



11 bis quai de Turenne
44000 Nantes
02 40 20 33 20
Site internet : www.cours-galien.fr



"Le hasard ne favorise que les esprits préparés" Louis Pasteur

NOM :

VILLE :

Prénom :

Note sur : / 60

INTERNAT PHARMACIE

DOSSIER N°5

60 POINTS

Date : Samedi 10 mars 2012



Madame C, 55 ans, 94kg pour 178 cm, est amenée aux urgences pour altération de l'état général, fièvre et frissons. A l'arrivée, son mari tend l'ordonnance de médicaments qu'elle prend usuellement :

CORTANCYL (prednisone) 5mg	1 cp à 18h
CELLCEPT (mycophénolate mofétil) 500mg	2 cp matin et soir en dehors des repas
NEORAL (ciclosporine)	110 mg matin et soir
PARIET (rabéprazole) 10mg	1 cp le soir
FOSAMAX 10mg (acide alendronique)	1 cp par jour

- 1) Au vu de la prescription, quel est l'antécédent majeur de la patiente ?
- 2) Expliquez brièvement le mécanisme principal d'action de la ciclosporine.

L'interne demande une numération formule sanguine (NFS) et un bilan biochimique. Les résultats du 1^{er} prélèvement sont :

Sg Hémoglobine	120 g/l
Sg Plaquettes	280 G/L
Sg Leucocytes	3 G/L
Dont	
Neutrophiles	40%
Lymphocytes	50%

- 3) Après avoir commenté le bilan, déterminez l'étiologie médicamenteuse la plus probable des variations. Comment aurait-on pu prévenir cet effet indésirable ?

Sur le bilan biochimique, vous lisez : Sg créatinine = 340 μ mol/L.

- 4) Après avoir calculé la clairance rénale de la créatinine, précisez vers quoi oriente ce résultat. Conclure quant aux antécédents de la patiente.
- 5) L'infirmière des urgences vous demande si elle peut donner le FOSAMAX avec le repas, avant que Madame C ne se couche. Précisez la famille et les indications de ce médicament. Quelles sont les précautions d'emploi qui justifieront votre réponse ?

La patiente est hospitalisée. Quelques jours après, les hémocultures prélevées aux urgences font apparaître une aspergillose, et le médecin vous demande conseil.

Au livret de l'hôpital sont présents : Voriconazole, Itraconazole, Amphotéricine B et Caspofungine.

- 6) En fonction des traitements instaurés et des données biologiques connues, vers quelle molécule va se porter votre choix ?

Mme C veut profiter de son séjour à l'hôpital pour effectuer le vaccin contre la grippe.

- 7) Au vu de l'ensemble de l'historique de Mme C, que lui répondez-vous ?





11 bis quai de Turenne
44000 Nantes
02 40 20 33 20

Site internet : www.cours-galien.fr



"Le hasard ne favorise que les esprits préparés" Louis Pasteur

CORRECTION

INTERNAT PHARMACIE

DOSSIER N°5

MÉDICAMENT

Date : Samedi 10 mars 2012



Correction dossier n°5

- 1 -



Madame C, 55 ans, 94kg pour 178 cm, est amenée aux urgences pour altération de l'état général, fièvre et frissons. A l'arrivée, son mari vous tend l'ordonnance de médicaments qu'elle prend usuellement :

CORTANCYL (prednisone) 5mg	1 cp à 18h
CELLCEPT (mycophénolate mofétil) 500mg	2 cp matin et soir en dehors des repas
NEORAL (ciclosporine)	110 mg matin et soir
PARIET (rabéprazole)	1 cp le soir
FOSAMAX 5mg (acide alendronique)	1 cp par jour

1) Au vu de la prescription, quel est l'antécédent majeur de la patiente ? (2 points)

Stratégie d'entretien d'une greffe rénale, cardiaque ou hépatique.

2) Expliquez brièvement le mécanisme principal d'action de la ciclosporine. (10 points)

La ciclosporine induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T, empêchant leur expansion clonale.

Elle pénètre le cytoplasme où elle se lie à la ciclophiline (immunophiline). Le complexe ciclophiline/ciclosporine se fixe sur la calcineurine (protéine phosphatase) inhibant la transcription des ARNm codant pour les cytokines IL2 (mais aussi IFNgamma, IL4, TNFalpha, lymphokines...).

L'interne demande une numération formule sanguine (NFS) et un bilan biochimique.

Les résultats du 1^{er} prélèvement sont :

Sg Hémoglobine	120 g/l	VU : 120 - 160
Sg Plaquettes	280 G/L	VU : 150 – 450
Sg Leucocytes	3 G/L	VU : 4 – 10
Dont		
Neutrophiles	40%	VU : 2 – 7.5 (ici 1.2)
Lymphocytes	50%	VU : 1 – 4 (ici 1.5)

3) Après avoir commenté le bilan, déterminez l'étiologie médicamenteuse la plus probable des variations. Comment aurait-on pu prévenir cet effet indésirable ? (16.5 points)

- Leucopénie avec neutropénie.
- Hb, Plaquettes et lymphocytes normaux.
- Le mycophénolate engendre, chez plus de la moitié des patients, des troubles hématologiques à titre de neutropénie (sévéres dans 0.5% des cas), d'anémie et de thrombopénie.
- Prévenir (et non traiter) : surveillance post greffe rapprochée : Numération Formule Sanguine
 - M1 : hebdomadaire
 - M2 et 3 : bimensuelle
 - M4 à 12 : mensuelle

Le second bilan donne une créatinine à 340 µmol/L.

