

# INTERNAT BLANC PHARMACIE

## DOSSIER 1

60 points

Jean-François HUON

Samedi 9 mars 2013

M. H, 62 ans, 1m80, 76 kg est hospitalisé pour résection d'un cancer colorectal de stade 4. Afin de réduire le risque de récurrence, une chimiothérapie adjuvante est mise en place selon le protocole FOLFOX 4 simplifié :

5 Fluorouracile (5FU)	400 mg/m <sup>2</sup> en 10 min puis 2400 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue de 44 h
Oxaliplatine	85 mg/m <sup>2</sup> en 2 h
Acide Folinique	400 mg/m <sup>2</sup>

Le dossier du patient fait état d'une prescription de zolpidem pour troubles passagers de l'endormissement, d'une association lisinopril + hydrochlorothiazide pour une hypertension artérielle équilibrée jusqu'à ce jour, et d'atorvastatine pour une hypercholestérolémie.

#### QUESTION 1 :

**Citer, pour chaque anticancéreux, sa classe pharmacologique et son mécanisme d'action principal.**

#### QUESTION 2 :

**Quels sont les effets indésirables les plus fréquents à prévoir avec ce protocole ?**

M. H se présente fiévreux à l'hôpital une semaine après la 2<sup>e</sup> cure de chimiothérapie. Le patient est neutropénique, et les résultats des hémocultures à 72h donnent des cultures positives à *Candida albicans*. Après analyse, Fluconazole 400 mg/j est prescrit.

#### QUESTION 3 :

**Citez les autres traitements possibles d'une candidose systémique à *C. albicans*.**

**Est-ce que l'ajout du fluconazole peut interagir avec un des autres médicaments prescrits ?**

**Quel est le principal risque de cette interaction et comment l'objectiver biologiquement ?**

Quelques semaines plus tard, le patient se plaint de douleurs osseuses. Après différents examens, l'oncologue décide d'ajouter au protocole FOLFOX une nouvelle molécule : le bévacizumab.

#### QUESTION 4 :

**Au vu de ces nouvelles données, pourquoi l'oncologue a-t-il modifié le traitement ?**

**Donner la classe pharmacologique du nouveau traitement instauré.**

**Décrire brièvement la méthode d'obtention par technique de l'hybridome de cette nouvelle classe de molécules.**

**QUESTION 5 : Le médecin vous appelle : M. H n'est pas du tout à jour de ses vaccins.**

**Parmi la liste suivante : Varicelle, Diphtérie-Tétanos-Polyomyélite (DTP), Grippe saisonnière, Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR), Hépatite B, lesquels conseillez-vous au médecin de prescrire ?**

#### QUESTION 6 :

**Concernant l'hypertension de M.H : quelle est la définition d'une hypertension artérielle (HTA) ?**

**Quels sont les facteurs de risque utilisés pour estimer le risque cardio-vasculaire global ?**

**Citer les 5 classes d'antihypertenseurs recommandés en 1<sup>ère</sup> intention dans l'HTA essentielle non compliquée et déterminer les associations efficaces.**

# CORRECTION

# INTERNAT BLANC PHARMACIE

## DOSSIER 1 Médicament

Jean-François HUON

Samedi 9 mars 2013



**M. H, 62 ans, 1m80, 76 kg est hospitalisé pour résection d'un cancer colorectal de stade 4. Afin de réduire le risque de récurrence, une chimiothérapie adjuvante est mise en place selon le protocole FOLFOX 4 simplifié :**

<b>5 Fluorouracile (5FU)</b>	<b>400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min puis 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 h</b>
<b>Oxaliplatine</b>	<b>85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h</b>
<b>Acide Folinique</b>	<b>400 mg/m<sup>2</sup></b>

**Le dossier du patient fait état d'une prescription de zolpidem pour troubles passagers de l'endormissement, d'une association lisinopril + hydrochlorothiazide pour une hypertension artérielle équilibrée jusqu'à ce jour, et d'atorvastatine pour une hypercholestérolémie.**

