

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## Dossier 1

### ENONCE

Un homme de 65 ans présente des douleurs osseuses diffuses apparues depuis 1 mois. Les examens radiologiques montrent une déminéralisation osseuse avec quelques lacunes au niveau des côtes et du bassin.

Les résultats de l'hémogramme, de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), du bilan biochimique sont les suivants :

- Sg Leucocytes	8	G/L
- Sg Erythrocytes	2,6	T/L
- Sg Hémoglobine	75	g/L
- Sg Hématocrite	0,23	
- Sg Thrombocytes	160	G/L
- Sg Réticulocytes	20	G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires Neutrophiles	0,55 %
Polynucléaires Eosinophiles	0,01 %
Lymphocytes	0,40 %
Monocytes	0,04 %

L'examen du frottis sanguin montre des érythrocytes en rouleaux

- VS = 100 mm (1ère heure)

Pl Créatinine	140	µmol/L
Pl Urée	9	mmol/L
Pl Chlorure	103	mmol/L
Pl Sodium	142	mmol/L
Pl Potassium	3,7	mmol/L
Pl Bicarbonate	24	mmol/L
Pl Calcium	3,4	mmol/L
Se Protéines	89	g/L

### QUESTION n°: 1

Analyser les résultats du bilan biologique.

### QUESTION n°: 2

Quel(s) diagnostic(s) peut-on envisager ?  
Sur quelles bases cliniques et biologiques ?

### QUESTION n°: 3

Quelles techniques d'exploration de la moelle osseuse pourront être réalisées ?  
Qu'attendez-vous de chacune d'elles pour le diagnostic évoqué ?

### QUESTION n°: 4

Quel est le résultat attendu de l'électrophorèse des protéines ?  
Comment préciser l'anomalie observée ?

### QUESTION n°: 5

Une chimiothérapie est instaurée chez ce patient, quelles sont les schémas thérapeutiques possibles ?

### QUESTION n°: 6

Quels sont les traitements des complications osseuses, rénales et infectieuses ?

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## Dossier 2

### ENONCE

Mme B., 87 ans, 50 kg, 1 m 68, vivant en institution, est hospitalisée pour fracture du col du fémur à la suite d'une chute nocturne. Elle a perdu 10 kg durant les six derniers mois et présente le bilan biologique suivant :

Pl Calcium.....	2,00 mmol/L
Pl Phosphate.....	0,70 mmol/L
Se Protéines.....	58 g/L
Se Albumine.....	32 g/L

Elle était traitée par prazosine (Minipress®) et furosémide (Lasilix®).

### QUESTION n°: 1

Interpréter les valeurs de la calcémie et de la phosphatémie et préciser les valeurs usuelles.

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) est(sont) nécessaire(s) ?

### QUESTION n°: 2

Le clinicien s'oriente vers une carence en vitamine D. Quel est le rôle de cette vitamine dans le métabolisme du calcium et des phosphates au niveau intestinal ? Quels sont les examens complémentaires nécessaires pour déterminer l'origine des perturbations phospho-calciques observées chez Mme B. ?

### QUESTION n°: 3

Que peut-on attendre du dosage de la PTH 1-84 ?

Quelle est la conséquence clinique majeure résultant de la perturbation de l'hormone parathyroïdienne ?

### QUESTION n°: 4

Parmi les différents dérivés de la vitamine D utilisés en thérapeutique, quel est celui qui serait le mieux adapté à Mme B. ? Justifier la réponse.

### QUESTION n°: 5

Quelle est la principale complication du traitement ?

Quel est le paramètre biologique le plus intéressant pour la surveillance de ce traitement ?

### QUESTION n°: 6

La chute de cette patiente a-t-elle pu être d'origine iatrogène ?

Commenter en précisant les mécanismes d'action des deux médicaments ?

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## Dossier 3

### ENONCE

Un jeune garçon de 3,5 ans, laissé quelques instants sans surveillance dans le garage de sa maison, est trouvé en train de "jouer" avec une bouteille d'une solution d'antigel pour voiture. Sa mère l'observe dans les instants suivants et note que son fils présente des troubles de l'équilibre et respire "plus rapidement". Le Centre Antipoison immédiatement contacté impose une hospitalisation. L'enfant arrive à l'hôpital environ 3 heures après l'ingestion supposée de la solution d'antigel.

