

## Enoncé

M<sup>me</sup> C, 35 ans, 45 kg, a été transplantée d'un rein il y a trois mois. Son traitement oral immunosuppresseur est le suivant :

mycophénolate mofétil : 2000 mg/j

tacrolimus : 4 mg/j

prednisone : 10 mg/j

Les résultats du bilan biochimique prescrit sont les suivants :

PI Potassium : 4,3 mmol/L

PI Chlorure : 104 mmol/L

PI Bicarbonate : 23 mmol/L

PI Calcium : 2,50 mmol/L

PI Phosphate : 0,90 mmol/L

PI Urée : 9,3 mmol/L

PI Créatinine : 110 µmol/L

Se Protéines : 72 g/L

PI Glucose : 4,8 mmol/L

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Quel est le mécanisme d'action des immunosuppresseurs prescrits à cette patiente ?

### QUESTION N° 2 :

Sur quel paramètre pharmacocinétique adapte-t-on la dose de tacrolimus chez un patient transplanté rénal ? Justifier.

### QUESTION N° 3 :

Quels sont les autres immunosuppresseurs pouvant être utilisés par voie orale en transplantation d'organe ? Préciser leur mécanisme d'action immunosuppressive.

### QUESTION N° 4 :

Interpréter le bilan biologique en précisant les valeurs usuelles en cas d'anomalie biologique. Calculer et interpréter la clairance de la créatinine.

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES****Dossier N° 1****QUESTION N° 5 :**

Quelle(s) étiologie(s) peut (peuvent) être évoquée(s) devant ces anomalies biologiques ?

**QUESTION N° 6 :**

Quelques semaines plus tard, une candidose oropharyngée est diagnostiquée chez cette patiente. Son médecin lui prescrit du fluconazole à la posologie de 200 mg par jour. Quelle doit être la conduite à tenir lors de l'instauration du fluconazole chez cette patiente ? Justifier.

## Enoncé

Madame U. travaille dans un club touristique au Maroc. Depuis 15 jours, elle est fatiguée, a des nausées, des douleurs abdominales et une fièvre à 38,3 °C. Elle consulte le médecin du club qui constate la présence d'un ictère cutanéomuqueux et prescrit des examens biologiques dont les résultats sont les suivants :

Se ALAT : 500 UI/L

Se ASAT : 300 UI/L

Se Bilirubine totale : 80 µmol/L

Sg Erythrocytes : 5,0 T/L

Sg Leucocytes : 9,0 G/L

Marqueurs virologiques sériques :

Ag HBs : négatif

IgG anti-HBs : 130 UI/L

Ac totaux anti-HBc : négatif

Ac anti-HCV : négatif

IgM anti-HAV : positif

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Interpréter les résultats biologiques de Madame U.  
Quel diagnostic peut être évoqué ?  
Justifier par les arguments cliniques et biologiques.

### QUESTION N° 2 :

Préciser la classification et la structure de l'agent pathogène en cause.

### QUESTION N° 3 :

Quelle est l'épidémiologie (répartition géographique, réservoir, transmission) de l'infection par cet agent pathogène ?

### QUESTION N° 4 :

Quelles sont les évolutions possibles de cette infection ?

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

Dossier N° 2

**QUESTION N° 5 :**

Décrire la mesure spécifique qui aurait pu permettre d'éviter l'infection chez cette patiente ?  
Selon quelles modalités ?

## Enoncé

Un homme de 70 ans (92 kg), hypertendu, diabétique, est amené aux urgences par les pompiers suite à une violente douleur thoracique entraînant une dyspnée. Le bilan radiologique révèle une fracture spontanée de plusieurs côtes et de multiples lacunes osseuses diffuses. Le patient décrit à l'interrogatoire une asthénie depuis plusieurs mois et des douleurs invalidantes résistantes aux antalgiques.

