

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

Une femme de 50 ans, originaire du Burkina Faso, vit en France depuis 8 ans. Au cours de la visite annuelle de la Médecine du travail, elle déclare au médecin que, depuis 3 à 4 jours, elle a observé des lésions linéaires sur les fesses et le bassin ; ces lésions sont très prurigineuses. A l'interrogatoire, il n'y a pas d'antécédents médicaux récents signalés, en particulier pas de phénomènes allergiques, mais des douleurs abdominales avec épisodes alternant diarrhées et constipation. A l'examen clinique, il n'y a pas d'altération de l'état général mais une petite douleur dans la région ombilicale et des lésions cutanées de type "urticaire" disséminées sur l'abdomen. L'hémogramme prescrit révèle une éosinophilie à 1,5 G/L. La VS à la première heure est de 8 mm. Du fait de la provenance géographique de la patiente, la symptomatologie intestinale, les lésions cutanées et l'hyperéosinophilie sanguine, le médecin évoque une anguillulose.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Donner le nom de genre et d'espèce du parasite responsable de l'anguillulose.

QUESTION N° 2 :

Quelle est la répartition géographique habituelle de ce parasite ?

QUESTION N° 3 :

Comment contracte-t-on une anguillulose ? Quel est le stade infestant ?

QUESTION N° 4 :

Décrire le(s) cycle(s) du parasite.

QUESTION N° 5 :

Quelle est la complication majeure de l'anguillulose et dans quelles circonstances se produit-elle ?

QUESTION N° 6 :

Sur quel prélèvement biologique et avec quelle(s) technique(s) est-il possible de mettre en évidence des éléments parasitaires pour confirmer le diagnostic d'anguillulose ? Justifier la technique la plus adaptée.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 1****QUESTION N° 7 :**

Décrire le stade parasitaire normalement observé lors de la mise en oeuvre de la technique la plus adaptée.

QUESTION N° 8 :

Quelle est la caractéristique de l'éosinophilie sanguine au cours de la phase chronique d'une anguillulose chez l'immunocompétent ?

QUESTION N° 9 :

Citer un médicament (DCI) actuellement utilisé dans le traitement de l'anguillulose non compliquée.

Enoncé

Mr T., 40 ans, est hospitalisé suite à des hémoptysies répétées de faible abondance. Depuis 3 mois, ce patient se plaint d'asthénie, il a maigri de 6 kg et présente une toux persistante. Ce patient est originaire d'Afrique subsaharienne ; il est en France, dans la région parisienne, depuis 5 ans et vit dans un foyer de travailleurs. Le médecin prescrit un cliché radiologique pulmonaire qui montre des opacités bilatérales dont une opacité excavée au niveau du lobe supérieur droit. Un diagnostic de tuberculose pulmonaire est évoqué.

Questions

QUESTION N° 1 :

Quels sont les éléments permettant d'orienter vers le diagnostic ?

QUESTION N° 2 :

Quel est l'agent responsable de cette maladie et ses modalités de transmission ?

QUESTION N° 3 :

Quels prélèvements biologiques doivent être effectués pour confirmer le diagnostic ?

QUESTION N° 4 :

Quelles sont les étapes du diagnostic bactériologique ? Quels sont les délais des rendus de résultats ?

QUESTION N° 5 :

Quel est le traitement à instaurer ? Quelles en sont les modalités d'administration ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 6 :

Quels sont les effets indésirables de ce traitement et le suivi de la thérapeutique à mettre en place ?

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

Mme B, âgée de 74 ans, 60 kg, souffre d'un cancer du sein gauche avec métastases osseuses et hépatiques. Elle reçoit, comme traitement antalgique, du sulfate de morphine (Skenan LP®) 60 mg matin et soir, associé à un traitement préventif de la constipation et à un traitement anxiolytique : alprazolam 0,5 mg (Xanax®).

Son bilan biologique est le suivant :

- Pl Sodium : 140 mmol/L
- Pl Potassium : 4,4 mmol/L
- Pl Chlorure : 100 mmol/L
- Pl Créatinine : 132 µmol/L
- Pl Urée : 6,9 mmol/L

Le traitement du cancer du sein est réalisé par le protocole FEC toutes les 3 semaines :

Fluorouracile IV 500 mg/m² J1

Epirubicine IV 100 mg/m² J1

Cyclophosphamide IV 500 mg/m² J1

Questions**QUESTION N° 1 :**

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

QUESTION N° 2 :

L'un des anticancéreux prescrits est responsable d'une diminution de la fraction d'éjection systolique cardiaque ? Lequel ?

Quel médicament peut être prescrit pour préserver la fonction cardiaque et quel est son mécanisme d'action ?

QUESTION N° 3 :

Quels sont les principaux effets indésirables du sulfate de morphine lorsqu'il est utilisé chez le patient algique ?

Quel type de laxatif doit-on utiliser pour prévenir la constipation sous sulfate de morphine ?

Quels sont les conseils hygiénodététiques à associer ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 3****QUESTION N° 4 :**

Quelques semaines plus tard, Mme B se plaint d'une réapparition de douleurs dans la région hépatique (intensité de l'échelle évaluation de la douleur EVA = 4), probablement par évolution tumorale hépatique. Devant ce tableau clinique, le médecin décide de prescrire des interdoses de morphine à libération immédiate.

