

## Enoncé cas N°1

Madame H âgée de 35 ans (poids = 65 kg) est hospitalisée en service de maladies infectieuses et tropicales depuis deux jours pour fièvre et dyspnée. Ses antécédents médicaux sont une infection VIH traitée par trithérapie et une épilepsie. Ses traitements habituels sont :

Biktarvy (bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide) : 1 cp par jour

Carbamazépine LP 400 mg : 2 cp par jour

Esoméprazole 20 mg : 1 cp le matin

**1) Quelle est la classe pharmacologique de la carbamazépine et son mécanisme d'action et ses principaux effets indésirables. (14 points)**

Antiépileptique dérivé de la dibenzazépine (2 points)

Mécanisme d'action : blocage des canaux sodiques voltage-dépendants (2 points)

EI : hyponatrémie par SIADH (2 points), atteinte hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie (rare)) (2 points), rash cutané (2 points), augmentation des GGT (2 points), somnolence (2 points)

**2) Détailler les classes pharmacologiques de l'ensemble des molécules composant le BIKTARVY. (6 points)**

Biktarvy → association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (tenofovir alafamide [2 point] et emtricitabine [2 point]) et un inhibiteur d'intégrase de deuxième génération (bictegravir) [2 points]

**3) Une aspergillose invasive a été diagnostiquée à l'admission de Mme H, citer les principaux facteurs de risque d'infection dans la population générale. (7 points)**

- Déficit immunitaire primitif touchant le nombre ou la fonction des cellules phagocytaires (exemple : granulomatose septique chronique) ; (1 point)
- Neutropénie profonde et prolongée liée à induction de leucémie aiguë, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (en particulier en cas de maladie du greffon contre l'hôte) ; (1 point)
- **Infection VIH au stade SIDA (2 points)**
- Corticothérapie prolongée à forte dose (1 point)
- Autre traitement immunosuppresseur (1 point)
- Lésions bronchiques ou pulmonaires pré-existantes (1 point)

**4) Un traitement par voriconazole est débuté. Citer la classe pharmacologique, le mécanisme d'action ainsi que les principaux effets indésirables de ce traitement. Quelle est la voie d'administration de voriconazole recommandée dans ce contexte d'aspergillose invasive et la particularité posologique ? (15 points)**

Le voriconazole est un antifongique azolé (2 points). Le mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique (2 points).

EI :

- Affection hépatobiliaires (2 point)
- Allongement de l'intervalle Qt (1 point)
- Céphalées (1 point)
- Atteintes visuelles (1 point)
- diarrhées vomissements (1 point)
- Rash cutané (1 point)

Voriconazole IV avec dose de charge le 1er jour (2 points), puis relais oral après quelques jours (2 points)

**5) Citer 2 autres médicaments (DCI) qui aurait été une alternative au voriconazole ainsi que leur classe pharmacologique ? (8 points)**

Isavuconazole (2 points) : antifongique azolé (2 points)

Amphotéricine B liposomale (2 points) : polyènes macrocycliques (2 points)

**6) Que pensez-vous de l'association des médicaments du traitement personnel de la patiente, puis de l'ajout du voriconazole? Quelles peuvent être les conséquences (10 points)**

Carbamazépine → puissant inducteur du CYP3A (2 points)

Voriconazole → puissant inhibiteur du CYP3A (2 points)

Association déconseillée carbamazépine – bictégravir et carbamazépine – ténofovir → baisse d'efficacité du biktarvi (2 points) → origine de l'aspergillose ? (1 points)

CI carbamazépine-voriconazole → baisse d'efficacité du voriconazole (2 points) → choisir une autre molécule : amphotéricine B (1 points) ?