**QUESTION 1 : ..... (7 points)**

**Citer, pour chaque anticancéreux, sa classe pharmacologique et son mécanisme d'action principal.**

5 FU :

- Antimétabolite antinéoplasique cytotatique ..... 1
- Analogue de la pyrimidine incorporé dans l'ARN en substitution de l'uracile ..... 1
- Bloque la thymidilate synthétase : inhibition synthèse ADN ..... 1
- Arrêt du cycle cellulaire et apoptose ..... 1

Oxaliplatine :

- Alkylant dérivé des platines ..... 1
- Formation de ponts intra-brins (adduits) entre 2 guanines adjacentes ..... 1
- Inhibition de la synthèse et de la réplication de l'ADN ..... 1

**QUESTION 2 : ..... (10 points)**

**Quels sont les effets indésirables les plus fréquents à prévoir avec ce protocole ?**

- Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie ..... 2
- Mucites, stomatites ..... 1
- Syndrome mains-pieds (5FU +++). ..... 2
- Leucopénie, neutropénie, thrombopénie ..... 2
- Neuropathies (Oxaliplatine +++). ..... 2
- Autres : allergies, épistaxis, ... ..... 1

*N.B : Alopécie minime avec 5FU et sels de Pt.*

**M. H se présente fiévreux à l'hôpital une semaine après la 2<sup>e</sup> cure de chimiothérapie. Le patient est neutropénique, et les résultats des hémocultures à 72h donnent des cultures positives à *Candida albicans*. Après analyse, Fluconazole 400mg/j est prescrit.**

**QUESTION 3 : ..... (10 points)**

**Citez les autres traitements possibles d'une candidose systémique à *C. albicans*.**

**Est-ce que l'ajout du fluconazole peut interagir avec un des autres médicaments prescrits ?**

**Quel est le principal risque de cette interaction et comment l'objectiver biologiquement ?**

- Amphotéricine B (+/- liposomale ou lipidique) ..... 1
- Voriconazole ..... 1
- 5 flucytosine ..... 1

- Caspofungine ..... 1
- Micafungine } ..... 0,5
- Anidulafungine } ..... **pour un des deux**
- Itraconazole : pas d'indication dans le cas des candidoses systémiques.

Lorsque le fluconazole (**inhibiteur enzymatique du CP450 3A4**)..... 1  
est administré à des patients prenant un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase **métabolisé par la CYP3A4 – comme l'atorvastatine** ..... 0,5  
et la simvastatine, il y a augmentation importante des concentrations plasmatiques de ces produits.

On observe alors une augmentation du risque de **myopathie et de rhabdomyolyse** ..... 0,5  
ainsi que des **troubles hépatiques** ..... 0,5  
objectivés par une augmentation du taux sérique des **transaminases (TA)**..... 1

L'indicateur le plus sensible d'une rhabdomyolyse est **l'augmentation des CPK** (ou CK). ..... 1

**Peuvent être associés : augmentation des LDH et de la myoglobine. Hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphorémie, uricémie ainsi qu'insuffisance rénale aiguë.** ..... 1

*Quelques semaines plus tard, le patient se plaint de douleurs osseuses. Après différents examens, l'oncologue décide d'ajouter au protocole FOLFOX une nouvelle molécule : le bévacicumab.*

**QUESTION 4 :** ..... (6,5 points)

**Au vu de ces nouvelles données, pourquoi l'oncologue a-t-il modifié le traitement ?**

**Donner la classe pharmacologique du nouveau traitement instauré.**

**Décrire brièvement la méthode d'obtention par technique de l'hybridome de cette nouvelle classe de molécules.**

- Douleurs osseuses : signes de **métastases** ..... 1  
→ Progression du cancer.
- Bévacicumab : **Thérapie ciblée → Anticorps monoclonal** ..... 2  
humanisé recombinant.
- Les anticorps monoclonaux sont des anticorps issus d'une seule lignée de **plasmocytes**, . 0,5  
provenant d'une seule cellule. Ils sont le produit d'une **fusion**..... 0,5  
entre un **lymphocyte B** ..... 0,5  
et une **cellule cancéreuse (myélome)** : ..... 0,5  
des cellules B (produisant les anticorps), dont l'incapacité de se reproduire est palliée par des myélomes (des cellules cancéreuses immortelles) résulte en un **hybridome** ..... 0,5  
secrétant des **anticorps** ..... 0,5  
et ayant à la fois la propriété de se **reproduire indéfiniment**. ..... 0,5