Quel est le but de cette prescription ?

Quelles sont les modalités d'administration et de gestion des interdoses de morphine ?

QUESTION N° 5 :

La patiente présente des effets indésirables imputables à l'augmentation des doses de morphine LP. Parmi les résultats des examens biologiques prescrits, lequel peut permettre d'expliquer l'origine de la mauvaise tolérance de la morphine chez cette patiente ?

QUESTION N° 6 :

Une tentative de réduction des posologies de morphine LP entraîne une disparition des troubles évoqués mais une réapparition des douleurs hépatiques.

Quelle stratégie thérapeutique peut être proposée ?

Quelle est la base de cette stratégie ?

Quels sont les principes actifs disponibles en France pour l'appliquer ?

QUESTION N° 7 :

Un mois plus tard, Mme B se plaint d'une douleur diffuse et lancinante dans le bras gauche.

Le médecin diagnostique une douleur neuropathique. Quels sont les médicaments antidépresseurs qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication ?

Quel est le moins sédatif compte tenu de la sédation morphinique ?

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

Un homme de 52 ans, sans domicile fixe, bien connu des services hospitaliers pour états d'ivresse fréquents, est amené aux urgences par les sapeurs pompiers, alertés par la police. Il a été trouvé inconscient dans un square qu'il fréquente habituellement avec d'autres individus. A son arrivée dans le service, il est dans un coma hypotonique léger. Il ne présente pas de trace de coups, ni de traumatisme. Les sapeurs pompiers ne peuvent apporter que peu d'éléments d'information. Ils signalent n'avoir trouvé auprès de la victime ni bouteille d'alcool, ni boîte de médicament, ni trace de stupéfiant. La fréquence cardiaque est à 74 battements/min. La pression artérielle est de 145/100 mm de Hg. La fréquence respiratoire est de 25 cycles/min. La température corporelle est de 36,3°C.

Un bilan biologique d'entrée est réalisé et donne les résultats suivants :

SgA pH (à 37°C) : 6,93

SgA pCO₂ : 24 mmHg

SgA pO₂ : 104 mmHg

SgA Bicarbonate : 14 mmol/L

PI Sodium : 140 mmol/L

PI Potassium : 6,3 mmol/L

PI Chlorure : 104 mmol/L

PI Bicarbonate : 15 mmol/L

PI Calcium : 2,44 mmol/L

PI Urée : 5,2 mmol/L

PI Créatinine : 110 µmol/L

PI Glucose : 4,4 mmol/L

SgV Lactate : 1,2 mmol/L [valeurs usuelles : 0,5 - 2 mmol/L]

PI Osmolalité : 339 mOsm/kg d'eau.

Le patient est immédiatement intubé et mis sous ventilation mécanique. Les analyses toxicologiques sanguines d'éthanol et de psychotropes demandées sont négatives.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer le trou anionique et le trou osmolaire. Commenter le bilan biologique et clinique, en mentionnant les valeurs usuelles des différents paramètres.

QUESTION N° 2 :

Pour quelles raisons les analyses toxicologiques d'éthanol et de psychotropes ont-elles été demandées ? Les résultats de ces analyses sont-ils en relation avec le bilan biologique et clinique du patient ? Justifier.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 4****QUESTION N° 3 :**

Une amélioration de l'état de conscience du patient permet d'obtenir quelques informations complémentaires. Il signale s'être "senti mal" après avoir ingéré un liquide bleuté, de saveur sucrée, sur le parking d'une grande surface, liquide proposé par une personne qu'il ne connaissait pas. Quelles conclusions en tirer ? Quelle(s) analyse(s) toxicologique(s) complémentaire(s) peut (peuvent) être effectuée(s) pour confirmer votre hypothèse ?

QUESTION N° 4 :

Les effets toxiques observés sont-ils le fait du principe actif du produit ingéré et/ou de son (ses) métabolite(s) ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 5 :

Quel(s) est (sont) le(s) traitement(s) possible(s) de l'intoxication chez ce patient ? Justifier le traitement le plus spécifique.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 5****Enoncé**

Lors de la visite médicale annuelle à la médecine du travail, l'examen clinique de Monsieur A, 52 ans, retrouve une splénomégalie isolée.

Par ailleurs, son bilan biologique révèle la numération suivante :

Sg Leucocytes : 80 G/L
Sg Erythrocytes : 4,7 T/L
Sg Hémoglobine : 132 g/L
Sg Hématocrite : 0,40
Sg Plaquettes : 495 G/L

Formule leucocytaire :
Polynucléaires neutrophiles : 56 %
Polynucléaires éosinophiles : 2 %
Polynucléaires basophiles : 8 %
Lymphocytes : 5 %
Monocytes : 2 %
Métamyélocytes : 13 %
Myélocytes neutrophiles : 10 %
Promyélocytes : 3 %
Blastes : 1 %

Questions**QUESTION N° 1 :**

Commenter ces résultats après avoir calculé les constantes érythrocytaires et en mentionnant les valeurs usuelles des paramètres biologiques.

QUESTION N° 2 :

Vers quel diagnostic vous orientent en priorité ces résultats ? Justifier votre réponse en listant les arguments.