Les résultats du bilan biologique sont les suivants :

Sg Erythrocytes : 3,9 T/L

Sg Hémoglobine : 109 g/L

Sg Hématocrite : 0,33

Sg Plaquettes : 155 G/L

Sg Leucocytes : 5,1 G/L

Réticulocytes : 1 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 53 %

Polynucléaires éosinophiles : 2 %

Polynucléaires basophiles : 0 %

Lymphocytes : 40 %

Monocytes : 5 %

PI Sodium : 138 mmol/L

PI Potassium : 3,7 mmol/L

PI Calcium : 2,9 mmol/L

PI Créatinine : 155 µmol/L

Se Protéines : 95 g/L

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Commenter le bilan biologique.

### QUESTION N° 2 :

Au vu du tableau clinico-biologique de ce patient, quel est le diagnostic le plus probable ?  
Justifier la réponse.

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

Quels sont les prélèvements et les examens biologiques à réaliser, à visée diagnostique ou pronostique, en lien avec son admission à l'hôpital ? Quels sont les résultats attendus ?

**QUESTION N° 4 :**

Un traitement par biphosphonates est proposé. Quel est leur mode d'action ?

**QUESTION N° 5 :**

Le patient est traité par thalidomide.

Quels sont les principaux effets pharmacologiques du thalidomide ?

Citer 3 (et seulement 3) effets indésirables graves du thalidomide.

**QUESTION N° 6 :**

Une embolie pulmonaire est diagnostiquée chez ce patient. Un traitement par héparine sodique par voie intraveineuse continue est instauré.

Quelle surveillance biologique faut-il mettre en place (examens, fréquences) ? Quels sont les résultats attendus ?

## Enoncé

Monsieur K., âgé de 65 ans (1,70 m, 80 kg) est suivi pour une insuffisance rénale chronique depuis plusieurs années. Les résultats d'un bilan biologique réalisé suite à une consultation sont les suivants :

PI Sodium : 140 mmol/L

PI Potassium : 6,2 mmol/L

PI Calcium : 1,70 mmol/L

PI Phosphate : 3,10 mmol/L

PI Urée : 29,0 mmol/L

PI Créatinine : 600 µmol/L

Se Albumine : 40 g/L

Sg Hémoglobine : 80 g/L

PI PTH : 600 pg/mL (Valeurs usuelles : 10-65 pg/mL)

PI 25-OH vitamine D : 7 ng/mL (Valeurs souhaitables : 30-60 ng/mL)

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Estimer la fonction rénale de ce patient. En déduire le stade d'insuffisance rénale.

### QUESTION N° 2 :

Interpréter la kaliémie. Expliquer le(s) mécanisme(s) en cause.

### QUESTION N° 3 :

Interpréter la valeur de l'hémoglobine de ce patient. Expliquer le(s) mécanisme(s) en cause.

### QUESTION N° 4 :

Expliquer l'augmentation de la concentration plasmatique de parathormone chez ce patient.

### QUESTION N° 5 :

Dans ce contexte, quelle(s) complication(s) osseuse(s) peut (peuvent) être envisagée(s) ?

### QUESTION N° 6 :

Indiquer les modalités de prise en charge médicamenteuse des perturbations phosphocalciques.

## Enoncé

Une femme de 45 ans est adressée par son médecin traitant à un rhumatologue en raison de douleurs articulaires symétriques bilatérales au niveau des mains, persistant depuis quelques mois. Parmi ses antécédents médicaux, on relève une hypertension artérielle non traitée. Elle n'a pas d'antécédent chirurgical particulier, hormis une appendicectomie à l'âge de 17 ans. Les résultats du bilan biologique réalisé suite à la consultation sont les suivants :

Sg Leucocytes : 6,2 G/L

dont polynucléaires neutrophiles 3,4 G/L, lymphocytes 2,6 G/L

Sg Hémoglobine : 135 g/L

Sg Plaquettes : 189 G/L

Se ASAT : 30 UI/L

Se ALAT : 35 UI/L

PI Glucose : 4,0 mmol/L

PI Créatinine : 95  $\mu$ mol/L

DFG (CKD-EPI) : 63 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h) : 20 mm

Se CRP : 19 mg/L

Anticorps anti-nucléaires positifs au 1/160<sup>e</sup>, fluorescence mouchetée

Facteurs rhumatoïdes : 154 U/mL (N < 20 U/mL)

Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés : 68 U/mL (N < 20 U/mL)

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Quel est le diagnostic le plus probable ? Justifier.