Le bilan biologique fait en urgence donne les résultats suivants :

Pl Glucose	4,2 mmol/L
Pl Sodium	138 mmol/L
Pl Potassium	4,9 mmol/L
Pl Chlorure	99 mmol/L
SgA Bicarbonate	14 mmol/L
SgA pH	7,26
SgA pO <sub>2</sub>	100 mmHg
SgA pCO <sub>2</sub>	33 mmHg
SgV Lactate	2,3 mmol/L

### QUESTION n°: 1

L'ingestion d'antigel paraît probable. Les signes cliniques observés sont-ils en relation avec cette hypothèse ? Expliquer pourquoi.

### QUESTION n°: 2

Commenter le bilan biologique et calculer le trou anionique.

### QUESTION n°: 3

Quel dosage sanguin doit-on pratiquer pour confirmer l'ingestion d'antigel ? Par quelle méthode ?

### QUESTION n°: 4

Une calcémie est également demandée. Pourquoi ?

### QUESTION n°: 5

Quel traitement est recommandé dans ce type d'intoxication ?

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## Dossier 4

### ENONCE

Brigitte V., âgée de 25 ans est enceinte de 8 mois. Elle est fébrile (38°5 C) depuis 3 jours. En raison de la proximité du terme de la grossesse et de la persistance de la fièvre, son médecin décide de la faire hospitaliser. A l'admission, on réalise un recueil d'urine pour Examen Cyto-Bactériologique des Urines, 2 hémocultures et une numération formule sanguine. Brigitte V. est traitée par Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique).

48 heures après son hospitalisation, le travail débute. Le liquide amniotique est trouble et l'enfant présente des signes de détresse respiratoire. Des prélèvements de liquide amniotique, de placenta et de liquide gastrique de l'enfant sont adressés au laboratoire de bactériologie.

La mère devient apyrétique après l'accouchement. Un traitement par amoxicilline + amikacine est instauré chez l'enfant après son transfert en néonatalogie. L'examen direct bactériologique réalisé sur les prélèvements de l'enfant révèle la présence de nombreux petits bacilles à Gram positif d'aspect régulier. Les hémocultures de la mère révèlent la présence d'une bactérie d'aspect identique.

Autres résultats des prélèvements de la mère :

E.C.B.U.

- leucocytes: < 10<sup>4</sup>/mL

- hématies: < 10<sup>4</sup>/mL

- examen direct négatif

Sg érythrocytes: 4,2 T/L

Sg leucocytes: 15 G/L avec 80 % de polynucléaires neutrophiles

### QUESTION n°: 1

Interpréter les résultats des examens biologiques réalisés chez la mère et l'enfant.

### QUESTION n°: 2

Quelle est la bactérie la plus vraisemblablement en cause dans cette infection ? Argumenter votre réponse.

### QUESTION n°: 3

Quels sont les critères bactériologiques permettant l'identification de cette bactérie ?

### QUESTION n°: 4

Quels sont les antibiotiques habituellement utilisés pour le traitement des infections dues à cette bactérie ? En fonction de votre réponse, discuter l'antibiothérapie instituée chez la mère et l'enfant.

### QUESTION n°: 5

Quels sont les principaux effets indésirables et les contre-indications des antibiotiques utilisés chez cet enfant ?

### QUESTION n°: 6

Quel est l'habitat usuel de la bactérie en cause ?

### QUESTION n°: 7

Quelles sont les modalités de contamination par cette bactérie ?

### QUESTION n°: 8

Quels sont les terrains favorisant ce type d'infection ?

## DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

### Dossier 5

#### ÉNONCÉ

Mr J. 58 ans, 180 cm, 72 kg, artiste peintre se plaint de tremblements et d'un ralentissement de ses mouvements volontaires qui le gênent dans l'exercice de son activité ainsi que de vertiges lorsqu'il se lève le matin. Il consulte son généraliste qui met en évidence une hypotension orthostatique et une symptomatologie parkinsonienne (rigidité musculaire, akinésie, tremblements de repos). Il oriente son patient vers un neurologue qui confirme le diagnostic de maladie de Parkinson.

#### QUESTION n°: 1

Quel est le mécanisme physiopathologique principal à l'origine des symptômes de Mr J. ?

#### QUESTION n°: 2

Citer 2 classes de médicaments et leurs mécanismes d'action pharmacologique qui pourraient également induire ces symptômes (Parkinson iatrogène) ?