QUESTION N° 3 :

Quels sont les examens biologiques complémentaires nécessaires pour poser ce diagnostic ? Quels en sont les résultats attendus ?

QUESTION N° 4 :

Une prise en charge thérapeutique est-elle indispensable ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 5 :

Quelle est la molécule de première génération utilisée en 1^{ère} intention pour traiter cette pathologie ? Préciser la physiopathologie de cette maladie, le mécanisme d'action de cette molécule et le suivi du traitement.

QUESTION N° 6 :

Trois mois plus tard, le myélogramme révèle la présence de 12 % de blastes.
Que pouvez-vous conclure en ce qui concerne l'évolution de la maladie de ce patient ?
Comment expliquer ce résultat ? Que proposer pour la prise en charge thérapeutique ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 1

Enoncé

Une femme de 50 ans, originaire du Burkina Faso, vit en France depuis 8 ans. Au cours de la visite annuelle de la Médecine du travail, elle déclare au médecin que, depuis 3 à 4 jours, elle a observé des lésions linéaires sur les fesses et le bassin ; ces lésions sont très prurigineuses. A l'interrogatoire, il n'y a pas d'antécédents médicaux récents signalés, en particulier pas de phénomènes allergiques, mais des douleurs abdominales avec épisodes alternant diarrhées et constipation. A l'examen clinique, il n'y a pas d'altération de l'état général mais une petite douleur dans la région ombilicale et des lésions cutanées de type "urticaire" disséminées sur l'abdomen. L'hémogramme prescrit révèle une éosinophilie à 1,5 G/L. La VS à la première heure est de 8 mm. Du fait de la provenance géographique de la patiente, la symptomatologie intestinale, les lésions cutanées et l'hyperéosinophilie sanguine, le médecin évoque une anguillulose.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Donner le nom de genre et d'espèce du parasite responsable de l'anguillulose.

Proposition de réponse

Strongyloides stercoralis.

QUESTION N° 2 :

Quelle est la répartition géographique habituelle de ce parasite ?

Proposition de réponse

Toutes les régions tropicales et sub-tropicales (quelques foyers dans les régions tempérées).

QUESTION N° 3 :

Comment contracte-t-on une anguillulose ? Quel est le stade infestant ?

Proposition de réponse

Par pénétration transcutanée de la larve strongyloïde infestante L III
par exemple en marchant les pieds nus dans la boue.

QUESTION N° 4 :

Décrire le(s) cycle(s) du parasite.

Proposition de réponse

Le cycle de *Strongyloides stercoralis* est complexe.

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

Les femelles parthénogénétiques qui vivent dans le duodénum pondent des oeufs qui éclosent dans l'intestin.

Les larves rhabditoïdes ainsi libérées sont éliminées dans le milieu extérieur avec les selles. Il existe 3 cycles qui coexistent :

- Cycle direct ou cycle externe court : Dans des conditions défavorables de température et d'humidité (<20°C, atmosphère sèche), ces larves rhabditoïdes se transforment en larves strongyloïdes infestantes qui, après passage transcutané, migreront vers les poumons par voie sanguine, remonteront le carrefour aéro-pharyngé et seront ensuite dégluties. Les larves iront dans le duodénum où elles se transformeront en adultes (les femelles parthénogénétiques).

- Cycle indirect ou cycle externe long : Dans des conditions favorables (>20°C, atmosphère humide), les larves rhabditoïdes émises dans les selles donnent des adultes libres stercoraires mâles et femelles qui, à leur tour, donnent des larves rhabditoïdes de 2ème génération qui se transformeront en larves strongyloïdes.

- Cycle d'auto-infestation : les larves rhabditoïdes se transforment en larves strongyloïdes infestantes directement dans l'intestin (sans passage par le milieu extérieur). Elles franchissent la paroi digestive, passent en sous-cutané puis rejoignent la circulation générale, migrent vers les poumons, remontent le carrefour aéro pharyngé et sont ensuite dégluties. Les larves vont dans le duodénum où elles se transforment en adultes (les femelles parthénogénétiques).

QUESTION N° 5 :

Quelle est la complication majeure de l'anguillulose et dans quelles circonstances se produit-elle ?

Proposition de réponse

La complication majeure est l'anguillulose maligne ou invasive qui survient surtout chez les sujets immunodéprimés par de fortes doses de corticoïdes.

NB : Les anguilluloses malignes sont très rares au cours de l'infection par le VIH.

D'autres facteurs favorisants sont évoqués : co-infection par le HTLV1, traitement anticancéreux, malnutrition.

QUESTION N° 6 :

Sur quel prélèvement biologique et avec quelle(s) technique(s) est-il possible de mettre en évidence des éléments parasitaires pour confirmer le diagnostic d'anguillulose ? Justifier la technique la plus adaptée.

Proposition de réponse

Prélèvement biologique : selles, prélèvement répété à quelques jours d'intervalle pour effectuer un examen parasitologique des selles :

Technique "spécifique" : la technique de Baermann basée sur le thermotropisme, l'hygrotropisme et la

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

mobilité des larves rhabditoïdes

Remarques :

- Des techniques de coproculture sur boîte de Pétri sont possibles, qui donnent de très bons résultats. Mais les résultats sont plus longs (2 à 7 jours).
- Examen direct ou après concentration (Bailenger, Ritchie) : peu informatifs

QUESTION N° 7 :

Décrire le stade parasitaire normalement observé lors de la mise en oeuvre de la technique la plus adaptée.

