué deux heures plus tard (à 13 h) donne les résultats suivants :

Pl Sodium	137 mmol/L
Pl Potassium	4,8 mmol/L
Pl Chlorure	101 mmol/L
Pl Protéines	68 g/L
Pl Créatinine	82 µmol/L
Pl Glucose (à jeun)	5,1 mmol/L
Pl Créatinine Kinase	105 UI/L
Pl ASAT	22 UI/L
Pl ALAT	15 UI/L
Pl Urée	5,8 mmol/L
Pl Troponine Ic	0,08 µg/L (valeurs usuelles : < 0,15 µg/L).

A l'interrogatoire, est notée la présence d'une hypertension détectée il y a deux ans et traitée par Amlor® 5 mg (amlodipine, 1 comprimé/j) et Coversyl® 4 mg (périndopril, 1 comprimé/j). Sa tension est actuellement de 120/80 mmHg. Mr V., amateur de cigares a arrêté de fumer il y a environ un an. Il ne pratique aucun sport et occupe actuellement un poste d'employé de bureau. Aucun antécédent familial de maladie coronarienne ou vasculaire n'est à noter.

Un prélèvement effectué à 18 h, le même jour, et un autre le lendemain matin, ne montre aucune élévation de la troponine Ic.

QUESTION n°: 1

Quelle est la classe pharmacologique des deux antihypertenseurs utilisés ?

QUESTION n°: 2

Interpréter le bilan biologique. Donner les valeurs usuelles uniquement du ou des paramètre(s) pathologique(s). Quelle est l'origine de la ou des perturbation(s) observée(s) ? Pourquoi avoir répété le dosage de la troponine Ic ?

QUESTION n°: 3

Le bilan lipidique, pratiqué le lendemain matin après 12 h de jeûne, donne les résultats suivants :

Pl Cholestérol total	8,30 mmol/L
Pl Triglycérides	1,10 mmol/L
Pl Cholestérol HDL	1,10 mmol/L

Calculer le cholestérol LDL par la formule de Friedewald. Quelles sont les limites de l'emploi de cette formule ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

Dossier 5 (suite)

QUESTION n°: 4

Citer les facteurs de risque cardio-vasculaire présents chez Mr V. en précisant également ceux que ne présente pas ce patient.

QUESTION n°: 5

Mr V. sort de l'hôpital avec la prescription suivante :

- Plavix® 75 mg (clopidogrel) : 1 cp le matin
- Kardégic® 75 mg (acétylsalicylate de lysine) : 1 sachet le matin
- Ténormine® 100 mg (aténolol) : 1 cp le matin
- Coversyl® 2 mg (périndopril) : 1 cp le matin, à prendre avant les repas
- Amlor® 5 mg (amlodipine) : 1 cp le soir, un jour sur deux
- Zocor® 40 mg (simvastatine) : 1 cp le soir.

Discuter l'intérêt de chaque médicament.

QUESTION n°: 6

Quel bilan biologique impose l'ensemble de ce traitement durant les semaines qui suivent son instauration ? Justifier votre réponse.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 1

REPONSES n°: 1

Mme Y souffre d'asthme persistant sévère car elle est sous corticothérapie orale et présente un débit expiratoire de pointe < 60 % des valeurs normales.

- Traitement de son asthme persistant sévère avec un bêta2 mimétique, la VENTOLINE® et un anticholinergique l'ATROVENT® qui présentent une synergie d'action bronchodilatatrice. Le SOLUPRED® est un anti-inflammatoire stéroïdien qui permet de diminuer l'hyperréactivité bronchique.
- Traitement de son ostéoporose avec un biphosphonate, le DIDRONEL® qui est un anti-ostéoclastique et une association de calcium et de vitamine D, l'IDEOS®.
- Traitement pour éradiquer le *Pseudomonas aeruginosa* avec une association de deux antibiotiques : fluoroquinolone (CIFLOX® 500 mg) et céphalosporine de 3ème génération (FORTUM®).
- Traitement d'une anxiété avec le lorazépam, benzodiazépine anxiolytique (TEMESTA®). Le patient prend un anti-ulcéreux inhibiteur de la pompe à protons (MOPRAL®) en prévision d'ulcérations digestives susceptibles d'être induites par les corticoïdes.

