

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 1

Enoncé

Une femme de 28 ans, 69,5 kg pour 1,73 m, consulte pour une prise de poids rapide sans augmentation d'appétit et pour asthénie (difficultés à monter des escaliers). Elle se plaint également d'une augmentation de la pilosité du visage, de la ligne ombilico-pubienne et du dos, associée à une acné kystique rebelle qui a nécessité la prise de Roaccutane® (isotrétinoïne).

L'examen clinique met en évidence :

- Une obésité facio-tronculaire
- Des vergetures pourpres
- Une fragilité capillaire (lésion lors de ponctions veineuses)
- Un comblement des creux sus-claviculaires
- Une pression artérielle à 170/100 mmHg.

Dans ses antécédents, on relève : une primo-infection tuberculeuse à l'âge de 8 ans et une hépatite virale A.

Résultats du bilan biologique sanguin effectué à jeun :

Biochimie :

PI Glucose : 6,1 mmol/L

PI Sodium : 146 mmol/L

PI Potassium : 3,0 mmol/L

PI Bicarbonate : 30 mmol/L

PI Chlorure : 100 mmol/L

PI Calcium : 2,11 mmol/L

Se Protéines : 69 g/L

PI Phosphate : 1,02 mmol/L

PI Créatinine : 81 µmol/L

Se Cholestérol total : 6,5 mmol/L

Se Triglycérides : 1,60 mmol/L

Hémogramme :

Sg Erythrocytes : 4,2 T/L

Sg Leucocytes : 10,7 G/L

Sg Hématocrite : 0,38

Sg VGM : 91 fL

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 9,6 G/L

Polynucléaires éosinophiles : 0,02 G/L

Polynucléaires basophiles : 0,05 G/L

Monocytes : 0,05 G/L

Lymphocytes : 0,93 G/L

Questions

QUESTION N° 1 :

Quel diagnostic peut être envisagé au vu des signes cliniques et biologiques ?

QUESTION N° 2 :

Quels examens biologiques hormonaux de première intention seraient à réaliser pour orienter le diagnostic ?
Quels en sont les résultats attendus ?

QUESTION N° 3 :

Un test à la dexaméthasone (Dectancyl®) est effectué.
Donner le principe et préciser les différentes modalités de ce test ; quel en est l'intérêt ?

QUESTION N° 4 :

Quel examen biologique permettrait de préciser l'origine de cette pathologie ?

QUESTION N° 5 :

Quelles sont les approches thérapeutiques utilisables dans cette pathologie ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 2

Enoncé

H., étudiante de 23 ans, présente une dysphagie douloureuse associée à une fièvre et une asthénie importante depuis 48 heures. L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent particulier hormis un rapport sexuel non protégé 14 jours auparavant avec un partenaire d'un soir. L'examen clinique retrouve une pharyngite avec des ulcérations buccales, de multiples adénopathies superficielles et une éruption cutanée de type morbilliforme. Les examens neurologique et génital sont normaux. Sa température est de 38,5°C. Elle est vaccinée contre l'hépatite B. Les examens sanguins prescrits donnent les résultats suivants :

Sg Hématies..... 4,0 T/L
Sg Hématocrite..... 0,38
Sg Hémoglobine..... 131 g/L
Sg Leucocytes..... 12,7 G/L
Polynucléaires neutrophiles : 4,55 G/L
Polynucléaires éosinophiles : 0,13 G/L
Polynucléaires basophiles : 0 G/L
Lymphocytes : 7,62 G/L avec présence de cellules hyperbasophiles
Monocytes : 0,4 G/L
Sg plaquettes..... 85 G/L
Se-ALAT..... 150 UI/L
Se-ASAT..... 95 UI/L
Dépistage VIH-1/2 : positif.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Interpréter les résultats biologiques de la patiente.

QUESTION N° 2 :

Quels sont les examens virologiques complémentaires à réaliser pour confirmer l'étiologie infectieuse ?
Pour chacun, préciser les résultats attendus.

QUESTION N° 3 :

Quels autres agents d'infections sexuellement transmissibles peuvent être recherchés lors du bilan initial dans ce contexte de comportement sexuel à risque ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 2

QUESTION N° 4 :

Une primo-infection VIH-1 est confirmée.

La patiente est mise sous traitement antirétroviral associant ténofovir + emtricitabine et lopinavir/ritonavir.

Quels examens biologiques vont permettre d'évaluer l'efficacité de ce traitement et de suivre l'évolution de l'infection?

A quelle fréquence doivent-ils être réalisés ?

QUESTION N° 5 :

A quelle classe de médicaments appartiennent les antirétroviraux prescrits à la patiente ?

Quels sont ceux qui nécessitent une biotransformation pour présenter une activité antivirale ?

QUESTION N° 6 :

Justifier l'association du lopinavir et du ritonavir.

