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

INTERNAT PHARMACIE

DOSSIER N°6

60 POINTS

Date : Samedi 20 mars 2010 & Dimanche 21 mars 2010

Un homme de 65 ans (68 kg pour 175 cm), sans antécédent personnel ou familiaux, se présente aux urgences pour une constipation d'apparition récente et des douleurs abdominales. Par ailleurs, le patient émet de nombreuses selles sanglantes ces derniers jours.
L'examen clinique est normal mais le patient se plaint d'une altération importante de l'état général, d'un amaigrissement de 5 kg en quelques semaines, d'une asthénie, et de difficultés à respirer.
Le bilan biologique est le suivant :

Sodium : 137 mmol/L	Hémoglobine : 88 g/L	Transferrine : 5,5 g/L
Potassium : 3,7 mmol/L	Hématocrite : 27 %	Ferritine : 13 µg/L
Urée : 7,3 mmol/L	CCMH : 32 %	CSTransferrine : 5 %
Créatinine : 96 µmol/L	TCMH : 24 pg	Réticulocytes : 107 G/L
Chlore : 98 mmol/L	Erythrocytes : 3,7 T/L	
Bicarbonates : 26 mmol/L	Leucocytes : 7,5 G/L	
TGP : 32 UI/L	Protéines : 68 g/L	
TGO : 27 UI/L	Albumine : 40 g/L	
Osmolalité pl : 302 mmol/L	Fer : 6 µmol/L	

Une coloscopie est programmée, et met en évidence, à 40 cm de la marge anale, une lésion bourgeonnante, irrégulière, s'étendant sur 5 cm.
Les biopsies réalisées révèlent un adénocarcinome et le diagnostic de cancer colorectal de stade 2 est posé (T3N0M0).
Le bilan d'extension réalisé par échographie thoraco-abdominale ne met pas de métastases en évidence.

L'attitude thérapeutique décidée en réunion de concertation multidisciplinaire est la suivante :
éxérèse de la tumeur associée à une chimiothérapie adjuvante de type FUFOL :
-Acide folinique : 200 mg/m² IV bolus (LEDERFOLINE®)
-5FU : 400 mg/m² IV bolus puis 600 mg/m² en perfusion continue de 22 heures.

Question 1- Commentez le bilan biologique en précisant les valeurs normales chez l'homme pour chacun des paramètres.

Question 2- Expliquez la physiopathologie des signes cliniques du patient :asthénie et difficultés à respirer.

Question 3- a/ Que signifie les abréviations TNM ?
b/ Quelle est l'utilité de cette classification ?

Question 4- a/Donnez la classification du 5 FU et rappelez brièvement son mécanisme d'action.
b/Rappelez l'utilité de l'administration d'acide folinique avec le 5FU.

5 ans plus tard, des métastases sont détectées,et une co-prescription d'irinotécan et de bévacizumab (AVASTIN®) est alors mise en route.

Question 5- a/ Donnez la classification du bévacizumab et rappelez son mécanisme d'action.
b/Citez les principaux effets indésirables dont le Bévacizumab peut être responsable.

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°6

CANCÉROLOGIE

Date : Samedi 20 mars 2010 & Dimanche 21 mars 2010

Un homme de 65 ans (68 kg pour 175 cm), sans antécédent personnel ou familiaux, se présente aux urgences pour une constipation d'apparition récente et des douleurs abdominales. Par ailleurs, le patient émet de nombreuses selles sanglantes ces derniers jours.
L'examen clinique est normal mais le patient se plaint d'une altération importante de l'état général, d'un amaigrissement de 5 kg en quelques semaines, d'une asthénie, et de difficultés à respirer.
Le bilan biologique est le suivant :

Sodium : 137 mmol/L	Hémoglobine : 88 g/L	Transferrine : 5,5 g/L
Potassium : 3,7 mmol/L	Hématocrite : 27 %	Ferritine : 13 µg/L
Urée : 7,3 mmol/L	CCMH : 32 %	CSTransferrine : 5 %
Créatinine : 96 µmol/L	TCMH : 24 pg	Réticulocytes : 107 G/L
Chlore : 98 mmol/L	Erythrocytes : 3,7 T/L	
Bicarbonates : 26 mmol/L	Leucocytes : 7,5 G/L	
TGP : 32 UI/L	Protéines : 68 g/L	
TGO : 27 UI/L	Albumine : 40 g/L	
Osmolalité pl : 302 mmol/L	Fer : 6 µmol/L	

Une coloscopie est programmée, et met en évidence, à 40 cm de la marge anale, une lésion bourgeonnante, irrégulière, s'étendant sur 5 cm.
Les biopsies réalisées révèlent un adénocarcinome et le diagnostic de cancer colorectal de stade 2 est posé (T3N0M0).
Le bilan d'extension réalisé par échographie thoraco-abdominale ne met pas de métastases en évidence.

