

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 4

MODULE M

Docteur T. FASSIER

DUREE 1 H

NOTEE SUR 20

EPREUVE DE CSCT

CAS N°1

Interne aux urgences, vous recevez vers 7h Monsieur P., ancien maçon de 80 ans, amené par les pompiers pour malaise à domicile. L'interrogatoire de son épouse, qui a alerté les secours, retrouve un malaise avec perte de conscience le matin au lever (après une nuit où il avait été confus et agité) ainsi qu'une baisse de l'état général depuis plusieurs jours avec oligo-anurie depuis deux jours.

À l'examen clinique, vous notez rapidement : patient en coma calme, réponse confuse aux questions, ouverture des yeux à la douleur, réponse motrice orientée à la stimulation douloureuse ; T 37,3°C ; PA 90/50 mmHg, FC 86 /min, pli cutané, bruits du cœur réguliers sans souffle, pas de signe d'insuffisance cardiaque, pas de douleur thoracique ; pas de syndrome méningé, pas de signe de localisation neurologique, pas de syndrome méningé. Poids : 100 Kg.

- 1) Quel est le score de Glasgow de ce patient ?
- 2) Quelle est votre attitude immédiate à visée diagnostique et thérapeutique face à ce coma ?

Votre attitude est rapidement efficace et l'examen neurologique se normalise. Un rapide coup de fil au médecin traitant vous informe qu'il présente pour principaux antécédents une HTA, une ACFA, une insuffisance cardiaque, un DNID, une arthrose des genoux, une résection trans-urétrale de prostate il y a 3 ans avec encore un prostatisme invalidant, ainsi que des crises de gouttes prises en charge par un régime. Un bilan de santé avec analyses sanguines (NFP VS CRP iono) était satisfaisant 1 mois avant, avec en particulier une créatininémie à 80 µM/L et un INR à 2,4.

Son épouse vous présente une ordonnance datée de 2 mois auparavant et signée de son médecin traitant :

| | |
|---|---|
| <i>TRIATEC® 2,5mg (1 matin et 1 soir)</i> | <i>LASILIX® 40mg (1 matin)</i> |
| <i>ALDACTONE 25mg® (1 le midi)</i> | <i>HEMI-DIGOXINE® (1 le matin)</i> |
| <i>PREVISCAN® (selon le dosage de l'INR)</i> | <i>HEMI-DAONIL® (1 matin, midi et 1 soir)</i> |
| <i>MOPRAL® 20mg (1 le soir)</i> | <i>LEXOMIL® (1/2 le soir + 1/4 si anxiété)</i> |
| <i>XATRAL® 10LP (1 à chaque repas)</i> | <i>DI-ANTALVIC® (2 à 6 par jours si douleurs)</i> |
| <i>CHONDROSULF® 400 mg : 1 sachet 3 fois / jour</i> | |

Les premiers éléments du bilan biologique sanguin prélevé dès l'admission retrouvent : Na⁺ : 143 mM/L ; K⁺ : 6,8 mM/L ; Cl : 97 mM/L ; Glycémie 2,9 mM/L ; Créat : 500 µM/L ; Urée : 30 mM/L ; RA : 20 mM/L ; Ca : 2,4 mM/L. La bandelette urinaire est négative (Prot = GR = Leuco = 0).

- 3) Que recherchez vous en urgence sur l'ECG ?
- 4) Estimez la clairance de la créatinine de ce patient.

5) Quels sont les examens complémentaires que vous souhaitez prescrire en 1^{ère} intention à visée étiologique de cette insuffisance rénale et qu'en attendez-vous ? Argumentez votre réponse.

L'ECG ne retrouve pas de signes de gravité mais l'ACFA est connue.

L'imagerie est normale.

Vous attendez les résultats biologiques complémentaires.

Vous apprenez à l'interrogatoire que votre patient a pris ces derniers jours en auto-médication des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens pour de violentes douleurs des genoux qui l'ont soulagé mais ont entraîné des nausées et des vomissements pendant 2 jours.

6) Par quels mécanismes physiopathologiques et pharmacologiques expliquez-vous l'insuffisance rénale ?

7) Quels mécanismes pouvez-vous discuter a posteriori pour expliquer le malaise de Monsieur P ?

8) Vous rédigez vos prescriptions pour l'admission du patient en service de médecine, quelle est votre attitude concernant les médicaments suivants (justifiez vos décisions) :

- le TRIATEC® ?
- le LASILIX® ?
- l'HEMI-DAONIL® ?
- le LEXOMIL® ?
- une hydratation parentérale ?

9) Quels principes rappelez-vous à la patiente et à son mari dans le cadre de l'éducation des patients?

Module M – Dossier 1
Barème de Correction

1. Glasgow Coma Scale 11 (Y2 V4 M5) *Q/10 Pts*
2. **Dextro** **5 Pts**
 Dans l'hypothèse d'un **coma hypoglycémique** **5 Pts**
 Injection de 20 ml de **sérum glucosé à 30%**, renouvelable **5 Pts**
Q/15 Pts
- Rem : 0 si pas d'injection de glucosé ; 5 si « resucrage » sans précision ; 10 si glucosé 5 ou 10%*
3. Recherche des signes électriques diffus : **2 Pts**
- **ondes T symétriques et pointues** **2 Pts**
 - **anomalies de conduction auriculaires et auriculo-ventriculaires** **2 Pts**
 (Bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} degré)
 - **troubles de conduction intra-ventriculaire** (QRS élargi diffus) **2 Pts**
 - **TV / FV** **2 Pts**
- Q/10 Pts*
4. Formule de COCKROFT :
 ((140 – age) x poids) / (créat en µM/L x 0,8)
 soit : ((140 – 80) x 100 / (500 x 0,8) = **15 mL/min** *Q/10 Pts*
5. – une **échographie abdomino-pelvienne** (en urgence) **5 Pts**
 à la recherche d'une **dilatation des cavités pyélo-calicielles** **1 Pts**
 et un **globe vésical** (contexte de prostatisme) **1 Pts**
 en faveur d'une insuffisance rénale aiguë **sur obstacle** **1 Pts**
- un **ionogramme urinaire sur échantillon** **5 Pts**
 à la recherche d'une **inversion du rapport Na/K urinaire** **1 Pts**
 en faveur d'une insuffisance rénale **fonctionnelle** **1 Pt**
Q/15 Pts
- Rem : pas de doppler des artères rénales en urgence en 1^{ère} intention*
Rem : UIV et TDM injectée contre-indiquées
6. Insuffisance Rénale Aiguë (car créatinine normale il y a 1 mois) fonctionnelle iatrogène :
Association d'une déshydratation (vomissements +diurétiques) : **2 Pts**
d'un IEC (inhibition de la vasoconstriction de l'artère efférente glomérulaire) **4 Pts**
 et d'un **AINS** (inhibition des Pg's vasodilatatrices de l'artère afférente glomérulaire) **4 Pts**
 ⇒ baisse de la filtration glomérulaire *Q/10 Pts*
7. **3 Pts**
 Hypoglycémie **3 Pts**
 Hypotension artérielle orthostatique **2 Pts**
 Trouble du rythme / trouble de conduction sur l'hyperkaliémie **2 Pts**
 Surdosage en benzodiazépines **2 Pts**
Q/10 Pts
- Rem : 0 pt à la question 7 si pas l'item hypoglycémie*

8. On propose :

- **arrêt** du TRIATEC° : contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère + majoration de l'hyperkaliémie ; **2 Pts**

Rem : l'IEC n'est pas « néphroprotecteur » dans l'insuff. Rénale aiguë !

- **arrêt** du LASILIX° : contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère fonctionnelle + déshydratation ; **2 Pts**

Rem : le lasilix n'est pas maintenu pour « relancer la diurèse » dans l'IRaleA fonctionnelle !

- **arrêt** de l'HEMI-DAONIL°, remplacé par une **insulinothérapie** compte - tenu de l'âge et de la fonction rénale ; **2 Pts**

- LEXOMIL° : maintien de ¼ cp initialement par exemple pour un **éviter un syndrome de sevrage** des benzodiazépines ; **2 Pts**

- hydratation parentérale **adaptée et prudente**, sous couvert d'une **surveillance attentive** des signes d'insuffisance cardiaque gauche (auscultation pulmonaire, SpO2) compte-tenu de l'IRA fonctionnelle et des signes de déshydratation **2 Pts**

(par exemple 1 à 1,5 L/24h de sérum glucosé 2,5% avec 2g de NaCl/L)

NC

Rem : 0 pt à la question si K+ dans la perfusion

Q/10 Pts

9.

Interdiction de l'**auto-médication**, même avec les traitements du conjoint ; **2 Pts**

Risque des **interactions**, tout particulièrement avec les AVK ; **2 Pts**

Nécessité d'une surveillance régulière de l'**INR**. **2 Pts**

Education au diabète : surveillance dextros, **2 Pts**

Prévention de la **déshydratation** en cas de période de grosse chaleur **2 Pts**

Règles hygiéno-diététiques **2 Pts**

CAT en cas d'hypoglycémie **2 Pts**

10 Pts maxi

DOSSIER /100 Pts

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 4

MODULE M

Docteur C. GRANGE

DUREE 1 H

NOTEE SUR 20

EPREUVE DE CSCT

CAS N°2

Une patiente de 82 ans est adressée aux urgences le 27/11/2008 pour une dyspnée d'apparition brutale.

On note dans ses antécédents une thrombose veineuse profonde en 1994 et une embolie pulmonaire en 2002.

Elle ne reçoit aucun traitement au long cours.

Elle signale l'existence d'une diarrhée noirâtre et nauséabonde survenue le 15/11/2008 mais depuis lors toutes les selles sont normales. Pas de nausées, ni de vomissements. Pas de douleurs abdominales.

A l'examen elle pèse 70 kg. TA : 115/75 mmHg. Pouls régulier à 80/mn. Souffle systolique râpeux de base à 2/6.

Bilan sanguin des urgences :

| | | | |
|----------------------|------|--------------------|------|
| LEUCOCYTES | 8.50 | 10 ⁹ /l | |
| HEMOGLOBINE | 10.5 | g/dl | |
| VGM | 73 | fl | |
| TGMH | 25.1 | | |
| CCMH | 33.1 | g/dl | |
| PLAQUETTES | 248 | 10 ⁹ /l | |
| FORMULE LEUCOCYTAIRE | | | |
| Granulocytes Neutro | 54.0 | 4.59 | |
| Granulocytes Eosino | 6.1 | 0.52 | |
| Granulocytes Baso | 1.1 | 0.09 | |
| Lymphocytes | 29.2 | 2.48 | |
| Monocytes | 9.6 | 0.82 | |
| Myélocémie | 0.6 | 0.05 | |
| | | | |
| Sodium | 133 | mmol/L | |
| Potassium | 4.5 | mmol/L | |
| Chlore | 103 | mmol/L | |
| Bicarbonates | 21 | mmol/L | |
| Trou anionique | 14.0 | mmol/L | |
| Protéines | 71 | g/L | |
| Urée | 10.4 | mmol/L | |
| Créatinine | 108 | µmol/L | |
| Glucose | 7.1 | mmol/L | |
| Calcium | 2.28 | mmol/L | |
| | | | |
| GOT (ASAT) | 33 | 10-45 | UI/L |
| GPT (ALAT) | 14 | 10-45 | UI/L |
| LDH | 646 | 200-450 | UI/L |
| Créatine kinase | 81 | 30-125 | UI/L |

Questions :

1°) Vous évoquez la possibilité d'une embolie pulmonaire.

