

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

Mr A., 23 ans, présente depuis l'âge de 14 ans une comitialité temporale gauche qualifiée de "pharmacorésistante" (plusieurs schémas thérapeutiques lui ont été successivement prescrits sans qu'une disparition totale et prolongée des crises n'ait été obtenue).

Le traitement actuel consiste en trois médicaments prescrits depuis plusieurs années :

- carbamazépine (Tégrétol[®] 400 LP), 1 cp matin et soir
- vigabatrin (Sabril[®]), 5 cps par jour
- valproate de sodium (Dépakine[®] Chrono 500 mg), 1 cp matin, midi et soir au cours des repas.

Récemment, la lamotrigine (Lamictal[®]) a été introduite à la posologie de 1 cp de 25 mg, 1 j sur 2 pendant 2 semaines puis 1 cp de 25 mg/j pendant 2 semaines. La posologie est ensuite augmentée par palier de 25 mg/j chaque semaine jusqu'à atteindre 100 mg/j.

Mr A. est hospitalisé en neurologie car, depuis quelques jours, il présente des crises répétées et des vomissements fréquents.

Un bilan biologique sanguin est effectué. Les résultats sont :

PI Sodium : 138 mmol/L

PI Potassium : 4,1 mmol/L

PI Chlorure : 102 mmol/L

Se ALAT : 21 UI/L

Se ASAT : 14 UI/L

Se GGT : 113 UI/L

Se LDH : 121 UI/L

Se Urée : 4,3 mmol/L

Se Créatinine : 94 µmol/L

Sg Erythrocytes : 4,3 T/L

Sg Hématocrite : 41 %

Sg Hémoglobine : 137 g/L

Sg VGM : 96,6 fL

Sg Thrombocytes : 183 G/L

Sg Leucocytes : 6,3 G/L

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutrophiles : 47,6 %

polynucléaires éosinophiles : 3,6 %

polynucléaires basophiles : 0,5 %

lymphocytes : 41,2 %

monocytes : 7,1 %

PI Activité du complexe prothrombinique : 98 %.

Questions

QUESTION N° 1 :

Quel(s) est (sont) parmi les médicaments prescrits à ce patient, celui (ceux) qui fait (font) l'objet d'un suivi des concentrations plasmatiques ?

QUESTION N° 2 :

Quelle est votre hypothèse concernant l'origine des symptômes qui ont justifié l'hospitalisation de ce patient ? Justifier.

QUESTION N° 3 :

Justifier la progression posologique de la lamotrigine.

QUESTION N° 4 :

Quelles perturbations biologiques sont observées ?

Pour chacune, quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) probable(s) ?

Justifier la détermination de l'activité du complexe prothrombinique et commenter la valeur obtenue.

QUESTION N° 5 :

Préciser le mécanisme d'action des quatre médicaments.

QUESTION N° 6 :

Parmi le(s) médicament(s) prescrit(s), lequel (lesquels) est (sont) inducteur(s) enzymatique(s) ?

Lequel (lesquels) est (sont) inhibiteur(s) enzymatique(s) ?

Enoncé

Madame S., 80 ans, diabétique, présente dans ses antécédents des polypes sigmoïdiens.

Au décours d'une chirurgie digestive lourde, une fistule de l'intestin grêle est diagnostiquée et fait l'objet d'une nouvelle intervention chirurgicale.

Du fait de complications infectieuses, un cathéter central est mis en place. Un traitement antibiotique probabiliste par ceftriaxone et métronidazole par voie injectable est instauré.

Un écoulement purulent de la fistule est prélevé.

Le résultat de l'examen de l'écoulement est :

" Présence de très nombreuses colonies de *Candida albicans* ".

Questions

QUESTION N° 1 :

Quels sont les éléments fongiques mis en évidence lors du diagnostic mycologique direct de *Candida albicans* ?

QUESTION N° 2 :

Citer un milieu de culture habituellement utilisé en mycologie médicale pour isoler cette levure.

QUESTION N° 3 :

Citer deux techniques actuelles permettant d'identifier *Candida albicans* à partir de la culture obtenue.

QUESTION N° 4 :

Quel examen biologique permet de révéler une dissémination de la candidose par voie sanguine ?

QUESTION N° 5 :

Citer trois antifongiques systémiques qui peuvent être prescrits chez cette patiente.