#### QUESTION n°: 3

La prescription du neurologue est la suivante :

- Artane<sup>®</sup> (trihexyphenidyle) : 3 x 5 mg/j
- Requip<sup>®</sup> (ropinirole) : 3 x 0,25 mg/j pendant une semaine ; 3 x 0,5 mg/j la deuxième semaine ; 3 x 0,75 mg/j la troisième semaine puis 3 x 1 mg/j.

Quel est le mécanisme d'action de chaque médicament prescrit ?

#### QUESTION n°: 4

En tenant compte de l'âge du patient, justifier la prescription précédente.

#### QUESTION n°: 5

Au bout d'un mois de traitement, Mr J. se plaint de nausées et de vomissements. A quoi peuvent être dus ces troubles digestifs ? Quel traitement anti-émétique peut-on proposer à Mr J. ?

#### QUESTION n°: 6

A quels effets indésirables peut-on s'attendre chez Mr J. avec le trihexyphenidyle ?

#### QUESTION n°: 7

Un an plus tard, la symptomatologie de Mr J. s'aggrave et nécessite une augmentation de la posologie de Requip<sup>®</sup> à 15 mg/j. Au bout de 15 j, Mr J. se plaint d'une somnolence diurne et d'hallucinations.

Ces effets peuvent-ils être dus aux médicaments prescrits ? Justifier votre réponse.

**QUESTION n°: 8**

Deux ans plus tard, la symptomatologie de Mr J. s'aggrave. Le neurologue décide alors d'associer la lévodopa au ropinirole et d'arrêter le trihexyphénidyle.

Le traitement devient :

**Modopar**<sup>®</sup> (lévodopa + bensérazide) 2 x 125 mg/j la première semaine puis augmentation par paliers de 50 mg jusqu'à soulagement des symptômes

**Requip**<sup>®</sup> (ropinirole) : 9 mg/j

**Motilium**<sup>®</sup> (dompéridone) : 10 mg/j.

Quel est l'intérêt d'associer à la lévodopa le bensérazide ?

Est-il utile de maintenir un traitement par la dompéridone ?

**QUESTION n°: 9**

Quels sont les effets indésirables moteurs de la lévodopa et de quelles façons peut-on les atténuer ?

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

### Dossier 1

#### **REPONSES n°: 1**

On note une anémie normocytaire (VGM = 88 fL), normochrome (TCMH = 28,8 pg et CCMH = 32,6 %) et arégénérative (réticulocytes : 20 G/L)

La formule leucocytaire est normale. La VS est très accélérée (normale : < 5 mm), en relation avec la formation de rouleaux d'érythrocytes observés sur le frottis.

La créatinine et l'urée sont augmentées (valeurs usuelles : créatinine: 60 - 115 µmol/L, urée: 2,5 à 7,5 mmol/L) ainsi que le taux de protéines (valeur normale : 65 - 80 g/L) et de calcium (valeur normale : 2,20 - 2,60 mmol/L).

#### **REPONSES n°: 2**

Le taux élevé de protéines, la très forte accélération de la VS, la présence d'érythrocytes en rouleaux sont en faveur d'une dysglobulinémie.

Les signes cliniques (douleurs osseuses) et radiologiques (déméralisation et lacunes) orientent plutôt vers un myélome multiple des os.

Les autres signes biologiques: anémie, hypercalcémie et augmentation de l'urée et de la créatinine (témoins d'une insuffisance rénale) se rencontrent également dans cette maladie.

#### **REPONSES n°: 3**

- On réalisera un myélogramme et éventuellement une biopsie ostéo-médullaire.

- Le myélogramme analyse la composition et la morphologie cellulaires. Il montrera, en cas de myélome multiple, une infiltration plasmocytaire, habituellement > 10 %, les plasmocytes étant majoritairement dystrophiques.

- La biopsie ostéo-médullaire, confirme l'infiltration plasmocytaire et précise son type (diffus ou en foyers). Elle montre l'hypoplasie médullaire associée. La biopsie est réalisée lorsque la moelle est pauvre ou montre un taux de plasmocytes faible à l'étude du myélogramme.

- Une étude cytogénétique pourra compléter ces examens.

#### **REPONSES n°: 4**

- L'électrophorèse des protéines montrera un pic étroit au niveau des gamma ou des bêta globulines

- Une immunofixation permettra de caractériser l'immunoglobuline monoclonale (un seul type de chaîne légère) : IgG le plus fréquemment, IgA ou encore IgD, IgE beaucoup plus rarement.