Quelle stratégie diagnostique adoptez-vous, en argumentant votre réponse?

2°) Une embolie pulmonaire est confirmée. Il n'y a pas de signe clinique ou paraclinique de gravité.

Quelle prise en charge thérapeutique proposez-vous pour la première semaine, en argumentant votre réponse?

3°) Le 02/12, la patiente présente un malaise en se levant de son lit.

Quelles hypothèses diagnostiques faites vous, en précisant votre attitude diagnostique et thérapeutique immédiate en fonction de chacune d'entre elle?

4°) Précisez les examens qui vous paraissent justifiés à titre étiologique devant cette embolie pulmonaire.

5°) Ce bilan étant négatif et l'évolution étant favorable, rédigez l'ordonnance de sortie à J15 de l'épisode initial.

6°) Vous revoyez la patiente en consultation un mois plus tard. L'évolution est toujours favorable.

Quelle attitude thérapeutique envisagez-vous à moyen terme chez cette patiente ?

MODULE M - DOSSIER CLINIQUE 2

Question 1

Il s'agit de faire le diagnostic d'embolie pulmonaire chez une patiente de 82 ans aux ATD de TVP en 1994 et d'embolie pulmonaire en 2002.

- Le dosage des D-dimères est possible : il a un intérêt en cas de taux inférieur à 500mg/l qui élimine le diagnostic avec une VPN de 98%. Sa réalisation n'est pas obligatoire car l'âge avancé de la patiente peut être à lui seul une cause d'augmentation.
- Le premier examen à réaliser est un écho doppler veineux des membres inférieurs. S'il existe une TVP, le diagnostic d'embolie pulmonaire peut être retenu, sans qu'il soit nécessaire de réaliser d'autres explorations.
- En cas de normalité, il faut réaliser une TDM thoracique avec injection, en assurant une hydratation suffisante du fait de la fonction rénale discrètement altérée (cl créatinine à 42ml/min). Si cet examen était normal, cela suffirait à éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire.
- La réalisation d'une scintigraphie n'est pas indiquée chez cette patiente qui a des antécédents d'embolie pulmonaire.
- La réalisation d'une angiographie pulmonaire, indiquée en théorie, n'est presque plus pratiquée aujourd'hui.
- En cas de forte probabilité clinique, on peut discuter de réaliser un deuxième scanner 48 heures plus tard alors que la patiente aura été traitée par anticoagulants.

Question 2

- La patiente doit être hospitalisée (cela peut être fait dans un service de médecine sans nécessité de soins intensifs, de monitoring par scope, de sondage urinaire, de multiples voies veineuses...)
- On dispose dans l'énoncé de l'hémogramme, du ionogramme, et il n'est pas utile de les redemander. Il faut réaliser un bilan d'hémostase « standard » TP, TCA, fibrinogène pré thérapeutique. Il faut calculer la clearance de la créatinine qui peut être évaluée à 42 ml/min.
- On peut utiliser une HBPM par voie sous cutanée de type LOVENOX 100U /kg matin et soir soit chez cette patiente de 70 kg 7000U ou 0.7 ml matin et soir, ou de type INNOHEP 175U/kg une fois par jour, c'est-à-dire 0.7 ml une fois par jour.
- Du fait de l'anamnèse évoquant un méléna et de l'anémie microcytaire, dans l'hypothèse de la réalisation d'exploration digestive, on peut préférer de l'héparine au PSE à la posologie de 500U/kg/ j, soit 35 000 U/j avec réalisation d'un TCA 6 heures après le début de l'administration pour équilibrer le traitement ; la cible d'efficacité est de 2 à 3 fois le témoin. La surveillance ultérieure est à réaliser une fois par jour ou 6 heures après une modification importante. Il est possible de prescrire l'HNF par voie sous cutanée sous forme

- de CALCIPARINE 0.45 ml toutes les huit heures (la surveillance du TCA se fait alors 4 heures après une injection)
- Quelque soit l'option prise (HNF ou HBPM), il faut surveiller le taux de plaquettes deux fois par semaine
 - Une troisième option réside en l'administration de fondaparinux (ARIXTRA) 7.5 mg/j en une injection sous cutanée, sans nécessité de surveillance des plaquettes.
 - On administre de l'oxygène par voie nasale à un débit permettant d'obtenir une saturation $\geq 92\%$.
 - On administre des antalgiques
 - On met en place une contention élastique de force 2
 - On discute l'administration de fer après dosage du bilan ferrique chez cette patiente qui présente une anémie microcytaire
 - On discute la réalisation d'exploration digestive devant le méléna et l'anémie microcytaire.
 - Si on ne réalise pas ces examens ou après les avoir réalisés, on débute un relais par des anti-vitamine K ; de type PREVISCAN ou COUMADINE avec surveillance de l'INR dès le lendemain de la première prise pour dépister les sujets hyper sensibles ou plus classiquement le surlendemain de la première prise.
 - ~~L'arrêt des l'héparine est possible après obtention de deux INR, réalisés à 24 heures d'intervalle, ≥ 2 .~~

Question 3

- Chez cette patiente sous anticoagulants, qui rapporte un méléna récent, il faut évoquer la possibilité d'une hémorragie : en particulier digestive : prise de TA, interrogatoire à la recherche d'une hématomèse ou d'un méléna, examen des éventuelles selles, hémogramme en urgence, on fait un groupage et des ACI pour une éventuelle transfusion
- Il faut évoquer la possibilité d'une récurrence d'embolie pulmonaire
 - o soit par inefficacité du traitement en faisant réaliser un TCA ou une aXa : on demande un nouvel angioscanner et on discute la mise en place d'un filtre cave
 - o soit par thrombopénie induite par l'héparine (hémogramme, anticorps anti PF4) traitement par ORGARAN)
- L'hypotension orthostatique est possible mais, il s'agit d'un diagnostic d'élimination

Question 4

- Devant l'anamnèse de méléna, et l'anémie microcytaire, la première cause à rechercher est une tumeur digestive : il faut réaliser gastroscopie et coloscopie
- La patiente est ménopausée, et s'il n'y a pas de perte gynécologique (non signalées dans l'énoncé), il n'y a vraisemblablement pas de tumeur utérine. La palpation des seins est systématique.

- On peut discuter la réalisation d'un bilan de thrombophilie, mais sa rentabilité est mauvaise chez les patients âgés (et le premier épisode a eu lieu chez une patiente de 60 ans)
- La présence d'éléments jeunes sur l'hémogramme (myélémie) n'est pas pathologique à faible taux, et les LDH sont le reflet de la lyse pulmonaire par l'embolie pulmonaire : il n'y a pas d'argument pour rechercher une hémopathie chez cette patiente.

Question 5

Docteur Y

le .../.../2009

Madame X

- PREVISCAN n comprimé pour obtenir un INR entre 2 et 3
- Bas de contention force 2 : 2 paires
- DOLIPRANE : 2 comprimés en cas de douleurs maximum 8 par jour
- TARDYFERON : 2 comprimés le matin

OAR 3 mois à faire renouveler par le médecin traitant

Docteur Y

le .../.../2009

Madame X

- Faire réaliser dans un laboratoire d'analyses médicales un prélèvement pour INR une fois par semaine, pendant deux semaines puis une fois tous les quinze jours

OAR 3 mois à faire renouveler par le médecin traitant

Docteur Y

le .../.../2009

Madame X

- Tenir un carnet de surveillance
- Appeler le médecin avec chaque résultat d'INR pour adaptation de posologie
- Prévenir tout professionnel de santé de la prise d'anticoagulant en particulier vis-à-vis de la prescription d'un nouveau médicament, ou d'injection
- Ne prendre aucun médicament comprenant de l'aspirine, et d'une manière générale aucun traitement sans avis médical.

Question 6

Chez cette patiente, il s'agit du troisième épisode de maladie thrombo-embolique sans étiologie retrouvée. On signale dans le texte, qu'elle est en bon état général , il faut discuter un traitement définitif en réévaluant cette indication régulièrement en cas de dégradation des fonctions supérieures.

Un traitement de 3 mois est de toute manière insuffisant pour une thrombose idiopathique.

EXAMEN SESSION 1 - JANVIER 2009

DCEM 4

MODULE M

Professeur D. VITAL DURAND

DUREE 3 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE LECTURE CRITIQUE D'ARTICLE

« Traitement des pneumonies acquises sous validation mécanique par pipéracilline/tazobactam plus amikacine versus ceftazidine plus amikacine : une étude comparative, randomisée et multicentrique »

Première Partie :

Effectuer un résumé < 250 mots sur la grille jointe (conseils joints).

Deuxième partie : (Faites un commentaire précis que vous argumentez)

- 1) Discuter le critère d'évaluation retenu.
- 2) Que signifie « en fixant un risque de première espèce à 5% et de deuxième espèce à 20% » et commentez ces choix ?
- 3) Que pensez-vous des « populations analysées » ?
- 4) Que pensez-vous de la présentation des patients (tableau 1) ?
- 5) Que pensez-vous de la présentation du tableau 3 et des conclusions qui en sont faites ?
- 6) Commentez le dernier paragraphe « Nos résultats soulignent... »
- 7) Quelles conclusions générales faites-vous de cette étude ?

| |
|---|
| <p>Comment seront comptés les mots lors de l'épreuve de lecture critique d'article (LCA) (2009)</p> |
|---|

1. **Comptent comme un mot (une case) :**

- un mot :
 - ✓ simple ou composé avec ou sans tiret (exemple: globulines, gamma globulines, α trypsine...); l'article (le, la, un, l'...) associé au mot doit être dans la même case
 - ✓ une conjonction (et...);
- un nombre ou une expression chiffrée ($m \pm SD$, $p < 0,05$, $IC_{95}(a-b)$);
- un sigle (sauf s'il est attaché à un mot : Médicament® compte une seule case), (exemple : OBNI);
- un acronyme accepté par le CNCI (quel que soit le nombre de lettres) (exemple : Sida);
- les abréviations acceptées par le CNCI (une case par abréviation exemple Se= sensibilité= une case);
- les lettres utilisées isolément (α , β ...).

2. **Ne comptent pas séparément (doivent donc être associés dans une case) :**

- la ponctuation (., ; ? !);
- les signes conventionnels ($>$, $<$, \geq ...);
- les guillemets;
- les parenthèses ou crochets;
- l'article (le, la, un, l'...) associé au mot;
- les numéros ou lettres d'une énumération (accompagnés ou non d'une ponctuation ou d'un tiret (ex : a, a), 1-, 1)...);
- les unités associées à un nombre (ex : 18 mg, 172 ml/min.m², 26 m/s).