QUESTION N° 6 :

Chez cette patiente, quel(s) est (sont) le(s) facteur(s) de risque de candidose ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 2****QUESTION N° 7 :**

Quelle est la classe thérapeutique de chaque antibiotique prescrit ?

QUESTION N° 8 :

Quelle est l'indication du métronidazole dans ce contexte ?

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

Mme H., française de 32 ans, est en mission au Vietnam depuis 2 mois pour une association humanitaire. Avant son départ, elle a été vaccinée contre la grippe saisonnière. Pour son travail, elle fréquente souvent les marchés où elle est au contact de différentes espèces animales (volailles, rongeurs). Depuis 48 heures elle a une fièvre à 40°C, des myalgies, des céphalées et une dyspnée. Devant la dégradation de son état clinique, elle est hospitalisée.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A quelle famille appartiennent les virus grippaux ?
Quels sont les différents genres des virus grippaux infectant l'Homme ?
Quel est le genre impliqué dans les pandémies ?

QUESTION N° 2 :

Décrire la structure des particules de virus grippaux.

QUESTION N° 3 :

Expliquer la nature des variations génétiques des virus grippaux.

QUESTION N° 4 :

Quelles sont les conséquences de ces variations génétiques sur l'épidémiologie des infections par les virus grippaux ?

QUESTION N° 5 :

Dans le cas de Mme H., quel diagnostic doit être évoqué ? Justifier.
Quels prélèvements sont à réaliser pour en faire le diagnostic ?
Quelles techniques de diagnostic seront mises en œuvre sur ces échantillons biologiques ?

QUESTION N° 6 :

Quels sont les antiviraux pouvant être proposés à cette patiente ?
Quel est leur mécanisme d'action ? Quand doit être instauré ce traitement ?

Enoncé

Madame F., 44 ans, est amenée aux urgences par le SAMU pour une tentative d'autolyse médicamenteuse. Il y a 1 heure environ à son retour du travail, son mari la retrouve inanimée, sur le sol de la salle à manger. Plusieurs boîtes vides de clomipramine et de bromazépam ont été retrouvées sur la table de cette pièce. Il n'a pas été possible d'évaluer la quantité de médicaments ingérés.

L'examen clinique réalisé par le médecin des urgences montre un état comateux peu réactif, calme, sans déficit moteur périphérique. Il existe une mydriase bilatérale peu réactive. La fréquence cardiaque est de 100 battements/min, la fréquence respiratoire de 14 cycles/min, la pression artérielle à 95/70 mm de Hg et la température corporelle à 37,0°C.

Le résultat de la recherche dans le sang d'antidépresseurs tricycliques et de benzodiazépines est positif.

Questions

QUESTION N° 1 :

A quel syndrome peut être rattachée la mydriase constatée chez Madame F. ?

Quelle classe thérapeutique peut être responsable de ce syndrome ?

Quels signes cliniques sont susceptibles de se manifester dans le cadre de ce syndrome ?

QUESTION N° 2 :

Quels sont les principaux troubles neurologiques qui peuvent être rencontrés dans une intoxication par la clomipramine prise isolément ? Sont-ils identiques ou différents lors d'intoxication mixte (clomipramine et bromazépam) dans ce cas ?

QUESTION N° 3 :

Quels sont les signes cardiaques qui peuvent être redoutés chez Madame F. ?

A quel(s) médicament(s) peuvent-ils être attribués ?

QUESTION N° 4 :

Peu de temps après sa prise en charge médicale, des troubles cardiaques apparaissent brutalement chez Madame F.

En parallèle du traitement de ces troubles cardiaques, quelles sont les grandes lignes du traitement symptomatique d'urgence et du suivi cardiaque à mettre en œuvre dans le cas de Madame F. ?

QUESTION N° 5 :

L'interne en médecine évoque l'administration en urgence de l'antidote du bromazépam.

Quel est cet antidote ? Quel est son mécanisme d'action ?

Ce traitement est-il adapté dans le cas de Madame F. ? Justifier.

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

Un patient de 62 ans, hypertendu et porteur d'une fibrillation auriculaire, est traité depuis 8 ans par :

- flécaïnide 100 mg, 2 cp/j,
- warfarine, 9 mg/j, permettant l'équilibre de ce patient dans la zone thérapeutique,
- losartan 100 mg, 1/2 cp/j.