Proposition de réponse

Eléments parasites : les larves rhabditoïdes. Elles sont très mobiles. Les larves rhabditoïdes de *Strongyloides stercoralis* mesurent environ 250 µm de long x 15 µm de diamètre. Elles possèdent une cavité buccale courte, un oesophage rhabditoïde (à 2 renflements) et une ébauche génitale bien visible à la moitié du corps. Extrémité postérieure effilée.

QUESTION N° 8 :

Quelle est la caractéristique de l'éosinophilie sanguine au cours de la phase chronique d'une anguillulose chez l'immunocompétent ?

Proposition de réponse

Elle est dite en "dents de scie" ou fluctuante (provoquée par le cycle endogène ou d'auto-infestation).

QUESTION N° 9 :

Citer un médicament (DCI) actuellement utilisé dans le traitement de l'anguillulose non compliquée.

Proposition de réponse

- Ivermectine
- ou en seconde intention : albendazole

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 2

Enoncé

Mr T., 40 ans, est hospitalisé suite à des hémoptysies répétées de faible abondance. Depuis 3 mois, ce patient se plaint d'asthénie, il a maigri de 6 kg et présente une toux persistante. Ce patient est originaire d'Afrique subsaharienne ; il est en France, dans la région parisienne, depuis 5 ans et vit dans un foyer de travailleurs. Le médecin prescrit un cliché radiologique pulmonaire qui montre des opacités bilatérales dont une opacité excavée au niveau du lobe supérieur droit. Un diagnostic de tuberculose pulmonaire est évoqué.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quels sont les éléments permettant d'orienter vers le diagnostic ?

Proposition de réponse

- Signes cliniques et radiologiques évocateurs :

*Signes cliniques : toux persistante, asthénie, hémoptysies et amaigrissement évoluant depuis 3 mois

*Images radiologiques typiques

- Epidémiologie : origine géographique du patient, vie en communauté

QUESTION N° 2 :

Quel est l'agent responsable de cette maladie et ses modalités de transmission ?

Proposition de réponse

Agent responsable : *Mycobacterium* du complexe *tuberculosis* ou bacille de Koch (BK).

La transmission est interhumaine et se fait par voie respiratoire (via les gouttelettes de Pflügge lors de la toux) à partir d'un patient excréteur.

QUESTION N° 3 :

Quels prélèvements biologiques doivent être effectués pour confirmer le diagnostic ?

Proposition de réponse

La recherche de *Mycobacterium tuberculosis* doit être effectuée dans les crachats ou les tubages gastriques, éventuellement aspirations bronchiques et liquides de lavage broncho-alvéolaire.

Trois examens successifs doivent être réalisés trois jours de suite pour augmenter la sensibilité de détection.

Le tubage gastrique permet le diagnostic chez les patients qui ne peuvent expectorer (notamment les enfants). Il doit être réalisé le matin à jeun avant la vidange gastrique.

QUESTION N° 4 :

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

Quelles sont les étapes du diagnostic bactériologique ? Quels sont les délais des rendus de résultats ?

Proposition de réponse

- Etape 1 : décontamination/concentration du prélèvement (crachat ou tubage) pour éliminer les contaminants d'origine rhinopharyngée. Cette décontamination repose sur la résistance de la paroi du genre *Mycobacterium* à de nombreux agents chimiques et est réalisée soit par la soude soit par les ammoniums quaternaires. Les échantillons sont concentrés ensuite par centrifugation. Le culot sert à l'examen direct et la mise en culture.

- Etape 2 : examen direct par coloration directement sur les crachats ou sur les culots de concentration des crachats et tubages gastriques.

*Coloration de Ziehl-Neelsen mettant en évidence les bacilles acido-alcool résistants ou BAAR spécifiques au genre *Mycobacterium* (BAAR roses).

*Coloration à l'auramine permettant une lecture plus aisée en fluorescence (BAAR verts fluorescents).

Un examen positif est transmis au clinicien.

- Etape 3 :

*culture sur milieux solides pour mycobactéries tels que Loewenstein-Jensen ou Coletsos. Le BK cultive en 3 à 6 semaines.

*culture en milieux liquides : par exemple, milieux contenant des fluorochromes qui fluorescent en absence d'oxygène (MGIT). La détection de la croissance est plus rapide (10 à 15 jours).

- Etape 4 (sur le milieu de culture détecté positif) ou directement sur le prélèvement (de plus en plus pour la sensibilité et la rapidité du résultat) : diagnostic moléculaire par amplification génique (PCR)

- Etape 5 : antibiogramme obligatoire étant donné la possibilité de BK multirésistants. Méthode des proportions sur milieux solides ou méthodes rapides en milieux liquides sur automates de détection de croissance.

QUESTION N° 5 :

Quel est le traitement à instaurer ? Quelles en sont les modalités d'administration ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

Association quadruple pendant 2 mois : rifampicine + isoniazide + éthambutol + pyrazinamide. Puis bithérapie pendant les 4 mois suivants : rifampicine + INH (isoniazide).

Au total, 6 mois de traitement.

Association d'antituberculeux obligatoire pour éviter la sélection de mutants résistants.