### QUESTION N° 2 :

Décrire le principe des techniques permettant le dosage des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés et des facteurs rhumatoïdes.

Quel est l'intérêt diagnostique de la recherche des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés par rapport aux facteurs rhumatoïdes ?

### QUESTION N° 3 :

En première intention, quel traitement de fond va être proposé à cette patiente pour ses arthralgies ? Quelles sont les modalités d'administration ?

**QUESTION N° 4 :**

A l'occasion d'une consultation de suivi, 6 mois après le début du traitement, les résultats de l'hémogramme sont les suivants :

Sg Erythrocytes : 3,07 T/L

Sg Hémoglobine : 108 g/L

Sg Hématocrite : 33,2 %

Sg Plaquettes : 158 G/L

Sg Leucocytes : 5,6 G/L

dont polynucléaires neutrophiles 51 %, éosinophiles 1 %, basophiles 0 %, lymphocytes 41 %, monocytes 7 %

Réticulocytes : 2 %

Caractériser l'anomalie de l'hémogramme.

Quelle en est la cause la plus probable et comment aurait-elle dû être évitée ?

**QUESTION N° 5 :**

Après 10 mois et malgré l'augmentation de la posologie du traitement de fond, la progression de la maladie est insuffisamment contrôlée. L'adalimumab est prescrit en association avec le traitement de fond précédent.

a) Qu'est-ce que l'adalimumab ?

b) Quelle maladie infectieuse bactérienne doit être exclue avant l'instauration du traitement ? Par quel test biologique ?

c) Que met en évidence ce test ?

**QUESTION N° 6 :**

En cas de résultat positif de cet examen même en l'absence de symptômes liés, quel traitement doit être instauré avant traitement par adalimumab ? Préciser les médicaments et la durée.

## Énoncé

Mme C, 35 ans, 45 kg, a été transplantée d'un rein il y a trois mois. Son traitement oral immunosuppresseur est le suivant :

- mycophénolate mofétil : 2000 mg/j
- tacrolimus : 4 mg/j
- prednisone : 10 mg/j

Les résultats du bilan biochimique prescrit sont les suivants :

PI Potassium : 4,3 mmol/L

PI Chlorure : 104 mmol/L

PI Bicarbonate : 23 mmol/L

PI Calcium : 2,50 mmol/L

PI Phosphate : 0,90 mmol/L

PI Urée : 9,3 mmol/L

PI Créatinine : 110 µmol/L

Se Protéines : 72 g/L

PI Glucose : 4,8 mmol/L

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Quel est le mécanisme d'action des immunosuppresseurs prescrits à cette patiente ?

#### Proposition de réponse

- Mycophénolate : l'acide mycophénolique (MPA), métabolite actif du mycophénolate mofétil, est un inhibiteur puissant de l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme indispensable à la synthèse de novo des purines. L'effet fonctionnellement sélectif du MPA sur le système immunitaire vient de la dépendance des cellules T et B pour la voie de synthèse de novo par rapport à la voie alterne de biosynthèse purique qui passe par l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase.
- Tacrolimus : inhibiteur de la calcineurine, supprimant l'activation des lymphocytes T, la prolifération T dépendante des lymphocytes B, la production de lymphokines (IL-2) et l'expression du récepteur de l'IL-2.
- Prednisone : Outre leurs effets anti-inflammatoires (par inhibition - entre autres - de la synthèse de cytokines) les glucocorticoïdes stimulent la synthèse d'inhibiteurs de facteurs de transcription (ex : NF-KappaB) et contrôlent l'activation de nombreux gènes dans les lymphocytes. Ils possèdent également un effet lymphopéniant périphérique rapide.

### QUESTION N° 2 :

Sur quel paramètre pharmacocinétique adapte-t-on la dose de tacrolimus chez un patient transplanté rénal ? Justifier.

#### Proposition de réponse

1520

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

### Dossier N° 1

La dose de tacrolimus est adaptée en fonction de la concentration de tacrolimus dans le sang total avant la prise suivante (concentration résiduelle).