- Le dosage quantitatif des immunoglobulines permet d'évaluer le taux de l'immunoglobuline monoclonale et la diminution des autres immunoglobulines polyclonales normales. L'intégration du pic à l'électrophorèse (qui servira aussi au suivi) permet de connaître la concentration en Ig monoclonale.

- Une recherche de protéinurie et la mise en évidence de la protéine monoclonale ou

des chaînes légères (Bence-Jones) seront réalisées.

### **REPONSES n°: 5**

- Plusieurs options thérapeutiques sont possibles :
- VRD : association bortezomib (Velcade®) - lenalidomide (Revlimid®) - dexaméthasone
- MPT = association melphalan (Alkeran®) prednisone - thalidomide (avec ou sans bortezomib)
- Une polychimiothérapie incluant des anthracyclines peut être envisagée en deuxième intention : VAD (vincristine, adriamycine, dexaméthasone) ; l'interféron augmente le taux de réponse mais est très mal supporté.

### **REPONSES n°: 6**

- Complications osseuses : la douleur liée aux complications osseuses est traitée par radiothérapie localisée, associée à une corticothérapie.

Traitement possible de la déminéralisation par les biphosphonates.

- Complications rénales : elles sont traitées par hyperhydratation et correction de l'hypercalcémie.
- Complications infectieuses : elles sont traitées par antibiothérapie et prévenues par vaccination antipneumococcique. Des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) peuvent être administrées en cas d'infections répétées.

***\*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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

### Dossier 2

#### **REPONSES n°: 1**

La phosphatémie est diminuée (valeurs usuelles : 0,80 - 1,40 mmol/L). La calcémie totale est diminuée (valeurs usuelles : 2,20 - 2,60 mmol/L). Mais l'interprétation de la calcémie totale doit se faire en tenant compte de la protidémie ou de l'albuminémie (1 g d'albumine fixe environ 0,02 mmol de calcium).

Formule tenant compte de l'albumine :

Calcémie corrigée = Calcémie mesurée + 0,02 (40 - albumine g/L)

Pour Mme B. : calcémie corrigée = 2,16 mmol/L.

L'hypocalcémie est confirmée. La détermination de la calcémie ionisée doit être réalisée.

#### **REPONSES n°: 2**

Rôle de la vitamine D :

Stimulation de l'absorption intestinale du calcium et des phosphates.

Examens complémentaires :

Une hypocalcémie peut s'observer principalement au cours d'une :

- hypoparathyroïdie : les phosphates sanguins sont augmentés ;

- hypovitaminose D :

\* par carence : les phosphates sanguins sont diminués ;

\* par insuffisance rénale chronique : les phosphates sanguins sont augmentés.

Mme B. présente une hypocalcémie associée à une hypophosphatémie, ce qui exclut théoriquement une hypoparathyroïdie et une insuffisance rénale. Un dosage de 25-OH vitamine D confirmerait la carence en vitamine D. Une carence d'apport par dénutrition semble à l'origine de cette carence car la patiente présente une hypoalbuminémie, un indice de masse corporelle = 17,7 Kg/m<sup>2</sup> (IMC = poids/taille<sup>2</sup>) et une perte de poids récente.

#### **REPONSES n°: 3**

Le dosage pourrait révéler une hyperparathyroïdie secondaire apparaissant pour suppléer la carence en vitamine D et faire remonter la calcémie. La perte osseuse consécutive à cette hyperparathyroïdie aboutit à un risque accru de fracture.

#### **REPONSES n°: 4**

Parmi les dérivés de la vitamine D disponibles en thérapeutique, seuls les dérivés non hydroxylés de la vitamine D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalficérol) sont utilisés.

Chez les sujets âgés dont l'observance thérapeutique est mauvaise, la vitamine D2 semble préférable à la vitamine D3 (car la demi-vie de la vitamine D2 est supérieure à celle de la vitamine D3 ce qui autorise des cures plus espacées).

#### **REPONSES n°: 5**

Principale complication du traitement : hypercalcémie consécutive à un surdosage en vitamine D. Le suivi biologique sera réalisé par le dosage de la calcémie.

## **REPONSES n°: 6**

La prazosine, antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques (alpha-bloquant), est souvent responsable d'hypotension orthostatique. Le risque est ici augmenté par l'association avec le furosémide, diurétique de l'anse de Henlé.