QUESTION N° 7 :

Après 6 mois de traitement, le bilan biochimique de H. indique une glycémie à jeun à 7,4 mmol/L. Interpréter ce résultat et justifier dans le contexte.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 3

Enoncé

Madame B., 63 ans, présente un angor d'effort et un asthme persistant modéré depuis plus de 20 ans. Son traitement est le suivant :

- salmétérol (Serevent®) : 2 bouffées par jour
- fluticasone (Flixotide®) : 2 bouffées par jour (1000 µg/j)
- salbutamol (Ventoline®) spray : à la demande
- trinitrine (Diafusor®, patch 10 mg) : à appliquer 12 h dans la journée
- trinitrine spray : à la demande.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quels sont les objectifs thérapeutiques de cette prescription ?

Quels sont les classes pharmacologiques et le mécanisme d'action des médicaments prescrits ?

Quelle différence d'ordre pharmacocinétique est à faire entre Serevent® et Ventoline® ?

QUESTION N° 2 :

Quels sont les avantages et les inconvénients de la voie inhalée pour le Flixotide® ?

Pourquoi la patiente doit-elle appliquer Diafusor® uniquement 12 h dans la journée ?

QUESTION N° 3 :

L'asthme de Mme B. s'est aggravé. Son traitement anti-asthmatique est modifié, le traitement anti-angoreux restant identique :

- prednisolone (Solupred®) : 60 mg le matin
- théophylline (Dilatrane®) : 200 mg comprimé, 2 fois par jour
- zolpidem (Stilnox®) : 1 comprimé le soir
- terbutaline (Bricanyl®) solution pour nébulisation : 3 aérosols par jour
- ipratropium (Atrovent®) solution pour nébulisation : 3 aérosols par jour.

A quel palier de gravité d'asthme correspond cette stratégie thérapeutique ?

Quels sont les classes pharmacologiques et les mécanismes d'action des principes actifs de Dilatrane® et d'Atrovent® ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 3

QUESTION N° 4 :

Quels sont les effets indésirables de la corticothérapie au long cours par voie générale ?

QUESTION N° 5 :

La patiente revient 15 jours après le début de cette modification de traitement. Elle présente des troubles digestifs du type nausées, vomissements et gastralgies.

Quel médicament peut être impliqué ?

Quels sont ses autres effets indésirables et les risques chez cette patiente ?

QUESTION N° 6 :

A quelle classe pharmacologique appartient le Stilnox® (zolpidem) ? Pourquoi est-il prescrit à cette patiente ?

QUESTION N° 7 :

Quelques mois plus tard, Mme B. est hospitalisée en urgence pour des douleurs thoraciques persistantes n'ayant pas cédé à 2 administrations successives de Trinitrine spray à 2 minutes d'intervalle.

Quel diagnostic peut être évoqué ? Quel(s) est (sont) le(s) examen(s) complémentaire(s) pour aider au diagnostic ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 4

Enoncé

Un homme de 79 ans, 1 m 70 et 70 kg, présente une douleur lombaire gauche à type de sciatique après une chute de sa hauteur. Cette douleur intense entraîne une impotence fonctionnelle et nécessite une hospitalisation. Dans les antécédents du patient, il est noté un alcoolisme estimé à 4 - 5 verres de vin par jour. Ce malade ressentait des lombalgies depuis 5 semaines, non calmées par le paracétamol. A l'hôpital, on réalise un examen radiologique du rachis dorso-lombaire, mettant en évidence un tassement à gauche du corps vertébral en L5, ainsi que la présence d'images lacunaires en L1, L3 et D5.

Un bilan biologique réalisé à jeun donne les résultats suivants :

PI Glucose.....	4,8 mmol/L
PI Créatinine.....	151 µmol/L
PI Sodium.....	141 mmol/L
PI Potassium.....	4,1 mmol/L
PI Calcium.....	2,90 mmol/L
PI Urate (acide urique).....	441 µmol/L
Se Protéines.....	94 g/L
Se Albumine.....	42 g/L
Se Gamma glutamyltransférase.....	62 UI/L
Se Protéine C Réactive.....	15 mg/L
Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)...	82 mm
Sg Erythrocytes.....	3,4 T/L
Sg Hémoglobine.....	110 g/L
Sg Hématocrite.....	0,33
Sg Leucocytes.....	8,2 G/L
Formule leucocytaire normale	
Présence sur le frottis sanguin d'érythrocytes en rouleaux	
Sg Plaquettes.....	290 G/L

Questions

QUESTION N° 1 :

Commenter ce bilan biologique dans le contexte clinique. D'après l'ensemble des données de cette observation, quelle hypothèse diagnostique formulez-vous ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 2 :

Quels sont les examens biologiques complémentaires à réaliser pour confirmer et préciser le diagnostic ?
Quels sont les résultats attendus pour chacun de ces examens ?