La concentration résiduelle en tacrolimus reflète l'AUC (aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps). L'AUC est un marqueur prédictif du rejet aigu et de la toxicité du tacrolimus.

#### QUESTION N° 3 :

Quels sont les autres immunosuppresseurs pouvant être utilisés par voie orale en transplantation d'organe ? Préciser leur mécanisme d'action immunosuppressive.

##### Proposition de réponse

Il est possible d'utiliser :

- ciclosporine : inhibiteur de la calcineurine
- sirolimus ou évérolimus : inhibiteurs de la protéine mTOR, après fixation sur la protéine cytosolique NF-KappaB. Ils bloquent la prolifération des lymphocytes T induite par l'interleukine 2.
- azathioprine : antimétabolite inhibiteur de la synthèse des bases puriques par la voie de novo.

#### QUESTION N° 4 :

Interpréter le bilan biologique en précisant les valeurs usuelles en cas d'anomalie biologique. Calculer et interpréter la clairance de la créatinine.

##### Proposition de réponse

Les anomalies biologiques observées sont une hyperurémie (valeurs usuelles : 2,5 à 7,5 mmol/L) et une hypercréatininémie (valeurs usuelles 45 à 105  $\mu$ mol/L).

Le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault (53 mL/min) objective une insuffisance rénale légère à modérée.

Le reste du bilan biologique est normal.

#### QUESTION N° 5 :

Quelle(s) étiologie(s) peut (peuvent) être évoquée(s) devant ces anomalies biologiques ?

##### Proposition de réponse

L'insuffisance rénale peut être due aux médicaments (néphrotoxicité du tacrolimus) ou à un épisode de rejet débutant.

#### QUESTION N° 6 :

Quelques semaines plus tard, une candidose oropharyngée est diagnostiquée chez cette patiente.

Son médecin lui prescrit du fluconazole à la posologie de 200 mg par jour.

Quelle doit être la conduite à tenir lors de l'instauration du fluconazole chez cette patiente ? Justifier.

1520

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Dossier N° 1**

**Proposition de réponse**

Une réévaluation de la posologie du tacrolimus (réduction de dose) doit être réalisée avec un suivi thérapeutique pharmacologique : dosage sanguin des concentrations résiduelles de tacrolimus et adaptation de posologie si nécessaire.

En effet, le fluconazole est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4. Le tacrolimus est substrat de cette isoenzyme. Il y a donc un risque de surdosage en tacrolimus.

1535

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Dossier N° 2**

**Enoncé**

Madame U. travaille dans un club touristique au Maroc. Depuis 15 jours, elle est fatiguée, a des nausées, des douleurs abdominales et une fièvre à 38,3 °C. Elle consulte le médecin du club qui constate la présence d'un ictère cutanéomuqueux et prescrit des examens biologiques dont les résultats sont les suivants :

- Se ALAT : 500 UI/L
- Se ASAT : 300 UI/L
- Se Bilirubine totale : 80 µmol/L
- Sg Erythrocytes : 5,0 T/L
- Sg Leucocytes : 9,0 G/L

Marqueurs virologiques sériques :

- Ag HBs : négatif
- IgG anti-HBs : 130 UI/L
- Ac totaux anti-HBc : négatif
- Ac anti-HCV : négatif
- IgM anti-HAV : positif

**Questions**

**QUESTION N° 1 :**

Interpréter les résultats biologiques de Madame U.

Quel diagnostic peut être évoqué ? Justifier par les arguments cliniques et biologiques.

**Proposition de réponse**

Les transaminases sont très augmentées, témoins d'une cytolyse hépatique (ALAT > ASAT)

L'hyperbilirubinémie totale peut évoquer une cholestase.

La numération des globules rouges et des globules blancs est normale.

L'absence d'antigène HBs élimine une hépatite B aiguë ou chronique.

La présence d'anticorps anti-HBs (> 10 UI/L) en absence d'anticorps anti-HBc est en faveur d'une immunité protectrice post-vaccinale.

La présence d'IgM anti-HAV signe une hépatite A aiguë.

L'asthénie fébrile et l'ictère, d'apparition récente, associés à une cytolyse hépatique, et la présence d'IgM anti-HAV sont en faveur d'une hépatite A aiguë.