REPONSES n°: 2

- L'amikacine est un aminoside qui est néphrotoxique et éliminé sous forme inchangée dans les urines. Lors d'insuffisance rénale (cas de Mme Y), l'utilisation de l'amikacine est déconseillée.
- Les aminosides ont une mauvaise diffusion au niveau des voies respiratoires (- les résultats de l'antibiogramme ont peut-être influencé ce choix).

REPONSES n°: 3

- Le DIDRONEL® se prend 2 heures avant les repas car son absorption est fortement diminuée s'il se trouve en présence d'aliments dans l'estomac.

- De plus, le DIDRONEL® ne doit pas être ingéré simultanément avec du calcium (aliments lactés, IDEOS®). L'IDEOS® se prend en dehors des repas et à un intervalle de 3 heures après le DIDRONEL®.

REPONSES n°: 4

- 1- Désordres hydro-électrolytiques
 - a) rétention hydro-sodée d'où prise de poids, HTA et insuffisance cardiaque congestive
 - b) hypokaliémie
 - c) alcalose métabolique
- 2- Troubles endocriniens et métaboliques : Cushing, atrophie corticosurrénalienne, hyperglycémie, hyperlipidémie
- 3- Troubles musculo-squelettiques : fonte musculaire, ostéoporose
- 4- Troubles digestifs ulcéreux

***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 -2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 1 (suite)

- 5- Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnies
- 6- Troubles cutanés : cicatrisation, hypertrichose
- 7- Troubles oculaires : glaucome, cataracte.

REPONSES n°: 5

Les corticoïdes inhalés dans l'asthme persistant sévère permettent de réduire progressivement la corticothérapie orale et donc ses effets indésirables. Ceux qui peuvent être utilisés par cette voie sont : bécloéthasone, fluticasone, budésonide. La principale précaution concerne le risque de candidose oropharyngée qui peut être prévenue en se rinçant la bouche après inhalation.

REPONSES n°: 6

- 1- Bêta2 stimulants inhalés de courte ou longue durée d'action, environ 12 h (salmétérol, formétérol)
- 2- Bêta2 stimulants par voie injectable ou de longue durée d'action par voie orale (terbutaline LP, bambutérol). Ces bêta2 stimulants sont des agonistes des récepteurs beta2 noradrénergiques des fibres lisses bronchiques. La stimulation de ces récepteurs provoque l'activation de l'adényl cyclase qui conduit à une augmentation de l'AMPc dans les cellules musculaires lisses et donc à leur relaxation.
- 3- Théophylline de longue durée d'action environ 24 h (Euphylline®, Dilatrane®) qui inhibe les phosphodiésterases bronchiques et induit également une accumulation d'AMPc à ce niveau.
- 4- Montelukast (Singulair®) qui est un antagoniste des récepteurs des cystéinyl-leucotriènes et inhibe la bronchoconstriction et l'inflammation provoquées par ces médiateurs.
- 5- Anticholinergiques (oxitropium, ipratropium) = antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ; inhibition de la bronchoconstriction cholinergique.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 2

REPONSES n°: 1

L'anguillulose à *Strongyloides stercoralis*. Il s'agit ici d'une forme invasive grave telle qu'elle peut survenir chez des patients ayant une anguillulose chronique soumis à un traitement corticoïde au long cours comme c'est le cas chez cet asthmatique.

En outre la morphologie décrite correspond à la larve rhabditoïde de cette espèce qui appartient au phylum des némathelminthes, classe des nématodes.

REPONSES n°: 2

Etant donné la longévité de cette parasitose chez l'homme (plus de 20 ans) et sa distribution surtout tropicale, la contamination de Monsieur E... doit avoir eu lieu en Martinique.

REPONSES n°: 3

L'infestation est due à la pénétration transcutanée des larves strongyloïdes.

REPONSES n°: 4

La technique de Baermann est une technique d'extraction des larves mettant à profit l'hygrothermotropisme de celles-ci.

REPONSES n°: 5

Diminution de la pO_2 et de la SO_2 . pCO_2 et bicarbonates augmentés laissant présager la présence d'une acidose respiratoire. La détermination du pH sanguin confirmerait cette hypothèse.

REPONSES n°: 6

La formule leucocytaire est normale.

Il n'y a pas d'hyperéosinophilie sanguine. Ceci s'explique par le traitement prolongé à la prednisone.