QUESTION N° 3 :

Comment expliquer les complications osseuses observées chez ce patient ? Comment les traiter ?

QUESTION N° 4 :

Un traitement initial par le melphalan et la prednisone est instauré. Quels sont les modes d'action de ces médicaments ? Comment en surveiller, sur le plan biologique (sanguin et urinaire), l'efficacité et les éventuels effets secondaires ?

QUESTION N° 5 :

Devant l'échec du traitement initial, un protocole associant thalidomide et bortezomib est instauré.

Quels sont les modes d'action de ces médicaments ?

Quels sont les principaux effets secondaires connus de ces médicaments ?

Enoncé

Monsieur P.B., 36 ans, ouvrier, est adressé au Service des Urgences. Il a travaillé dans une pièce confinée, située au sous-sol d'une agence bancaire, en utilisant un groupe électrogène défectueux fonctionnant avec un moteur à combustion. Il ne présente pas d'antécédents, ni de traitements médicamenteux particuliers. Sur le plan clinique, on constate des céphalées importantes, une sensation de dérobement des membres inférieurs, une asthénie, des vertiges et une plaie du cuir chevelu qui fait suite à une chute due à une brève perte de connaissance. L'électrocardiogramme réalisé ne montre aucun signe de nécrose, la pression artérielle est légèrement diminuée. Pendant son transport aux urgences, le patient a été mis sous oxygénothérapie au masque avec un débit de 15 litres par minute.

Les examens biologiques pratiqués aux urgences donnent les résultats suivants :

Sg Hémoglobine : 144 g/L

Sg Hématocrite : 0,42

SgA Oxyhémoglobine/Hémoglobine totale (SaO_2) : 45%

SgA Carboxyhémoglobine : 40,8%

Questions

QUESTION N° 1 :

Quel est le produit chimique responsable de l'intoxication aiguë de Monsieur P.B. ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 2 :

Quel traitement spécifique de l'intoxication doit être mis en œuvre chez Monsieur P.B. à l'hôpital ? Quel est le but de ce traitement ?

QUESTION N° 3 :

Quelles sont les complications et les séquelles neurologiques susceptibles d'être observées dans les semaines suivant cette intoxication ?

QUESTION N° 4 :

Citer les principales mesures techniques préventives qui auraient pu éviter cette intoxication.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 1

Enoncé

Une femme de 28 ans, 69,5 kg pour 1,73 m, consulte pour une prise de poids rapide sans augmentation d'appétit et pour asthénie (difficultés à monter des escaliers). Elle se plaint également d'une augmentation de la pilosité du visage, de la ligne ombilico-pubienne et du dos, associée à une acné kystique rebelle qui a nécessité la prise de Roaccutane[®] (isotrétinoïne).

L'examen clinique met en évidence :

- Une obésité facio-tronculaire
- Des vergetures pourpres
- Une fragilité capillaire (lésion lors de ponctions veineuses)
- Un comblement des creux sus-claviculaires
- Une pression artérielle à 170/100 mmHg.

Dans ses antécédents, on relève : une primo-infection tuberculeuse à l'âge de 8 ans et une hépatite virale A.

Résultats du bilan biologique sanguin effectué à jeun :

Biochimie :

PI Glucose : 6,1 mmol/L

PI Sodium : 146 mmol/L

PI Potassium : 3,0 mmol/L

PI Bicarbonate : 30 mmol/L

PI Chlorure : 100 mmol/L

PI Calcium : 2,11 mmol/L

Se Protéines : 69 g/L

PI Phosphate : 1,02 mmol/L

PI Créatinine : 81 µmol/L

Se Cholestérol total : 6,5 mmol/L

Se Triglycérides : 1,60 mmol/L

Hémogramme :

Sg Erythrocytes : 4,2 T/L

Sg Leucocytes : 10,7 G/L

Sg Hématocrite : 0,38

Sg VGM : 91 fL

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 9,6 G/L

Polynucléaires éosinophiles : 0,02 G/L

Polynucléaires basophiles : 0,05 G/L

Monocytes : 0,05 G/L

Lymphocytes : 0,93 G/L

Questions

QUESTION N° 1 :

Quel diagnostic peut être envisagé au vu des signes cliniques et biologiques ?

Proposition de réponse

Le diagnostic envisagé est un hypercorticisme (syndrome de Cushing) car :

Prise de poids

Syndrome dysmorphique (obésité faciotronculaire)

Hyperandrogénie (hirsutisme-acné)

Biologie : hyperglycémie à jeun, hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie modérées - augmentation des bicarbonates (suspicion d'alcalose métabolique), hypokaliémie, hypocalcémie (protéinémie normale), hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles - éosinopénie.

QUESTION N° 2 :

Quels examens biologiques hormonaux de première intention seraient à réaliser pour orienter le diagnostic ?
Quels en sont les résultats attendus ?