**QUESTION N° 2 :**

Préciser la classification et la structure de l'agent pathogène en cause.

**Proposition de réponse**

1535

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Dossier N°2**

Le virus de l'hépatite A (HAV) appartient à la famille des *Picornaviridae* et au genre *Hepatovirus*.

Il s'agit d'un virus nu (lorsqu'il est présent dans les selles), de petite taille (25 nm environ), à capside icosaédrique, dont le génome est constitué par un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive.

**QUESTION N° 3 :**

Quelle est l'épidémiologie (répartition géographique, réservoir, transmission) de l'infection par cet agent pathogène ?

**Proposition de réponse**

La répartition géographique du virus de l'hépatite A est mondiale mais avec une prévalence plus élevée dans les pays en voie de développement.

Le réservoir est humain avec une transmission interhumaine de type fécale-orale par consommation d'aliments ou d'eau souillés (fruits de mer, légumes et fruits mal lavés) ou par défaut d'hygiène.

De rares cas de transmission par transfusion sanguine ou par relations sexuelles ont été rapportés.

**QUESTION N° 4 :**

Quelles sont les évolutions possibles de cette infection ?

**Proposition de réponse**

- Le plus souvent guérison spontanée sans séquelle
- Rares hépatites fulminantes
- Absence d'évolution vers la chronicité

**QUESTION N° 5 :**

Décrire la mesure spécifique qui aurait pu permettre d'éviter l'infection chez cette patiente ? Selon quelles modalités ?

**Proposition de réponse**

Vaccination contre l'hépatite A.

Modalités vaccinales : 1 injection IM et rappel 6 à 12 mois plus tard (jusqu'à 36 mois à 5 ans selon le vaccin, après la première injection).

### Enoncé

Un homme de 70 ans (92 kg), hypertendu, diabétique, est amené aux urgences par les pompiers suite à une violente douleur thoracique entraînant une dyspnée. Le bilan radiologique révèle une fracture spontanée de plusieurs côtes et de multiples lacunes osseuses diffuses. Le patient décrit à l'interrogatoire une asthénie depuis plusieurs mois et des douleurs invalidantes résistantes aux antalgiques.

Les résultats du bilan biologique sont les suivants :

Sg Erythrocytes : 3,9 T/L

Sg Hémoglobine : 109 g/L

Sg Hématocrite : 0,33

Sg Plaquettes : 155 G/L

Sg Leucocytes : 5,1 G/L

Réticulocytes : 1 %

Formule leucocytaire

Polynucléaires neutrophiles : 53 %

Polynucléaires éosinophiles : 2 %

Polynucléaires basophiles : 0 %

Lymphocytes : 40 %

Monocytes : 5 %

PI Sodium : 138 mmol/L

PI Potassium : 3,7 mmol/L

PI Calcium : 2,9 mmol/L

PI Créatinine : 155  $\mu$ mol/L

Se Protéines : 95 g/L

### Questions

#### QUESTION N° 1 :

Commenter le bilan biologique.

#### Proposition de réponse

- Hémoglobine diminuée, constantes érythrocytaires normales (VGM : 85 fL, TCMH : 28 pg, CCMH : 33 %), réticulocytes non augmentés

Donc anémie normocytaire normochrome arégénérative.

- Numérations des leucocytes et des plaquettes normales, formule leucocytaire normale (après calculs en valeurs absolues).

- Hypercalcémie, hyperprotéïnémie, insuffisance rénale (augmentation de la créatinine ; clairance de la créatinine : 51 mL/min par la formule de Cockcroft). L'ionogramme est normal.

**QUESTION N° 2 :**

Au vu du tableau clinico-biologique de ce patient, quel est le diagnostic le plus probable ? Justifier la réponse.

**Proposition de réponse**

Homme de 65 ans présentant fractures spontanées et lacunes osseuses, asthénie, douleurs résistantes aux antalgiques, anémie normochrome normocytaire arégénérative, hyperprotéïnémie, hypercalcémie, insuffisance rénale, correspondant aux critères CRAB (*Calcium Renal Anemia Bone*).