4) Après avoir calculé la clairance rénale de la créatinine, précisez vers quoi oriente ce résultat. Conclure quant aux antécédents de la patiente. (10 points)



VU Créatinine : 45 – 105 µmol/L : augmentation.

Clairance rénale calculée par la formule de Cockcroft et Gault :

$$Cl = 1.04 * Poids (kg) * (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/L}) \text{ donne}$$

Cl = 24 ml/min/1.73m².

Augmentation de la clairance de la créatinine (VU : 90 – 140 mL/min)

Selon la Cl :

89 à 60 : maladie rénale chronique avec DFG >60

30 à 59 : Insuffisance rénale modérée

15 à 29 : Insuffisance rénale sévère

< 15 : Insuffisance rénale terminale.

→ insuffisance rénale sévère.

La greffe de la patiente est une greffe rénale.

L'IR signe un rejet possiblement dû à une mauvaise adaptation des traitements immunosuppresseurs et à un mauvais suivi.

5) L'infirmière des urgences vous demande si elle peut donner le FOSAMAX avec le repas, avant que Madame C ne se couche.

Précisez la famille et les indications de ce médicament.

Quelles sont les précautions d'emploi qui justifieront votre réponse ? (7 points)

- **Bisphosphonates** ou **Diphosphonates**.
- Indications :
 - Traitement / Prévention ostéoporose postménopausique ou chez homme à haut risque de fracture
 - Prévention de la perte osseuse chez femme ménopausée nécessitant corticothérapie prolongée (Mme C)
 - Maladie de Paget
- Précautions d'emploi : Justifient de refuser la dispensation.
 - 2h avant repas (annulation de la résorption par les aliments)
 - grand verre d'eau / pas de laitages
 - rester au moins 30 minutes assis ou debout, jamais couché.

La patiente est hospitalisée. Quelques jours après, les prélèvements effectués aux urgences font apparaître une aspergillose, et le médecin vous demande conseil.

Au livret de l'hôpital sont présents : Voriconazole, Itraconazole, Amphotéricine B et Caspofungine.

6) En fonction des traitements instaurés et des données biologiques connues, vers quelle molécule va se porter votre choix ? (9 points)

- Traitement de 1^{ère} intention : voriconazole. En cas de CI : amphotéricine B. MAIS :
- Azolés : inhibiteurs de l'enzyme 3A4 par laquelle la ciclosporine est métabolisée : augmentation des taux d'immunosuppresseur → A éviter
- Amphotéricine B : pas d'interaction rapportée mais son utilisation concomitante avec la ciclosporine expose à un risque de néphrotoxicité. La patiente est déjà en insuffisance rénale sévère. → A éviter.



- Caspofungine : bien tolérée. Par précaution, surveiller les taux plasmatiques de ciclosporine. → A conseiller.

Tableau de synthèse

Antifongiques	Ciclosporine	Tacrolimus	Sirolimus	MMF
Amphotéricine B	risque de toxicité rénale	risque de toxicité rénale		
Fluconazole	T0 ↑	T0 ↑	T0 ↑	
Itraconazole	T0 ↑	T0 ↑	T0 ↑	
Kétoconazole	T0 ↑	T0 ↑	T0 ↑	
Posaconazole	T0 ↑	T0 ↑		
Voriconazole	T0 ↑	T0 ↑	T0 ↑	
Caspofungine	risque d'hépatotoxicité	T0 ↓		
Micafungine			T0 ↑	
Flucytosine				
Griséofulvine	T0 ↓	T0 ↓	T0 ↓	
Terbinafine				
Interaction	Une interaction est théoriquement possible		Pas d'interaction	

Etant début décembre, Mme C veut profiter de son séjour à l'hôpital pour effectuer le vaccin contre la grippe.

7) Au vu de l'ensemble de l'historique de Mme C, que lui répondez-vous ? (3,5 points)

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs pour éviter le risque de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie.

Les vaccins inactivés ou recombinants peuvent être utilisés chez les patients sous immunosuppresseurs.

Il est cependant déconseillé d'administrer un vaccin lors d'une infection en cours.

Vous pouvez donc dispenser le vaccin pour Mme C. dès que son état infectieux aura été résolu

La réponse immunitaire ne sera peut-être pas optimale au vu de l'immunosuppression.

Vaccins vivants atténués (Voie d'administration)	Vaccins inactivés ou recombinants (Voie d'administration)
Fièvre jaune (Sscut, IM)	Tétanos (Sscut, IM)
Oreillons (Sscut, IM)	Diphtérie (Sscut, IM)
Rougeole (Sscut, IM)	Coqueluche (Sscut, IM)
Rubéole (Sscut, IM)	Méningocoque (Sscut, IM)
Poliomyélite (orale)	Poliomyélite (Sscut, IM)
Tuberculose (intradermique)	Grippe (Sscut, IM)
Varicelle (Sscut)	Hépatite A (IM)
	Hépatite B (IM)
	Pneumocoque (IM)
	Fièvre typhoïde (IM)
	Haemophilus (Sscut, IM)

(Sscut : sous-cutanée; IM : intramusculaire)

Présentation / Bonus

Sources : recommandations HAS Santé, AFSSAPS, Société de Néphrologie, Dorosz, RCP des thérapies, université de Versailles, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.

Items pris en compte : Section V items 33, 38, 43, et 57.

Validation : 3 internes, 2 pharmaciens des hôpitaux.

Grille de correction susceptible d'être modifiée.