Suite à une infection broncho-pulmonaire, le patient est traité par clarithromycine 2 g/j et un antitussif.

Après 7 jours de traitement, il présente une stomatite mycosique l'amenant à prendre du miconazole (Daktarin® 2 % gel buccal).

Deux jours plus tard, le patient est hospitalisé en urgence : il présente une hémorragie cérébrale.

L'INR est à 12 (vérifié à 13).

L'examen clinique ne retrouve pas d'autre localisation hémorragique.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A quelles classes thérapeutiques appartiennent les médicaments prescrits au patient ?

QUESTION N° 2 :

Définir l'INR et expliquer comment il est déterminé.

Pour quelle indication ce patient est-il traité par warfarine ?

Quelle est la zone thérapeutique recherchée chez ce patient ?

QUESTION N° 3 :

Quelle doit être la prise en charge thérapeutique de ce patient à son admission au service d'urgence ?

Expliquer succinctement les mécanismes d'action du (des) médicament(s) utilisé(s) pour cette prise en charge.

Quels sont les aspects réglementaires liés à l'utilisation du (des) médicament(s) prescrit(s) ?

QUESTION N° 4 :

Quelle est l'origine probable du surdosage en AVK chez ce patient ?

QUESTION N° 5 :

Citer 3 éléments que doit connaître un patient pour gérer son traitement par warfarine.

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

Mr A., 23 ans, présente depuis l'âge de 14 ans une comitialité temporale gauche qualifiée de "pharmacorésistante" (plusieurs schémas thérapeutiques lui ont été successivement prescrits sans qu'une disparition totale et prolongée des crises n'ait été obtenue).

Le traitement actuel consiste en trois médicaments prescrits depuis plusieurs années :

- carbamazépine (Tégrétol[®] 400 LP), 1 cp matin et soir
- vigabatrin (Sabril[®]), 5 cps par jour
- valproate de sodium (Dépakine[®] Chrono 500 mg), 1 cp matin, midi et soir au cours des repas.

Récemment, la lamotrigine (Lamictal[®]) a été introduite à la posologie de 1 cp de 25 mg, 1 j sur 2 pendant 2 semaines puis 1 cp de 25 mg/j pendant 2 semaines. La posologie est ensuite augmentée par palier de 25 mg/j chaque semaine jusqu'à atteindre 100 mg/j.

Mr A. est hospitalisé en neurologie car, depuis quelques jours, il présente des crises répétées et des vomissements fréquents.

Un bilan biologique sanguin est effectué. Les résultats sont :

PI Sodium : 138 mmol/L

PI Potassium : 4,1 mmol/L

PI Chlorure : 102 mmol/L

Se ALAT : 21 UI/L

Se ASAT : 14 UI/L

Se GGT : 113 UI/L

Se LDH : 121 UI/L

Se Urée : 4,3 mmol/L

Se Créatinine : 94 µmol/L

Sg Erythrocytes : 4,3 T/L

Sg Hématocrite : 41 %

Sg Hémoglobine : 137 g/L

Sg VGM : 96,6 fL

Sg Thrombocytes : 183 G/L

Sg Leucocytes : 6,3 G/L

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutrophiles : 47,6 %

polynucléaires éosinophiles : 3,6 %

polynucléaires basophiles : 0,5 %

lymphocytes : 41,2 %

monocytes : 7,1 %

PI Activité du complexe prothrombinique : 98 %.

Questions**QUESTION N° 1 :**

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

Quel(s) est (sont) parmi les médicaments prescrits à ce patient, celui (ceux) qui fait (font) l'objet d'un suivi des concentrations plasmatiques ?

Proposition de réponse

Carbamazépine et valproate de sodium.

QUESTION N° 2 :

Quelle est votre hypothèse concernant l'origine des symptômes qui ont justifié l'hospitalisation de ce patient ? Justifier.

Proposition de réponse

La survenue des crises témoigne d'une inefficacité du traitement.

Les vomissements fréquents se sont accompagnés d'une diminution de la quantité de médicaments absorbée (sous-dosage).

Par rapport à l'historique médicamenteux, ces vomissements sont très certainement consécutifs à l'introduction récente de la lamotrigine. Le valproate de sodium peut être aussi responsable de troubles digestifs mais ceux-ci cèdent souvent après quelques jours de traitement (or ce patient prend de la Dépakine[®] depuis plusieurs années).