***\*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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

### Dossier 3

#### **REPONSES n°: 1**

L'intoxication par une solution d'antigel, à base d'éthylène glycol (EG), paraît probable en raison des signes cliniques :

- troubles de l'équilibre traduisant la pseudo-ébrioité due au glycol,
- polypnée due à une compensation respiratoire de l'acidose métabolique classiquement observée dans l'intoxication par un glycol.

#### **REPONSES n°: 2**

Bicarbonate, pH et pCO<sub>2</sub> présentent des valeurs abaissées.

L'acidose est surtout due aux métabolites acides de l'EG. Elle est suspectée sur le plan biologique par une baisse du pH et des bicarbonates.

La polypnée est responsable de la baisse de pCO<sub>2</sub>.

Le potassium et l'acide lactique sont élevés.

L'hyperkaliémie est secondaire à l'acidose.

La lactacidémie élevée est due au blocage du cycle de Krebs.

Le trou anionique ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{HCO}_3^- - \text{Cl}^-$ ) est élevé (29,9 mmol/L). Il est probablement lié à la présence dans le sang de métabolites acides de l'EG.

#### **REPONSES n°: 3**

Le dosage sanguin de l'éthylène-glycol par chromatographie en phase gazeuse permettra de confirmer l'intoxication de façon certaine.

#### **REPONSES n°: 4**

Le dosage de la calcémie est important à faire en raison du risque d'hypocalcémie par formation d'oxalate de calcium.

#### **REPONSES n°: 5**

L'EG est assez rapidement absorbé par voie digestive : les techniques de décontamination digestive n'ont pas d'intérêt (délai trop long pour le lavage gastrique, inefficacité du charbon activé).

L'acidose doit être corrigée par administration IV de bicarbonate de sodium et l'hypocalcémie, si elle existe, doit être corrigée par administration IV de gluconate ou chlorure de calcium.

Le métabolisme de l'EG doit être limité par administration d'un inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase, le 4-méthylpyrazole (fomépizole). En remplacement du 4-méthylpyrazole, l'administration d'éthanol est possible, malgré le risque d'aggravation du syndrome ébrieux.

Dans les formes sévères, l'hémodialyse est recommandée pour éliminer les métabolites toxiques et traiter l'acidose.

D'éventuelles convulsions seront traitées par administration IV de diazépam ou clonazépam.

***\*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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

### Dossier 4

#### **REPONSES n°: 1**

L'E.C.B.U. réalisé chez la mère ne révèle pas de signes biologiques d'infection urinaire (pas de leucocyturie réactionnelle, pas de bactérie à l'examen direct). La NFS montre une légère hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (concentration absolue de polynucléaires neutrophiles > à 7,5 G/L). Le taux d'érythrocytes est normal. La présence de bacilles à Gram positif à l'examen des prélèvements réalisés chez la mère et l'enfant témoigne d'une infection bactérienne et conduit à évoquer une transmission materno-foetale.

#### **REPONSES n°: 2**

La morphologie régulière des bacilles à Gram positif observés et le contexte d'infection materno-foetale orientent le diagnostic vers une infection à *Listeria monocytogenes*

#### **REPONSES n°: 3**

Le diagnostic nécessite l'isolement de la bactérie que l'on peut réaliser sur gélose au sang ou sur gélose au sang cuit. Les colonies se développent après 24 heures d'incubation à 37°C. Elles sont entourées d'une zone d'hémolyse bêta sur gélose au sang.

*Listeria monocytogenes* possède une catalase, n'a pas d'oxydase, et est aérobier-anaérobie facultative. Le diagnostic d'espèce sera obtenu par des tests métaboliques.

#### **REPONSES n°: 4**

Le traitement habituel fait appel à une aminopénicilline, le plus souvent associée à un aminoside. Le cotrimoxazole est également utilisé en cas d'allergie aux pénicillines et dans les méningo-encéphalites. L'association d'un inhibiteur de bêta-lactamase (acide clavulanique) à l'amoxicilline (Augmentin®) ne présente pas d'intérêt mais il n'est pas contre-indiqué lors de la grossesse et possède un large spectre. Le traitement prescrit à l'enfant est celui de référence.

#### **REPONSES n°: 5**

- Amoxicilline :

- . Effets indésirables : manifestations digestives
- . Contre-indication : allergies connues

- amikacine :

- . Effets indésirables : néphrotoxicité, ototoxicité
- . Contre-indications : allergies, myasthénie

#### **REPONSES n°: 6**

- *Listeria monocytogenes* est une bactérie ubiquitaire largement répandue dans l'environnement. On la rencontre également chez les animaux qui peuvent être porteurs sains comme l'Homme.