Remarque comme l'éosinophilie sanguine est fluctuante au cours de l'anguillulose, il peut arriver que, même en l'absence de toute corticothérapie, des malades ne présentent pas d'hyperéosinophilie.

REPONSES n°: 7

L'albendazole (ZENTEL®) peut aussi être proposé (moins efficace).

REPONSES n°: 8

Hyperglycémie dont l'origine est probablement la corticothérapie.

***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 -2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 3

REPONSES n°: 1

Pneumonie franche lobaire aiguë (de Laennec) due à *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque (cocci à Gram positif en diplocoques lancéolés) ; signes cliniques et radiologiques évocateurs. Fièvre élevée d'apparition brutale avec douleurs thoraciques, expectorations purulentes et rouillées. Signes à l'auscultation et radiographie évocateurs.

REPONSES n°: 2

Prélever par paire (flacon aérobie et anaérobie) avant toute antibiothérapie au moment des pics fébriles. Prélever 3 paires espacées de 30 min à 1 h, après désinfection soigneuse de la peau à l'alcool iodé de préférence pour éliminer le risque de contamination. Environ 10 mL de sang sont prélevés et introduit dans les flacons à l'aide du dispositif de prélèvement adapté. Cette dilution du sang est nécessaire pour neutraliser les substances inhibitrices de la croissance bactérienne. La quantité de 10 mL est nécessaire pour avoir une bonne sensibilité de détection (cf faible nombre de bactéries/mL de sang).

REPONSES n°: 3

Antibiogramme ; méthode classique par diffusion en milieu gélosé de Muller-Hinton enrichi en sang étant donné les exigences nutritives du pneumocoque. Les pneumocoques présentent souvent une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, il est pour cela nécessaire de déterminer les CMI à : pénicilline, amoxicilline et céphalosporine de 3ème génération (céfotaxime ou ceftriaxone). Plusieurs méthodes existent : dilution en milieu liquide ou milieu solide ou méthode E-test.

REPONSES n°: 4

Le traitement des pneumonies aiguës communautaires à pneumocoque repose sur l'emploi de bêta-lactamines. Différentes molécules peuvent être utilisées : amoxicilline, céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone).

Les fluoroquinolones à activité anti-pneumococcique peuvent aussi être utilisées telles que lévofloxacine et moxifloxacine.

Le choix se fera en fonction de l'âge du patient, de la gravité de l'infection et de facteurs de comorbidité.

Comme il s'agit d'un sujet âgé (65 ans), avec comorbidité (alcoolisme) et d'une pneumonie aiguë communautaire sévère (hémocultures positives), le traitement associera une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone) par voie IV et une fluoroquinolone à activité antipneumococcique en attendant les résultats de la sensibilité de la souche isolée aux bêta-lactamines.

REPONSES n°: 5

Résistance aux bêta-lactamines par modification des PLP (PBP) avec moindre affinité pour les bêta-lactamines. Modification par un phénomène de transformation entre pneumocoques et streptocoques commensaux du rhinopharynx.

***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 -2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 4

REPONSES n°: 1

Le bilan biologique révèle un syndrome inflammatoire : augmentation de la VS et de la CRP. L'hyperleucocytose liée à une polynucléose neutrophile et la thrombocytose confirment le syndrome inflammatoire. L'hypothèse diagnostique la plus probable est une polyarthrite rhumatoïde (PR). En effet, il existe :

- un syndrome inflammatoire,
- des douleurs articulaires bilatérales (2 genoux) touchant plusieurs articulations avec l'atteinte classique des métacarpophalangiennes
- l'horaire des douleurs (réveil nocturne) et la raideur matinale
- une discrète synovite.

Il faut, en outre, noter que cette pathologie touche une femme (trois fois plus touchées que les hommes) et se révèle souvent entre 40 et 50 ans.

REPONSES n°: 2

Les examens biologiques complémentaires vont comporter une recherche de facteurs rhumatoïdes (auto-Ac anti IgG, en général de classe IgM). Ils ne sont pas spécifiques de la PR et leur sensibilité est de 60 à 70 %. Ils peuvent être recherchés par des techniques immunonéphélométriques et par technique ELISA (surtout pour rechercher d'autres anticorps que des IgM). Les techniques d'agglutination sur lame, Latex ou Waaler-Rose, ne sont plus recommandées.

