

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

Mr A., 23 ans, présente depuis l'âge de 14 ans une comitialité temporale gauche qualifiée de "pharmacorésistante" (plusieurs schémas thérapeutiques lui ont été successivement prescrits sans qu'une disparition totale et prolongée des crises n'ait été obtenue).

Le traitement actuel consiste en trois médicaments prescrits depuis plusieurs années :

- carbamazépine (Tégréto[®] 400 LP), 1 cp matin et soir
- vigabatrin (Sabril[®]), 5 cps par jour
- valproate de sodium (Dépakine[®] Chrono 500 mg), 1 cp matin, midi et soir au cours des repas.

Récemment, la lamotrigine (Lamictal[®]) a été introduite à la posologie de 1 cp de 25 mg, 1 j sur 2 pendant 2 semaines puis 1 cp de 25 mg/j pendant 2 semaines. La posologie est ensuite augmentée par palier de 25 mg/j chaque semaine jusqu'à atteindre 100 mg/j.

Mr A. est hospitalisé en neurologie car, depuis quelques jours, il présente des crises répétées et des vomissements fréquents.

Un bilan biologique sanguin est effectué. Les résultats sont :

- PI Sodium : 138 mmol/L
- PI Potassium : 4,1 mmol/L
- PI Chlorure : 102 mmol/L
- Se ALAT : 21 UI/L
- Se ASAT : 14 UI/L
- Se GGT : 113 UI/L
- Se LDH : 121 UI/L
- Se Urée : 4,3 mmol/L
- Se Créatinine : 94 µmol/L

- Sg Erythrocytes : 4,3 T/L
- Sg Hématocrite : 41 %
- Sg Hémoglobine : 137 g/L
- Sg VGM : 96,6 fL
- Sg Thrombocytes : 183 G/L
- Sg Leucocytes : 6,3 G/L

Formule leucocytaire :

- polynucléaires neutrophiles : 47,6 %
- polynucléaires éosinophiles : 3,6 %
- polynucléaires basophiles : 0,5 %
- lymphocytes : 41,2 %
- monocytes : 7,1 %

PI Activité du complexe prothrombinique : 98 %.

Questions**QUESTION N° 1 :**

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

Quel(s) est (sont) parmi les médicaments prescrits à ce patient, celui (ceux) qui fait (font) l'objet d'un suivi des concentrations plasmatiques ?

Proposition de réponse

Carbamazépine et valproate de sodium.

QUESTION N° 2 :

Quelle est votre hypothèse concernant l'origine des symptômes qui ont justifié l'hospitalisation de ce patient ? Justifier.

Proposition de réponse

La survenue des crises témoigne d'une inefficacité du traitement.

Les vomissements fréquents se sont accompagnés d'une diminution de la quantité de médicaments absorbée (sous-dosage).

Par rapport à l'historique médicamenteux, ces vomissements sont très certainement consécutifs à l'introduction récente de la lamotrigine. Le valproate de sodium peut être aussi responsable de troubles digestifs mais ceux-ci cèdent souvent après quelques jours de traitement (or ce patient prend de la Dépakine[®] depuis plusieurs années).

QUESTION N° 3 :

Justifier la progression posologique de la lamotrigine.

Proposition de réponse

La lamotrigine doit toujours être introduite progressivement pour minimiser le risque d'effets indésirables cutanés graves.

De plus, le valproate de sodium inhibe le métabolisme de la lamotrigine et augmente donc ses effets indésirables.

QUESTION N° 4 :

Quelles perturbations biologiques sont observées ?

Pour chacune, quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) probable(s) ?

Justifier la détermination de l'activité du complexe prothrombinique et commenter la valeur obtenue.

Proposition de réponse

Une augmentation importante et isolée de gamma-GT est à noter : la carbamazépine est très certainement responsable de cette augmentation (une prise régulière de boisson alcoolisée peut être recherchée).

L'évaluation de l'activité du complexe prothrombinique est importante dans le suivi des traitements par acide

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

valproïque, ce médicament pouvant provoquer une altération de la fonction hépatique.
L'activité du complexe prothrombinique est ici normale (comprise entre 70 et 100 %).

QUESTION N° 5 :

Préciser le mécanisme d'action des quatre médicaments.

Proposition de réponse

- Carbamazépine et acide valproïque : blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
(pour l'acide valproïque, il a été également proposé une augmentation de la synthèse et/ou une diminution de la dégradation du GABA)
- Vigabatrin : inhibiteur de la GABA transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA ("acide aminé inhibiteur")
- Lamotrigine : inhibition de la libération de glutamate (acide aminé "excitateur") et blocage des canaux sodiques voltage-dépendants

QUESTION N° 6 :

Parmi le(s) médicament(s) prescrit(s), lequel (lesquels) est (sont) inducteur(s) enzymatique(s) ?
Lequel (lesquels) est (sont) inhibiteur(s) enzymatique(s) ?

Proposition de réponse

Inducteur enzymatique : carbamazépine
(Auto-inducteur enzymatique : lamotrigine)

Inhibiteur enzymatique : valproate de sodium