Proposition de réponse

Réalisation de dosages statiques, en première intention :

- Dosage du cortisol plasmatique (ou salivaire) à 8 h pour un patient ayant une activité diurne (augmenté)

Peuvent être associés :

- Dosage du cortisol plasmatique à 20 h (augmenté et mise en évidence de la perte du cycle nyctéméral)

- Dosage du cortisol libre urinaire (augmenté).

QUESTION N° 3 :

Un test à la dexaméthasone (Dectancyl[®]) est effectué.

Donner le principe et préciser les différentes modalités de ce test ; quel en est l'intérêt ?

Proposition de réponse

La dexaméthasone (corticoïde de synthèse) doit, chez le sujet sain, freiner la sécrétion hypophysaire d'ACTH et entraîner une diminution des concentrations sanguines et urinaires de cortisol.

2 modalités principales sont utilisées :

- Le freinage rapide (ou freinage minute), avec prise de 1 mg de Dectancyl[®] à minuit et dosage de cortisol plasmatique le lendemain à 8 h du matin.

- Le freinage lent (ou freinage fort) en 2^{ème} intention, réalisé pendant 3 à 5 jours par 3 mg/jour de Dectancyl[®] avec dosage du cortisol au début de l'épreuve et au dernier jour de celle-ci.

Dans les deux cas, la réponse normale se traduit par une diminution d'au moins 50 % de la cortisolémie.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 1**

Les syndromes de Cushing ne sont pas freinables par le test rapide. Le test lent permet de différencier la maladie de Cushing freinable et les syndromes de Cushing (tumeurs surrénaliennes ou ectopiques) non freinables.

QUESTION N° 4 :

Quel examen biologique permettrait de préciser l'origine de cette pathologie ?

Proposition de réponse

- ACTH plasmatique : augmentée si l'origine est hypophysaire (maladie de Cushing) ; diminuée si l'origine est surrénalienne.
- En cas de syndrome de Cushing d'origine paranéoplasique, la concentration plasmatique d'ACTH peut être variable (ACTH like).

QUESTION N° 5 :

Quelles sont les approches thérapeutiques utilisables dans cette pathologie ?

Proposition de réponse

- Traitement causal (chirurgie, par exemple)
- Radiothérapie et/ou chimiothérapie dans le cas d'un syndrome de Cushing d'origine paranéoplasique

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 2****Enoncé**

H., étudiante de 23 ans, présente une dysphagie douloureuse associée à une fièvre et une asthénie importante depuis 48 heures. L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent particulier hormis un rapport sexuel non protégé 14 jours auparavant avec un partenaire d'un soir. L'examen clinique retrouve une pharyngite avec des ulcérations buccales, de multiples adénopathies superficielles et une éruption cutanée de type morbilliforme. Les examens neurologique et génital sont normaux. Sa température est de 38,5°C. Elle est vaccinée contre l'hépatite B. Les examens sanguins prescrits donnent les résultats suivants :

Sg Hématies..... 4,0 T/L
Sg Hématocrite..... 0,38
Sg Hémoglobine..... 131 g/L
Sg Leucocytes..... 12,7 G/L
Polynucléaires neutrophiles : 4,55 G/L
Polynucléaires éosinophiles : 0,13 G/L
Polynucléaires basophiles : 0 G/L
Lymphocytes : 7,62 G/L avec présence de cellules hyperbasophiles
Monocytes : 0,4 G/L
Sg plaquettes..... 85 G/L
Se-ALAT..... 150 UI/L
Se-ASAT..... 95 UI/L
Dépistage VIH-1/2 : positif.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Interpréter les résultats biologiques de la patiente.

Proposition de réponse

- Syndrome mononucléosique = Hyperleucocytose avec lymphocytose et présence de grands lymphocytes activés
- Cytolyse hépatique modérée avec ALAT > ASAT.
- Thrombopénie.
- Dépistage VIH positif, en faveur d'une infection à VIH.
- Les autres paramètres sont normaux.

QUESTION N° 2 :

Quels sont les examens virologiques complémentaires à réaliser pour confirmer l'étiologie infectieuse ?
Pour chacun, préciser les résultats attendus.

Proposition de réponse

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 2**

- Test de confirmation : Immunoblot ou western-blot VIH-1/VIH-2 sur ce premier sérum pour confirmer la spécificité des anticorps dépistés.
 - Contrôle sérologique sur un deuxième prélèvement.
 - Mise en évidence du virus (diagnostic direct) par recherche de l'ARN génomique plasmatique du VIH-1 (charge virale VIH-1, VIH-2 si nécessaire), à défaut recherche de l'Ag p24.
- Dans ce contexte (14 jours), le test de confirmation sera très probablement négatif ou indéterminé et la charge virale détectable, souvent très élevée.

QUESTION N° 3 :

Quels autres agents d'infections sexuellement transmissibles peuvent être recherchés lors du bilan initial dans ce contexte de comportement sexuel à risque ?