3. **Comptent séparément (doivent être inscrits dans des cases séparées) tous les autres cas**

D3 Résumé en 250 mots maximum comportant : Objectif, Matériel et Méthodes, Résultats, Discussion
(le tableau comporte 254 cases, les têtes de paragraphe doivent figurer chacune dans une case).

| | | | | | | |
|-----------|--|--|--|--|--|--|
| 1 à 6 | | | | | | |
| 7 à 12 | | | | | | |
| 13 à 18 | | | | | | |
| 19 à 24 | | | | | | |
| 25 à 30 | | | | | | |
| 31 à 36 | | | | | | |
| 37 à 42 | | | | | | |
| 43 à 48 | | | | | | |
| 49 à 54 | | | | | | |
| 55 à 60 | | | | | | |
| 61 à 66 | | | | | | |
| 67 à 72 | | | | | | |
| 73 à 78 | | | | | | |
| 79 à 84 | | | | | | |
| 85 à 90 | | | | | | |
| 91 à 96 | | | | | | |
| 97 à 102 | | | | | | |
| 103 à 108 | | | | | | |
| 109 à 114 | | | | | | |
| 115 à 120 | | | | | | |
| 121 à 126 | | | | | | |
| 127 à 132 | | | | | | |
| 133 à 138 | | | | | | |
| 139 à 144 | | | | | | |
| 145 à 150 | | | | | | |
| 151 à 156 | | | | | | |
| 157 à 162 | | | | | | |
| 163 à 168 | | | | | | |
| 169 à 174 | | | | | | |
| 175 à 180 | | | | | | |
| 181 à 186 | | | | | | |
| 187 à 192 | | | | | | |
| 193 à 198 | | | | | | |
| 199 à 204 | | | | | | |
| 205 à 210 | | | | | | |
| 211 à 216 | | | | | | |
| 217 à 222 | | | | | | |
| 223 à 228 | | | | | | |
| 229 à 234 | | | | | | |
| 235 à 240 | | | | | | |
| 241 à 246 | | | | | | |
| 247 à 252 | | | | | | |
| 253 à 254 | | | | | | |

D3 Résumé en 250 mots maximum comportant : Objectif, Matériel et Méthodes, Résultats, Discussion
(le tableau comporte 254 cases, les têtes de paragraphe doivent figurer chacune dans une case).

| | | | | | | |
|-----------|--|--|--|--|--|--|
| 1 à 6 | | | | | | |
| 7 à 12 | | | | | | |
| 13 à 18 | | | | | | |
| 19 à 24 | | | | | | |
| 25 à 30 | | | | | | |
| 31 à 36 | | | | | | |
| 37 à 42 | | | | | | |
| 43 à 48 | | | | | | |
| 49 à 54 | | | | | | |
| 55 à 60 | | | | | | |
| 61 à 66 | | | | | | |
| 67 à 72 | | | | | | |
| 73 à 78 | | | | | | |
| 79 à 84 | | | | | | |
| 85 à 90 | | | | | | |
| 91 à 96 | | | | | | |
| 97 à 102 | | | | | | |
| 103 à 108 | | | | | | |
| 109 à 114 | | | | | | |
| 115 à 120 | | | | | | |
| 121 à 126 | | | | | | |
| 127 à 132 | | | | | | |
| 133 à 138 | | | | | | |
| 139 à 144 | | | | | | |
| 145 à 150 | | | | | | |
| 151 à 156 | | | | | | |
| 157 à 162 | | | | | | |
| 163 à 168 | | | | | | |
| 169 à 174 | | | | | | |
| 175 à 180 | | | | | | |
| 181 à 186 | | | | | | |
| 187 à 192 | | | | | | |
| 193 à 198 | | | | | | |
| 199 à 204 | | | | | | |
| 205 à 210 | | | | | | |
| 211 à 216 | | | | | | |
| 217 à 222 | | | | | | |
| 223 à 228 | | | | | | |
| 229 à 234 | | | | | | |
| 235 à 240 | | | | | | |
| 241 à 246 | | | | | | |
| 247 à 252 | | | | | | |
| 253 à 254 | | | | | | |

Traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique par pipéracilline/tazobactam plus amikacine versus ceftazidime plus amikacine : une étude comparative, randomisée et multicentrique

Les pneumonies nosocomiales sont grevées d'une importante morbidité et mortalité, particulièrement chez les patients hospitalisés en Unités de Soins Intensifs (1-3). Chez ces patients, bien que la gravité de la pathologie sous-jacente et celle de l'affection aiguë pèsent lourdement sur cette évolution défavorable, des améliorations peuvent être attendues des progrès de la thérapie antibactérienne. La plupart de ces infections sont dues à des bacilles à Gram négatif, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*, et près de 40 % sont polymicrobiennes (5,7). Une antibiothérapie antérieure est un facteur de risque de pneumonie et d'infections dues à des germes plus difficiles à traiter, responsable de la mauvaise réponse au traitement et du pronostic défavorable (6,8-10).

L'approche actuelle de l'antibiothérapie empirique des PAVM repose sur l'utilisation d'une association

comprenant une bêta-lactamine et un aminoside ou l'une des plus récentes quinolones (11,12). L'association de la pipéracilline au tazobactam (TAZ) est une nouvelle combinaison de bêta-lactamines dont le large spectre pourrait couvrir la plupart des germes responsables de pneumonies acquises sous ventilation mécanique (13), et dont l'utilisation peut être une approche thérapeutique intéressante chez les patients présentant une infection respiratoire basse sévère.

Le diagnostic de PAVM soulève cependant d'importantes difficultés (14-16). Les résultats des diverses stratégies antibiotiques étudiées sont difficiles à évaluer en raison d'une définition souvent imprécise de la population étudiée, associant diverses pathologies groupées sous le nom d'infections respiratoires basses se présentant sous des formes variées, allant de la trachéo-bronchite à la pneumonie sévère. L'utilisation de techniques diagnostiques spécifiques peut permettre une caractérisation plus précise des patients atteints de PAVM et une sélection plus fine lors de l'inclusion dans les essais cliniques (17-19).

Dans cette étude, nous avons comparé l'évolution sous traitement par pipéracilline/tazobactam (TAZ) ou par ceftazidime (CAZ), toutes deux associées à de l'amikacine, dans un groupe bien défini de patients hospitalisés en unités de soins intensifs ayant une PAVM confirmée par des procédures spécifiques utilisant des techniques de prélèvement protégé et des cultures quantitatives des sécrétions provenant du tractus respiratoire.

Reçu le 22 mai 1997; révisé le 2 septembre 1997.

Soutien financier : Wyeth-Lederlé, France.

Cette étude a été présentée en partie lors du 36ème ICAAC, 15 - 18 septembre 1996, New Orleans.

Cette étude a été réalisée selon les recommandations françaises concernant les expérimentations humaines. Un consentement éclairé écrit a été signé par tous les patients ou leurs parents et le protocole a été approuvé par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de l'hôpital Henri Mondor, Créteil.

*La liste des participants au groupe d'étude des PAVM est présentée à la fin du texte.

Tirés à part et correspondance : Dr. Christian Brun-Buisson, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Henri Mondor, 94010, Créteil, France.

Patients et méthodes

Schéma de l'étude. Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique, randomisée et comparative conduite dans 27 unités de soins intensifs en France, dont le but était de montrer que TAZ et CAZ, associées à de l'amikacine, étaient d'une efficacité équivalente dans le traitement de PAVM confirmées microbiologiquement et non dues à un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Critères d'inclusions dans l'étude. Les patients hospitalisés depuis 72 heures ou plus et recevant une ventilation mécanique depuis au moins 48 heures étaient éligibles pour l'inclusion dans l'étude en cas de suspicion clinique de PAVM. Les critères sur lesquels reposait la suspicion clinique de PAVM étaient les suivants : signes cliniques de syndrome septique (nouvel épisode fébrile avec fièvre supérieure à 38,2° C ou température inférieure à 36,5° C; hyperleucocytose > 10000/mm³); aspirations trachéales purulentes; nouvel infiltrat parenchymateux, ou persistance inexpliquée ou aggravation d'infiltrats pré-existants sur les radiographies pulmonaires.

Les patients ne pouvaient pas être inclus s'ils étaient atteints d'un SIDA, d'une hémopathie maligne, s'ils étaient sévèrement neutropéniques (< 500 polynucléaires/mm³) ou s'ils avaient des antécédents documentés d'allergie aux bêta-lactamines. De même, les patients ne pouvaient pas être inclus [1] si le décès était attendu dans les 7 jours suivants l'inclusion ou si une décision écrite d'abstention de réanimation avait été prise [2] ou s'ils avaient un score de gravité (index de gravité simplifié [IGS II]) (20) lors de l'inclusion supérieur à 50, associé à au moins trois défaillances viscérales (21) ou à une pathologie sous-jacente rapidement fatale (22). De plus, les patients suspects ou atteints de tuberculose, suspects ou atteints d'infection monomicrobienne à SARM, présentant une infection concomitante nécessitant une autre antibiothérapie (ou ayant motivé l'introduction récente [dans les 48 heures précédentes] d'une antibiothérapie) ne pouvaient pas être inclus.

Diagnostic microbiologique des PAVM et exclusions secondaires. Le protocole imposait le recours à une ou plusieurs techniques spécifiques de prélèvement et la réalisation de cultures quantitatives avant l'inclusion d'un patient dans l'étude. L'une des trois techniques suivantes était acceptée pour l'obtention des sécrétions du tractus respiratoire : lavage broncho-alvéolaire (23), brossage protégé sous fibroscopie bronchique (24) ou prélèvement par cathéter télescopique protégé réalisé à l'aveugle ou sous fibroscopie (25).

Bien que le traitement ait souvent été débuté devant une suspicion clinique de PAVM, seuls les patients ayant une PAVM confirmée bactériologiquement ont été retenus dans l'analyse principale de l'efficacité. Le diagnostic de PAVM était considéré confirmé quand la

culture d'au moins un des prélèvements décrits plus haut objectivait un nombre de bactéries égal ou supérieur au seuil requis pour la positivité de la technique (10³ ufc/ml pour les prélèvements par brosse ou cathéter télescopique protégés et 10⁴ ufc/ml pour le lavage broncho-alvéolaire). Les patients dont les cultures des prélèvements étaient stériles ou montraient une concentration de bactéries inférieure au seuil requis ont été sortis de l'étude et secondairement exclus de l'analyse principale de l'efficacité. Les patients chez lesquels les prélèvements ne montraient que des SARM ont également été exclus secondairement. Cependant, les patients ayant une co-infection par SARM et d'autres germes sensibles au bras de traitement alloué par la randomisation ont reçu, en plus, de la vancomycine et ont été retenus dans l'analyse principale d'efficacité.

Les germes isolés des cultures des sécrétions du tractus respiratoire ont été identifiés par le laboratoire de microbiologie clinique de chaque hôpital et leur sensibilité vis-à-vis des antibiotiques utilisés déterminée par la technique de diffusion des disques, les valeurs critiques étant celles définies par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (26). Les valeurs critiques des CMI utilisées pour définir, respectivement, la sensibilité et la résistance *in vitro* sont les suivantes : pipéracilline/tazobactam, ≤ 16 mg/l et > 64 mg/l pour *Pseudomonas aeruginosa* et ≤ 8 mg/l et > 64 mg/l pour les autres espèces; ceftazidime, ≤ 4 mg/l et > 32 mg/l; amikacine, ≤ 8 mg/l et > 16 mg/l. Ces valeurs sont légèrement (une dilution) plus strictes que celles recommandées par le «National Committee for Clinical Laboratory Standards» (NCCLS).