Une recherche d'Ac anti-peptides citrullinés (anti-CCP) est également réalisée par une technique ELISA. Elle est positive dans 60 à 70 % des cas et très spécifique. Les Ac anti-nucléaires (recherchés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2) ne sont positifs que dans 20 à 40 % des PR et à un titre faible. Il n'y a pas d'Ac anti ADN natif ce qui contribue à exclure un lupus systémique.

REPONSES n°: 3

Dans ce contexte, les effets secondaires du méthotrexate les plus fréquents sont :

- digestifs : nausées, diarrhée, stomatite
- hépatiques : augmentation des transaminases (arrêt transitoire ou définitif si > 3 N), fibrose exceptionnelle
- pulmonaires : pneumopathie interstitielle
- hématologiques : leucopénie, thrombopénie, pancytopenie
- infectieuses : infections opportunistes.

La toxicité rénale apparaît pour des durées de traitement plus longues et/ou des doses plus importantes.

La surveillance biologique est indispensable et comporte numération et formule sanguine, transaminases, créatininémie toutes les semaines puis tous les mois.

REPONSES n°: 4

La réaction inflammatoire s'est accentuée depuis le premier examen et il est apparu une anémie. L'hyperprotidémie et l'hypercellularité avec prédominance de polynucléaires neutrophiles dans le liquide articulaire témoignent d'une réaction inflammatoire locale.

S'il s'agissait d'une synovite septique, la cellularité serait plus élevée, généralement > 50 G/L.

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

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 4 (suite)

REPONSES n°: 5

Le phénomène initial est une inflammation provoquée par un agent inconnu (agents bactériens, viraux...), suivie par le recrutement de lymphocytes T et B, dont des lymphocytes autoréactifs.

Dans un environnement inflammatoire, ces lymphocytes sont activables par les auto antigènes accessibles localement, se différencient en cellules effectrices productrices de cytokines (lymphocytes T, type Th1 : interféron gamma et TNF) et d'auto-anticorps (lymphocytes B).

L'activation des macrophages (interféron gamma) et la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1 et IL-6) entretiennent les phénomènes inflammatoires locaux, la prolifération des synoviocytes et des fibroblastes.

Les lésions cartilagineuses et osseuses sont dues à l'action de nombreuses enzymes (métalloprotéases) et à l'activation des ostéoclastes.

REPONSES n°: 6

La biothérapie instaurée est représentée par des médicaments anti-TNF. Ces molécules vont agir en neutralisant l'activité du TNFalpha qui est impliqué dans la physiopathologie de la PR.

Les molécules utilisées sont :

- un Ac monoclonal chimérique "infliximab" (Rémicade®)
- un Ac monoclonal humain "adalimumab" (Humira®)
- une protéine de fusion : la chaîne p75 du récepteur du TNF associée au domaine Fc d'une IgG1 humaine : "etanercept" (Enbrel®).

Ces médicaments sont réservés au traitement des PR sévères, actives et réfractaires aux traitements de fond dont le méthotrexate (ou en première intention devant l'existence initiale de signes de sévérité : lésions structurales). Ils sont toujours associés à l'administration de méthotrexate.

Les effets secondaires observés sont :

- inflammation locale au point d'injection, surtout pour l'Etanercept,
- céphalées, nausées, fièvre,
- production d'Ac neutralisants pour les Ac non humanisés,
- production d'auto-Ac en particulier Ac anti-ADN qui disparaissent à l'arrêt du traitement,
- complications infectieuses en particulier réactivation d'une tuberculose latente et infections opportunistes,
- neuropathies démyélinisantes.

Avant de prescrire un de ces médicaments, il faut exclure l'existence d'une tuberculose latente (examen radiologique, intra-dermoréaction à la tuberculine, tests in vitro permettant de détecter la production d'IFN-gamma par les lymphocytes activés par des antigènes spécifiques de Mycobactéries tuberculeuses). En cas de doute, un traitement anti-tuberculeux est instauré avant de démarrer le traitement par anti-TNF.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 4 (suite)

REPONSES n°: 7

Chez les patients en échec d'au moins un traitement par anti-TNF, on dispose de :