Proposition de réponse

- Virus de l'hépatite B (VHB)
- Virus de l'hépatite C (VHC)
- Virus de l'herpès génital (HSV2 voire HSV1)
- *Papillomavirus*
- *Treponema pallidum* sous-espèce *pallidum*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Trichomonas vaginalis*

QUESTION N° 4 :

Une primo-infection VIH-1 est confirmée.

La patiente est mise sous traitement antirétroviral associant ténofovir + emtricitabine et lopinavir/ritonavir.

Quels examens biologiques vont permettre d'évaluer l'efficacité de ce traitement et de suivre l'évolution de l'infection ?

A quelle fréquence doivent-ils être réalisés ?

Proposition de réponse

- Quantification de l'ARN plasmatique du VIH-1 (en biologie moléculaire : RT-PCR ...)
- Numération des lymphocytes T CD4 circulants (populations lymphocytaires en cytométrie en flux)
- Ces examens sont réalisés tous les 3 mois.

QUESTION N° 5 :

A quelle classe de médicaments appartiennent les antirétroviraux prescrits à la patiente ?

Quels sont ceux qui nécessitent une biotransformation pour présenter une activité antivirale ?

Proposition de réponse

Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH :

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 2**

- Ténofovir, analogue nucléosidique "monophosphate" (phosphonate) doit être transformé en ténofovir diphosphate par les kinases cellulaires
- Emtricitabine, analogue nucléosique doit être phosphorylé par les kinases cellulaires pour former l'emtricitabine-5'-triphosphate
- Le lopinavir et le ritonavir sont des inhibiteurs de la protéase du VIH.

QUESTION N° 6 :

Justifier l'association du lopinavir et du ritonavir.

Proposition de réponse

Les deux antiprotéases sont métabolisées par le cytochrome P450 (CYP3A4). La forte affinité du ritonavir pour le CYP3A4 va réduire de manière importante la métabolisation de l'antiprotéase associée et augmenter les aires sous la courbe de cette dernière. Grâce à cette compétition, les concentrations plasmatiques du lopinavir sont plus élevées.

QUESTION N° 7 :

Après 6 mois de traitement, le bilan biochimique de H. indique une glycémie à jeun à 7,4 mmol/L. Interpréter ce résultat et justifier dans le contexte.

Proposition de réponse

Hyperglycémie, pouvant être liée à un syndrome métabolique dû au traitement antirétroviral. A confirmer par des explorations complémentaires.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 3

Enoncé

Madame B., 63 ans, présente un angor d'effort et un asthme persistant modéré depuis plus de 20 ans. Son traitement est le suivant :

- salmétérol (Serevent[®]) : 2 bouffées par jour
- fluticasone (Flixotide[®]) : 2 bouffées par jour (1000 µg/j)
- salbutamol (Ventoline[®]) spray : à la demande
- trinitrine (Diafusor[®], patch 10 mg) : à appliquer 12 h dans la journée
- trinitrine spray : à la demande.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quels sont les objectifs thérapeutiques de cette prescription ?

Quels sont les classes pharmacologiques et le mécanisme d'action des médicaments prescrits ?

Quelle différence d'ordre pharmacocinétique est à faire entre Serevent[®] et Ventoline[®] ?

Proposition de réponse

Objectifs thérapeutiques :

- * Prise en charge de l'asthme : Serevent[®], Flixotide[®] et Ventoline[®]
- * Prise en charge de l'angor d'effort : Diafusor[®] en traitement de fond et Trinitrine[®] spray à la demande.

Classes pharmacologiques et mécanismes d'action :

- * Serevent[®] : bêta2 mimétique inhalé à longue durée d'action, bronchodilatateur
- * Flixotide[®] : corticoïde inhalé, anti-inflammatoire
- * Ventoline[®] spray : bêta2 mimétique inhalé à courte durée d'action, bronchodilatateur
- * Diafusor[®] : trinitrine transdermique, vasodilatateur (veinodilatation) utilisé en traitement de fond de l'angor
- * Trinitrine spray : vasodilatateur (veinodilatation) utilisé en cas de crise d'angor

Les bêta2 mimétiques sont des agonistes des récepteurs bêta2 adrénergiques bronchiques, utilisés dans le traitement de l'asthme pour leurs propriétés bronchodilatatrices.

Les corticoïdes sont utilisés dans le traitement de l'asthme pour leurs propriétés anti-inflammatoires.

Mécanisme d'action : les corticoïdes agissent au niveau de récepteurs cytoplasmiques et le complexe

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 3**

hormone-récepteur dimérisé se fixe sur des séquences spécifiques de l'ADN nucléaire (HRE) de façon à modifier la transcription génique ; conséquences: synthèse de lipocortine, inhibition de la PLA2 et donc diminution de la production de l'acide arachidonique précurseur des médiateurs de l'inflammation.