(probabilité de mutants résistants : 1 sur 10^6 pour l'isoniazide, 1 sur 10^8 pour la rifampicine ; si association risque de mutants 1 sur 10^{14}).

Traitement à prendre en une seule prise le matin à jeun. Importance de la bonne observance pour éviter la sélection de bactéries résistantes.

NB : Il existe des spécialités regroupant plusieurs antituberculeux pour faciliter la prise et l'observance :

Rifater[®] (rifampicine + INH + pyrazinamide), Rifinah[®] (Rifampicine + INH).

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 2****QUESTION N° 6 :**

Quels sont les effets indésirables de ce traitement et le suivi de la thérapeutique à mettre en place ?

Proposition de réponse

- Rifampicine : toxicité hépatique accrue si association avec INH et pyrazinamide.

Suivi de la fonction hépatique par l'évaluation des transaminases avant et pendant le traitement.

Possibilité de réaction immuno-allergique.

- INH : toxicité hépatique accrue si association avec la rifampicine impliquant le suivi décrit ci-dessus ; toxicité neurologique avec risque de neuropathies périphériques, troubles psychiques, convulsions. La toxicité neurologique est due à une carence en pyridoxine (vitamine B6) et en nicotinamide (vitamine B1). Ces vitamines peuvent être administrées à titre préventif.

- Ethambutol : toxicité oculaire avec risque de névrite optique. Bilan ophtalmologique avant traitement et pendant.

- Pyrazinamide : hépatotoxicité dose dépendante, aux doses usuelles faible toxicité. Interférence avec l'excrétion de l'acide urique d'où risque d'hyperuricémie. Suivi de l'acide urique sanguin et des fonctions hépatiques.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 3

Enoncé

Mme B, âgée de 74 ans, 60 kg, souffre d'un cancer du sein gauche avec métastases osseuses et hépatiques. Elle reçoit, comme traitement antalgique, du sulfate de morphine (Skenan LP[®]) 60 mg matin et soir, associé à un traitement préventif de la constipation et à un traitement anxiolytique : alprazolam 0,5 mg (Xanax[®]).

Son bilan biologique est le suivant :

- Pl Sodium : 140 mmol/L
- Pl Potassium : 4,4 mmol/L
- Pl Chlorure : 100 mmol/L
- Pl Créatinine : 132 µmol/L
- Pl Urée : 6,9 mmol/L

Le traitement du cancer du sein est réalisé par le protocole FEC toutes les 3 semaines :

Fluorouracile IV 500 mg/m² J1

Epirubicine IV 100 mg/m² J1

Cyclophosphamide IV 500 mg/m² J1

Questions**QUESTION N° 1 :**

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

Proposition de réponse

Fluorouracile : antimétabolite analogue des bases pyrimidiques, inhibiteur de la thymidilate synthétase

Epirubicine : intercalant de la famille des anthracyclines, inhibiteur de la topoisomérase II

Cyclophosphamide : alkylant de la famille des oxazophosphorines, formation d'adduits au niveau de l'ADN (particulièrement au niveau des guanines).

QUESTION N° 2 :

L'un des anticancéreux prescrits est responsable d'une diminution de la fraction d'éjection systolique cardiaque ? Lequel ?

Quel médicament peut être prescrit pour préserver la fonction cardiaque et quel est son mécanisme d'action ?

Proposition de réponse

L'épirubicine peut être responsable d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (gauche). Le médicament prescrit pour préserver la fonction cardiaque peut être : dexrazoxane (Cardioxane[®]), analogue de l'EDTA qui piège les ions ferriques impliqués dans la formation de radicaux libres cardiotoxiques issus de la liaison fer/anthracyclines.

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

Quels sont les principaux effets indésirables du sulfate de morphine lorsqu'il est utilisé chez le patient algique ? Quel type de laxatif doit-on utiliser pour prévenir la constipation sous sulfate de morphine ? Quels sont les conseils hygiénodététiques à associer ?

Proposition de réponse

Les principaux effets indésirables de la morphine sont :

- Digestifs : nausées, vomissements, constipation, spasme des sphincters (Oddi)
- Cardiovasculaires : risque d'hypotension surtout orthostatique, augmentation de la pression intracrânienne
- Centraux : sédation et somnolence, confusion, dysphorie, convulsions à fortes doses d'où contre-indication des formes injectables en cas d'épilepsie, dépression respiratoire
- autres : myosis, histaminolibération d'où manifestations cutanées, rétention urinaire.

Pour prévenir la constipation sous sulfate de morphine, on utilise en 1^{ère} intention un laxatif osmotique (lactulose, macrogol FORLAX[®]...) et si échec, le chlorhydrate de méthyl-naltrexone par voie sous-cutanée. Sur le plan hygiénodététique, il est conseillé d'hydrater le patient (1,5 L eau/j) avec un régime riche en fibre.

QUESTION N° 4 :

Quelques semaines plus tard, Mme B se plaint d'une réapparition de douleurs dans la région hépatique (intensité de l'échelle évaluation de la douleur EVA = 4), probablement par évolution tumorale hépatique. Devant ce tableau clinique, le médecin décide de prescrire des interdoses de morphine à libération immédiate.

Quel est le but de cette prescription ?

Quelles sont les modalités d'administration et de gestion des interdoses de morphine ?