Le diagnostic probable est un myélome multiple ou maladie de Kahler.

**QUESTION N° 3 :**

Quels sont les prélèvements et les examens biologiques à réaliser, à visée diagnostique ou pronostique, en lien avec son admission à l'hôpital ? Quels sont les résultats attendus ?

**Proposition de réponse**

Sur prélèvement de moelle osseuse :

- Myélogramme pour rechercher une infiltration plasmocytaire (> 10 %) ou la présence de plasmocytes dystrophiques si leur taux est entre 5 et 10 %
- Caryotype médullaire / FISH : recherche d'anomalies chromosomiques
- Immunophénotypage des plasmocytes médullaires

Sur prélèvement sanguin :

- Electrophorèse des protéines sériques : mise en évidence d'un pic d'allure monoclonale (aigu à base étroite) en région gamma et/ou bêta
- Immuno-fixation des protéines sériques : typage de l'Ig monoclonale
- Dosage des immunoglobulines sériques : diminution possible des autres classes d'immunoglobulines
- Dosage des chaînes légères sériques des immunoglobulines : déséquilibre du ratio kappa / lambda
- Dosage de l'albumine (diminution), de la bêta2-microglobuline (augmentation), et de la LDH (augmentation)

Sur urine de 24 h :

- Protéinurie et recherche de protéine de Bence-Jones (immunofixation des protéines urinaires) pour la mise en évidence et le typage d'une chaîne légère monoclonale

**QUESTION N° 4 :**

Un traitement par biphosphonates est proposé. Quel est leur mode d'action.

**Proposition de réponse**

1628

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Dossier N°3**

Les bisphosphonates sont anti-ostéoclastiques (réduisent la résorption de l'os par les ostéoclastes en inhibant leur activité).

**QUESTION N° 5 :**

Le patient est traité par thalidomide.

Quels sont les principaux effets pharmacologiques du thalidomide ?

Citer 3 (et seulement 3) effets indésirables graves du thalidomide.

**Proposition de réponse**

Le thalidomide a des effets immunomodulateurs et antinéoplasiques.

Principaux effets indésirables (3 parmi les suivants) :

Toxidermie

Leucopénie, lymphopénie

Thrombopénie

Risque thrombo-embolique (veineux et artériel, risque majoré lors d'utilisation associée à une chimiothérapie)

Troubles neurologiques (neuropathies avec des troubles de la sensibilité, ...)

Tératogénicité

**QUESTION N° 6 :**

Une embolie pulmonaire est diagnostiquée chez ce patient. Un traitement par héparine sodique par voie intraveineuse continue est instauré.

Quelle surveillance biologique faut-il mettre en place (examens, fréquences) ? Quels sont les résultats attendus ?

**Proposition de réponse**

Surveillance biologique quotidienne par la mesure de l'activité anti-Xa (0,3 à 0,7 UI/mL) ou du TCA (ratio TCA malade / TCA témoin entre 2 et 3) ; pas d'heure précise du prélèvement du fait de l'IV continue.

Numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant les 3 premières semaines de traitement pour dépister une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2 (du fait du traitement par héparine non fractionnée).

## Enoncé

Monsieur K., âgé de 65 ans (1,70 m, 80 kg) est suivi pour une insuffisance rénale chronique depuis plusieurs années. Les résultats d'un bilan biologique réalisé suite à une consultation sont les suivants :

PI Sodium : 140 mmol/L

PI Potassium : 6,2 mmol/L

PI Calcium : 1,70 mmol/L

PI Phosphate : 3,10 mmol/L

PI Urée : 29,0 mmol/L

PI Créatinine : 600 µmol/L

Se Albumine : 40 g/L

Sg Hémoglobine : 80 g/L

PI PTH : 600 pg/mL (Valeurs usuelles : 10-65 pg/mL)

PI 25-OH vitamine D : 7 ng/mL (Valeurs souhaitables : 30-60 ng/mL)

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Estimer la fonction rénale de ce patient. En déduire le stade d'insuffisance rénale.

#### Proposition de réponse

L'urée et la créatinine sont très augmentées.