La trinitrine est un vasodilatateur nitré qui agit en libérant du monoxyde d'azote (NO) au niveau des cellules musculaires lisses de la média. Le NO active une guanylate cyclase cytoplasmique qui transforme le GMP en GMPc qui active une protéine kinase GMP cyclique dépendante (PKG) phosphorylant une Ca-ATPase membranaire dont l'activation provoque la sortie de calcium de la cellule. Au final, cela aboutit à une vasorelaxation.

QUESTION N° 2 :

Quels sont les avantages et les inconvénients de la voie inhalée pour le Flixotide® ?
Pourquoi la patiente doit-elle appliquer Diafusor® uniquement 12 h dans la journée ?

Proposition de réponse

Le Flixotide par voie inhalée ne subit qu'un faible passage systémique et permet donc de diminuer les risques d'effets indésirables de la corticothérapie. En revanche, les corticoïdes inhalés exposent à un risque de candidose oropharyngée et de raucité de la voix. Ces deux effets peuvent être minimisés par un rinçage de la bouche après la prise.

L'application de Diafusor® 12h/24h constitue une fenêtre thérapeutique qui permet d'éviter l'échappement thérapeutique (épuisement de l'organisme en glutathion).

QUESTION N° 3 :

L'asthme de Mme B. s'est aggravé. Son traitement anti-asthmatique est modifié, le traitement anti-angoreux restant identique :

- prednisolone (Solupred®) : 60 mg le matin
- théophylline (Dilatrane®) : 200 mg comprimé, 2 fois par jour
- zolpidem (Stilnox®) : 1 comprimé le soir
- terbutaline (Bricanyl®) solution pour nébulisation : 3 aérosols par jour
- ipratropium (Atrovent®) solution pour nébulisation : 3 aérosols par jour.

A quel palier de gravité d'asthme correspond cette stratégie thérapeutique ?

Quels sont les classes pharmacologiques et les mécanismes d'action des principes actifs de Dilatrane® et d'Atrovent® ?

Proposition de réponse

Cette stratégie thérapeutique correspond à un asthme persistant sévère nécessitant la prescription de corticoïdes par voie générale.

Dilatrane® : théophylline bronchodilatateur en inhibant les phosphodiesterases qui dégradent l'AMPc d'où augmentation des concentrations d'AMPc intracellulaires. Cela inhibe la libération des médiateurs inflammatoires et

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 3**

bronchoconstricteurs de l'asthme par les mastocytes tissulaires et basophiles sanguins. La théophylline est également un agoniste des récepteurs A_2 de l'adénosine.

Atrovent® : anticholinergique, antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, permettant la prévention de la bronchoconstriction cholinergique survenant dans l'asthme. Administré par voie inhalée, son action sera sélective sur les récepteurs muscariniques bronchiques.

QUESTION N° 4 :

Quels sont les effets indésirables de la corticothérapie au long cours par voie générale ?

Proposition de réponse

Lors de corticothérapie au long cours, les effets indésirables probables du fait de la posologie élevée sont : désordres hydro-électrolytiques (rétention hydrosodée, hypokaliémie), troubles endocriniens et métaboliques (hyperglycémie, répartition faciotronculaire des graisses, fonte musculaire), musculosquelettiques (ostéoporose avec fragilité osseuse), neuropsychiques (psychostimulant), cutanés (amincissement de la peau, acné), immunodépression (risque infectieux).

Par voie générale, les corticoïdes doivent être utilisés sur une durée la plus courte possible et à des doses les plus faibles possibles.

QUESTION N° 5 :

La patiente revient 15 jours après le début de cette modification de traitement. Elle présente des troubles digestifs du type nausées, vomissements et gastralgies.

Quel médicament peut être impliqué ?

Quels sont ses autres effets indésirables et les risques chez cette patiente ?

Proposition de réponse

Les troubles digestifs développés par la patiente à type de nausées et vomissements sont liés à la mauvaise tolérance digestive de la théophylline.

Les autres effets indésirables de la théophylline sont d'ordre psychique (excitation, insomnie) et cardiaque (tachycardie). Ce dernier effet entraîne une augmentation des besoins en oxygène du myocarde, ce qui nécessite des précautions d'emploi chez cette patiente coronarienne.

QUESTION N° 6 :

A quelle classe pharmacologique appartient le Stilnox® (zolpidem) ? Pourquoi est-il prescrit à cette patiente ?

Proposition de réponse

Le zolpidem est un hypnotique pharmacologiquement apparenté aux benzodiazépines, appartenant à la classe des imidazopyridines.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 3**

Il est prescrit chez cette patiente probablement à cause des insomnies liées à la prise de théophylline et de corticoïdes.