Proposition de réponse

Le but de la prescription est de soulager les pics douloureux apparaissant chez des patients sous morphine LP entre 2 prises du traitement de fond. La gestion des pics douloureux se fait en première intention par administration de morphine à libération immédiate (Actiskéan[®], Sevredol[®]). Des interdoses de morphine à libération immédiate sont prescrites toutes les 4 h si les pics douloureux surviennent à heures fixes ou à la demande si les pics douloureux sont fluctuants. Si la dose totale des interdoses dépasse 1/6 à 1/10 de la dose journalière totale de l'opioïde, il faut réajuster le traitement de fond.

QUESTION N° 5 :

La patiente présente des effets indésirables imputables à l'augmentation des doses de morphine LP. Parmi les résultats biologiques prescrits, lequel peut permettre d'expliquer l'origine de la mauvaise tolérance de la morphine chez cette patiente ?

Proposition de réponse

La créatininémie de cette patiente est augmentée (valeurs usuelles : 45 - 105 µmol/L).

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

La clairance de la créatinine calculée par la méthode de Cockcroft et Gault = $[(140 - 74) \times 60 / 132] \times 1,05 = 31,5$ mL/min est diminuée et indique une insuffisance rénale modérée chez cette patiente. Cela peut provoquer l'accumulation du métabolite actif 6-glycuronide éliminé par voie rénale.

QUESTION N° 6 :

Une tentative de réduction des posologies de morphine LP entraîne une disparition des troubles évoqués mais une réapparition des douleurs hépatiques.

Quelle stratégie thérapeutique peut être proposée ?

Quelle est la base de cette stratégie ?

Quels sont les principes actifs disponibles en France pour l'appliquer ?

Proposition de réponse

Dans ce cas, la diminution des doses se solde par un échec thérapeutique et le maintien des doses par des effets indésirables majeurs. Il faut donc envisager de pratiquer une rotation opioïde en remplaçant la morphine LP par un autre morphinique agoniste pur de palier III.

Les principes actifs disponibles en France sont :

- Fentanyl transdermique (Durogésic[®])
- Hydromorphone (Sophidone LP[®])
- Oxycodone (Oxycontin LP[®]).

Lors d'une rotation opioïde, on change le traitement de fond de la douleur ; il est tout à fait possible d'utiliser des interdoses de morphine à libération immédiate de la même façon qu'avec le sulfate de morphine.

QUESTION N° 7 :

Un mois plus tard, Mme B se plaint d'une douleur diffuse et lancinante dans le bras gauche.

Le médecin diagnostique une douleur neuropathique. Quels sont les médicaments antidépresseurs qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication ?

Quel est le moins sédatif compte tenu de la sédation morphinique ?

Proposition de réponse

Les médicaments antidépresseurs qui ont une AMM dans ce cas sont :

amitryptine (Laroxyl[®]) et clomipramine (Anafranil[®])

La clomipramine est le moins sédatif.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 4

Enoncé

Un homme de 52 ans, sans domicile fixe, bien connu des services hospitaliers pour états d'ivresse fréquents, est amené aux urgences par les sapeurs pompiers, alertés par la police. Il a été trouvé inconscient dans un square qu'il fréquente habituellement avec d'autres individus. A son arrivée dans le service, il est dans un coma hypotonique léger. Il ne présente pas de trace de coups, ni de traumatisme. Les sapeurs pompiers ne peuvent apporter que peu d'éléments d'information. Ils signalent n'avoir trouvé auprès de la victime ni bouteille d'alcool, ni boîte de médicament, ni trace de stupéfiant. La fréquence cardiaque est à 74 battements/min. La pression artérielle est de 145/100 mm de Hg. La fréquence respiratoire est de 25 cycles/min. La température corporelle est de 36,3°C.

Un bilan biologique d'entrée est réalisé et donne les résultats suivants :

SgA pH (à 37°C) : 6,93

SgA pCO₂ : 24 mmHg

SgA pO₂ : 104 mmHg

SgA Bicarbonate : 14 mmol/L

PI Sodium : 140 mmol/L

PI Potassium : 6,3 mmol/L

PI Chlorure : 104 mmol/L

PI Bicarbonate : 15 mmol/L

PI Calcium : 2,44 mmol/L

PI Urée : 5,2 mmol/L

PI Créatinine : 110 µmol/L

PI Glucose : 4,4 mmol/L

SgV Lactate : 1,2 mmol/L [valeurs usuelles : 0,5 - 2 mmol/L]

PI Osmolalité : 339 mOsm/kg d'eau.

Le patient est immédiatement intubé et mis sous ventilation mécanique. Les analyses toxicologiques sanguines d'éthanol et de psychotropes demandées sont négatives.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer le trou anionique et le trou osmolaire. Commenter le bilan biologique et clinique, en mentionnant les valeurs usuelles des différents paramètres.

Proposition de réponse

Trou anionique (TA) = (Na + K) - (Cl + bicarbonate) = 27,3 mmol/L

Trou osmolaire = osmolarité mesurée - osmolarité calculée (2 Na + glucose + urée) = 49,4 mosm/L (VU 290 - 310 mosm/L)

Bilan biologique :

- acidose métabolique : diminution du pH sanguin (valeurs usuelles VU : 7,35 - 7,45) et des ions bicarbonate (VU = 23 - 27 mmol/L) avec hyperventilation : diminution de la pCO₂ (VU : 35 - 45 mm Hg) et augmentation de la pO₂ (VU : 80 - 100 mm Hg).