Schémas thérapeutiques testés. Les patients ont été randomisés dans chaque centre par blocs de quatre, suivant une liste de randomisation générée par un ordinateur, pour recevoir une association fixe de pipéracilline et de tazobactam (4 g de pipéracilline et 500 mg de tazobactam toutes les 6 heures) ou de la ceftazidime (1 g toutes les 6 heures), toutes deux associées avec de l'amikacine (7,5 mg/kg toutes les 12 heures quand la fonction rénale était normale). Il était prévu que la bêta-lactamine soit administrée pendant 15 jours, ou jusqu'à 21 jours chez les patients ayant une infection due à des germes difficiles à traiter. La posologie de l'amikacine a été adaptée à la fonction rénale selon les nomogrammes et les concentrations sériques résiduelles. Il était prévu que l'amikacine soit administrée pendant au moins 10 jours chez les patients ayant une infection impliquant *P. aeruginosa* et pendant au moins 5 jours chez les autres.

Analyse

Populations analysées. Trois populations ont été définies dans le cadre de l'analyse : [1] la population

totale évaluable, comprenant tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement à l'essai défini par le protocole (cette population a été analysée pour évaluer la tolérance des deux traitements); [2] patients ayant une PAVM, comprenant tous les patients ayant une PAVM confirmée microbiologiquement; [3] patients évaluable en *per protocol*, comprenant tous les patients ayant une PAVM confirmée microbiologiquement non exclusivement due à un SARM et pour lesquels il n'y a pas eu de violation majeure du protocole. L'analyse principale de l'efficacité a porté sur cette dernière population car seuls les patients ayant une pneumonie confirmée due à des germes potentiellement sensibles aux traitements utilisés étaient ciblés dans cette étude. Nous avons également analysé l'évolution dans la sous-population de patients n'ayant pas de co-infection avec un SARM.

Critères d'évaluation de l'étude et définitions. Les cahiers d'observation de tous les patients randomisés ont été revus par un Comité d'Évaluation Clinique (CEC) qui a vérifié l'adéquation des critères d'inclusion et de diagnostic de PAVM ainsi que les résultats cliniques et microbiologiques pertinents pour évaluer l'évolution; les membres du CEC n'avaient pas connaissance du groupe de traitement assigné par la randomisation. Le critère d'évaluation principal était la guérison clinique évaluée 6 à 8 jours après la fin du traitement et dont la définition par le CEC est précisée ci-dessous.

La guérison était définie par la disparition complète ou partielle des signes cliniques et des symptômes de pneumonie à la fin du traitement, sans nécessité d'une autre antibiothérapie durant les 6 à 8 jours de suivi. L'échec était défini par la nécessité de modifier l'antibiothérapie pendant le traitement ou durant la période de suivi (modifications justifiées par la survenue d'un évènement indésirable incluses), du fait de la persistance, de l'aggravation ou de la réapparition des symptômes cliniques de PAVM, associées ou non à un échec microbiologique (persistance, récurrence, ré-infection ou surinfection documentée) et/ou décès possiblement ou probablement en rapport avec l'infection. Le décès était considéré comme étant possiblement ou probablement en rapport avec l'infection quand il survenait pendant le traitement ou pendant la période de suivi et qu'il n'était pas lié à un évènement intercurrent sans relation apparente avec l'infection.

Les autres critères d'évaluation comprenaient une évaluation microbiologique, une analyse de la mortalité à la fin du traitement et 28 jours après la randomisation ainsi qu'une évaluation de la tolérance des deux traitements à l'essai.

Analyse statistique. Les variables quantitatives sont présentées en valeur moyenne \pm écart standard à la moyenne (ESM) sauf cas particulier. Les différences

entre les groupes ont été comparées en utilisant un test *t* de Student ou un test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et un χ^2 (corrigé par un test de Fisher si nécessaire) pour les variables qualitatives. L'analyse de la survie a été réalisée en utilisant le test du log-rank. La comparaison de l'efficacité des deux traitements a été conduite sous une hypothèse d'équivalence en supposant que l'efficacité de TAZ ne pouvait pas être inférieure à celle de CAZ de plus de 15%; l'intervalle de confiance à 95% de la différence d'efficacité entre les deux traitements à l'étude et un test (unilatéral) de Dunnett-Gent ont été utilisés pour cette analyse (27).

En supposant que 20% des patients seraient exclus secondairement pour absence de confirmation microbiologique de la PAVM et que le taux de succès dans le groupe de référence serait de 60%, nous avons prévu d'inclure 160 patients ayant une suspicion clinique de PAVM (en fixant un risque de première espèce à 5% et de deuxième espèce à 20%). En raison d'un taux d'exclusion plus élevé en cours d'étude, ce nombre a, par la suite, été augmenté jusqu'à 232 patients prévus. Tous les tests utilisés, à l'exception de ceux employés lors de l'analyse d'équivalence entre les deux groupes, étaient bilatéraux. Les facteurs de risque d'échec du traitement dans la population *per protocol* et dans le sous-groupe de patients ayant une infection due à des germes sensibles sans co-infection par un SARM ont été soumis à une analyse de régression logistique pas à pas incluant les variables significatives dans une analyse univariée pour une valeur de $p \leq 0,15$. Les variables retenues dans le modèle final ont été sélectionnées pour une valeur de $p \leq 0,10$.

Résultats

Les populations analysées. Parmi les 204 patients randomisés dans l'étude, 197 ont reçu au moins une dose de l'un des traitements à l'étude alloués par la randomisation et étaient évaluable pour la tolérance (98 patients TAZ et 99 patients CAZ). Parmi ceux-ci, 127 patients (64,5%) avaient une PAVM confirmée microbiologiquement (58 patients TAZ et 69 patients CAZ). Douze patients ont été exclus de ce groupe en raison d'une infection monomicrobienne à SARM ($n = 5$) ou d'une violation majeure du protocole ($n = 7$), telle l'administration d'un traitement antimicrobien non autorisé par le protocole. Ainsi, 115 patients (51 patients TAZ et 64 patients CAZ) ayant une PAVM ont été considérés par le CEC évaluable en *per protocol*.

Caractéristiques cliniques, à l'inclusion, des patients ayant une PAVM (tableau 1). Dans le groupe de patients ayant une PAVM confirmée ($n = 127$), l'infection a été diagnostiquée après une durée moyenne de ventilation mécanique de 11 jours (médiane : 8 jours), deux tiers des infections (67%) survenant après plus de 5 jours (pneu-

monie «tardive»); 76% des patients avaient reçu des antibiotiques avant l'inclusion. Une pathologie sous-jacente ultérieurement ou rapidement fatale, selon la classification de McCabe et Jackson, était présente chez 32% des patients. Les principales causes de détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique (17) sont présentées dans le tableau 1 : 17% des patients avaient au moins une autre défaillance viscérale associée à la détresse respiratoire, selon les critères de Knaus *et al.* (21), 32 (25%) avaient un sepsis sévère et 8 (6%) un choc septique. Il n'y avait pas de différence notable entre les caractéristiques cliniques des 115 patients ayant reçu TAZ ou CAZ *per protocol*, à l'exception d'une prédominance d'homme dans le groupe TAZ (92% vs 77%; $p = 0,02$) et d'une tendance à une prévalence légèrement plus élevée de syndromes septiques graves chez les patients traités par CAZ (32% vs 20%; $p = 0,10$); cependant, la valeur moyenne du score de gravité lors de l'inclusion (IGS II), reflet de la gravité globale de la pathologie aiguë (20), était similaire dans les deux groupes (37 vs 37,5; $p = 0,8$).

Microbiologie des PAVM. Chacune des trois techniques de prélèvement imposées par le protocole a été utilisée pour la confirmation microbiologique des épisodes de PAVM dans environ un tiers des cas; les cultures quantitatives de 147 des 163 prélèvements obtenus lors de l'inclusion des 127 patients ayant une PAVM confirmée ont montré des germes en quantité significative. L'infection était monomicrobienne chez 63% des patients; deux germes, en quantité significative, ont été isolés chez 25% des patients et trois germes ou plus chez 12%. Dans la population *per protocol* ($n = 115$), 170 germes, répartis de façon similaire dans les deux groupes de traitement (tableau 2) ont été isolés : les germes à Gram négatif étaient responsables de 68% des cas de pneumonie, les germes à Gram positif de 12%, une association de bactéries à Gram négatif et à Gram positif de 20% des cas. Quatre épisodes de PAVM (3,5%) s'accompagnaient d'une bactériémie. *P. aeruginosa* représentait 25% des germes isolés et contribuait à l'infection dans 32% des épisodes de PAVM confirmés; *Staphylococcus aureus* représentait, en tenant compte des deux isolats de SARM (2%) associés à une co-infection, 12% des germes. Environ un quart des épisodes étaient dus à des pathogènes respiratoires usuels tels que *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, et seuls deux patients ont eu une infection attribuée exclusivement à des germes appartenant à la flore oropharyngée normale. En utilisant la technique de diffusion des disques, 134 sur 152 (88%) et 122 sur 151 (81%) germes testés étaient sensibles, respectivement, à TAZ et à CAZ, 75,5% étant sensibles à l'amikacine et seulement 66% à la pipéracilline.

Doses d'antibiotiques reçus (analyse per protocol). Les patients randomisés dans le groupe TAZ ont reçu une dose quotidienne moyenne \pm ESM (extrêmes) de $14,7 \pm 0,3$ g (8-16) de pipéracilline, pour une durée médiane de traitement de 15 jours (3-24) et ceux randomisés dans le groupe CAZ une dose quotidienne moyenne de $3,8 \pm 0,07$ g (1-6) de ceftazidime, pour une durée médiane de traitement de 14 jours (2-25). La durée médiane de traitement des patients restés dans l'étude sans retrait précoce (≤ 4 jours avant la fin du traitement) a été, respectivement dans les groupes TAZ et CAZ, de 15,5 et de 16 jours. Les doses quotidiennes moyennes d'amikacine ont été de $14,8 \pm 0,8$ (TAZ) et de $13,5 \pm 0,6$ mg/kg ($p = 0,4$), pour une durée médiane de traitement de 9 (TAZ) et de 8 (CAZ) jours.

Evolution sous traitement

Patients ayant une PAVM. Lors de l'évaluation clinique réalisée 6 à 8 jours après la fin du traitement, le taux global de succès était de 48% dans le groupe TAZ et de 33% dans le groupe CAZ (OR : 2,14; IC 95% : 0,5% - 29,5%).

Analyse per protocol. Lors de l'évaluation clinique de fin de traitement, 44 et 32% des patients appartenant respectivement aux groupes TAZ et CAZ n'avaient plus d'infiltrat pulmonaire radiologique ($p = 0,2$), et 50 et 38%, respectivement, étaient en ventilation spontanée, ($p = 0,2$). Lors du suivi 6 à 8 jours après la fin du traitement, 26 patients du groupe TAZ (51%) et 23 du groupe CAZ (36%) étaient, selon le CEC, considérés guéris cliniquement et microbiologiquement; ainsi, la différence entre les taux d'efficacité était de 15% (OR : 1,85; IC 95% : -0,2% - 30,2%). La différence entre les taux d'efficacité n'excédant pas 15%, les deux traitements ont été considérés comme ayant une efficacité clinique équivalente selon l'hypothèse testée.

