

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

Madame B., 63 ans, présente un angor d'effort et un asthme persistant modéré depuis plus de 20 ans. Son traitement est le suivant :

- salmétérol (Serevent<sup>®</sup>) : 2 bouffées par jour
- fluticasone (Flixotide<sup>®</sup>) : 2 bouffées par jour (1000 µg/j)
- salbutamol (Ventoline<sup>®</sup>) spray : à la demande
- trinitrine (Diafusor<sup>®</sup>, patch 10 mg) : à appliquer 12 h dans la journée
- trinitrine spray : à la demande.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Quels sont les objectifs thérapeutiques de cette prescription ?

Quels sont les classes pharmacologiques et le mécanisme d'action des médicaments prescrits ?

Quelle différence d'ordre pharmacocinétique est à faire entre Serevent<sup>®</sup> et Ventoline<sup>®</sup> ?

**Proposition de réponse**

Objectifs thérapeutiques :

- \* Prise en charge de l'asthme : Serevent<sup>®</sup>, Flixotide<sup>®</sup> et Ventoline<sup>®</sup>
- \* Prise en charge de l'angor d'effort : Diafusor<sup>®</sup> en traitement de fond et Trinitrine<sup>®</sup> spray à la demande.

Classes pharmacologiques et mécanismes d'action :

- \* Serevent<sup>®</sup> : bêta2 mimétique inhalé à longue durée d'action, bronchodilatateur
- \* Flixotide<sup>®</sup> : corticoïde inhalé, anti-inflammatoire
- \* Ventoline<sup>®</sup> spray : bêta2 mimétique inhalé à courte durée d'action, bronchodilatateur
- \* Diafusor<sup>®</sup> : trinitrine transdermique, vasodilatateur (veinodilatation) utilisé en traitement de fond de l'angor
- \* Trinitrine spray : vasodilatateur (veinodilatation) utilisé en cas de crise d'angor

Les bêta2 mimétiques sont des agonistes des récepteurs bêta2 adrénergiques bronchiques, utilisés dans le traitement de l'asthme pour leurs propriétés bronchodilatatrices.

Les corticoïdes sont utilisés dans le traitement de l'asthme pour leurs propriétés anti-inflammatoires.

Mécanisme d'action : les corticoïdes agissent au niveau de récepteurs cytoplasmiques et le complexe

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

hormone-récepteur dimérisé se fixe sur des séquences spécifiques de l'ADN nucléaire (HRE) de façon à modifier la transcription génique ; conséquences: synthèse de lipocortine, inhibition de la PLA2 et donc diminution de la production de l'acide arachidonique précurseur des médiateurs de l'inflammation.

La trinitrine est un vasodilatateur nitré qui agit en libérant du monoxyde d'azote (NO) au niveau des cellules musculaires lisses de la média. Le NO active une guanylate cyclase cytoplasmique qui transforme le GMP en GMPc qui active une protéine kinase GMP cyclique dépendante (PKG) phosphorylant une Ca-ATPase membranaire dont l'activation provoque la sortie de calcium de la cellule. Au final, cela aboutit à une vasorelaxation.

**QUESTION N° 2 :**

Quels sont les avantages et les inconvénients de la voie inhalée pour le Flixotide® ?  
Pourquoi la patiente doit-elle appliquer Diafusor® uniquement 12 h dans la journée ?

**Proposition de réponse**

Le Flixotide par voie inhalée ne subit qu'un faible passage systémique et permet donc de diminuer les risques d'effets indésirables de la corticothérapie. En revanche, les corticoïdes inhalés exposent à un risque de candidose oropharyngée et de raucité de la voix. Ces deux effets peuvent être minimisés par un rinçage de la bouche après la prise.

L'application de Diafusor® 12h/24h constitue une fenêtre thérapeutique qui permet d'éviter l'échappement thérapeutique (épuisement de l'organisme en glutathion).