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

- hyperkaliémie (VU : 3,5 - 4,5 mmol/L) induite par l'acidose métabolique
- augmentation du trou anionique TA = habituellement 16 - 20 mmol/L
- lactatémie (VU : 0,5 - 2,0 mmol/L), glycémie (VU : 3,9 - 5,5 mmol/L) et créatininémie (VU : 60 - 115 µmol/L) normales d'où possibilité d'acidose par surcharge acide exogène d'origine toxique.
- augmentation de l'osmolalité avec un trou osmolaire TO = 49,4 mOsm/L orientant vers la possibilité d'intoxication par un composé osmotiquement actif tel que les alcools et apparentés (valeur pathologique si > 10 mOsm/L).

Bilan clinique :

- coma hypotonique lié à une dépression du système nerveux central
- fréquence respiratoire augmentée (hyperventilation)
- légère hypothermie (36,3°C).

QUESTION N° 2 :

Pour quelles raisons les analyses toxicologiques d'éthanol et de psychotropes ont-elles été demandées ? Les résultats de ces analyses sont-ils en relation avec le bilan biologique et clinique du patient ?

Proposition de réponse

L'éthanol et les psychotropes sont des toxiques fréquemment trouvés dans ce contexte. Ils pourraient en partie expliquer le tableau clinique (effet dépresseur central). En revanche, ils ne peuvent pas expliquer le tableau biologique.

QUESTION N° 3 :

Une amélioration de l'état de conscience du patient permet d'obtenir quelques informations complémentaires. Il signale s'être "senti mal" après avoir ingéré un liquide bleuté, de saveur sucrée, sur le parking d'une grande surface, liquide proposé par une personne qu'il ne connaissait pas. Quelles conclusions en tirer ? Quelle(s) analyse(s) toxicologique(s) complémentaire(s) peut (peuvent) être effectuée(s) pour confirmer votre hypothèse ?

Proposition de réponse

- Dans le contexte présent, un liquide bleuté de saveur sucrée fait évoquer l'ingestion d'une solution d'antigel à base d'éthylène glycol.
- Le dosage sanguin de confirmation de l'éthylène glycol est réalisé par chromatographie en phase gazeuse ou liquide (examen essentiel). Un dosage plasmatique de l'acide glycolique et de l'acide oxalique (métabolites de l'éthylène glycol) peuvent être réalisés mais ne sont pas indispensables.

QUESTION N° 4 :

Les effets toxiques observés sont-ils le fait du principe actif du produit ingéré et/ou de son (ses)

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

métabolite(s) ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

L'éthylène glycol est faiblement toxique par lui-même mais est métabolisé au niveau hépatique par l'alcool déshydrogénase en acide glycolique responsable de l'acidose.

L'acide oxalique (autre métabolite) précipite dans les tubules rénaux sous forme d'oxalate de calcium et est responsable éventuellement d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) ; chez notre patient, la créatininémie est normale car l'intoxication est récente.

QUESTION N° 5 :

Quel(s) est (sont) le(s) traitement(s) possible(s) de l'intoxication chez ce patient ?

Justifier le traitement le plus spécifique.

Proposition de réponse

Le traitement préconisé dans cette intoxication est un traitement antidotique précoce pour bloquer le métabolisme de l'éthylène glycol et la formation des métabolites toxiques. Il est basé sur l'administration per os ou IV de 4-méthyl-pyrazole (fomépizole), de préférence, ou à défaut d'éthanol.

Le traitement antidotique peut être associé à une hémodialyse pour permettre l'épuration de l'éthylène glycol et de l'acide glycolique (qui sont dialysables).

L'évacuation digestive par lavage gastrique est sans intérêt car sans doute trop tardive et le charbon activé est inefficace pour les alcools et glycols.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 5****Enoncé**

Lors de la visite médicale annuelle à la médecine du travail de Monsieur A, 52 ans, l'examen clinique retrouve une splénomégalie isolée.

Par ailleurs, son bilan biologique révèle la numération suivante :

Sg Leucocytes : 80 G/L

Sg Erythrocytes : 4,7 T/L

Sg Hémoglobine : 132 g/L

Sg Hématocrite : 0,40

Sg Plaquettes : 495 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 56 %

Polynucléaires éosinophiles : 2 %

Polynucléaires basophiles : 8 %

Lymphocytes : 5 %

Monocytes : 2 %

Métamyélocytes : 13 %

Myélocytes neutrophiles : 10 %

Promyélocytes : 3 %

Blastes : 1 %

Questions**QUESTION N° 1 :**

Commenter ces résultats après avoir calculé les constantes érythrocytaires et en mentionnant les valeurs usuelles des paramètres biologiques.