### **REPONSES n°: 7**

La contamination peut être d'origine digestive, par ingestion d'aliments (comme les charcuteries, les fromages...), notamment après conservation prolongée au froid, en raison des possibilités de croissance à + 4°C de cette bactérie.

Il existe une possibilité de transmission materno-foetale, principalement par voie transplacentaire.

Des infections nosocomiales ont été décrites.

### **REPONSES n°: 8**

La listériose va se développer préférentiellement sur des terrains particuliers: sujets âgés, femme enceinte, nouveau-nés, sujets fragilisés avec pathologie ou traitement compromettant des défenses immunitaires (cancer, greffe, traitement immunosuppresseur...).

***\*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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

# DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2013

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

### Dossier 5

#### **REPONSES n°: 1**

La dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée est à l'origine de tous les troubles de la motricité observés chez M. J.

#### **REPONSES n°: 2**

Les antagonistes dopaminergiques : antipsychotiques et antiémétiques.

#### **REPONSES n°: 3**

1) Le trihexyphenidyle est un antagoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques qui passe bien la barrière hémato-méningée et qui s'oppose à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques du striatum, secondaire à la dégénérescence de la voie dopaminergique.

2) Le ropinirole est un agoniste dopaminergique qui stimule les récepteurs D2 du système nerveux central.

#### **REPONSES n°: 4**

L'âge moyen de début d'une maladie de Parkinson est d'environ 60 ans. Mr J. a 58 ans et se plaint d'une gêne fonctionnelle (surtout des tremblements). Il pourra donc être traité par des anticholinergiques, actifs sur les tremblements. La stratégie actuelle en cas de Parkinson débutant chez un sujet de moins de 70 ans est d'"économiser" la lévodopa et d'utiliser un agoniste dopaminergique pour pallier la dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée.

#### **REPONSES n°: 5**

Les nausées et vomissements sont dus à la stimulation des récepteurs dopaminergiques de la zone bulbaire du vomissement par le ropinirole. La dompéridone peut être proposée comme anti-émétique à Mr J. car elle bloque ces récepteurs sans passer la barrière hémato-encéphalique et donc sans bloquer les récepteurs dopaminergiques centraux. Contrairement à d'autres anti-émétiques de la même classe, il n'est d'ailleurs pas contre-indiqué en association avec les agonistes dopaminergiques.

#### **REPONSES n°: 6**

Les principaux effets indésirables du trihexyphenidyle sont des effets anticholinergiques périphériques surtout observés chez les patients âgés : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, constipation. Des hallucinations et confusions mentales sont également possibles.

#### **REPONSES n°: 7**

Les agonistes dopaminergiques peuvent être responsables d'une somnolence et d'accès de sommeil d'apparition soudaine. Tous les agonistes dopaminergiques et les anticholinergiques peuvent provoquer des hallucinations.

### **REPONSES n°: 8**

Le benserazide inhibe la décarboxylation périphérique de la lévodopa ce qui permet d'augmenter sa biodisponibilité au niveau central et d'améliorer sa tolérance périphérique.

Il faut maintenir la dompéridone car la lévodopa provoque aussi des nausées et vomissements.

### **REPONSES n°: 9**

Les effets indésirables sont :

1) Effets on-off : les blocages surviennent de façon brutale et parfois imprévisible avec réapparition de la triade symptomatique, liés à des fluctuations des taux plasmatiques de lévodopa. Il faut fractionner la dose de lévodopa, utiliser la forme LP de lévodopa et l'apomorphine.

Dans ce cas :

- augmentation du nombre ou de la posologie des prises de lévodopa
- utilisation des formes de lévodopa à libération prolongée,
- association d'un IMAO-B (sélégiline) ou d'un ICOMT (entacapone ou tolcapone) ou d'un agoniste dopaminergique à la lévodopa (indication en association dite tardive)

2) Freezing : trouble de l'initiation de la marche sans réapparition de la triade symptomatique.

3) Mouvements anormaux involontaires

- \* Dystonies "off"
- \* Dyskinésie de milieu de dose
- \* Dyskinésies de début et de fin de dose

Ces effets indésirables peuvent être atténués en augmentant la stimulation dopaminergique (posologie de la lévodopa, agonistes dopaminergiques).

***\*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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***