QUESTION N° 7 :

Quelques mois plus tard, Mme B. est hospitalisée en urgence pour des douleurs thoraciques persistantes n'ayant pas cédé à 2 administrations successives de Trinitrine spray à 2 minutes d'intervalle. Quel diagnostic peut être évoqué ? Quel(s) est (sont) le(s) examen(s) complémentaire(s) pour aider au diagnostic ?

Proposition de réponse

Ces douleurs de type angineuse ne cédant pas à l'administration de dérivé nitré peuvent correspondre à un syndrome coronarien aigu.

Les examens complémentaires sont l'ECG et la détermination des concentrations sériques de troponine (Ic ou Tc), examen biologique révélant la lyse des cellules myocardiques.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 4

Enoncé

Un homme de 79 ans, 1 m 70 et 70 kg, présente une douleur lombaire gauche à type de sciatique après une chute de sa hauteur. Cette douleur intense entraîne une impotence fonctionnelle et nécessite une hospitalisation. Dans les antécédents du patient, il est noté un alcoolisme estimé à 4 - 5 verres de vin par jour. Ce malade ressentait des lombalgies depuis 5 semaines, non calmées par le paracétamol. A l'hôpital, on réalise un examen radiologique du rachis dorso-lombaire, mettant en évidence un tassement à gauche du corps vertébral en L5, ainsi que la présence d'images lacunaires en L1, L3 et D5.

Un bilan biologique réalisé à jeun donne les résultats suivants :

PI Glucose.....	4,8 mmol/L
PI Créatinine.....	151 µmol/L
PI Sodium.....	141 mmol/L
PI Potassium.....	4,1 mmol/L
PI Calcium.....	2,90 mmol/L
PI Urate (acide urique).....	441 µmol/L
Se Protéines.....	94 g/L
Se Albumine.....	42 g/L
Se Gamma glutamyltransférase.....	62 UI/L
Se Protéine C Réactive.....	15 mg/L
Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)...	82 mm
Sg Erythrocytes.....	3,4 T/L
Sg Hémoglobine.....	110 g/L
Sg Hématocrite.....	0,33
Sg Leucocytes.....	8,2 G/L
Formule leucocytaire normale	
Présence sur le frottis sanguin d'érythrocytes en rouleaux	
Sg Plaquettes.....	290 G/L

Questions**QUESTION N° 1 :**

Commenter ce bilan biologique dans le contexte clinique. D'après l'ensemble des données de cette observation, quelle hypothèse diagnostique formulez-vous ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

Les valeurs usuelles sont mentionnées entre parenthèses.

Le patient présente :

- une hyperprotidémie (65-80 g/L) avec albuminémie normale (38-48 g/L). Le rapport albumine/globulines est égal à 0,80 donc < 1 ce qui témoigne d'une augmentation de la fraction globulinique, probablement de la fraction gamma globulinique
- une hypercalcémie vraie (2,20-2,60 mmol/L) (car l'albuminémie est normale)
- une anémie (Hb : 130-170 g/L) sans atteinte des autres lignées, normochrome (CCMH = 33,3 % - TCMH = 32 pg), normocytaire (VGM = 97 fL) avec la présence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin. La

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 4**

vitesse de sédimentation (2-5 mm) est très augmentée et la CRP très peu augmentée (< 5 mg/L). L'augmentation de la créatininémie (60-115 mol/L) évoque une insuffisance rénale. Le calcul selon Crockcroft :

$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie}} \times 1,24 = 35 \text{ mL/min}$$

- L'augmentation légère de l'uricémie (180-420 µmol/L) peut être secondaire à l'insuffisance rénale ou à une affection maligne.

Les autres paramètres biologiques sont normaux (glucose, Na, K). Les gamma GT sont légèrement augmentées (< 55 UI/L) et certainement témoin de l'alcoolisme avoué.

Du fait des signes cliniques (douleurs osseuses non calmées par le paracétamol), des images radiologiques et des signes biologiques (protides totaux augmentés, hypercalcémie, anémie, insuffisance rénale), un myélome multiple est suspecté.

QUESTION N° 2 :

Quels sont les examens biologiques complémentaires à réaliser pour confirmer et préciser le diagnostic ?
Quels sont les résultats attendus pour chacun de ces examens ?

Proposition de réponse

- Electrophorèse des protéines sériques qui doit montrer un pic d'allure monoclonale (à base étroite) dans les gamma ou les bêta globulines
- Typage de l'immunoglobuline monoclonale (pic) par immunofixation pour déterminer si le myélome est à IgG, IgA et/ou à chaînes légères (Kappa ou Lambda)
- Dosage spécifique des différentes classes d'Ig (G, A, M) pour rechercher une hypogammaglobulinémie
- Dosage des protéines urinaires pour rechercher l'atteinte rénale
- Recherche de chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines par immunofixation (recherche d'une protéinurie de Bence-Jones)
- Myélogramme pour rechercher une infiltration de plasmocytes (> 10 %) ou la présence de plasmocytes dystrophiques si le taux de plasmocytes est entre 5 et 10%. Ces anomalies du myélogramme permettent d'affirmer le diagnostic.
- Biopsie de la moelle osseuse en cas de myélogramme pauvre ou si infiltration plasmocytaire (entre 5 % et 10 %)

QUESTION N° 3 :

Comment expliquer les complications osseuses observées chez ce patient ? Comment les traiter ?