L'attitude thérapeutique décidée en réunion de concertation multidisciplinaire est la suivante :
éxérèse de la tumeur associée à une chimiothérapie adjuvante de type FUFOL :
-Acide folinique : 200 mg/m² IV bolus (LEDERFOLINE®)
-5FU : 400 mg/m² IV bolus puis 600 mg/m² en perfusion continue de 22 heures.

Question 1- Commentez le bilan biologique en précisant les valeurs normales chez l'homme pour chacun des paramètres. (18 pts)

-Natrémie normale
-Kaliémie normale
-Chlorémie normale
-Osmolalité plasm normale
-Bicarbonates normaux

} Pas d'anomalie du métabolisme hydro-électrolytique

-Azotémie normale
-Créatininémie normale

} Pas d'insuffisance rénale

-TGP normales
-TGO normales
-Albuminémie normale
-Protidémie normale

} Pas de cytolyse hépatique ni de perturbation de la synthèse de protéines par le foie.

-Baisse de l'hémoglobine = Anémie

-Baisse de l'hématocrite

-CCMH normal

-Baisse du TCMH = Hypochromie

-Baisse des érythrocytes.

-Augmentation des réticulocytes = anémie régénérative

-Leucocytes normaux

Calcul du VGM = ((Ht x 1000))/GR en T/L = 73 fl = Microcytose

Présence d'une anémie microcytaire hypochrome régénérative

-Baisse du fer = Hyposidérémie.

-Baisse de la transferrine traduit une diminution des réserves en fer.

-Augmentation de la transferrine et la baisse de son coefficient de saturation s'explique car il y a moins de fer circulant à transporter.

Conclusion :

-Présence isolée d'une anémie microcytaire hypochrome régénérative hyposidérémique (liée aux pertes sanguines dans les selles).

Question 2- Expliquez la physiopathologie des signes cliniques du patient :asthénie et difficultés à respirer.(12 pts)

-Etat hémorragique (nombreuses selles sanglantes) entraînant une diminution du fer circulant secondaire à un épuisement des réserves en fer (évaluée par la ferritine).

-L'anémie ferriprive (ou par carence martiale) est alors la conséquence d'une anomalie de synthèse de l'hème (donc de l'hémoglobine) dans les érythroblastes par défaut de fer se traduisant d'un point de vue biologique par une anémie microcytaire hypochrome régénératif (car il s'agit d'une atteinte périphérique) hyposidérémique et d'un point de vue clinique par un syndrome anémique plus ou moins marqué : asthénie, dyspnée, pâleur cutanéo-muqueuse, hypoxie tissulaire, céphalées, vertiges tachycardie…

-L'anémie par carence martiale est souvent bien tolérée car elle est d'installation progressive.

Question 3- ***a/ Que signifie les abréviations TNM ? (6 pts)***
b/ Quelle est l'utilité de cette classification ? (4 pts)

a/

T décrit les dimensions de la tumeur :

T 1 : tumeur< 2centimètres.

T 2 : tumeur entre 2 et 4 centimètres.

T 3 : tumeur> 4 centimètres.

T 4 : extension aux structures adjacentes.

N décrit l'atteinte des ganglions :

N 0 : pas de signe d'atteinte ganglionnaire régionale.

N 1 : 1 ganglion homolatérale.

N 2 : ganglions homolatéraux, bilatéraux ou controlatéraux < 6 centimètres.

N 3 : plusieurs ganglions > 6 centimètres.

M renseigne sur la présence de métastases :

M 0 : absence de métastases.

M + : présence de métastases.

b/

Le système TNM est un système de stadification internationale des tumeurs afin de :

-décrire la tumeur.

-dégager des groupes de pronostics différents.

-permettre les comparaisons entre études.

Question 4- ***a/Donnez la classification du 5 FU et rappelez brièvement son mécanisme d'action.(7,5 pts)***
b/Rappelez l'utilité de l'administration d'acide folinique avec le 5FU.(1,5 pts)

a/

Classification :

ANTIMETABOLITES, analogue des bases pyrimidiques.

Mécanisme d'action :

-agit sur les cellules en phase S du cycle cellulaire.

-le 5Fluoro-Uracile freine la mitose des cellules cancéreuses (et des cellules normales : effets indésirables) en prenant la place de l'uracile dans les désoxyribonucléotides.