Analyse des échecs. Selon le CEC, le traitement a été un échec chez, respectivement, 25 (49%) et 40 (62,5%) patients des groupes TAZ et CAZ (tableau 3). L'évolution sous traitement d'un patient du groupe CAZ a été jugée indéterminée en raison de la survenue d'un évènement intercurrent; ce patient ayant une pneumonie à pneumocoque et recevant de la vancomycine en raison d'une bactériémie concomitante à *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline survenue le lendemain de la randomisation. Huit vs 7 échecs cliniques sans documentation microbiologique ont été relevés respectivement dans les deux groupes (TAZ vs CAZ), liés à la persistance ou l'aggravation des signes cliniques de PAVM, et conduisant à une modification de l'antibiothérapie; 17 et 33 échecs étaient, respectivement, associés à un échec microbiologique, les échecs microbiologiques tendant à survenir moins souvent avec TAZ (33% vs 51%;

Tableau 1. Caractéristiques, lors de l'inclusion dans l'étude, de tous les patients ayant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) et des patients évalués dans l'analyse *per protocol*.

| Variable | Tous les patients ayant une PAVM (n = 127) | Analyse <i>per protocol</i> : groupe de traitement | | Valeur de p* |
|--|--|---|-----------------|-----------------|
| | | TAZ (n = 51) | CAZ (n = 64) | |
| Age moyen (années) | 55,5 ± 1,5 | 52,3 ± 2,3 | 57,8 ± 2,1 | 0,1 |
| Sexe : nb. d'hommes/femmes | 104/23 | 47/4 | 49/15 | 0,02 |
| Gravité de la pathologie sous-jacente (22) : nb. (%) de patients | | | | |
| Ultérieurement fatale | 2 (1,5) | 1 (2) | 1 (1,6) | 0,8 |
| Fatale à moyen terme | 39 (31) | 14 (27) | 21 (33) | |
| Non fatale | 86 (68) | 36 (71) | 42 (66) | |
| Principales causes de détresse respiratoire : nb. de patients | | | | 0,2 |
| Oedème pulmonaire aigu | | | | |
| Cardiogénique | 15 | 6 | 7 | |
| Non cardiogénique | 5 | 1 | 4 | |
| Post-trauma, brûlés | 27 | 14 | 13 | |
| Hypoventilation aiguë | | | | |
| Centrale | 32 | 16 | 11 | |
| Périphérique | 11 | 4 | 6 | |
| Aiguë sur insuffisance chronique | 10* | 1 | 8 | |
| Pneumonie | 4 | 1 | 3 | |
| Choc | 10 | 4 | 5 | |
| Arrêt cardiorespiratoire | 3 | 1 | 2 | |
| DMS (j) en USI† | 8 | 7 | 8 | 0,3 |
| Durée de la ventilation mécanique † : nb. (%) de patients | | | | 0,8 |
| ≤ 5 j | 42 (33) | 17 (33) | 20 (31) | |
| > 5 j | 85 (67) | 34 (67) | 44 (69) | |
| Antibiothérapie antérieure : nb. (%) de patients | 96 (75) | 39 (77) | 48 (75) | |
| Défaillances viscérales | | | | |
| Nb. moyen | 1,1 | 1,1 | 1,2 | 0,4 |
| ≥ 2 défaillances : nb. (%) de patients | 22 (17) | 6 (12) | 12 (19) | 0,3 |
| Sepsis sévère : nb. (%) de patients | 32 (25) | 10 (19,6) | 20 (32,3) | 0,1 |
| Choc septique : nb. (%) de patients | 8 (6) | 2 (4) | 5 (8) | 0,4 |
| Créatininémie (μmol/l) | 102 ± 5 | 103 ± 9 | 102 ± 7 | 0,9 |
| IGS II | 37,4 ± 1,5 | 37 ± 1,4 | 37,5 ± 1,6 | 0,8 |
| Température (°C) | 38,8 ± 0,09 | 38,9 ± 0,1 | 38,8 ± 0,1 | 0,3 |
| Rapport PaO ₂ /FiO ₂ | 209 ± 8 | 210 ± 12 | 204 ± 12 | 0,4 |
| Leucocytose (x 10 ⁹ /l) | 13,1 ± 0,5 | 13 ± 0,7 | 12,9 ± 0,7 | 0,8 |

NOTES. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± ESM, sauf cas particulier. CAZ = ceftazidime et amikacine; USI = Unité de Soins Intensifs; DMS = durée moyenne de séjour; IGS II = Indice de Gravité Simplifié II (20); TAZ = piperacilline/tazobactam et amikacine.

* Pour la comparaison entre CAZ et TAZ dans la population *per protocol*

† Avant la randomisation

OR : 0,47; p = 0,05, test du χ^2). Cependant, la répartition globale des causes d'échec n'était pas différente entre les deux groupes (p = 0,12).

Les causes des échecs thérapeutiques sont détaillées

dans le tableau 3. La fréquence des infections dues à des germes initialement résistants aux traitements à l'étude a été similaire dans les deux groupes; le traitement a été rapidement modifié chez tous ces patients

Tableau 2. Germes isolés chez les patients ayant une PAVM.

| Germes | Nb. (%) de patients chez lesquels le germe a été isolé | | |
|---|--|-----------------------------|---------------------|
| | Tous les patients ayant une PAVM (n = 190) | Analyse <i>per protocol</i> | |
| | | Groupe TAZ (n = 79) | Groupe CAZ (n = 91) |
| Gram négatif | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 42 (22) | 20 (25) | 22 (24) |
| <i>Pseudomonas</i> sp. | 2 (1) | 0 | 1 (1) |
| <i>Acinetobacter</i> sp. | 17 (9) | 9 (11) | 8 (9) |
| <i>Proteus, Providencia, Citrobacter</i> sp. | 18 (9,5) | 7 (9) | 9 (10) |
| <i>Haemophilus, Branhamella, Enterobacter, Serratia</i> sp. | 14 (7,5) | 5 (6) | 8 (9) |
| <i>Klebsiella</i> sp. | 8 (4)* | 3 (4) | 5 (5,5) |
| <i>Escherichia coli</i> | 11 (6) | 2 (2,5) | 9 (10) |
| <i>Neisseria</i> sp. | 3 (1,5) | 1 (1) | 2 (2) |
| Gram positif | | | |
| <i>S. aureus</i> | 29 (15) | 13 (16,5) | 7 (8) |
| SARM | 7 (3,7) | 2 (2,5) | 0 |
| <i>Staphylococcus</i> sp. | 7 (4) | 3 (4) | 3 (3) |
| Pneumocoque | 6 (3) | 1 (1) | 4 (4) |
| <i>Streptococcus</i> sp. | 14 (7,5) | 6 (7,5) | 5 (5,5) |

NOTE. Tous les germes isolés à partir des prélèvements protégés lors des épisodes de PAVM sont listés; 36% des épisodes étaient polymicrobiens. CAZ = ceftazidime et amikacine. SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. TAZ = pipéracilline/tazobactam et amikacine.

* Un isolat était résistant à la ceftazidime

lors de l'obtention des résultats de sensibilité *in vitro*. Parmi les patients restant dans l'étude, les taux d'échecs cliniques et microbiologiques ont été, respectivement dans les groupes TAZ et CAZ, de 12/46 vs 27/58 ($p = 0,023$). Ce taux d'échec plus élevé, relevé chez les patients du groupe CAZ, était essentiellement dû à une fréquence deux fois plus élevée de surinfection respiratoire basse (21% vs 9%) et à la persistance ou rechute de l'infection associées aux germes initialement responsables (21% vs 9%).

En analyse univariée, les facteurs associés à un risque d'échec du traitement dans la population *per protocol* étaient une pathologie sous-jacente fatale ou rapidement fatale ($p = 0,02$) et la résistance *in vitro* des germes responsables au traitement administré ($p = 0,02$); le groupe de traitement n'était pas significatif ($p = 0,12$). Les variables non associées à l'évolution sous traitement étaient la valeur du score IGS II lors de l'inclusion, la valeur de la créatininémie, l'âge, le moment de survenue de la pneumonie, l'administration préalable d'antibiotiques, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ou

l'implication de *P. aeruginosa*. La survenue de surinfection n'était pas significativement associée à la durée du traitement.

Après correction pour les interactions entre les variables et les facteurs confondants, les variables retenues dans le modèle multivarié (pour une valeur de $p \leq 0,10$) comme étant prédictives d'un échec clinique étaient la gravité de la pathologie sous-jacente (OR : 2,83; IC 95% : 1,1 - 7,25; $p = 0,03$), la résistance *in vitro* au traitement reçu (OR : 2,16; IC 95% : 1,18 - 3,97; $p = 0,01$), un délai de survenue de la pneumonie plus court (OR : 0,96 par jour; IC 95% : 0,92 - 1,0; $p = 0,10$) et un traitement par ceftazidime (OR : 1,99; IC 95% : 0,88 - 4,54; $p = 0,10$). Nous avons complété l'étude des causes d'échec sous traitement en restreignant l'analyse aux patients évaluable ayant des PAVM confirmées dues à des germes sensibles *in vitro* à la bêta-lactamine administrée et dont les traitements n'avaient pas été modifiés en raison d'une résistance initiale; les patients co-infectés par un staphylocoque résistant à la méticilline ($n = 4$) ayant également été exclus. Dans ce sous-groupe de 99 patients, les facteurs associés à une évolution défavorable sous traitement étaient de nouveau la gravité de la pathologie sous-jacente (OR : 2,68; IC 95% : 1,04 - 6,88; $p = 0,041$) et une durée de ventilation mécanique avant la survenue de la PAVM plus courte (OR : 0,95; IC 95% : 0,89 - 1,0; $p = 0,051$); la tendance vers un risque d'échec thérapeutique plus élevé sous traitement par ceftazidime était confirmée dans ce sous-groupe (OR : 2,33; IC 95% : 0,99 - 5,48; $p = 0,052$).

Mortalité. Dans la population *per protocol* ($n = 115$), le taux de mortalité 6 à 8 jours après la fin du traitement a été de 14% dans les deux groupes, avec respectivement 4 et 8 décès attribuables à l'infection chez les patients recevant TAZ et ceux recevant CAZ; 28 jours après la randomisation, le taux de mortalité a été de 16% (groupe TAZ) et de 20% (groupe CAZ), avec une probabilité de survie à 28 jours similaire ($p = 0,55$) dans les deux groupes (figure 1).