QUESTION N° 3 :

Justifier la progression posologique de la lamotrigine.

Proposition de réponse

La lamotrigine doit toujours être introduite progressivement pour minimiser le risque d'effets indésirables cutanés graves.

De plus, le valproate de sodium inhibe le métabolisme de la lamotrigine et augmente donc ses effets indésirables.

QUESTION N° 4 :

Quelles perturbations biologiques sont observées ?

Pour chacune, quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) probable(s) ?

Justifier la détermination de l'activité du complexe prothrombinique et commenter la valeur obtenue.

Proposition de réponse

Une augmentation importante et isolée de gamma-GT est à noter : la carbamazépine est très certainement responsable de cette augmentation (une prise régulière de boisson alcoolisée peut être recherchée).

L'évaluation de l'activité du complexe prothrombinique est importante dans le suivi des traitements par acide

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

valproïque, ce médicament pouvant provoquer une altération de la fonction hépatique.
L'activité du complexe prothrombinique est ici normale (comprise entre 70 et 100 %).

QUESTION N° 5 :

Préciser le mécanisme d'action des quatre médicaments.

Proposition de réponse

- Carbamazépine et acide valproïque : blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
(pour l'acide valproïque, il a été également proposé une augmentation de la synthèse et/ou une diminution de la dégradation du GABA)
- Vigabatrin : inhibiteur de la GABA transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA ("acide aminé inhibiteur")
- Lamotrigine : inhibition de la libération de glutamate (acide aminé "excitateur") et blocage des canaux sodiques voltage-dépendants

QUESTION N° 6 :

Parmi le(s) médicament(s) prescrit(s), lequel (lesquels) est (sont) inducteur(s) enzymatique(s) ?
Lequel (lesquels) est (sont) inhibiteur(s) enzymatique(s) ?

Proposition de réponse

Inducteur enzymatique : carbamazépine
(Auto-inducteur enzymatique : lamotrigine)

Inhibiteur enzymatique : valproate de sodium

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

Madame S., 80 ans, diabétique, présente dans ses antécédents des polypes sigmoïdiens.

Au décours d'une chirurgie digestive lourde, une fistule de l'intestin grêle est diagnostiquée et fait l'objet d'une nouvelle intervention chirurgicale.

Du fait de complications infectieuses, un cathéter central est mis en place. Un traitement antibiotique probabiliste par ceftriaxone et métronidazole par voie injectable est instauré.

Un écoulement purulent de la fistule est prélevé.

Le résultat de l'examen de l'écoulement est :

" Présence de très nombreuses colonies de *Candida albicans* ".

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quels sont les éléments fongiques mis en évidence lors du diagnostic mycologique direct de *Candida albicans* ?

Proposition de réponse

- Levures, Blastospores +++
- Eventuellement pseudofilaments

QUESTION N° 2 :

Citer un milieu de culture habituellement utilisé en mycologie médicale pour isoler cette levure.

Proposition de réponse

Milieu de Sabouraud + antibiotique (chloramphénicol, gentamicine, ...)

Milieus chromogènes (ID albicans[®], chromagar, ...)

QUESTION N° 3 :

Citer deux techniques actuelles permettant d'identifier *Candida albicans* à partir de la culture obtenue.

Proposition de réponse

- Spectrométrie de masse (MALDI-TOF)
- Assimilation des sucres et des bases azotées (auxanogrammes et zymogrammes : galeries d'identification)
- Agglutination de particules de latex (Bichrolatex[®])

QUESTION N° 4 :

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

Quel examen biologique permet de révéler une dissémination de la candidose par voie sanguine ?

Proposition de réponse

Hémocultures (flacons pour recherche mycologique) à répéter plusieurs fois en cas de négativité

QUESTION N° 5 :

Citer trois antifongiques systémiques qui peuvent être prescrits chez cette patiente.

Proposition de réponse

- échinocandines : caspofungine, micafungine
- fluconazole
- amphotéricine B par voie IV
- voriconazole

QUESTION N° 6 :

Chez cette patiente, quel(s) est (sont) le(s) facteur(s) de risque de candidose ?

Proposition de réponse

Diabète
Antibiothérapie à large spectre
Cathéter central
Chirurgie digestive lourde

QUESTION N° 7 :

Quelle est la classe thérapeutique de chaque antibiotique prescrit ?