La fonction rénale peut être estimée par le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault :

$$Cl_{creat} = K \times [(140 - \text{âge} \times \text{poids}) / \text{créatininémie}] = 1,23 \times (6000 / 600) = 12,3 \text{ mL/min}$$

La clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min, le patient est donc en insuffisance rénale chronique terminale (stade 5).

### QUESTION N° 2 :

Interpréter la kaliémie. Expliquer le(s) mécanisme(s) en cause.

#### Proposition de réponse

Le patient est en hyperkaliémie.

Dans l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) l'hyperkaliémie peut s'expliquer par :

- un défaut d'excrétion rénale du potassium ;
- un transfert du potassium intracellulaire consécutif à l'acidose métabolique (échange proton-potassium) ;
- une composante cytolytique liée à une diminution de l'élimination des déchets par le rein.

### QUESTION N° 3 :

1631

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Dossier N°4**

Interpréter la valeur de l'hémoglobine de ce patient. Expliquer le(s) mécanisme(s) en cause.

**Proposition de réponse**

Le patient présente une anémie.

Le rein synthétise l'érythropoïétine (EPO), hormone impliquée dans la différenciation érythrocytaire.

L'IRCT est à l'origine d'un déficit en EPO, générant l'anémie observée.

**QUESTION N° 4 :**

Expliquer l'augmentation de la concentration plasmatique de parathormone chez ce patient.

**Proposition de réponse**

Le patient présente une hypocalcémie et une hypovitaminose D.

Dans l'IRCT, le défaut d'hydroxylation en 1 de la 25-OH vitamine D entraîne une hypovitaminose D à l'origine de l'hypocalcémie (défaut d'absorption intestinale du calcium).

En réponse à cette hypocalcémie, l'inactivation du récepteur sensible au calcium (CaSR) parathyroïdien entraîne une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de PTH.

**QUESTION N° 5 :**

Dans ce contexte, quelle(s) complication(s) osseuse(s) peut (peuvent) être envisagée(s) ?

**Proposition de réponse**

Les troubles du métabolisme phosphocalcique de l'IRCT sont responsables d'atteintes osseuses (ostéolyse, ostéite fibreuse, ostéomalacie, os adynamique, ...) regroupées sous le terme d'ostéodystrophie rénale.

**QUESTION N° 6 :**

Indiquer les modalités de prise en charge médicamenteuse des perturbations phosphocalciques.

**Proposition de réponse**

Il faut traiter l'hyperphosphatémie par l'administration de chélateur de phosphate (Sevelamer,...) et l'hypocalcémie par l'administration de vitamine D hydroxylée en 1-alpha ou d'analogue (alfacalcidol), avec ou sans calcium associé.

En cas de concentration en parathormone restant trop élevée, on aura recours à un calcimimétique (Cinacalcet).

404784

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Dossier N° 5

### Enoncé

Une femme de 45 ans est adressée par son médecin traitant à un rhumatologue en raison de douleurs articulaires symétriques bilatérales au niveau des mains, persistant depuis quelques mois. Parmi ses antécédents médicaux, on relève une hypertension artérielle non traitée. Elle n'a pas d'antécédent chirurgical particulier, hormis une appendicectomie à l'âge de 17 ans.

Les résultats du bilan biologique réalisé suite à la consultation sont les suivants :

Sg Leucocytes : 6,2 G/L

dont polynucléaires neutrophiles 3,4 G/L, lymphocytes 2,6 G/L

Sg Hémoglobine : 135 g/L

Sg Plaquettes : 189 G/L

Se ASAT : 30 UI/L

Se ALAT : 35 UI/L

PI Glucose : 4,0 mmol/L

PI Créatinine : 95  $\mu$ mol/L

DFG (CKD-EPI) : 63 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h) : 20 mm

Se CRP : 19 mg/L

Anticorps anti-nucléaires positifs au 1/160<sup>ème</sup>, fluorescence mouchetée

Facteurs rhumatoïdes : 154 U/mL (N < 20 U/mL)

Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés : 68 U/mL (N < 20 U/mL)

### Questions

#### QUESTION N° 1 :

Quel est le diagnostic le plus probable ? Justifier.