Tolérance

Les 197 patients évaluable pour la tolérance ont reçu au moins 2 jours de traitement; 35% n'ont été traités que pendant 2 à 7 jours alors que 28% ont reçu le traitement pendant plus de 15 jours. Des événements indésirables ont été rapportés chez 37 des 97 patients TAZ (49 événements) et chez 38 des 99 patients CAZ (46 événements); les événements indésirables ont été jugés comme étant sévères chez 24 patients TAZ et chez 17 patients CAZ. La fréquence et la répartition par site de tous les événements indésirables rapportés ont été similaires dans les deux groupes. Neuf patients TAZ et 10 patients CAZ ont présenté des événements

Tableau 3. Evolution 6 à 8 jours après le traitement (analyse *per protocol*) et causes des échecs cliniques et microbiologiques selon le Comité d'Evaluation Clinique

| Variable | Patients TAZ (n = 51) | Patients CAZ (n = 64) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Evolution clinique, nb. (%) de patients | | |
| Guérison | 26 (51) | 23 (36) |
| Echec | 25 (49) | 40 (62,5) |
| Indéterminée | 0 | 1 |
| Décès (total, quelle que soit l'évolution) | 7 | 10 |
| Echec clinique, nb. (%) de patients | 8 (16) | 7 (11) |
| Décès | 5 | 3 |
| Principal évènement clinique responsable de l'échec | | |
| Persistance/aggravation | 6 | 4 |
| Introduction d'antibiotiques | 2 | 1 |
| Evènement indésirable et sortie de l'étude | 0 | 2 |
| Echec clinique et bactériologique, nb. (%) de patients | 17 (33) | 33 (51) |
| Décès | 2 | 7 |
| Principal évènement microbiologique responsable de l'échec | | |
| Résistance initiale† | 5 | 6 |
| Persistance* | 4 | 8 |
| Rechute # | 0 | 4 |
| Surinfection pulmonaire basse § | 4 | 12 |
| Surinfection, autre site | 4 | 3 |

NOTE CAZ = ceftazidime et amikacine, TAZ = piperacilline/tazobactam et amikacine.

† *Acinetobacter sp.* était impliqué dans 8 cas sur 11 et *Pseudomonas sp.* dans 3 cas; 1 cas était associé à une surinfection respiratoire basse.

* *Pseudomonas sp.* était impliqué dans 9 cas sur 12 (5 patients CAZ et 4 patients TAZ) et 2 cas était dus à un cocci à Gram positif; 5 cas (4 patients CAZ et 1 patient TAZ) étaient associés à une surinfection respiratoire basse.

Deux infections à *pseudomonas* (1 associée avec une surinfection à enterobacter), 1 infection due seulement à un cocci à Gram positif et 1 infection à *Enterobacter*.

§ Due à SARM (7 cas, tous dans le groupe CAZ), *Enterobacter* (3), *Acinetobacter* (2), *Xanthomonas maltophilia* (1), *Pseudomonas cepacia* (1), *S. aureus* (1) et *Aspergillus sp.* (1).

indésirables jugés comme étant certainement, probablement ou probablement imputables au traitement à l'essai (18% vs 22%; $p = 0,68$), parmi lesquels (respectivement chez les patients TAZ et CAZ) hyperéosinophilie (1 et 0), leucopénie (1 et 0), réactions cutanées (0 et 3), altération de la fonction rénale (3 et 2), troubles digestifs (1 et 0) et anomalies biologiques hépatiques (4 et 4); le traitement a été interrompu en raison de la survenue d'un évènement indésirable non fatal chez, respectivement, 3 et 4 patients. Le taux de mortalité globale des patients évaluables, 30 jours

après la fin du traitement, a été de 18,4% (18/98) dans le groupe TAZ et de 22,2% (22/99) dans le groupe CAZ ($p = 0,55$).

Discussion

Les PAVM continuent de poser de difficiles problèmes diagnostiques et thérapeutiques, le pronostic des patients atteints restant sombre malgré une meilleure connaissance générale des problèmes posés par ces infections et la mise à disposition de plusieurs nouveaux antibiotiques (28). Dans cette étude, nous avons choisi de nous affranchir des problèmes liés aux critères diagnostiques en utilisant des cultures quantitatives de prélèvements protégés pour diagnostiquer les PAVM. Nous avons ainsi sélectionné une population ayant de façon quasi-certaine une infection pulmonaire acquise sous ventilation mécanique (10,19). Dans cette population bien définie, nous avons montré que l'efficacité d'un traitement par TAZ et amikacine était au moins équivalente à celle de l'association CAZ et amikacine. Il faut noter par ailleurs que les deux schémas thérapeutiques ont été efficaces chez $\leq 50\%$ des patients ayant une PAVM confirmée, selon l'évaluation faite par les membres du CEC, en «aveugle» des traitements administrés.

Plusieurs facteurs, en rapport avec le schéma et l'analyse de cette étude, peuvent expliquer cette évolution apparemment non satisfaisante par rapport aux résultats d'autres études conduites dans cette pathologie. Tout d'abord, les essais cliniques concernant l'antibiothérapie des infections respiratoires basses ont souvent mélangé des patients ayant une infection communautaire et des patients ayant une infection nosocomiale. Même dans les essais limités aux patients ayant une infection nosocomiale, les patients atteints de pneumonies acquises sous ventilation mécanique, tels les nôtres, sont habituellement mélangés avec des patients dont l'infection n'est pas survenue en cours de ventilation et/ou avec des patients n'ayant pas été soumis à la ventilation mécanique (28,29). Finalement, il est courant d'inclure dans de tels essais des patients ayant des infections respiratoires basses mal définies et d'associer des patients atteints de trachéo-bronchites (habituellement associées à une meilleure évolution) à des patients atteints de pneumonies.

La plupart des études antérieures conduites dans les pneumonies nosocomiales se sont basées sur l'aspiration trachéale pour diagnostiquer les pneumonies chez les patients sous ventilation mécanique. Bien que probablement très sensible, cette technique manque de spécificité (19,30) et de nombreux patients inclus dans de telles études pouvaient être atteints de trachéo-bronchites plus que d'infections pulmonaires *per se* (18); souvent aucun germe n'est isolé (31) et l'évalua-

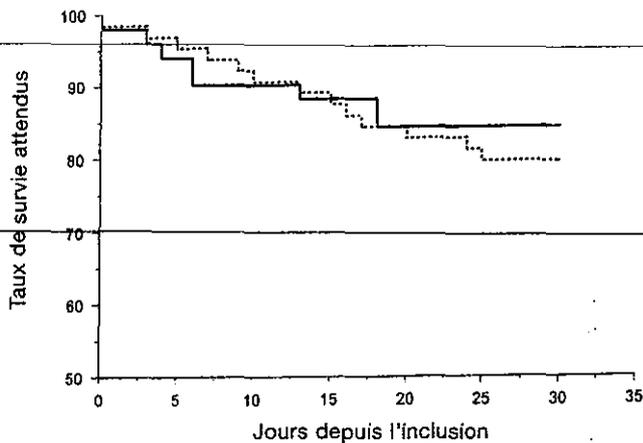


Figure 1. Probabilité de survie pendant la période de 28 jours suivant la randomisation chez les patients traités (population *per protocol*) pour une pneumonie confirmée acquise sous ventilation mécanique, soit par pipéracilline/tazobactam et amikacine ($n = 51$, ligne pleine), soit par ceftazidime et amikacine ($n = 64$, pointillés). Il n'y a pas eu de différence dans les taux de survie attendus ($p = 0,55$, test du log-rank).

tion de l'évolution est difficile. Dans cette étude, nous avons utilisé des cultures quantitatives de prélèvements protégés pour diagnostiquer les PAVM, excluant ainsi probablement les patients ne présentant qu'une trachéo-bronchite. Dans ces conditions, plus d'un tiers des patients éligibles et randomisés en raison d'une forte suspicion clinique de pneumonie, reposant sur les critères cliniques habituels, ont été secondairement exclus devant l'absence de confirmation microbiologique de la PAVM.

Malgré l'exclusion *a priori* des patients ayant une pathologie aiguë ou sous-jacente très grave, nos critères d'inclusion ont sélectionné la population présentant le plus haut risque d'échec thérapeutique et d'évolution défavorable (12), et nous pensons que nos résultats reflètent de près l'évolution sous traitement des patients gravement atteints ayant une PAVM. Cette approche a l'inconvénient de ne pouvoir autoriser une évaluation en intention de traiter, l'antibiothérapie ayant été modifiée ou interrompue chez la plupart des patients sans PAVM confirmée bactériologiquement et ceux-ci retirés de l'étude.

Les critères d'évaluation de l'évolution sous traitement étaient également rigoureux. Ils reposaient sur les recommandations proposées récemment par la société de pathologie infectieuse américaine (IDSA) (32). Par exemple, tous les cas dans lesquels de nouveaux antibiotiques ont été introduits ont été évalués en échec thérapeutique, quelle que soit la raison justifiant cette nouvelle administration. De même, nous n'avons pas exclu de l'analyse principale de l'efficacité les patients infectés par des germes résistants initialement au traitement alloué par la randomisation et qui, pour cette

raison, ont reçu un autre traitement; bien que cette étude n'ait pas été analysée en intention de traiter, de tels patients ont été classés en échec thérapeutique dans la mesure où cet essai cherchait à étudier l'évolution globale sous traitement des patients ayant une pneumonie confirmée due à des germes supposés sensibles au schéma thérapeutique testé.

Dans cet essai randomisé, l'association TAZ - amikacine s'est avérée être au moins aussi efficace que l'association CAZ - amikacine, le premier schéma thérapeutique tendant en fait à être supérieur avec un taux global de guérison de 48% (vs 33%) et un risque relatif d'échec deux fois moindre en analyse multivariée. Comme cela était attendu, les échecs thérapeutiques ont été associés à divers facteurs, dont une sensibilité diminuée des germes vis-à-vis du traitement reçu. La tendance vers une efficacité clinique supérieure de TAZ plus amikacine a été renforcée lorsque l'analyse multivariée a été restreinte aux patients ayant une infection due uniquement à des germes initialement sensibles à la bêta-lactamine administrée et n'ayant pas de co-infection par un staphylocoque résistant à la méticilline. Cependant, le nombre relativement faible de patients retenus dans cette analyse ne permet pas de tirer des conclusions fermes sur ce point, et ce résultat devrait être confirmé par une étude plus grande de schéma approprié.

Dans le groupe de patients traités par CAZ, les échecs thérapeutiques sont apparus être essentiellement associés à une incidence plus élevée de persistance des germes initiaux ou de ré-infection et de surinfection (tableau 3). La plupart des échecs rapportés chez les patients recevant de la ceftazidime étaient associés à une infection polymicrobienne et *P. aeruginosa* était impliqué dans 45% des infections ayant mal répondu à CAZ. Cependant, après correction des facteurs confondants tels que la gravité de la pathologie sous-jacente et de la pathologie aiguë, la nature polymicrobienne de l'infection ou l'implication de *P. aeruginosa* (28,33) n'étaient pas associées à l'échec du traitement en analyse multivariée des facteurs de risque. Il faut remarquer qu'une évolution similaire des infections à *P. aeruginosa* a été relevée dans les deux groupes de traitement, avec des taux de succès de 40 et 39%, respectivement chez les patients TAZ et CAZ; ceci suggère que l'efficacité des deux associations, dans les infections à *P. aeruginosa*, a été acceptable et comparable.