Proposition de réponse

ceftriaxone : céphalosporines de 3^{ème} génération
métronidazole : nitro-imidazolés

QUESTION N° 8 :

Quelle est l'indication du métronidazole dans ce contexte ?

Proposition de réponse

Spectre d'activité : bactéries anaérobies d'origine digestive

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N°

Enoncé

Mme H., française de 32 ans, est en mission au Vietnam depuis 2 mois pour une association humanitaire. Avant son départ, elle a été vaccinée contre la grippe saisonnière. Pour son travail, elle fréquente souvent les marchés où elle est au contact de différentes espèces animales (volailles, rongeurs). Depuis 48 heures elle a une fièvre à 40°C, des myalgies, des céphalées et une dyspnée. Devant la dégradation de son état clinique, elle est hospitalisée.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A quelle famille appartiennent les virus grippaux ?

Quels sont les différents genres des virus grippaux infectant l'Homme ?

Quel est le genre impliqué dans les pandémies ?

Proposition de réponse

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*.

Trois genres de virus grippaux infectent l'Homme : les *Influenzavirus* A, B et C.

Les virus du genre *Influenzavirus* A sont impliqués dans les pandémies.

QUESTION N° 2 :

Décrire la structure des particules de virus grippaux.

Proposition de réponse

- Le génome est constitué de 7 ou 8 segments d'ARN monocaténaire de polarité négative. Chaque segment est entouré d'une capside de symétrie hélicoïdale.

- Sur sa partie interne, l'enveloppe est tapissée de protéine de matrice M1.

- Ces virus sont enveloppés. Trois types de protéines sont enchassés dans l'enveloppe : l'hémagglutinine, la neuraminidase et la protéine M2.

QUESTION N° 3 :

Expliquer la nature des variations génétiques des virus grippaux.

Proposition de réponse

Variations génétiques :

- réassortiments génomiques (échanges de segments) conduisant à l'expression de nouvelles hémagglutinines et/ou neuraminidases ;

- mutations sur les différents segments conduisant potentiellement à des variations antigéniques pouvant

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

s'accumuler avec le temps.

QUESTION N° 4 :

Quelles sont les conséquences de ces variations génétiques sur l'épidémiologie des infections par les virus grippaux ?

Proposition de réponse

Deux types de conséquences :

- Evolution progressive des antigènes de surface des souches responsables des épidémies annuelles (une immunité partielle persiste dans la population) ;
- Acquisition de nouvelles protéines de surface des souches responsables de pandémies du fait de l'absence d'immunité de la population.

QUESTION N° 5 :

Dans le cas de Mme H., quel diagnostic doit être évoqué ? Justifier.

Quels prélèvements sont à réaliser pour en faire le diagnostic ?

Quelles techniques de diagnostic seront mises en oeuvre sur ces échantillons biologiques ?

Proposition de réponse

Le diagnostic de grippe aviaire doit être évoqué chez Mme H. du fait de la localisation géographique, de l'exposition (volailles), de la vaccination pour la grippe communautaire et du syndrome grippal sévère.

Les prélèvements sont :

- Prélèvements respiratoires de sécrétions nasopharyngées ou de liquide de lavage broncho-alvéolaire.

Les techniques de diagnostic mises en oeuvre sont :

- recherche d'antigènes viraux (par immunofluorescence, immuno-enzymologie ou immunochromatographie) ;
 - recherche du génome viral par PCR (RT-PCR ou PCR-multiplexe) sur les mêmes types de prélèvements.
- Les deux types de méthodes permettent de sous-typer les souches de virus grippaux.

(La sérologie n'a pas d'indication dans le diagnostic de grippe)

QUESTION N° 6 :

Quels sont les antiviraux pouvant être proposés à cette patiente ?

Quel est leur mécanisme d'action ? Quand doit être instauré ce traitement ?

Proposition de réponse

Traitement : oseltamivir (Tamiflu®) ou zanamivir (Relenza®)

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

Mécanisme d'action : agents inhibiteurs de la neuraminidase virale qui sont actifs sur les virus influenza A et B. Traitement à instaurer dans les 24-48 h après l'apparition des premiers symptômes cliniques.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N°

Enoncé

Madame F., 44 ans, est amenée aux urgences par le SAMU pour une tentative d'autolyse médicamenteuse. Il y a 1 heure environ à son retour du travail, son mari la retrouve inanimée, sur le sol de la salle à manger. Plusieurs boîtes vides de clomipramine et de bromazépam ont été retrouvées sur la table de cette pièce. Il n'a pas été possible d'évaluer la quantité de médicaments ingérés.