-il s'agit d'une prodrogue dont 3 métabolites actifs dérivés du 5FU agissent :

le F-UTP qui s'incorpore dans l'ARN et inhibe la formation et la fonction de l'ARN.

le F-dUTP qui s'incorpore dans l'ADN et inhibe l'élongation de la chaine de l'ADN.

le F-dUMP se lie à la thymidilate synthétase et inhibe la formation de la déoxythymidine triphosphate qui est un précurseur nécessaire de l'ADN.

b/

La formation d'un complexe stable F-dUMP/TS/Folate augmente l'activité du 5-FU en prolongeant l'inhibition de la TS.

5 ans plus tard, des métastases sont détectées,et une co-prescription d'irinotécan et de bévacizumab (AVASTIN®) est alors mise en route.

Question 5- ***a/ Donnez la classification du bévacizumab et rappelez son mécanisme d'action.(4pts)***
b/Citez les principaux effets indésirables dont le Bévacizumab peut être responsable. (5 pts)

a/

Classification :

ANTICORPS MONOCLONAL HUMANISE RECOMBINANT anti-VEGF

(VEGF=Vascular Endothelial Groxth Factor)

Mécanisme d'action :

Le VEGF, lorsqu'il est produit en grande quantité par une tumeur est à l'origine de la formation de métastases.

Le Bévacizumab inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales entraînant la régression des vaisseaux tumoraux et la normalisation des vaisseaux restants.

b/

Effets indésirables :

-perforations gastro-intestinales

-hémorragies (pulmonaires/hémotypsies)

-thromboembolies artérielles (AVC, AIT, IDM)

-thromboembolies veineuses (embolies pulmonaires)

-problème de cicatrisation des plaies

-HTA

-fistules

2 points pour présentation, écriture, orthographe ….

GRILLE DE CORRECTION :

1/ 18 pts
-Cf valeurs normales (0,25x22 = 5,5 pts)
-Sens de variations exactes (0,25x22 = 5,5 pts)
-Pas d'anomalie du métabolisme hydro-électrolytique : 0,5 pt
-Pas d'insuffisance rénale (0,5 pt)
-Pas de cytolyse hépatique (0,5 pt) ni de perturbation de la synthèse de protéines par le foie(0,5 pt)
-Calcul du VGM = ((Ht x 1000))/GR en T/L = 73 fl = Microcytose (1 + 1 point)
-Présence d'une anémie microcytaire hypochrome régénérative (2pts)
-Baisse de la transferrine traduit une diminution des réserves en fer. (0,5pt)
-Augmentation de la transferrine et la baisse de son coefficient de saturation s'explique car il y a moins de fer circulant à transporter. (0,5 pt)

2/ 12 pts
-Hémorragie : 2 pts
-nombreuses selles sanglantes : 1 pt
-anémie ferriprive ou par carence martiale : 2 pts
-anomalie de synthèse de l'hème (ou hémoglobine) : 2 pts
-anémie microcytaire hypochrome régénérative hyposidérémique : 1 pt
-atteinte périphérique : 1 pt
-baisse des réserves en fer (ou ferritine) puis du fer circulant : 1 pt
-2 signes cliniques supplémentaires : 1 pt
-syndrome anémique : 1 pt

3/ 10 pts
a/
-T : dimension de la tumeur : 1,5 pts + 0,5 si précision des échelles.
-N : atteinte des ganglions : 1,5 pts + 0,5 si précision des échelles.
-M : présence de métastases : 1,5 pts + 0,5 si précision des échelles.

b/
-stadification internationale : 1pt
-décrire la tumeur : 1pt
-dégager des groupes de pronostics différents : 1 pt
-permettre les comparaisons entre études : 1 pt

4/ 9 pts
a/
-Antimétabolites : 1,5 pts
-Analogue des bases pyrimidiques : 0,5 pt
-prodrogue : 0,5 pt
-agit en phase S : 0,5 pt
-inhibition de l'ARN : 1pt via F-UTP : 0,5 pt
-inhibition de l'ADN : 1pt via F-dUTP : 0,5 pt
-inhibition de la TS : 1pt via F-dUMP : 0,5 pt

b/
-prolongation activité du 5FU : 1,5 pt

5/ 9 pts
a/
-Anticorps monoclonal anti-VEGF : 2 pts
-inhibition de la liaison du VEGF aux récepteurs des cellules endothéliales : 2 pts

b/
-perforations gastro-intestinales : 2 pts
-3 effets indésirables parmi les 6 autres : 3 pts

2 points pour présentation, écriture, orthographe ….