Il est possible que la posologie relativement faible utilisée pour la ceftazidime puisse être responsable du taux élevé d'échecs microbiologiques. Quelques experts conseillent de traiter les patients adultes, ayant des infections sévères ou dues à des germes difficiles à traiter, par une posologie de ceftazidime plus élevée

(6 g/j) que celle utilisée dans cette étude (4 g/j), afin de maintenir les concentrations bien au-dessus des CMI des germes visés; de même, il a été suggéré que l'administration de la ceftazidime en perfusion continue améliorerait l'efficacité et prévenait l'émergence de résistance sous traitement (34). Malgré ces bases théoriques, l'intérêt de posologies élevées de ceftazidime pour améliorer les taux de succès chez les patients non neutropéniques reste discuté. Nous avons utilisé, chez les patients ayant une fonction rénale normale, une posologie «intermédiaire» de 1 g toutes les 6 heures, posologie devant permettre, pour les germes sensibles, une couverture suffisante pour les 24 heures; par ailleurs, l'efficacité potentielle des posologies plus élevées s'applique probablement plus à la monothérapie qu'à l'association bêta-lactamine/ aminoglycoside (31).

Des résultats thérapeutiques similaires ont été rapportés (avec un taux global de réponse clinique de 86%) lors d'un essai randomisé conduit dans le traitement des infections respiratoires basses sévères survenant chez des patients hospitalisés en unité de soins intensifs (dont 82% étaient sous ventilation mécanique) ayant comparé une posologie de 3 g/j de ceftazidime à une posologie de 6 g/j (35). Enfin, lors d'un essai récent ayant comparé TAZ et CAZ (2 g toutes les 8 heures) en association avec de la tobramycine ou de l'amikacine dans le traitement des infections respiratoires basses acquises à l'hôpital, Joshi *et al.* (29) ont obtenu des résultats similaires aux nôtres : l'évolution clinique a été meilleure chez les patients recevant la première association (74% vs 50%; $p = 0,01$) malgré l'administration d'une posologie élevée de ceftazidime.

Nos résultats montrent que les deux traitements peuvent être une thérapeutique empirique appropriée chez les patients suspects d'avoir une PAVM probablement non due à un SARM. Nous ne suggérons pas l'utilisation et la poursuite d'un tel traitement chez tous les patients étant donné qu'une antibiothérapie excessivement prolongée, faisant appel à des molécules ayant des spectres aussi larges, peut favoriser l'émergence de la résistance et augmenter le taux de surinfection. L'antibiothérapie doit être secondairement adaptée aux germes identifiés et à leurs sensibilités aux antibiotiques. Chez les patients ayant une pneumonie s'avérant être due à des germes sensibles à des antibiotiques à spectre plus étroit (essentiellement les patients ayant une pneumonie de survenue précoce) comme cela était le cas d'environ un quart des patients inclus dans cette étude, le traitement empirique initial doit être remplacé par de telles molécules à spectre plus étroit.

Notre étude souligne également le fait que le traitement des PAVM s'accompagne d'un risque élevé d'échec, lorsque celle-ci est définie par des critères stricts, échecs thérapeutiques le plus souvent dus à une

surinfection ou à une ré-infection, même lorsque les antibiotiques sont utilisés en association. Il faut insister sur le fait que l'approche diagnostique utilisée dans cette étude a conduit à l'exclusion secondaire d'un peu plus d'un tiers des patients randomisés, taux supérieur aux 20% prévus. Dans ces conditions, le nombre d'inclusions prévu a été secondairement accru de 30% mais le nombre de malades correspondant n'a pas pu être atteint dans les limites de temps prévues par le schéma de l'étude.

Nos résultats soulignent les difficultés de l'évaluation clinique des patients de réanimation suspects d'avoir ou ayant une pneumonie confirmée, ainsi que les problèmes rencontrés lors de la conduite d'essais cliniques dans cette population quand des critères diagnostiques stricts sont utilisés. Le taux d'exclusion élevé affaiblit les conclusions de cette étude car la puissance statistique attendue n'a pas été atteinte; celle-ci n'avait en fait que 50% de chance de mettre en évidence une absence d'équivalence entre les deux traitements dans le sous-groupe de patients ayant une PAVM confirmée. Malgré ces restrictions, il est remarquable que la différence des taux d'efficacité entre les deux groupes de traitement ait juste atteint le seuil des 15%.

Investigateurs ayant participé au groupe d'étude des PAVM

C. Martin, L. Thomachot, J. Albanèse, O. Nourrit (Hôpital Nord, Marseille); B. Cathala, J. F. Quédrux, J. C. Lefèvre (CHU Purpan, Toulouse); P. Emy, O. Tueux, C. Bébear (Hôpital Pellegrin-Tripode, Bordeaux); D. Mathieu, M. Roussel (Hôpital Calmette, CHU Lille); D. Grimaud, C. Samat, P. Jambou, T. Fosse (Hôpital Saint-Roch, Nice); C. Arich, C. Gervais, C. Bengler, M. Ramuz (CHU Nîmes); D. Guelon, M. Chanal (CHU Montpied, Clermont-Ferrand); L. Holzappel, A. Couprie (CH de Bourg-en-Bresse); J. M. Sainty, F. Molenat, P. De Micco (Hôpital Salvator, Marseille); S. Aubas, H. Jean-Pierre (Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier); H. Gastinne, F. Denis (CHRU Limoges); F. Gouin, P. De Micco (Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille); A. M. Korinek, I. Cambreau (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris); F. Thaler, P. Cahen (CMC Foch, Suresnes); J. Leroy, C. Girault, F. Tamion, J. F. Lémeland (Hôpital Charles Nicolle, Rouen); D. Perrotin, B. Cattier (Hôpital Bretonneau, Tours); C. Guerin, P. Beynel, M. Chomarat (CH Lyon-Sud, Pierre-Bénite); J. Y. Fagon, A. Novara, A. Buu-Hoi (Hôpital Broussais, Paris); J. L. Teboul, Y. Costa (CHU Bicêtre, Paris); J. L. Pourriat, M. Baud, J. C. Torlotin (Hôpital Jean Verdier, Bondy); M. Kaidomar, M. Mora (CHIC Fréjus); E. Valente, A. Tenaillon, M. Gauthier (Hôpital Louise Michel, Evry); M. Boutelant, M. Guignier, P. Le Noc (CHU La Tronche, Grenoble); G. Trouillet, F. Testart, M. Thibault (Hôpital René Dubos, Pontoise); J. M. Coulaud, A. Mangeol (CHI Montfermeil); C. Camus, J. L. Avril (Hôpital Pontchaillou, Rennes); L.H. Pham, R. Manégliia, F. Gaudy, and A. Buré-Rossier (Hôpital Rothschild, Paris).

Références

1. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
2. George DL. Epidemiology of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:163-9.
3. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996;275:866-9.
4. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:588-627.
5. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
6. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* 1993;270:1965-70.
7. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;100:439-44.
8. Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230-5.
9. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillon E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995;108:1655-62.
10. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996;23:538-42.
11. Scheld WM, Mandell GL. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. *Rev Infect Dis* 1991;13:743-51.
12. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25.
13. Sanders WEJ, Sanders CC. Piperacillin-tazobactam: a critical review of the evolving clinical literature. *Clin Infect Dis* 1996;22:107-23.
14. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994;106:221-35.
15. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981;80:254-8.
16. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:743-8.
17. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:635-9.
18. Wunderink RG, Mayhall CG, Gibert C. Methodology for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: epidemiology and therapeutic intervention. *Chest* 1992;102:580S-8S.
19. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1995;21:S226-37.
20. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score based on a European-North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985;202:685-93.
22. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962;110:847-55.
23. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:231-40.
24. Chastre J, Viau F, Brun P, et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:924-9.
25. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1055-61.
26. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 1996. *Path Biol* 1996;44:I-VIII.
27. Dunnett CW, Gent M. Significance testing to establish equivalence between treatments, with special reference to data in the form of 2 x 2 tables. *Biometrics* 1977;33:593-602.
28. Fink MP, Saydman DR, Niederman MS, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-57.
29. Joshi M, Solomkin JS, Bernstein JM, the Piperacillin/Tazobactam Pneumonia Study Group. Open, randomized multicenter comparison of piperacillin/tazobactam vs ceftazidime, both plus tobramycin, in hospital-acquired lower respiratory tract infections [abstract no 856]. In: Abstracts of the 6th International Congress for Infectious Diseases. Boston: International Society for Infectious Diseases, 1994:274.
30. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory tract infection with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-6.
31. Mangi RJ, Ryan J, Berenson C, et al. Cefoperazone versus ceftazidime monotherapy of nosocomial pneumonia. *Am J Med* 1988;85:44-8.
32. Chow AW, Hall CB, Klein O, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1992;15:S62-88.
33. Rello J, Jubert P, Vallés J, Artigas A, Rué M, Niederman MS. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1996;23:973-8.
34. Mouton JW, Den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:931-6.
35. Cade JF, Presneill J, Sinickas V, Hellyar A. The optimal dosage of ceftazidime for severe lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:611-22.

EXAMEN SESSION 2 - MARS 2009

DCEM 4

MODULE M

Professeur J.-F. NICOLAS

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE CSCT

CAS N° 1

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Un étudiant en médecine porteur d'une dermatite atopique modérée vient consulter pour des problèmes allergiques apparus depuis qu'il est en stage d'orthopédie.

Les symptômes débutent le matin peu après son entrée au bloc opératoire et associent:

- 1) un prurit fugace du visage avec **lésions urticariennes** discrètes;
- 2) une **conjonctivite** bilatérale;
- 3) une **dyspnée paroxystique** avec sifflements à l'expiration.

L'étudiant quitte le bloc et tout rentre dans l'ordre en quelques heures. Les symptômes sont de plus en plus gênants et l'étudiant a présenté hier une urticaire des poignets l'ayant obligé à rapidement retirer ses gants. Le patient vous est adressé pour prise en charge allergologique. L'examen clinique est normal quand vous voyez l'étudiant, mais il n'a pas travaillé ce matin.

Questions :

- 1. Quelle diagnostic évoquez-vous ? Quel est l'allergène en cause ?**
- 2. Quels examens vous permettront de confirmer le diagnostic et de définir l'allergène ?**
- 3. Quel diagnostic portez-vous sur le plan respiratoire ?**
- 4 Quel (s) traitement (s) proposez-vous ?**
- 5. Ce type d'allergie peut être très grave. Dans quelles circonstances ?**
- 6. Quels autres allergènes peuvent déclencher des symptômes chez ce patient ? Quelles manifestations cliniques seront alors associées ?**

EXAMEN SESSION 2 - MARS 2009

DCEM 4

MODULE M

Docteur J. MASSARDIER

DUREE 1 H

NOTEE SUR 20

EPREUVE DE CSCT

CAS N° 2

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISEE

Mme R..., 28 ans, sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers ni allergies connues, vous est envoyée par vos confrères urgentistes, car un scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé réalisé dans le cadre d'une douleur abdomino-pelvienne fébrile vient de révéler que Mme R... est enceinte.

Une échographie réalisée par vos soins estime l'âge gestationnel à 12 semaines d'aménorrhée et 6 jours. Il s'agit d'une grossesse mono embryonnaire intra-utérine, sans anomalie morphologique visible. La mesure de la clarté de nuque est conforme.

Mme R... souhaite conserver cette grossesse.