**QUESTION N° 3 :**

L'asthme de Mme B. s'est aggravé. Son traitement anti-asthmatique est modifié, le traitement anti-angoreux restant identique :

- prednisolone (Solupred®) : 60 mg le matin
- théophylline ( Dilatrane® ) : 200 mg comprimé, 2 fois par jour
- zolpidem (Stilnox®) : 1 comprimé le soir
- terbutaline (Bricanyl®) solution pour nébulisation : 3 aérosols par jour
- ipratropium (Atrovent®) solution pour nébulisation : 3 aérosols par jour.

A quel palier de gravité d'asthme correspond cette stratégie thérapeutique ?

Quels sont les classes pharmacologiques et les mécanismes d'action des principes actifs de Dilatrane® et d'Atrovent® ?

**Proposition de réponse**

Cette stratégie thérapeutique correspond à un asthme persistant sévère nécessitant la prescription de corticoïdes par voie générale.

Dilatrane® : théophylline bronchodilatateur en inhibant les phosphodiéstérases qui dégradent l'AMPc d'où augmentation des concentrations d'AMPc intracellulaires. Cela inhibe la libération des médiateurs inflammatoires et

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

bronchoconstricteurs de l'asthme par les mastocytes tissulaires et basophiles sanguins. La théophylline est également un agoniste des récepteurs  $A_2$  de l'adénosine.

Atrovent<sup>®</sup> : anticholinergique, antagoniste des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, permettant la prévention de la bronchoconstriction cholinergique survenant dans l'asthme. Administré par voie inhalée, son action sera sélective sur les récepteurs muscariniques bronchiques.

**QUESTION N° 4 :**

Quels sont les effets indésirables de la corticothérapie au long cours par voie générale ?

**Proposition de réponse**

Lors de corticothérapie au long cours, les effets indésirables probables du fait de la posologie élevée sont : désordres hydro-électrolytiques (rétention hydrosodée, hypokaliémie), troubles endocriniens et métaboliques (hyperglycémie, répartition faciotronculaire des graisses, fonte musculaire), musculosquelettiques (ostéoporose avec fragilité osseuse), neuropsychiques (psychostimulant), cutanés (amaigrissement de la peau, acné), immunodépression (risque infectieux).

Par voie générale, les corticoïdes doivent être utilisés sur une durée la plus courte possible et à des doses les plus faibles possibles.

**QUESTION N° 5 :**

La patiente revient 15 jours après le début de cette modification de traitement. Elle présente des troubles digestifs du type nausées, vomissements et gastralgies.

Quel médicament peut être impliqué ?

Quels sont ses autres effets indésirables et les risques chez cette patiente ?

**Proposition de réponse**

Les troubles digestifs développés par la patiente à type de nausées et vomissements sont liés à la mauvaise tolérance digestive de la théophylline.

Les autres effets indésirables de la théophylline sont d'ordre psychique (excitation, insomnie) et cardiaque (tachycardie). Ce dernier effet entraîne une augmentation des besoins en oxygène du myocarde, ce qui nécessite des précautions d'emploi chez cette patiente coronarienne.

**QUESTION N° 6 :**

A quelle classe pharmacologique appartient le Stilnox<sup>®</sup> (zolpidem) ? Pourquoi est-il prescrit à cette patiente ?

**Proposition de réponse**

Le zolpidem est un hypnotique pharmacologiquement apparenté aux benzodiazépines, appartenant à la classe des imidazopyridines.

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

Il est prescrit chez cette patiente probablement à cause des insomnies liées à la prise de théophylline et de corticoïdes.

**QUESTION N° 7 :**

Quelques mois plus tard, Mme B. est hospitalisée en urgence pour des douleurs thoraciques persistantes n'ayant pas cédé à 2 administrations successives de Trinitrine spray à 2 minutes d'intervalle. Quel diagnostic peut être évoqué ? Quel(s) est (sont) le(s) examen(s) complémentaire(s) pour aider au diagnostic ?

**Proposition de réponse**

Ces douleurs de type angineuse ne cédant pas à l'administration de dérivé nitré peuvent correspondre à un syndrome coronarien aigu.

Les examens complémentaires sont l'ECG et la détermination des concentrations sériques de troponine (Ic ou Tc), examen biologique révélant la lyse des cellules myocardiques.