Proposition de réponse

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est une maladie néoplasique caractérisée par une prolifération de plasmocytes au niveau médullaire avec production d'une Ig monoclonale. Les complications osseuses de ce patient (tassement d'un corps vertébral et images lacunaires) sont dues à une lyse osseuse provoquée par la prolifération maligne d'un clone de plasmocytes qui stimule l'activité des ostéoclastes, par

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 4**

l'intermédiaire de la sécrétion d'OAF (Osteoclaste Activating Factor) libérant ainsi du calcium (hypercalcémie), et expliquant les douleurs osseuses. Les biphosphonates sont utilisés pour réduire ce processus.

QUESTION N° 4 :

Un traitement initial par le melphalan et la prednisone est instauré. Quels sont les modes d'action de ces médicaments ? Comment en surveiller, sur le plan biologique (sanguin et urinaire), l'efficacité et les éventuels effets secondaires ?

Proposition de réponse

L'une des premières indications du melphalan (Alkéran[®]) est le myélome multiple. C'est un agent alkylant, moutarde à l'azote, cytostatique bifonctionnel qui empêche la séparation et la réplication de l'ADN. Par ses 2 groupements alkylés, il établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des 2 brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire.

La prednisone (Cortancyl[®]) anti-inflammatoire stéroïdien, renforce l'efficacité du melphalan et intervient ici comme immunomodulateur.

Surveillance de l'efficacité :

- électrophorèse des protéines sanguines pour apprécier la réduction du pic de protéine monoclonale
- dosage puis électrophorèse des protéines urinaires pour apprécier la diminution de l'élimination urinaire de chaînes légères
- suivi de l'évolution de la fonction rénale (surveillance de la filtration glomérulaire)

Surveillance de la toxicité du traitement :

- hémogramme pour évaluer la toxicité médullaire du melphalan
- surveillance des effets métaboliques du traitement par corticoïde (glycémie, ionogramme sanguin).

QUESTION N° 5 :

Devant l'échec du traitement initial, un protocole associant thalidomide et bortezomib est instauré.

Quels sont les modes d'action de ces médicaments ?

Quels sont les principaux effets secondaires connus de ces médicaments ?

Proposition de réponse

Le thalidomide agit par un effet immuno modulateur et anti-angiogénique. Les effets indésirables très fréquents sont essentiellement des neuropathies périphériques, de la somnolence, des signes d'insuffisance médullaire. Le risque tératogène est majeur, justifiant chez les patients traités une contraception efficace chez la femme en âge de procréer et l'usage de préservatifs chez l'homme.

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome qui bloque la dégradation des protéines pro-apoptotiques. Ses effets indésirables sont hématologiques (cytopénies, principalement neutropénies) et neurologiques (neuropathies périphériques).

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 5

Enoncé

Monsieur P.B., 36 ans, ouvrier, est adressé au Service des Urgences. Il a travaillé dans une pièce confinée, située au sous-sol d'une agence bancaire, en utilisant un groupe électrogène défectueux fonctionnant avec un moteur à combustion. Il ne présente pas d'antécédents, ni de traitements médicamenteux particuliers. Sur le plan clinique, on constate des céphalées importantes, une sensation de dérobement des membres inférieurs, une asthénie, des vertiges et une plaie du cuir chevelu qui fait suite à une chute due à une brève perte de connaissance. L'électrocardiogramme réalisé ne montre aucun signe de nécrose, la pression artérielle est légèrement diminuée. Pendant son transport aux urgences, le patient a été mis sous oxygénothérapie au masque avec un débit de 15 litres par minute.

Les examens biologiques pratiqués aux urgences donnent les résultats suivants :

Sg Hémoglobine : 144 g/L

Sg Hématocrite : 0,42

SgA Oxyhémoglobine/Hémoglobine totale (SaO_2) : 45%

SgA Carboxyhémoglobine : 40,8%

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quel est le produit chimique responsable de l'intoxication aiguë de Monsieur P.B. ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 2 :

Quel traitement spécifique de l'intoxication doit être mis en œuvre chez Monsieur P.B. à l'hôpital ? Quel est le but de ce traitement ?

QUESTION N° 3 :

Quelles sont les complications et les séquelles neurologiques susceptibles d'être observées dans les semaines suivant cette intoxication ?

QUESTION N° 4 :

Citer les principales mesures techniques préventives qui auraient pu éviter cette intoxication.