L'examen clinique réalisé par le médecin des urgences montre un état comateux peu réactif, calme, sans déficit moteur périphérique. Il existe une mydriase bilatérale peu réactive. La fréquence cardiaque est de 100 battements/min, la fréquence respiratoire de 14 cycles/min, la pression artérielle à 95/70 mm de Hg et la température corporelle à 37,0°C.

Le résultat de la recherche dans le sang d'antidépresseurs tricycliques et de benzodiazépines est positif.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A quel syndrome peut être rattachée la mydriase constatée chez Madame F. ?

Quelle classe thérapeutique peut être responsable de ce syndrome ?

Quels signes cliniques sont susceptibles de se manifester dans le cadre de ce syndrome ?

Proposition de réponse

C'est un syndrome anticholinergique ou "*atropine-like*" observé avec les antidépresseurs tricycliques de type imipraminique.

Le syndrome anticholinergique est un syndrome précoce, d'intérêt diagnostique, caractérisé par :

- mydriase,
- sécheresse des muqueuses (bouche, œil),
- troubles de la conscience,
- rétention urinaire,
- constipation,
- tachycardie sinusale.

QUESTION N° 2 :

Quels sont les principaux troubles neurologiques qui peuvent être rencontrés dans une intoxication par la clomipramine prise isolément ? Sont-ils identiques ou différents lors d'intoxication mixte (clomipramine et bromazépam) dans ce cas ?

Proposition de réponse

Dans le cas d'une intoxication pure par clomipramine, on observe habituellement un coma peu profond, agité, avec syndrome pyramidal (hypertonie, hyper-réflexie, signe de Babinski bilatéral), des convulsions.

Les signes neurologiques diffèrent selon qu'il s'agit d'une intoxication pure imipraminique ou d'une

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

poly-intoxication médicamenteuse.

Dans le cas de l'intoxication par association d'imipraminique et de benzodiazépine, on observe un coma calme, hypotonique, avec hyporéflexie et de rares convulsions.

QUESTION N° 3 :

Quels sont les signes cardiaques qui peuvent être redoutés chez Madame F. ?

A quel(s) médicament(s) peuvent-ils être attribués ?

Proposition de réponse

- Les imipraminiques sont des toxiques myocardiques directs qui sont responsables de modifications de l'ECG (tachycardie sinusale, troubles de la conduction par effet stabilisant de membrane = allongement de l'espace QT et du complexe QRS, troubles de l'excitabilité = extrasystoles ventriculaires, tachycardie, fibrillation ventriculaire).
- En outre, ils peuvent entraîner des troubles hémodynamiques (hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire, choc cardiogénique, arrêt cardiorespiratoire possible).

QUESTION N° 4 :

Peu de temps après sa prise en charge médicale, des troubles cardiaques apparaissent brutalement chez Madame F.

En parallèle du traitement de ces troubles cardiaques, quelles sont les grandes lignes du traitement symptomatique d'urgence et du suivi cardiaque à mettre en oeuvre dans le cas de Madame F. ?

Proposition de réponse

Les grandes lignes du traitement symptomatique d'urgence sont :

- administration d'un soluté de remplissage (si hypovolémie, choc circulatoire) et de catécholamines (si collapsus)
- monitoring cardiaque (ECG)
- oxygénation au masque, si besoin intubation
- mise en place d'une sonde vésicale si besoin

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

L'interne en médecine évoque l'administration en urgence de l'antidote du bromazépam.

Quel est cet antidote ? Quel est son mécanisme d'action ?

Ce traitement est-il adapté dans le cas de Madame F. ? Justifier.

Proposition de réponse

L'antidote des benzodiazépines est le flumazénil.

C'est un antagoniste pur et spécifique des benzodiazépines au niveau des récepteurs cérébraux, sans effet pharmacologique propre (administré par voie IV).

L'administration de flumazénil est donc contre-indiquée dans le cas de Madame F.

Dans le cas d'une intoxication polymédicamenteuse associant une benzodiazépine et un antidépresseur tricyclique, l'antagonisme de l'effet des benzodiazépines par le flumazénil peut favoriser la survenue de crises convulsives et de troubles du rythme (notamment ventriculaires).