Le radiologue estime la « dose gonade » à 55 milli sievert

- 1- Expliquer ce que signifie la « dose gonade ».**
- 2- Que dites vous à Mme R... quant au risque de cet examen à cette période pour sa grossesse ?**
- 3- Quels sont les examens que vous allez prescrire à Mme R... pour la déclaration de grossesse ?**

Le diagnostic retenu pour ces douleurs est une pyélonéphrite aiguë droite, devant une hyperthermie à 38°8, une bandelette urinaire retrouvant des leucocytes et des nitrites et un examen clinique compatible. Il n'y a pas de dilatation rénale ni de lithiase visibles sur le scanner.

- 4- Que proposez-vous comme prise en charge générale (hors antibiothérapie) chez cette patiente devant ce diagnostic de pyélonéphrite aigue gravidique ?**
- 5- Que proposez-vous comme antibiothérapie probabiliste initiale chez cette patiente ?**

L'examen cyto bactériologique des urines vous parvient 72 heures plus tard. Un E. coli à 10^7 /ml est retrouvé. L'antibiogramme vous est fourni. Mme R... est apyrétique depuis 48 heures, et les douleurs se sont très nettement améliorées.

| | | | |
|----------------------------------|---|-------------------|---|
| Amoxicilline : | R | Ac. Nalixidique : | S |
| Amoxicilline + ac clavulanique : | R | Norfloxacine : | S |
| Céfotaxime : | S | Pefloxacine : | S |
| Ceftriaxone : | S | Erythromycine : | S |
| Céfixime : | S | Doxycycline : | R |
| Nitrofurantoïne : | S | Amikacine : | S |
| Cotrimoxazole : | S | | |

- 6- Quels sont les antibiotiques testés ici qui sont contre indiqués chez une femme enceinte ? Rappelez leurs effets indésirables materno-fœtaux en cours de grossesse.**
- 7- Mme R souhaite rentrer à domicile avec un traitement par voie orale. Vous accepter cette possibilité. Rédiger vos ordonnances de sortie.**
- 8- Compte tenu de l'injection d'iode lors du scanner, que recommanderez-vous comme examen biologique sanguin au moment de la naissance de l'enfant de Mme R... ?**

Mme R, 28 ans, sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers ni allergies connues, vous ait envoyé par vos confrères urgentistes, car un scanner abdominopelvien avec injection de produit de contraste iodé réalisé dans le cadre d'une douleur abdomino pelvienne fébrile vient de révéler que Mme R est enceinte.

Une échographie réalisée par vos soins estime l'âge gestationnel à 12 Semaine d'aménorrhée et 6 jours. Il s'agit d'une grossesse mono embryonnaire intra utérine, sans anomalie morphologique visible. La mesure de la clarté de nuque est conforme.

Mme R souhaite conserver cette grossesse.

Le radiologue estime la « dose gonade » à 55 millisievert

- 1- Expliquer ce que signifie la « dose gonade ».
- 2- Que dites vous à Mme R quant au risque de cet examen à cette période pour sa grossesse ?
- 3- Quels sont les examens que vous allez prescrire à Mme R pour la déclaration de grossesse ?

Le diagnostic retenu pour ces douleurs est une pyélonéphrite aigue droite, devant une hyperthermie à 38°8, une bandelette urinaire retrouvant des leucocytes et des nitrites et un examen clinique compatible. Il n'y a pas de dilatation rénale ni de lithiase visibles sur le scanner.

- 4- Que proposez-vous comme prise en charge générale (hors antibiothérapie) chez cette patiente devant ce diagnostic de pyélonéphrite aigue gravidique ?
- 5- Que proposez-vous comme antibiothérapie probabiliste initiale chez cette patiente ?

L'examen cytbactériologique des urines vous parvient 72 heures plus tard. Un E. coli à 10^7 /ml est retrouvé. L'antibiogramme vous est fourni. Mme R est apyrétique depuis 48 heures, et les douleurs sont très nettement améliorées.

| | |
|----------------------------------|------------------|
| Amoxicilline : R | Ac nalixidique S |
| Amoxicilline + ac clavulanique R | Norfloxacine S |
| Céfotaxime S | Pefloxacine S |
| Ceftriaxone S | Erythromycine S |
| Céfixime S | Doxycycline R |
| NitrofurantoïneS | Amikacine S |
| Cotrimoxazole S | |

- 6- Quels sont les antibiotiques testés ici qui sont contre indiqués chez une femme enceinte ? Rappelez leurs effets indésirables materno-fœtaux en cours de grossesse.
- 7- Mme R souhaite rentrer à domicile avec un traitement par voie orale. Vous accepter cette possibilité. Rédiger vos ordonnances de sortie.
- 8- Compte tenu de l'injection d'iode lors du scanner, que recommanderez-vous comme examen biologique sanguin au moment de la naissance de l'enfant de Mme R ?

Réponses

1- Expliquer ce que signifie la « dose gonade ». /1

Estimation de la dose de rayonnement (ici X) reçue par le fœtus, extrapolée sur la dose estimée reçue par les ovaires.

2- Que dites vous à Mme R quant au risque de cet examen à cette période pour sa grossesse ? /1

Dose gonade inférieure aux doses potentiellement tératogènes (100msV)

Terme de grossesse au-delà de la zone d'embryogénèse.

Donc pas de risque théorique pour la grossesse

3- Quels sont les examens que vous allez prescrire à Mme R pour la déclaration de grossesse ? /3,5

- Obligatoires :
 - Groupage sanguin et recherche d'anticorps irréguliers
 - Sérologie Toxoplasmose
 - Sérologie Rubéole
 - Sérologie Syphilis
 - Albuminurie et glycosurie
- Obligatoirement proposé : Sérologie VIH
- Conseillés :
 - Numération sanguine et plaquettaire
 - Ferritine
 - Sérologie Hépatite C
 - Ag Hbs possible dès la déclaration ou au 6^{ème} mois

4- Que proposez-vous comme prise en charge générale (hors antibiothérapie) chez cette patiente devant ce diagnostic de pyélonéphrite aigue gravidique. /2

Hospitalisation en service d'obstétrique, ou de médecine.

Repos au lit non strict.

Bilan infectieux : hémocultures, ECBU

Hydratation per os large, ou intraveineuse suivant la tolérance digestive

Antalgiques antipyrétiques type paracétamol associé à du phloroglucinol, intraveineux initialement

5- Que proposez-vous comme antibiothérapie probabiliste initiale chez cette patiente ? /4,25

Céphalosporine de 3^{ème} génération type ceftriaxone ou céfotaxime

Parentérale

Association éventuelle à un aminoside en fonction de l'évolution ou de l'apparition de critères de gravité.

6- Quels sont les antibiotiques testés ici qui sont contre indiqués chez une femme enceinte ? /2

| | Risque foetal | Risque maternel |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| Cotrimoxazole | Malformation neuro-cérébrale | Lyell ↗ ? |
| Norflo et Péfloxacine : FQ | Soudure prématurée des cartilages de croissance. | Risque allergique augmenté |
| Doxycycline (Tétracyclines) | Anomalies bourgeons dentaires, retentissement osseux | Hépatotoxicité ↗ |
| Amikacine | Toxicité cochléaire, pharmacocinétique dépendante | idem |
| Nitrofurantoïne | Hémolyse au 3 ^e T si déficit en G6PD | |

7- Mme R souhaite rentrer à domicile. Vous acceptez cette possibilité. Rédiger vos ordonnances de sortie. /4,5

Sur chaque ordonnance : Nom de la patiente + Date + Identification du prescripteur

Cefixime : Un comprimé matin et soir (pour permettre au moins 14 jours de traitement en tout)

Paracétamol 1g : Un comprimé trois à quatre fois par jours en fonction des douleurs

Phloroglucinol : 2 comprimés 3 à 4 fois par jours en fonction des douleurs

Contrôle ECBU 48 heures après la fin du traitement par céfixime

8- Compte tenu de l'injection d'iode lors du scanner que recommanderez-vous comme examen biologique sanguin au moment de la naissance de l'enfant de Mme R ? /1

Vérification de la fonction thyroïdienne néonatale par TSH, T3 et T4 prélevés au sang du cordon.

+ 0.75 point de présentation et de compréhension globale du dossier

EXAMEN SESSION 2 - MARS 2009

DCEM 4

MODULE M

Professeur D. VITAL DURAND

DUREE 1 H

NOTE SUR 20

EPREUVE DE CSCT

CAS N° 3

LA CALCULATRICE N'EST PAS AUTORISÉE

Mr D... arrive aux Urgences pour une hémorragie digestive haute survenue brutalement à son domicile.

Cet homme de 58 ans, comptable dans une petite entreprise, est affecté d'une myocardiopathie en fibrillation auriculaire, traitée par Renitec® (20 mg/24h) et Préviscan® (1 cp/24h), avec un INR à 2.56 il y a 8 jours. Il n'a pas d'autre ATCD notable. Son poids habituel est de 82 kg. Sa TA la semaine dernière était de 145/85 mm Hg.

Depuis 72 heures il présente un état grippal avec fièvre et courbatures pour lequel son épouse lui a donné à 3 ou 4 reprises deux comprimés d'Advil 200 ® (ibuprofène). Ce matin il était nauséux et lors d'un effort de vomissements, il a rejeté son petit déjeuner avec du sang rouge.

A l'arrivée son état est stable et une endoscopie effectuée rapidement révèle une ulcération gastrique surmontée d'un petit caillot.

Question n° 1 :

Quels mécanismes physiopathologiques ont pu contribuer à cette hémorragie ?

Question N° 2 :

L'état du patient est parfaitement stable.

L'hémoglobine est à 134 G/L et la créatinine à 89 µmol/L.

Quelle prise en charge proposez-vous ? En précisant votre thérapeutique et votre surveillance à court et moyen terme.

Question n° 3 :

Le patient souhaiterait ne plus prendre d'AVK. Le cardiologue lui propose d'être inclus dans un essai clinique comparant une nouvelle molécule antiarythmique à un traitement « classique » de cordarone. L'objectif est le taux de réduction en rythme sinusal à trois mois. Il vient vous voir car il aimerait être sûr de recevoir la nouvelle molécule et non pas l'ancienne. Que lui répondez-vous ?

Question n° 4 :

L'essai clinique dans lequel il a été incorporé a inclus 65 patients, 30 dans le groupe (A) « nouvelle molécule » et 35 dans le groupe (B) « cordarone ». Il montre au bout de trois mois 14/30 (47%) réductions rythmiques dans le groupe (A) et 11/35 (31%) dans le groupe (B). P=0,22. Quels sont vos commentaires et conclusions sur les données de cet essai.

Question n° 5 :

La nouvelle molécule reçoit finalement une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des troubles du rythme mais elle est soumise à prescription restreinte : « médicament réservé à l'usage hospitalier ». Qu'est-ce-que cela signifie en pratique pour le patient ?

Question n° 6 :

Six mois plus tard le malade présente une première crise de goutte nocturne avec une uricémie à 587 $\mu\text{mol/L}$. Vous le voyez le matin à son domicile. Quelles indications thérapeutiques lui donnez-vous et quelle surveillance prévoyez-vous ?

Question n° 7 :

Six mois plus tard, ses douleurs restent mal calmées et vous souhaitez utiliser des anti-inflammatoires. L'épouse du malade vous interroge sur les « nouveaux anti-inflammatoires » plus sélectifs qui ne sont pas dangereux pour l'estomac. Que lui répondez vous et quelle prescription faites vous ?