Proposition de réponse

Calcul des constantes érythrocytaires : VGM : 85 fL - CCMH : 33 % - TCMH : 28 pg

Formule leucocytaire (valeurs absolues) : polynucléaires neutrophiles : 44,8 G/L, polynucléaires éosinophiles : 1,6 G/L, polynucléaires basophiles : 6,4 G/L, lymphocytes 4,0 G/L, monocytes : 1,6 G/L

Le patient présente une forte hyperleucocytose (valeurs usuelles : 4 - 10 G/L), une thrombocytose (valeurs usuelles : 150 - 450 G/L), sans anémie. Les constantes érythrocytaires sont normales. L'hyperleucocytose est liée à une neutrophilie (valeurs usuelles : 2,5 - 7,5 G/L), une hyperéosinophilie (valeurs usuelles : 0,04 - 0,5 G/L), une hyperbasophilie (valeurs usuelles : inférieur à 0,10 G/L), une monocytose (valeurs usuelles : 0,2 - 1 G/L) et à la présence des éléments médullaires immatures de la lignée granuleuse (myélémie) sans hiatus de maturation (blastés 1 %).

QUESTION N° 2 :

Vers quel diagnostic vous orientent en priorité ces résultats ? Justifier votre réponse en listant les

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 5**

arguments.

Proposition de réponse

Le diagnostic le plus probable est celui d'un syndrome myéloprolifératif et plus particulièrement la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Les arguments orientant vers ce diagnostic sont les suivants :

- âge moyen
- splénomégalie isolée
- hyperleucocytose > 50 G/L, prédominant sur les polynucléaires neutrophiles
- hyperbasophilie, hyperéosinophilie
- hyperplaquettose
- présence d'une myélémie importante, avec tous les stades de maturation (du métamyélocyte au blaste)

QUESTION N° 3 :

Quels sont les examens biologiques complémentaires nécessaires pour poser ce diagnostic ? Quels en sont les résultats attendus ?

Proposition de réponse

Les examens biologiques nécessaires à réaliser chez ce patient sont :

- la recherche du transcrit de fusion bcr-abl dans le sang par biologie moléculaire (toujours mis en évidence) ; la quantification du transcrit permet en outre d'évaluer la réponse au traitement et le suivi de la maladie résiduelle.
- un myélogramme : moelle très riche, hyperplasie myéloïde avec hyperéosinophilie et hyperbasophilie, pas de signes majeurs de dysplasie dans les lignées érythroblastique et granuleuse (dysplasie mégacaryocytaire possible). Le pourcentage de blastes dans la moelle est indispensable pour définir le stade de la maladie : < 10 % dans la phase chronique, entre 10 et 20% dans la phase d'accélération, > 20 % dans la phase acutisée.
- un caryotype sur le sang ou la moelle pour rechercher la présence du chromosome Philadelphie t(9;22), présent dans 95 % des cas.
- l'hybridation in situ (FISH) avec sondes bcr et abl. La mise en évidence de la t(9;22) permet d'éliminer les autres syndromes myéloprolifératifs (thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive et polyglobulie primitive).

QUESTION N° 4 :

Une prise en charge thérapeutique est-elle indispensable ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

Une prise en charge thérapeutique est indispensable.

En l'absence de traitement, il y a une acutisation spontanée de la maladie avec une médiane de survie à 3 ans.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 5****QUESTION N° 5 :**

Quelle est la molécule de première génération utilisée en 1^{ère} intention pour traiter cette pathologie ? Préciser la physiopathologie de cette maladie, le mécanisme d'action de cette molécule et le suivi du traitement.

Proposition de réponse

La molécule de première génération utilisée en 1^{ère} intention est l'imatinib (GLIVEC®) (400 - 600 mg en phase chronique) : molécule inhibitrice de l'activité tyrosine kinase de la protéine de fusion bcr-abl, par compétition avec l'ATP, empêchant la phosphorylation de ses substrats sur leurs résidus tyrosyl.

La translocation t(9;22) entraîne la fusion du gène bcr du chromosome 22 avec le gène abl du chromosome 9. La protéine anormale de fusion qui en résulte a une activité tyrosine kinase constitutive. L'activation de plusieurs cascades de transmission de signaux qui en résulte est à l'origine de la prolifération non contrôlée de la lignée granuleuse.

La réponse au traitement est contrôlée en réalisant régulièrement les examens suivants :

- l'hémogramme : la normalisation de l'hémogramme (avec des critères précis) définit la réponse hématologique (partielle ou complète)
- le caryotype : la normalisation du caryotype définit la réponse cytogénétique
- la quantification du transcrit bcr-abl (par PCR quantitative) au niveau sanguin : la diminution ou la disparition du transcrit définit la réponse moléculaire (partielle ou complète).

QUESTION N° 6 :

Trois mois plus tard, le myélogramme révèle la présence de 12 % de blastes.

Que pouvez-vous conclure en ce qui concerne l'évolution de la maladie de ce patient ?

Comment expliquer ce résultat ? Que proposer pour la prise en charge thérapeutique ?

Proposition de réponse

La LMC est en phase d'accélération.

Le patient est probablement résistant à l'imatinib par mutation du gène bcr-abl qui code alors une protéine de fusion avec peu d'affinité pour l'inhibiteur de tyrosine kinase. L'identification de mutations peut aider à l'orientation de la stratégie thérapeutique.

Il faut alors utiliser un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième ou de troisième génération, comme le dasatinib (SPRYCEL®), le nilotinib (TASIGNA®) ou l'erlotinib (TARCEVA®). L'allogreffe de moelle osseuse doit être discutée selon l'état clinico-biologique du patient.