#### Proposition de réponse

Le diagnostic le plus probable est une polyarthrite rhumatoïde, au vu des éléments suivants :

sexe féminin, âge entre 40 et 60 ans, arthralgies symétriques bilatérales des mains, persistance depuis plus de 6 semaines, présence d'un syndrome inflammatoire biologique (augmentation de la CRP et de la VS), positivité des anticorps anti-CCP et des facteurs rhumatoïdes.

#### QUESTION N° 2 :

Décrire le principe des techniques permettant le dosage des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés et des facteurs rhumatoïdes.

Quel est l'intérêt diagnostique de la recherche des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés par rapport aux facteurs rhumatoïdes ?

**Proposition de réponse**

Les anticorps anti-CCP et les facteurs rhumatoïdes sont quantifiés par des techniques d'immuno-analyse.

Le principe est la fixation des antigènes sur un support solide. Le sérum à tester est mis en contact avec ce support.

Pour les anticorps anti-CCP, les complexes immuns anticorps anti-CCP / CCP sont révélés par un anticorps secondaire anti-IgG humaine marqué.

Pour les facteurs rhumatoïdes, les complexes immuns IgG / facteurs rhumatoïdes sont révélés par un anticorps secondaire anti-IgM humaine marqué.

Les anticorps anti-CCP sont plus spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde par rapport aux facteurs rhumatoïdes.

**QUESTION N° 3 :**

En première intention, quel traitement de fond va être proposé à cette patiente pour ses arthralgies ?

Quelles sont les modalités d'administration ?

**Proposition de réponse**

En première intention, le traitement de fond est le méthotrexate. Il est administré par voie orale, une fois par semaine.

**QUESTION N° 4 :**

A l'occasion d'une consultation de suivi, 6 mois après le début du traitement, les résultats de l'hémogramme sont les suivants :

Sg Erythrocytes : 3,07 T/L

Sg Hémoglobine : 108 g/L

Sg Hématocrite : 33,2 %

Sg Plaquettes : 158 G/L

Sg Leucocytes : 5,6 G/L

dont polynucléaires neutrophiles 51 %, éosinophiles 1 %, basophiles 0 %, lymphocytes 41 %, monocytes 7 %

Réticulocytes : 2 %

Caractériser l'anomalie de l'hémogramme.

Quelle en est la cause la plus probable et comment aurait-elle dû être évitée ?

**Proposition de réponse**

L'hémoglobine diminuée montre une anémie.

Le calcul des constantes érythrocytaires montre un VGM augmenté à 108 fl, une TCMH à 35,1 pg et une CCMH à 32,5 %.

La numération des réticulocytes est de 60 G/L.

L'anémie est donc normochrome macrocytaire arégénérative.

Dans ce contexte, l'explication la plus probable est une anémie par carence en folates liée à la prise du méthotrexate.

Pour la prévenir, il aurait fallu administrer de l'acide folique par voie orale, à distance de la prise de méthotrexate (48 heures avant ou après).

**QUESTION N° 5 :**

404784

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Dossier N°5**

Après 10 mois et malgré l'augmentation de la posologie du traitement de fond, la progression de la maladie est insuffisamment contrôlée. L'adalimumab est prescrit en association avec le traitement de fond précédent.

- a) Qu'est-ce que l'adalimumab ?
- b) Quelle maladie infectieuse bactérienne doit être exclue avant l'instauration du traitement ? Par quel test biologique ?
- c) Que met en évidence ce test ?

**Proposition de réponse**

- a) L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain anti-TNF alpha.
- b) Il faut vérifier l'absence de tuberculose latente par un test IGRA (test de relargage de l'interféron gamma).
- c) En cas d'infection, les peptides antigéniques spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* induisent la production d'interféron gamma, signant une réponse immunitaire cellulaire spécifique.

**QUESTION N° 6 :**

En cas de résultat positif de cet examen même en l'absence de symptômes liés, quel traitement doit être instauré avant traitement par adalimumab ? Préciser les médicaments et la durée.

**Proposition de réponse**

Un traitement antituberculeux doit être mis en place comprenant rifampicine et isoniazide pendant 3 mois.