**QUESTION 5 :** ..... (9,5 points)

**Le médecin vous appelle : M. H n'est pas du tout à jour de ses vaccins. Parmi la liste suivante : Varicelle, Diphtérie-Tétanos-Polyomyélite (DTP), Grippe saisonnière, Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR), Hépatite B, lesquels conseillez-vous au médecin de prescrire ?**

Le patient est **neutropénique → Patient immunodéprimé**, ..... 1  
sous chimiothérapie pour tumeur solide.

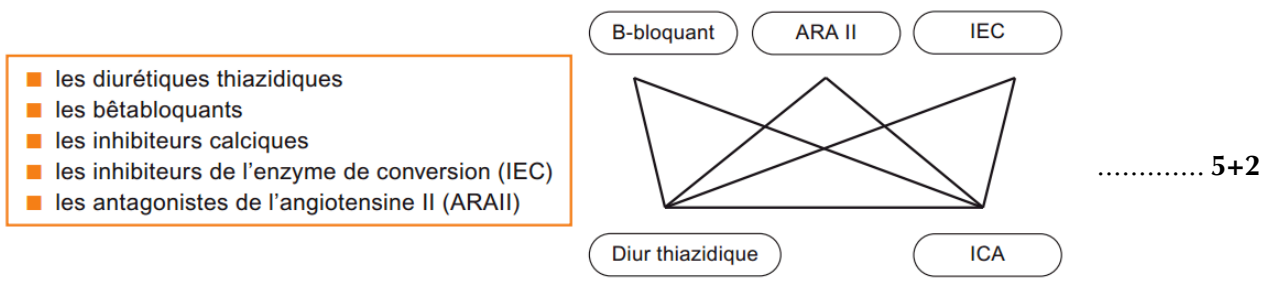
Vaccins vivants : CONTRE INDIQUES : .....	1
Varicelle, ROR. ....	2
	<i>1 par vaccin</i>
Vaccins inactivés : RECOMMANDES : .....	1
DTP, Hépatite B, Grippe saisonnière (spécialement recommandé). ....	3
	<i>1 par vaccin</i>
Au vu de l'immunodépression du patient, il est possible que les vaccins ne soient pas efficaces. 0,5	
Il aurait donc été judicieux de les effectuer avant de démarrer le protocole de chimiothérapie, ou d'attendre que le patient ne soit plus leucopénique. ....	
	1

**QUESTION 6 :** ..... (14 points)  
**Concernant l'hypertension de M.H : quelle est la définition d'une hypertension artérielle (HTA) ?**  
**Quels sont les facteurs de risque utilisés pour estimer le risque cardio-vasculaire global ?**  
**Citer les 5 classes d'antihypertenseurs recommandés en 1<sup>ère</sup> intention dans l'HTA essentielle non compliquée et déterminer les associations efficaces.**

L'HTA est définie de façon consensuelle par une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg, ..... 1  
mesurées au cabinet médical et confirmées au minimum par **2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives**, sur une période de 3 à 6 mois..... 1

Facteurs de risque utilisés pour estimer le RCV global :

- Âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme) ..... 1
- Tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)..... 1
- Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce ..... 1
  - Infarctus du myocarde ou mort subite, avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin
  - Infarctus du myocarde ou mort subite, avant l'âge de 65 ans chez le mère ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin
- Diabète (traité ou non traité)..... 1
- Dyslipidémie..... 1
  - LDL-cholestérol ≥ 1,60 g/L (4,1 mmol/L)
  - HDL-cholestérol ≤ 0,40 g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe



**Présentation et raisonnement.** ..... 3

**ITEMS CONCERNES : III-3, IV-18, V-14-33-41-42-57-58**  
**SUJET VALIDE PAR 2 INTERNES ET 2 PHARMACIENS DES HOPITAUX**