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

Un patient de 62 ans, hypertendu et porteur d'une fibrillation auriculaire, est traité depuis 8 ans par :

- flécaïnide 100 mg, 2 cp/j,
- warfarine, 9 mg/j, permettant l'équilibre de ce patient dans la zone thérapeutique,
- losartan 100 mg, 1/2 cp/j.

Suite à une infection broncho-pulmonaire, le patient est traité par clarithromycine 2 g/j et un antitussif.

Après 7 jours de traitement, il présente une stomatite mycosique l'amenant à prendre du miconazole (Daktarin® 2 % gel buccal).

Deux jours plus tard, le patient est hospitalisé en urgence : il présente une hémorragie cérébrale.

L'INR est à 12 (vérifié à 13).

L'examen clinique ne retrouve pas d'autre localisation hémorragique.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A quelles classes thérapeutiques appartiennent les médicaments prescrits au patient ?

Proposition de réponse

flécaïnamide : anti-arythmique de classe 1 ;
warfarine : anticoagulant oral, antivitamine K coumarinique ;
losartan : antihypertenseur, antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ;
clarithromycine : antibiotique, macrolide ;
miconazole : antimycosique azolé.

QUESTION N° 2 :

Définir l'INR et expliquer comment il est déterminé.

Pour quelle indication ce patient est-il traité par warfarine ?

Quelle est la zone thérapeutique recherchée chez ce patient ?

Proposition de réponse

L'INR (*International Normalized Ratio*) est obtenu en calculant le rapport (Temps de Quick (TQ) du plasma patient / TQ du plasma témoin), élevé à la puissance ISI (*International Standardized Index*), propre à chaque système analytique (réactif et automate). L'ISI est fourni par le fabricant. Pour ce patient, l'indication du traitement anticoagulant par warfarine est la prévention d'une embolie d'origine cardiaque liée à la fibrillation auriculaire.

La zone thérapeutique recherchée est un INR compris entre 2 et 3.

QUESTION N° 3 :

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

Quelle doit être la prise en charge thérapeutique de ce patient à son admission au service d'urgence ?
Expliquer succinctement les mécanismes d'action du (des) médicament(s) utilisé(s) pour cette prise en charge.

Quels sont les aspects réglementaires liés à l'utilisation du (des) médicament(s) prescrit(s) ?

Proposition de réponse

* La prise en charge comprend :

- arrêt de prise de warfarine, l'INR à 12 signifiant un surdosage
- traitement du surdosage par l'administration IV de concentré de complexe prothrombinique (CCP ou PPSB)

La prescription n'est justifiée qu'en cas de nécessité d'antagonisation immédiate (saignement grave actif comme c'est le cas chez ce patient)

- et administration de vitamine K1 (voie orale ou IV lente).

* Le concentré de complexe prothrombinique apporte directement les facteurs vitamine K-dépendants déficitaires et est immédiatement actif.

La vitamine K1 agit en quelques heures en restaurant la synthèse des facteurs vitamine K-dépendant fonctionnels (gamma-carboxylés).

* Aspect réglementaire : Le PPSB est un Médicament Dérivé du Sang (MDS), soumis à la traçabilité.

QUESTION N° 4 :

Quelle est l'origine probable du surdosage en AVK chez ce patient ?

Proposition de réponse

La clarythromycine et le miconazole interagissent sur la pharmacocinétique des AVK, au niveau de leur métabolisme par les cytochromes P450.

Ils augmentent l'exposition sanguine au médicament.

Ils potentialisent l'effet anticoagulant des AVK et donc le risque hémorragique.

QUESTION N° 5 :

Citer 3 éléments que doit connaître un patient pour gérer son traitement par warfarine.

Proposition de réponse

Le patient doit connaître notamment :

- les signes annonciateurs d'un surdosage ;
- la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ;

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

- les risques liés à l'automédication et à l'alimentation ;

- l'indication pour laquelle son traitement anticoagulant a été prescrit et l'INR cible ;
- la réalisation de contrôles de l'INR à intervalles réguliers et les modalités d'ajustement des posologies en fonction du résultat de l'INR ;

- la nécessité de signaler son traitement anticoagulant à tout professionnel de santé ;
- les principes de l'utilisation et de la mise à jour de son carnet de surveillance (surveillance de l'INR, ...).