- l'anti-CD20 (rituximab, Mabthéra®), anticorps monoclonal humain dirigé contre les lymphocytes B. Il n'est utilisé qu'en association avec le méthotrexate (en 2009). Pour limiter les réactions allergiques, une perfusion de méthylprednisolone est systématiquement associée.
- IL-1Ra (anakinra, Kineret®), antagoniste du récepteur de l'IL-1 est également utilisable en association avec le méthotrexate chez des patients pour lesquels la réponse au méthotrexate seule n'est pas satisfaisante.
- CTLA4-Ig (abatacept, Orencia®), ligand soluble du récepteur CD28 des lymphocytes T, bloquant les signaux de costimulation.
- Anti-IL-6 (tocilizumab, Roactemra®), anticorps monoclonal neutralisant l'IL-6.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 5

REPONSES n°: 1

- Amlodipine : antagoniste calcique du groupe des dihydropyridines
- Périndopril : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I.

REPONSES n°: 2

Légère hyperkaliémie (valeurs usuelles : 3,5 - 4,5 mmol/L). Cette hyperkaliémie aurait pour origine le traitement par IEC (diminution des taux d'aldostérone à l'origine d'une baisse de l'élimination tubulaire rénale du potassium). Les autres paramètres du bilan biologique sont compris dans l'intervalle des valeurs usuelles.

Au cours d'une nécrose myocardique, la troponine Ic augmente dans le plasma à partir de la 3ème heure. Il ne faut donc pas hésiter à répéter le dosage si le prélèvement a été effectué trop précocement.

REPONSES n°: 3

$$\text{Cholestérol LDL} = \text{Cholestérol total (mmol/L)} - \text{Cholestérol HDL (mmol/L)} - \text{Triglycérides (mmol/L)} / 2,2$$

Cholestérol LDL = 6,7 mmol/L Le cholestérol LDL ne peut pas être calculé si la triglycéridémie est > 3,75 mmol/L (3,4 g/L). Le calcul du cholestérol LDL pourra être remplacé par le dosage "direct" du cholestérol LDL ou par celui de l'apolipoprotéine B.

Ce patient présente une hyperlipoprotéïnémie de type IIa.

REPONSES n°: 4

Mr V. présente les facteurs de risque cardio-vasculaires suivants : homme de plus de 50 ans, hyperLDLémie, tabagisme ancien arrêté depuis moins de 3 ans, hypertension artérielle (sédentarité). En revanche, Mr V. ne présente pas d'antécédents familiaux, ni de surpoids (IMC = 23,5 kg/m²). Il n'est pas diabétique (glycémie normale) et son cholestérol HDL n'est pas diminué.

REPONSES n°: 5

- Plavix® et Kardégic® : anti-agrégants plaquettaires pour prévenir la resténose.
- Ténormine® : bêta-bloquant cardiosélectif. Permet de réduire les besoins en oxygène du muscle cardiaque.
- Coversyl® : antihypertenseur (diminution de la dose à 2 mg/jour au lieu de 4 mg/jour en raison de l'hyperkaliémie).
- Amlor® : antihypertenseur ; posologie également diminuée compte tenu de l'adjonction du bêta-bloquant.
- Zocor® : statine (inhibiteur de l'HMG CoA réductase). En prévention secondaire (c'est maintenant le cas chez Mr V.), il faut instaurer une thérapeutique hypocholestérolémiante quelle que soit la valeur du cholestérol LDL et le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES -2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Dossier 5 (suite)

REPONSES n°: 6

- Bilan lipidique : cholestérol total, triglycérides, cholestérol HDL et calcul du cholestérol LDL. L'objectif thérapeutique du traitement hypocholestérolémiant en prévention secondaire est d'obtenir une valeur du cholestérol LDL la plus faible possible (les recommandations de 2005 fixent un seuil de 2,60 mmol/L soit 1,0 g/L). La toxicité hépatique et musculaire des statines étant dose dépendante, le rapport bénéfice/risque doit être adapté à chaque patient.
- Bilan hépatique (ALAT, ASAT, GGT, PAL et bilirubine) pour évaluer la toxicité hépatique de la statine.
- CK pour évaluer la toxicité musculaire de la statine.
- Ionogramme sanguin et créatininémie pour évaluer le retentissement du traitement antihypertenseur sur les électrolytes sanguins et la fonction rénale.
- Protéinurie ou microalbuminurie (si la protéinurie est négative) pour apprécier un éventuel retentissement glomérulaire de l'hypertension artérielle et l'efficacité du traitement antihypertenseur.